Ministério da Saúde
Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares e Federativos

OFÍCIO Nº 65/2025/ASPAR/MS

Brasília, 15 de janeiro de 2025.

A Sua Excelência o Senhor

Senador ROGÉRIO CARVALHO

Primeiro-Secretário da Mesa Diretora do Senado Federal

Referência: Requerimento de Informação nº 215/2024

Assunto: Informações sobre o atual surto de Dengue que está se alastrando no Brasil.

Senhor Primeiro-Secretário,

1. Cumprimentando-o cordialmente, em atenção ao Ofício nº 1484/2024, proveniente da Primeira Secretaria do Senado Federal, referente ao **Requerimento de Informação nº 215/2024,** de autoria do **Senador Alessandro Vieira - MDB/SE**, por meio do qual são requisitadas informações *sobre o atual surto de Dengue que está se alastrando no Brasil*, sirvo-me do presente para encaminhar as informações prestadas pelas áreas técnicas da Secretaria de Atenção Primária à Saúde , por meio da Nota Técnica nº 2/2025-DESCO/SAPS/MS (0045395238), ratificada pelo Secretário substituto (0045446334), pela Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, por meio do Despacho COEX/SVSA (0045514437) e pela Secretaria-Executiva, por meio do Despacho GAB/SE (0045333386)

2. Desse modo, no âmbito do Ministério da Saúde, essas foram as informações exaradas pelo corpo técnico sobre o assunto.

3. Sem mais para o momento, este Ministério permanece à disposição para eventuais esclarecimentos que se façam necessários.

Atenciosamente,

NISIA TRINDADE LIMA
Ministra de Estado da Saúde

Documento assinado eletronicamente por **Nísia Verônica Trindade Lima**, **Ministra de Estado da Saúde**, em 17/01/2025, às 11:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0045545136** e o código CRC **C7A6EDF3**.

Referência: Processo nº 25000.193624/2024-78 SEI nº 0045545136

Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares e Federativos - ASPAR
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br

Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção Primária à Saúde
Departamento de Estratégias e Políticas de Saúde Comunitária

NOTA TÉCNICA Nº 2/2025-DESCO/SAPS/MS

1. ASSUNTO

1.1. Trata-se de **Ofício nº 1484** (0045157189), que faz referência ao **Requerimento de Informação nº 215/2024,** de autoria do **Senador ALESSANDRO VIEIRA (MDB/SE)**, por meio do qual requisita a Senhora Ministra de Estado da Saúde, Nísia Trindade Lima, informações ***sobre o atual surto de Dengue que está se alastrando no Brasil***.

> 1. Quais são os protocolos de atendimento implementados pelo Ministério da Saúde para lidar com o aumento da demanda por postos de saúde em razão da atual situação de emergência causada pela dengue? Fornecer os documentos oficiais que definem esses protocolos e quaisquer atualizações feitas desde outubro de 2023 até hoje.
>
> 2. Quais critérios são utilizados para definir a ordem de prioridade dos grupos a serem vacinados contra a Dengue? Fornecer dados sobre a quantidade de doses distribuídas para cada estado e município e projeção de expectativa de vacinação em cada estado.
>
> 3. Quais medidas o Ministério da Saúde adotou para identificar, recolher e substituir lotes de vacinas com prazo de validade expirado? Há informações disponíveis sobre os possíveis impactos na eficácia das campanhas de vacinação em curso?
>
> 4. Qual o protocolo a ser seguido pelos Estados e Municípios diante da proximidade de expiração dos prazos de validade das vacinas? É possível redirecionar o imunizante?
>
> 5. Qual a quantidade de vacinas Qdenga vencidas e que precisaram ser descartadas até o momento?
>
> 6. Qual o valor total do apoio financeiro fornecido pelo Ministério da Saúde aos estados e municípios destinado para medidas de prevenção, controle e contenção de riscos, danos e agravos à saúde pública em situações que podem ser epidemiológicas, como a dengue nos anos de 2023 e 2024?

2. ANÁLISE

2.1. Em atenção à solicitação, informamos que não compete ao Departamento manifestação direta sobre os itens 2, 3, 4, 5 e 6 em tela, dado o teor específico da solicitação devendo serem respondidos pela Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA). Por isso, cabe responder sobre a transversalidade das ações realizadas pelo Departamento para o atendimento da situação citada, principalmente no que se refere ao item 1.

2.2. A Atenção Primária à Saúde (APS) desempenha um papel fundamental como porta de entrada preferencial do Sistema Único de Saúde (SUS), sendo o principal centro de comunicação da Rede de Atenção à Saúde (RAS) e a responsável pela coordenação do cuidado e pela ordenação das ações e serviços oferecidos dentro da rede. A APS é caracterizada por um conjunto de ações de saúde que

englobam aspectos individuais, familiares e coletivos, com ênfase na promoção, prevenção, proteção, diagnóstico, tratamento, reabilitação, redução de danos, cuidados paliativos e vigilância em saúde.

2.3. A atuação da APS é transversal e essencial no enfrentamento de doenças como as arboviroses, especialmente no combate à dengue. Por isso, a Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS) tem atuado de forma articulada e integrada com outras secretarias, como a SVSA e a Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES), na elaboração de materiais de apoio clínico e de gestão com o objetivo de fortalecer a resposta ao enfrentamento das arboviroses para possibilitar que as equipes de saúde estejam devidamente preparadas para atuar de forma mais eficiente no controle e manejo dos casos de arboviroses, especialmente em situações de emergência, como as relacionadas à dengue, a partir da publicação de documentos e fomento à capacitação.

2.4. Corroboramos, com os anexos já encaminhados pela SVSA que contribui com essa resposta, refletindo a colaboração entre os diversos setores envolvidos no enfrentamento da dengue, a saber:

a) Diretrizes para a organização dos serviços de atenção à saúde em situação de aumento de casos ou de epidemia por arboviroses (0045249923)

b) Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança (0045249973)

c) Chikungunya: manejo clínico (0045249980)

2.5. Além disso, ressaltamos outros materiais que atendem a demanda e demostram a coordenação do Ministério da Saúde na agenda:

a) NOTA TÉCNICA Nº 39/2024-CGESCO/DESCO/SAPS/MS que trata das recomendações para a atuação do Agente Comunitário de Saúde (ACS) no enfrentamento às arboviroses (0045407503)

b) Guia Prático de Arboviroses Urbanas na Atenção Primária à Saúde (0045407585)

2.6. Por fim, cabe ressaltar que dia 31 de dezembro de 2024 foi publicada a Portaria GM/MS nº 6.495 que trata da regulamentação do incremento financeiro de custeio para preparação e resposta à emergências em saúde pública no âmbito do Sistema Único de Saúde (0045407456):

> Art. 8º-B O recurso emergencial para preparação estará disponível somente em casos de situação de risco de emergências em saúde pública por situações epidemiológicas que indiquem potencial epidemia decorrentes de arboviroses.
>
> 1º No âmbito da APS, quando aplicável, o Ministério da Saúde poderá, ainda:
>
> I - realizar pagamento por desempenho integral com 100% (cem por cento) de alcance da meta estabelecida;
>
> II - suspender o descredenciamento de equipes, programas e serviços; e
>
> III - não aplicar as regras de suspensão da transferência de recursos relativa às equipes da APS decorrentes da ausência de cadastro de profissional no Sistema de Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde - SCNES, e, no caso das equipes do componente para implantação e manutenção de programas, serviços, profissionais e outras competições de equipes que atuam na APS e componente para Atenção à Saúde Bucal.
>
> (...)
>
> ANEXO CVI à Portaria de Consolidação nº 6, de 28 de setembro de 2017
>
> Procedimentos para habilitação na Atenção Primária à Saúde.
>
> Art. 1º Este anexo dispõe sobre incremento financeiro de custeio, em caráter

excepcional e temporário, referente à ampliação de profissionais às equipes de saúde da família para fins de aumento da capacidade assistencial no atendimento exclusivo de usuários com suspeita ou com confirmação de arboviroses e sobre o procedimento para implementação dessas equipes.

Art. 2º O Distrito Federal e os municípios com aumento da incidência dos casos prováveis de arboviroses, por mais de 4 (quatro) semanas epidemiológicas consecutivas, poderão solicitar a ampliação de profissionais às equipes de saúde da família na atenção primária nos seguintes estabelecimentos de saúde:

I - UBS Porte III: UBS destinada e apta a abrigar, no mínimo, 3 (três) Equipes de Atenção Básica, com número de profissionais compatível a 3 (três) Equipes de Atenção Básica; e

II - UBS Porte IV: UBS destinada e apta a abrigar, no mínimo, 4 (quatro) Equipes de Atenção Básica, com número de profissionais compatível a 4 (quatro) Equipes de Atenção Básica.

3. CONCLUSÃO

3.1. Ante o exposto, o Departamento de Estratégias e Políticas de Saúde Comunitária presta as informações requisitadas no Requerimento de Informação nº 215/2024, de autoria do Senador Alessandro Vieira (MDP/SE) e na oportunidade coloca a equipe técnica à disposição para outras informações, se necessário.

Documento assinado eletronicamente por **José Eudes Barroso Vieira**, **Diretor(a) do Departamento de Estratégias e Políticas de Saúde Comunitária substituto(a)**, em 08/01/2025, às 14:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0045395238** e o código CRC **A07660A7**.

Referência: Processo nº 25000.193624/2024-78 SEI nº 0045395238

Departamento de Estratégias e Políticas de Saúde Comunitária - DESCO
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br

Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção Primária à Saúde
Gabinete

DESPACHO

SAPS/GAB/SAPS/MS

Brasília, 10 de janeiro de 2025.

Assunto: Requerimento de Informação nº 215/2024.

1. Trata-se do Despacho ASPAR/MS (0045219681), que encaminha o **Requerimento de Informação nº 215/2024** (0045157197), de autoria do **Senador Alessandro Vieira (MDB/SE)**, por meio do qual requisita a Senhora Ministra de Estado da Saúde, Nísia Trindade Lima, informações *sobre o atual surto de Dengue que está se alastrando no Brasil.*

2. **RESTITUA-SE à Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares e Federativos - ASPAR/GM/MS**, para conhecimento e providências necessárias acerca das Informações prestadas, **com minha anuência**, a NOTA TÉCNICA Nº 2/2025-DESCO/SAPS/MS (0045395238), do Departamento de Estratégias e Políticas de Saúde Comunitária, desta Secretaria.

JÉRZEY TIMÓTEO RIBEIRO SANTOS
Secretário de Atenção Primária à Saúde substituto

Documento assinado eletronicamente por **Jerzey Timoteo Ribeiro Santos**, **Secretário(a) de Atenção Primária à Saúde substituto(a)**, em 13/01/2025, às 21:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0045446334** e o código CRC **DF29D76E**.

Referência: Processo nº 25000.193624/2024-78 SEI nº 0045446334

Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente
Coordenação de Demandas de Órgãos Externos de Vigilância em Saúde

DESPACHO

SVSA/COEX/SVSA/MS

Brasília, 14 de janeiro de 2025.

À Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares e Federativos (ASPAR/MS),

Assunto: Requerimento de Informação nº 215/2024.

NUP/SEI N.º 25000.193624/2024-78

1. Trata-se do Despacho ASPAR/MS, de 26/12/2024 (0045219681), pelo qual a Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares e Federativos encaminha o **Ofício nº 1484** (0045157189), que faz referência ao **Requerimento de Informação nº 215/2024,** de autoria do **Senador ALESSANDRO VIEIRA (MDB/SE)**, por meio do qual requisita a Senhora Ministra de Estado da Saúde, Nísia Trindade Lima, informações ***sobre o atual surto de Dengue que está se alastrando no Brasil***, nos seguintes termos:

> 1. Quais são os protocolos de atendimento implementados pelo Ministério da Saúde para lidar com o aumento da demanda por postos de saúde em razão da atual situação de emergência causada pela dengue? Fornecer os documentos oficiais que definem esses protocolos e quaisquer atualizações feitas desde outubro de 2023 até hoje.
>
> 2. Quais critérios são utilizados para definir a ordem de prioridade dos grupos a serem vacinados contra a Dengue? Fornecer dados sobre a quantidade de doses distribuídas para cada estado e município e projeção de expectativa de vacinação em cada estado.
>
> 3. Quais medidas o Ministério da Saúde adotou para identificar, recolher e substituir lotes de vacinas com prazo de validade expirado? Há informações disponíveis sobre os possíveis impactos na eficácia das campanhas de vacinação em curso?
>
> 4. Qual o protocolo a ser seguido pelos Estados e Municípios diante da proximidade de expiração dos prazos de validade das vacinas? É possível redirecionar o imunizante?
>
> 5. Qual a quantidade de vacinas Qdenga vencidas e que precisaram ser descartadas até o momento?
>
> 6. Qual o valor total do apoio financeiro fornecido pelo Ministério da Saúde aos estados e municípios destinado para medidas de prevenção, controle e contenção de riscos, danos e agravos à saúde pública em situações que podem ser epidemiológicas, como a dengue nos anos de 2023 e 2024?

2. A demanda foi direcionada ao Departamento de Doenças Transmissíveis (DEDT/SVSA) e Departamento do Programa Nacional de Imunizações (DPNI/SVSA),

de modo que os referidos Departamentos manifestaram o que se segue:

2.1. O Departamento de Doenças Transmissíveis (DEDT/SVSA), por meio da Nota Técnica n.º 5/2025-CGARB/DEDT/SVSA/MS (0045466853) responde aos quesitos 1, 2 e 6, conforme segue:

1. Quais são os protocolos de atendimento implementados pelo Ministério da Saúde para lidar com o aumento da demanda por postos de saúde em razão da atual situação de emergência causada pela dengue? Fornecer os documentos oficiais que definem esses protocolos e quaisquer atualizações feitas desde outubro de 2023 até hoje.

O Ministério da Saúde publicou guias e manuais que orientam os serviços de saúde a respeito dos protocolos para o atendimento de arboviroses, a saber:

- Manual de organização dos serviços de assistência – “Diretrizes para a organização dos serviços de atenção à saúde em situação de aumento de casos ou de epidemia por arboviroses” (0045249923);
- Guia de vigilância – “Guia de Vigilância em Saúde – 6ª edição (2023)” (0045249938);
- Guia da gestante – “Manual de prevenção, diagnóstico e tratamento da dengue na gestação e no puerpério” (0045249951);
- Guia de manejo clínico de dengue “Dengue diagnóstico e manejo clínico – adulto criança” (0045249951);
- Guia – Chikungunya Manejo Clínico, 2º edição (0045249980)
- Nota Informativa nº 11/2024 - CGARB/DEDT/SVSA/MS - Recomendações de vigilância e assistência relacionados à gestante com suspeita ou confirmação de dengue, Zika ou Chikungunya e possíveis desfechos no recém-nascido (0045249999);

2. Quais critérios são utilizados para definir a ordem de prioridade dos grupos a serem vacinados contra a Dengue? Fornecer dados sobre a quantidade de doses distribuídas para cada estado e município e projeção de expectativa de vacinação em cada estado.

A respeito dos critérios utilizados para os grupos a serem vacinados, considerando as dimensões continentais do Brasil, a heterogeneidade de transmissão em cada Região, e o limitado quantitativo de doses da vacina disponíveis para o ano de 2024, foram selecionados municípios de grande porte (população igual ou maior do que 100 mil habitantes) com alta transmissão de dengue no Brasil, incluindo os demais municípios das suas regiões de saúde de abrangência, independentemente do porte populacional, ordenados pela predominância do sorotipo DENV-2 (reemergência recente) e pelo maior número de casos no monitoramento 2023/2024 (SE-27/2023 à SE-02/2024).

Considerando a faixa etária de recomendação da vacinação pelo Grupo Estratégico Consultivo de Especialistas em Imunização - SAGE/OMS (6 a 16 anos), as populações residentes das regiões de saúde selecionadas foram estratificadas em recortes distintos (6 a 16 anos, 9 a 14 anos, e 10 a 14 anos), e selecionadas dentro do limite de doses disponíveis, a fim de encontrar o melhor equilíbrio entre população beneficiada e extensão territorial coberta em função do número de doses de vacina estimadas para 2024.

O recorte da faixa etária de 10 a 14 anos foi eleito como o melhor cenário para

iniciar a vacinação contra a dengue no Brasil, conforme decisão conjunta do Ministério da Saúde, do Conselho Nacional dos Secretários de Saúde (CONASS) e do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems), por reunir o maior número de regiões de saúde (37) e de municípios (521), e incluir pelo menos um estado de cada uma das 5 regiões geográficas do Brasil. Além disso, as hospitalizações por dengue apresentaram maior concentração na faixa etária de 10 a 14 anos, frente às demais faixas etárias, nos últimos 5 anos. Por fim, a faixa de 10 a 14 anos está dentro das recomendações estabelecidas pela SAGE/OMS, Grupo Técnico Consultivo - TAG e Comitê Técnico Assessor em Imunização - CTAI.

6. Qual o valor total do apoio financeiro fornecido pelo Ministério da Saúde aos estados e municípios destinado para medidas de prevenção, controle e contenção de riscos, danos e agravos à saúde pública em situações que podem ser epidemiológicas, como a dengue nos anos de 2023 e 2024?

Em 2023, foi publicada a Portaria GM/MS nº 2.298, de 11 de dezembro de 2023 (0045250889), que autorizou o repasse de recursos do Fundo Nacional de Saúde aos Fundos Estaduais, Distrital e Municipais de Saúde, relativo ao apoio financeiro para as ações contingenciais de vigilância e prevenção de endemias com ênfase em arboviroses. Os valores transferidos, em parcela única, do Fundo Nacional de Saúde para os Fundos Estaduais, Distrital e Municipais de Saúde totalizaram o montante de R$ 256.000.305,60 (Duzentos e cinquenta e seis milhões, trezentos e cinco reais e sessenta centavos).

Em 2024, foi publicada a Portaria GM/MS nº 3.160, de 09 de fevereiro de 2024 (0045250900), que altera a Portaria de Consolidação GM/MS nº 6, de 28 de setembro de 2017, para regulamentar o incremento financeiro de que trata o art. 8º, inciso II, no caso de custeio de resposta a emergências em saúde pública no âmbito da Atenção Primária à Saúde, da Atenção Especializada à Saúde e da Vigilância em Saúde do Sistema Único de Saúde - SUS. O Ministério da Saúde recebeu 608 solicitações de municípios brasileiros e realizou o repasse do montante de R$ 137.359.225,72 (cento e trinta e sete milhões, trezentos e cinquenta e nove mil, duzentos e vinte e cinco reais e setenta e dois centavos).

2.2. O Departamento do Programa Nacional de Imunização, por meio da Nota Técnica nº 136/2024-DPNI/SVSA/MS (0045292641), responde aos quesitos 2, 3, 4 e 5, conforme segue:

2. Quais os critérios utilizados para definir a ordem de prioridade dos grupos a serem vacinados contra a Dengue? Fornecer dados sobre a quantidade de doses distribuídas para cada estado e município e projeção de expectativa de vacinação em cada estado.

A Coordenação-Geral de Incorporação Científica e Imunização (CGICI) informa que a vacinação contra a dengue envolve as três esferas gestoras do SUS, contando com recursos da União, das Secretarias Estaduais (SES) e Municipais de saúde (SMS).

Considerando as dimensões continentais do Brasil, a heterogeneidade de transmissão em cada Região, e o limitado quantitativo de doses da vacina disponível para o ano de 2024, foram selecionados municípios de grande porte (população maior ou igual a 100 mil habitantes) com alta transmissão de dengue nos últimos 10 anos, incluindo os demais municípios das suas regiões de saúde de abrangência, independentemente do porte populacional, ordenados pela predominância do sorotipo DENV-2 (reemergência recente) e pelo maior número de casos no monitoramento 2023/2024 (SE-27/2023 à SE-02/2024).

A produção atual é insuficiente para atender a demanda de toda a população brasileira. Diante desse cenário, a introdução da vacina no Sistema Único

de Saúde (SUS) segue critérios específicos, estabelecidos na Nota Técnica nº 08-2024/CGICI/DPNI/SVSA/MS (Anexo 0045292865) e no Informe Estratégia de Vacinação contra a Dengue 2024 (0045292910). Esses documentos, aprovados pela Comissão Intergestores Tripartite (CIT), alinham-se à Lei nº 8.080/90 e visam garantir a otimização dos recursos e o alcance dos grupos populacionais mais vulneráveis.

O Ministério da Saúde ressalta a importância de conscientizar a população sobre a estratégia de vacinação contra a dengue, que é implementada de forma gradual e prioriza as regiões com maior incidência da doença. Essa abordagem visa otimizar a utilização das doses disponíveis e garantir a proteção dos grupos prioritários. Portanto, tão logo seja possível ao laboratório fornecedor disponibilizar mais doses desta vacina à Pasta ministerial ou, que haja autorização da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para outro(s) laboratório(s) fornecedor(es) de vacinas contra a dengue, será possível ao Ministério da Saúde apontar estratégias complementares de ofertas de vacinas contra a dengue à população.

Até o momento, o Ministério da Saúde distribuiu aos estados 6.362.782 doses da vacina contra dengue 1, 2, 3 e 4, atenuada de acordo com a tabela 1. É importante ressaltar que o Ministério da Saúde não possui gestão sobre as doses repassadas aos municípios. Essa responsabilidade é atribuída aos estados, conforme disposto na Portaria de Consolidação nº 4, Seção II – Dos Estados, Art. 9º, inciso XVII.

Tabela 1: VACINA DENGUE 1, 2, 3 E 4 (ATENUADA) - MONODOSE

UF	Distribuição
Acre	38.910
Alagoas	64.325
Amapá	28.257
Amazonas	264.019
Bahia	442.468
Ceara	75.195
Distrito Federal	187.584
Espírito Santo	196.340
Goiás	596.252
Maranhão	115.043
Mato Grosso	59.616
Mato Grosso do Sul	225.130
Minas Gerais	477.842
Para	78.230
Paraíba	120.878
Paraná	210.663
Pernambuco	146.104
Piauí	56.581
Rio de Janeiro	715.980
Rio Grande do Norte	157.376
Rio Grande do Sul	82.339
Rondônia	19.650
Roraima	47.973
Santa Catarina	202.273
São Paulo	1.675.264
Sergipe	30.370
Tocantins	48.120

Total Geral	6.362.782

Fonte: Retirado, SIES 12/2024

3. Quais medidas o Ministério da Saúde adotou para identificar, recolher e substituir lotes de vacinas com prazo de validade expirado? Há informações disponíveis sobre os possíveis impactos na eficácia das campanhas de vacinação em curso?

O Ministério da Saúde informa que não houve perdas de vacinas da dengue em seus estoque.

4. Qual o protocolo a ser seguido pelos Estados e Municípios diante da proximidade de expiração dos prazos de validade das vacinas? É possível redirecionar o imunizante?

O Departamento do Programa Nacional de Imunizações (DPNI) realiza um levantamento contínuo junto aos estados para fornecer as orientações necessárias em casos de proximidade de expiração dos prazos de validade das vacinas.

Nessas situações, existe a possibilidade de remanejamento para municípios ainda não contemplados, no intuito de otimizar o uso dos imunobiológicos, desde que o remanejamento seja pactuado em Comissão Bipartite (CIB) e, que essa resolução definida em CIB seja compartilhada com o Departamento do Programa Nacional de Imunizações.

A gestão de vacinas próximas ao vencimento requer uma articulação integrada entre estados, municípios e o Ministério da Saúde, com o objetivo de assegurar a eficiência dos recursos disponíveis e garantir a imunização da população. Para o sucesso dessa iniciativa, são indispensáveis uma comunicação eficaz, o monitoramento constante dos estoques e a implementação de medidas de segurança no manejo das vacinas.

5. Qual a quantidade de vacinas Qdenga vencidas e que precisaram ser descartadas até o momento?

Ate o momento não houve descarte de vacinas da dengue, considerando que não houve perdas. Todas as vacinas em estoque foram distribuídas aos entes da federação.

3. Ante o exposto, assentimos com o teor das manifestações técnicas desta Secretaria e restituímos os autos, para as providências subsequentes.

4. Colocamo-nos à disposição para outros esclarecimentos que se façam necessários.

Atenciosamente,

ETHEL MACIEL
Secretária de Vigilância em Saúde e Ambiente

Documento assinado eletronicamente por **Ethel Leonor Noia Maciel**, **Secretário(a) de Vigilância em Saúde e Ambiente**, em 15/01/2025, às 15:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0045514437** e o código CRC **A8E83DA9**.

Ministério da Saúde
Secretaria-Executiva
Gabinete

DESPACHO

SE/GAB/SE/MS

Brasília, 03 de janeiro de 2025.

Assunto: Requerimento de Informação nº 215/2024.

1. Ciente e de acordo.

2. Trata-se do Requerimento de Informação nº 215/2024 (0045157197), de autoria do Senador Alessandro Vieira (MDB/SE), o qual requisita à Senhora Ministra de Estado da Saúde, Nísia Trindade Lima, informações sobre o atual surto de Dengue que está se alastrando no Brasil.

3. Em atenção, segue manifestação da Subsecretaria de Planejamento e Orçamento - SPO/SE/MS (0045263967):

> O processo foi encaminhado à Subsecretaria de Planejamento e Orçamento (SPO) por meio do Despacho GAB/SE (0045226277), que solicita manifestação desta Secretaria quanto ao item 6 do Requerimento de Informação, transcrito abaixo.
>
> 6. Qual o valor total do apoio financeiro fornecido pelo Ministério da Saúde aos estados e municípios destinado para medidas de prevenção, controle e contenção de riscos, danos e agravos à saúde pública em situações que podem ser epidemiológicas, como a dengue nos anos de 2023 e 2024?
>
> Na programação orçamentária do Ministério da Saúde, pode-se considerar os valores empenhados em transferências fundo a fundo de duas ações orçamentárias, que foram destinados a apoiar os estados e municípios na implementação de medidas de vigilância em saúde. São elas: ação 20AL, Plano Orçamentário 0000 - Apoio aos Estados, Distrito Federal e Municípios para a Vigilância em Saúde - e ação 00UB - Transferência aos Entes Federativos para o Pagamento dos Vencimentos dos Agentes de Combate às Endemias.
>
> Com os recursos repassados da ação 20AL, as gestões estaduais e municipais podem promover ações de notificação, investigação, vigilância ambiental, controle de doenças, imunizações, fortalecimento de ações de vigilância, consolidar sistemas de informação, supervisão, educação em saúde, comunicação e mobilização social, além de disponibilizar inseticidas e biolarvicidas.
>
> Já os repasses realizados aos estados e municípios por meio da ação 00UB referem-se à assistência financeira federal para o pagamento dos vencimentos dos agentes de combate às endemias, que correspondem a um piso salarial de dois salários mínimos, para fortalecimento de políticas da vigilância em

saúde, conforme previsto no parágrafo 8º do artigo 198 da Constituição Federal de 1988, alterado pela Emenda Constitucional nº 120 de 2022. Esses profissionais têm como atribuição o exercício de atividades de vigilância, prevenção e controle de doenças e promoção da saúde, desenvolvidas em conformidade com as diretrizes do SUS e sob supervisão do gestor de cada ente federado.

Nesse sentido, em 2023 e 2024 foram destinados os seguintes valores por meio das duas ações orçamentárias (em R$):

Ação	00UB		20AL	
	TRANSFERENCIA AOS ENTES FEDERATIVOS PARA O PAGAMENTO DOS VENCIMENTOS DOS AGENTES DE COMBATE AS ENDEMIAS		APOIO AOS ESTADOS, DISTRITO FEDERAL E MUNICIPIOS PARA A VIGILANCIA EM SAUDE	
UF	2023	2024	2023	2024
AC	13.344.480	14.588.784	12.157.466	19.286.103
AL	45.125.340	48.459.840	34.970.032	28.697.848
AM	36.058.500	47.561.808	68.512.580	74.339.407
AP	12.248.136	13.213.496	12.100.485	12.239.692
BA	194.473.440	211.051.640	145.369.204	122.217.164
CE	122.037.792	130.621.296	86.498.390	72.907.562
DF	14.138.592	16.624.888	17.546.913	21.094.336
ES	37.160.508	43.156.368	35.076.400	33.384.001
GO	102.585.312	115.236.144	66.463.988	64.373.136
MA	75.300.504	81.167.408	93.283.099	87.885.100
MG	290.926.464	347.947.864	170.680.815	191.111.876
MS	43.796.448	47.488.384	26.479.806	24.651.074
MT	46.779.852	50.758.576	38.416.312	39.603.540
PA	99.564.024	106.942.056	105.586.944	107.529.615
PB	50.077.344	57.205.768	35.106.739	32.701.375
PE	109.131.588	119.709.360	83.251.625	75.965.669
PI	43.911.096	46.644.008	28.392.522	27.157.223
PR	101.348.568	120.985.808	65.874.793	64.610.714
RJ	179.703.972	208.125.976	121.748.136	149.136.808
RN	47.631.632	54.850.552	31.148.477	27.988.648
RO	11.531.016	12.541.384	21.800.266	22.658.753
RR	9.835.056	11.185.864	9.994.194	10.265.872
RS	54.999.444	62.867.888	51.751.887	127.932.846
SC	28.854.804	35.316.944	42.687.711	49.154.015
SE	26.598.588	28.197.640	20.718.199	18.741.458
SP	298.955.436	334.226.048	226.502.075	260.957.201
TO	23.881.104	25.865.016	24.052.663	21.397.482
TOTAL	2.119.999.040	2.392.540.808	1.676.171.719	1.787.988.520

Fonte: Tesouro Gerencial em 27/12/2024

4. Ao Chefe da Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares e Federativos - **ASPAR/MS**, em restituição.

Assinatura Eletrônica

Documento assinado eletronicamente por **Rodrigo Oliveira de Faria**, **Secretário(a)-Executivo(a) Adjunto(a) substituto(a)**, em 06/01/2025, às 14:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0045333386** e o código CRC **E5A3BCAE**.

Referência: Processo nº 25000.193624/2024-78 SEI nº 0045333386

Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção Primária à Saúde
Departamento de Estratégias e Políticas de Saúde Comunitária
Coordenação-Geral de Saúde da Família e Comunidade

NOTA TÉCNICA Nº 39/2024-CGESCO/DESCO/SAPS/MS

1. ASSUNTO

1.1. Recomendações para a atuação do Agente Comunitário de Saúde (ACS) no enfrentamento às arboviroses.

2. ANÁLISE

2.1. As arboviroses constituem-se como um importante problema de saúde pública no mundo. No Brasil, caracteriza-se pela circulação de arbovírus veiculados por artrópodes, como mosquitos e carrapatos, cujo comportamento podem ser influenciados por variáveis climáticas e socioeconômicas. Neste cenário, destacam-se as arboviroses: dengue, Chikungunya, Zika, febre amarela, febre de Mayaro e febre de Oropouche. As três primeiras são predominantes em áreas urbanas, enquanto as últimas apresentam maior ocorrência em áreas rurais ou de florestas.

2.2. A APS é a porta preferencial de entrada do usuário no Sistema Único de Saúde (SUS) para o manejo de arboviroses, por ser a coordenadora do cuidado e ordenadora das ações e serviços disponibilizados na Rede de Atenção à Saúde (RAS). Além disso, seu escopo de atuação envolve: ações de saúde individuais, familiares e coletivas que abarcam promoção, prevenção, proteção, diagnóstico, tratamento, reabilitação, redução de danos, cuidados paliativos e vigilância em saúde, desenvolvidas por meio de práticas de cuidado integrado e gestão qualificada, realizadas por equipe multiprofissional e dirigidas à população em território definido, sobre as quais as equipes assumem responsabilidade sanitária.

2.3. Cabe destacar as equipes que compõem a APS:

- Equipes de Saúde da Família (eSF);
- Equipes de Atenção Primária (eAP);
- Equipes de Saúde Bucal (eSB);
- Equipes de Consultório na Rua (eCR);
- Equipes de Saúde da Família Ribeirinha (eSFR);
- Equipes de Atenção Primária Prisional (eAPP);
- Equipes Multiprofissionais (eMulti); e
- Equipes de Saúde da Família Fluvial, que atuam em Unidade Básica de Saúde Fluvial (UBSF).

2.4. Todas estas equipes desempenham um papel de estabelecimento de vínculos com as pessoas, com o objetivo de (re)conhecer o território no qual atuam e identificar as necessidades reais da população assistida, para melhor planejar e

organizar a oferta de serviços baseadas nos atributos da APS (acesso, logintudinalidade, coordenação, integralidade, orientação familiar, orientação comunitária e competência cultural).

2.5. Este papel deve ser aplicado no enfrentamento das arboviroses, em uma atuação integrada às ações de vigilância em saúde, pois as retaguardas legislativas preveem que:

- **Política Nacional de Atenção Básica (PNAB):**

> "[...] Art. 5º A integração entre a Vigilância em Saúde e Atenção Básica é condição essencial para o alcance de resultados que atendam às necessidades de saúde da população, na ótica da integralidade da atenção à saúde e visa estabelecer processos de trabalho que considerem os determinantes, os riscos e danos à saúde, na perspectiva da intra e intersetorialidade. [...] "

- **Política Nacional de Vigilância em Saúde (PNVS):**

> "Art. 8º A PNVS tem as seguintes diretrizes:
>
> [...] III – Construir práticas de gestão e de trabalho que assegurem a integralidade do cuidado, coma inserção das ações de vigilância em saúde em toda a Rede de Atenção à Saúde e em especial na Atenção Primária, como coordenadora do cuidado. [...] "

2.6. No cenário das arboviroses, a PNAB e a PNVS encontram amparo na realização de diagnósticos situacionais com base nos cadastros individuais e familiares, ações coletivas de promoção e educação em saúde, assim como na busca ativa e visitas domiciliares. Nesse diapasão, estas ações devem contar com a atuação de todos os profissionais da APS. Considerando-se as possibilidades de atuação das equipes integradas à vigilância em saúde, destaca-se as atribuições do Agente Comunitário de Saúde (ACS), cujas ações conjuntas com o Agente de Combate às Endemias (ACE) são previstas na PNAB, sob a seguinte justificativa:

> "[...] **Seguindo o pressuposto de que Atenção Básica e Vigilância em Saúde devem se unir para a adequada identificação de problemas de saúde nos territórios e o planejamento de estratégias de intervenção clínica e sanitária mais efetivas e eficazes, orienta-se que as atividades específicas dos agentes de saúde (ACS e ACE) devem ser integradas.**
>
> Assim, além das atribuições comuns a todos os profissionais da equipe de AB, são atribuições dos ACS e ACE:
>
> a) Atribuições comuns do ACS e ACE:
>
> I - Realizar diagnóstico demográfico, social, cultural, ambiental, epidemiológico e sanitário do território em que atuam, contribuindo para o processo de territorialização e mapeamento da área de atuação da equipe;
>
> II - Desenvolver atividades de promoção da saúde, de prevenção de doenças e agravos, em especial aqueles mais prevalentes no território, e de vigilância em saúde, por meio de visitas domiciliares regulares e de ações educativas individuais e coletivas, na UBS, no domicílio e outros espaços da comunidade, incluindo a investigação epidemiológica de casos suspeitos de doenças e agravos junto a outros profissionais da equipe quando necessário;
>
> III - Realizar visitas domiciliares com periodicidade estabelecida no planejamento da equipe e conforme as necessidades de saúde da população, para o monitoramento da situação das famílias e indivíduos do território, com especial atenção às pessoas com agravos e condições que necessitem de maior número de visitas domiciliares;
>
> IV - Identificar e registrar situações que interfiram no curso das doenças ou

que tenham importância epidemiológica relacionada aos fatores ambientais, realizando, quando necessário, bloqueio de transmissão de doenças infecciosas e agravos;

V - Orientar a comunidade sobre sintomas, riscos e agentes transmissores de doenças e medidas de prevenção individual e coletiva;

VI - Identificar casos suspeitos de doenças e agravos, encaminhar os usuários para a unidade de saúde de referência, registrar e comunicar o fato à autoridade de saúde responsável pelo território;

VII - Informar e mobilizar a comunidade para desenvolver medidas simples de manejo ambiental e outras formas de intervenção no ambiente para o controle de vetores;

VIII - Conhecer o funcionamento das ações e serviços do seu território e orientar as pessoas quanto à utilização dos serviços de saúde disponíveis;

IX - Estimular a participação da comunidade nas políticas públicas voltadas para a área da saúde;

X - Identificar parceiros e recursos na comunidade que possam potencializar ações intersetoriais de relevância para a promoção da qualidade de vida da população, como ações e programas de educação, esporte e lazer, assistência social, entre outros; e

XI - Exercer outras atribuições que lhes sejam atribuídas por legislação específica da categoria, ou outra normativa instituída pelo gestor federal, municipal ou do Distrito Federal. " (grifo nosso)

2.7. Soma-se a isso, as atribuições do ACS previstas na mesma política:

"b) Atribuições do ACS:

I - Trabalhar com adscrição de indivíduos e famílias em base geográfica definida e cadastrar todas as pessoas de sua área, mantendo os dados atualizados no sistema de informação da Atenção Básica vigente, utilizando-os de forma sistemática, com apoio da equipe, para a análise da situação de saúde, considerando as características sociais, econômicas, culturais, demográficas e epidemiológicas do território, e priorizando as situações a serem acompanhadas no planejamento local;

II - Utilizar instrumentos para a coleta de informações que apoiem no diagnóstico demográfico e sociocultural da comunidade;

III - Registrar, para fins de planejamento e acompanhamento das ações de saúde, os dados de nascimentos, óbitos, doenças e outros agravos à saúde, garantido o sigilo ético;

IV - Desenvolver ações que busquem a integração entre a equipe de saúde e a população adscrita à UBS, considerando as características e as finalidades do trabalho de acompanhamento de indivíduos e grupos sociais ou coletividades;

V - Informar os usuários sobre as datas e horários de consultas e exames agendados;

VI - Participar dos processos de regulação a partir da Atenção Básica para acompanhamento das necessidades dos usuários no que diz respeito a agendamentos ou desistências de consultas e exames solicitados; e

VII - Exercer outras atribuições que lhes sejam atribuídas por legislação específica da categoria, ou outra normativa instituída pelo gestor federal, municipal ou do Distrito Federal.

Poderão ser consideradas, ainda, atividades do Agente Comunitário de Saúde, a serem realizadas em caráter excepcional, assistidas por profissional de saúde de nível superior, membro da equipe, após treinamento específico e fornecimento de equipamentos adequados, em sua base geográfica de atuação, encaminhando o paciente para a unidade de saúde de referência.

I - aferir a pressão arterial, inclusive no domicílio, com o objetivo de promover saúde e prevenir doenças e agravos;

II - realizar a medição da glicemia capilar, inclusive no domicílio, para o acompanhamento dos casos diagnosticados de diabetes mellitus e segundo projeto terapêutico prescrito pelas equipes que atuam na Atenção Básica;

III - aferição da temperatura axilar, durante a visita domiciliar;

IV - realizar técnicas limpas de curativo, que são realizadas com material limpo, água corrente ou soro fisiológico e cobertura estéril, com uso de coberturas passivas, que somente cobre a ferida; e

V - Indicar a necessidade de internação hospitalar ou domiciliar, mantendo a responsabilização pelo acompanhamento da pessoa;

VI - Planejar, gerenciar e avaliar as ações desenvolvidas pelos ACS e ACE em conjunto com os outros membros da equipe; e

VII - Exercer outras atribuições que sejam de responsabilidade na sua área de atuação. " (grifo nosso)

2.8. Além dessas recomendações elencadas acima, vale destacar as atividades conjuntas do ACS e do ACE, de acordo com o art. 4º da Lei 13.595 de 2018:

"O Agente Comunitário de Saúde e o Agente de Combate às Endemias realizarão atividades de forma integrada, desenvolvendo mobilizações sociais por meio da Educação Popular em Saúde, dentro de sua área geográfica de atuação, especialmente nas seguintes situações:

I - na orientação da comunidade quanto à adoção de medidas simples de manejo ambiental para o controle de vetores, de medidas de proteção individual e coletiva e de outras ações de promoção de saúde, para a prevenção de doenças infecciosas, zoonoses, doenças de transmissão vetorial e agravos causados por animais peçonhentos;

II - no planejamento, na programação e no desenvolvimento de atividades de vigilância em saúde, de forma articulada com as equipes de saúde da família;

III- VETADO;

IV - na identificação e no encaminhamento, para a unidade de saúde de referência, de situações que, relacionadas a fatores ambientais, interfiram no curso de doenças ou tenham importância epidemiológica; e

V - na realização de campanhas ou de mutirões para o combate à transmissão de doenças infecciosas e a outros agravos. " (grifo nosso)

2.9. Esta retaguarda legislativa permite a sumarização das atividades dos ACS frente às arboviroses, também com base em documentos já publicados por este Ministério da Saúde, como a cartilha intitulada "Agentes de Combate às Endemias e Agentes Comunitários de Saúde no enfrentamento às arboviroses'' e a Portaria de Consolidação GM/MS nº 5, de 28 de setembro de 2017, Capítulo 5, Seção II, Art. 238, que trata das atribuições do ACS na prevenção e no controle da dengue.

2.10. Considerando-se o comportamento epidemiológico das arboviroses no Brasil e para fins de orientação aos gestores e às equipes no que compete a esses profissionais, tem-se as seguintes **competências essenciais do ACS no enfrentamento às arboviroses**:

1. Encaminhar os casos suspeitos de arboviroses à unidade de saúde, de acordo com as orientações da Secretaria Municipal de Saúde.

2. Atuar junto aos domicílios, informando aos seus moradores sobre a doença – seus sintomas e riscos – sobre o agente transmissor e as medidas

de prevenção.

3. Informar o morador sobre a importância da verificação da existência de larvas ou mosquitos transmissores da dengue no domicílio e peridomicílio, chamando a atenção para os criadouros mais comuns na sua área de atuação.

4. Vistoriar o domicílio e peridomicílio, acompanhado pelo morador, para identificar locais e objetos que sejam ou possam se transformar em criadouros de mosquito transmissor da dengue.

5. Orientar e acompanhar o morador na remoção, destruição ou vedação de objetos que possam se transformar em criadouros de mosquitos.

6. Caso seja necessário, remover mecanicamente os ovos e larvas do mosquito.

7. Encaminhar ao ACE os casos de verificação de criadouros de difícil acesso ou que necessitem do uso de larvicidas/biolarvicidas.

8. Promover reuniões com a comunidade, com o objetivo de mobilizá-la para as ações de prevenção e controle da dengue, bem como conscientizá-la quanto à importância de que todos os domicílios em uma área infestada pelo *Aedes aegypti* sejam trabalhados pelo ACE.

9. Comunicar à sua equipe e ao ACE a existência de criadouros de larvas e/ou do mosquito transmissor de arboviroses, que dependam de tratamento químico/biológico, da interveniência da vigilância sanitária ou de outras intervenções do poder público.

10. Comunicar à sua equipe e ao ACE os imóveis fechados e as recusas, bem como registrar a recusa no e-SUS APS ou sistemas próprios integrados.

11. Notificar os casos suspeitos de arboviroses, em ficha específica, e informar a equipe da unidade de saúde.

12. Reunir-se regularmente com o ACE para planejar ações conjuntas, trocar informações sobre febris suspeitos de arboviroses, a evolução dos índices de infestação por *Aedes aegypti* da área de abrangência, os índices de pendências, os criadouros preferenciais e as medidas que estão sendo ou serão adotadas para melhorar a situação.

13. Orientar sobre a importância da hidratação oral, desde os primeiros sintomas da doença.

14. Registrar e atualizar cadastros individuais, familiares e territoriais, bem como todas as ações realizadas (visita domiciliar, ações coletivas e busca ativa, por exemplo) no e-SUS APS ou sistemas próprios integrados, identificando informações que possam subsidiar o enfrentamento das arboviroses.

15. Realizar busca ativa de usuários com doenças e agravos pré-existentes e de notificação compulsória.

16. Realizar visitas domiciliares com maior periodicidade, para identificar, precocemente, gestantes que ainda não iniciaram o pré-natal ou com relatos de sinais e sintomas de arboviroses nas áreas de risco e condições de vulnerabilidade, bem como orientar gestantes e alertar para o cuidado adequado durante o pré-natal.

17. Identificar recém-nascidos, com sintomas de arboviroses e realizar o devido encaminhamento para a unidade de saúde de referência.

18. Orientar sobre a vacinação de dengue para o público-alvo da campanha e combater *fake news* relacionadas à temática.

19. Participar de capacitações e sensibilização sobre arboviroses disponíveis para qualificação profissional.

20. Acompanhar os usuários com arboviroses, após atendimento nos serviços de saúde, por meio de visitas domiciliares, orientando a família e a comunidade.

2.11. Tendo o ACS concluído o curso de Técnico em Agente Comunitário de Saúde por meio do Programa Saúde com Agente (Portaria GM/MS nº 3.241, de 07 de setembro de 2020 - alterada pelas Portarias GM/MS nº 569/2021 e nº 3.941/2021), todas estas orientações permanecem válidas para sua atuação profissional.

3. CONCLUSÃO

3.1. Diante do exposto, seguindo as competências apresentadas nesta nota, o ACS estará exercendo suas atividades de enfrentamento às arboviroses, em conformidade com o que está previsto na PNAB, na PNVS, na Portaria de Consolidação GM/MS nº 5, de 28 de setembro de 2017 e na Lei 13.595 de 2018, para fins de promoção do acesso da comunidade assistida às ações e aos serviços de saúde, da proteção da vida e da cidadania.

4. MATERIAIS E SUBSÍDIOS DE CONSULTA PÚBLICA

_____. BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde [recurso eletrônico]. Ministério da Saúde: Brasília, 2023.

_____. Diretrizes para a organização dos serviços de atenção à saúde em situação de aumento de casos ou de epidemia por arboviroses [recurso eletrônico]. Ministério da Saúde: Brasília, 2022.

_____. Agentes de Combate às Endemias e Agentes Comunitários de Saúde no enfrentamento às arboviroses. Brasília: Ministério da Saúde, 2024.

_____. Política Nacional de Atenção Básica (PNAB). Anexo XVII da Portaria de Consolidação Nº 2/2017 (consolidação das normas sobre as políticas nacionais de saúde do Sistema Único de Saúde). Ministério da Saúde: Brasília, 2017.

_____. Política Nacional de Vigilância em Saúde (PNVS). Resolução nº 588/2018 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Conselho Nacional de Saúde: Brasília, 2018.

_____. Portaria de Consolidação Nº 5, de 28 de setembro de 2017, Capítulo 5, Seção II, que trata das atribuições do ACS na prevenção e no controle da malária e da dengue. Ministério da Saúde: Brasília, 2017.

Documento assinado eletronicamente por **José Eudes Barroso Vieira**, **Coordenador(a)-Geral de Saúde da Família e Comunidade**, em 12/08/2024, às 10:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.

Documento assinado eletronicamente por **Evellin Bezerra da Silva**, **Diretor(a) do Departamento Estratégias e Políticas de Saúde Comunitária**, em 13/08/2024, às 09:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.

Documento assinado eletronicamente por **Felipe Proenço de Oliveira**, **Secretário(a) de Atenção Primária à Saúde**, em 13/08/2024, às 22:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0042218965** e o código CRC **DC28261C**.

Referência: Processo nº 25000.111426/2024-02 SEI nº 0042218965

Coordenação-Geral de Saúde da Família e Comunidade - CGESCO
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br

Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente
Departamento de Doenças Transmissíveis
Coordenação-Geral de Vigilância de Arboviroses

NOTA INFORMATIVA Nº 11/2024-CGARB/DEDT/SVSA/MS

1. ASSUNTO

1.1. Recomendações de vigilância e assistência relacionados à gestante com suspeita ou confirmação de dengue, Zika ou Chikungunya e possíveis desfechos no recém-nascido.

2. CONTEXTUALIZAÇÃO

2.1. *Chikungunya*

2.1.1. É uma arbovirose causada pelo vírus chikungunya (CHIKV) e o vetor envolvido na sua transmissão no Brasil é *Aedes aegypti* (Brasil, 2022a).

2.1.2. Quanto 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 (RN) 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 (Brasil, 2022a).

2.2. *Zika*

2.2.1. É uma arbovirose causada pelo vírus Zika (ZIKV), que também possui como vetor envolvido na sua transmissão no Brasil o *Aedes aegypti* (Brasil 2022a).

2.2.2. Gestantes infectadas, mesmo as assintomáticas, podem transmitir o ZIKV ao feto. Essa forma de transmissão da infecção pode resultar em aborto espontâneo, óbito fetal ou malformações congênitas (Brasil,2022a), incluindo, mas não limitada a microcefalia (Duffy et al, 2009). Nesse sentido, é importante a realização de diagnóstico laboratorial durante o pré-natal de gestantes suspeitas de acordo com fluxo recomendado pelo Guia para Diagnóstico Laboratorial em Saúde Pública (Brasil, 2021).

2.3. *Dengue*

2.3.1. É uma arbovirose mais prevalente no Brasil e é causada pelo vírus dengue (DENV), que também possui como vetor envolvido na sua transmissão no Brasil, o *Aedes aegypti* (Brasil 2022a). Existem quatro sorotipos do vírus, DENV1, DENV2, DENV3, DENV4 (Brasil 2022a).

2.3.2. O mecanismo patológico de infecção por DENV na gestação é um fenômeno ainda pouco compreendido. No entanto, alguns dos mecanismos levantados para esclarecer este fato incluem: a infecção por DENV causa alterações patológicas, incluindo regulação positiva de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina 6, interleucina 8 e TNF-5, que podem alterar a fisiologia normal da gestação; as manifestações clínicas após a infecção por DENV, como trombocitopenia, vazamento de plasma ou tendência a sangramento, podem prejudicar a circulação placentária, resultando em complicações para o feto; infecção grave por dengue pode levar a danos endoteliais e aumentar a permeabilidade vascular, e isso pode permitir que o DENV atravesse a barreira placentária e contribua para a transmissão vertical (Bahar et al.,2003, Rathore et al.,2022, Anderson et al.,2002, Chye et al.,1997). Existem relatos de transmissão vertical de dengue na literatura que são evidenciados pela presença de DENV no sangue fetal e no cordão umbilical. Mesmo assim, a transmissão vertical não é considerada uma forma principal de transmissão do vírus. Quando ocorre, a possiblidade de transmissão é baixa e geralmente ocorre no período próximo ao parto. Uma justificativa plausível seria que, quando as infecções ocorrem próximo ao parto, não há tempo suficiente que permite a produção de anticorpos protetores e a sua transferência para o neonato para que a imunidade passiva seja conferida. A viremia materna, seria, portanto, transferida para o feto desprotegido (Maroun et al.,2008, Caroll et al.,2007, Chye et al.,1997, Yin et al.,2016).

3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS EM RECÉM-NASCIDOS (RN) COM CHIKUNGUNYA

3.1. O risco de transmissão vertical do CHIKV é de 50% quando a gestante é infectada no último trimestre da gestação, próximo ao parto. O recém-nascido (RN) é assintomático nos primeiros dias, com surgimento de sinais e sintomas a partir do 4º dia (3 a 7 dias) incluindo presença de febre, irritabilidade, síndrome álgica, edema de extremidades, lesões na pele como descamação, lesões vesiculobolhosas e hiperpigmentação nas axilas, região perioral e genital. Outras manifestações relatadas na literatura incluem meningoencefalite, encefalite, síndromes hemorrágicas,

diarreia e desordens hemodinâmicas, recusa alimentar, ou má alimentação. As infecções perinatais podem levar a sequelas neurológicas, com retardo do desenvolvimento neuropsicomotor ou óbito (Brasil, 2022a, Fiocruz, 2020, Sreekanth et al., 2021, Kumar et al., 2019, Torres et al.,2016).

3.2. Um documento científico emitido pelo Departamento Científico de Infectologia da Sociedade Cearense de Pediatria em 2017, aponta que durante a epidemia de chikungunya no estado de Ceará em 2017, as lesões cutâneas em RN mais frequentes foram erupção maculopapular generalizada ou eritema que apareceram dois a três dias após o início da febre. Essas manifestações tinham início no tronco e depois se espalharam para outras regiões como a face, palmas das mãos e plantas dos pés. As lesões veiculobolhosas foram simétricas, flácidas, com liquido seroso claro com ausência de qualquer eritema perilesional (SOCEP, 2017). As lesões dermatológicas se assemelham a queimaduras e atingem grandes áreas do corpo. Em geral, esses casos têm evolução benigna se devidamente manejados, sem deixar cicatrizes ou mudanças na pigmentação (Bandyopadhyay D & Ghosh S.K, 2010).

4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS EM RECÉM-NASCIDOS (RN) COM A SÍNDROME CONGÊNITA ASSOCIADA À INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA

4.1. 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, e levar a incapacidades ou à morte (Brasil, 2022a).

4.2. Fetos, recém-nascidos e crianças com a SCZ, podem apresentar como principal sinal clínico a microcefalia, no entanto, outras anomalias congênitas e manifestações clínicas e neurológicas podem estar presentes, como: anomalias cerebrais e oculares; desproporção craniofacial; defeitos de membros (ex. pé torto, artrogripose múltipla); retardo do crescimento intrauterino; convulsões; atraso no desenvolvimento neuropscicomotor; deficiência intelectual; problemas de deglutição e dificuldades de se alimentar; deficiência auditiva; problemas de visão; distúrbios endócrinos; entre outras. No capítulo 7, tópico “Síndrome Congênita Associada à Infecção pelo Vírus Zika”, do Guia de vigilância em Saúde, 5° edição - revisada e atualizada, são mostrados os principais achados clínicos e de imagem para a SCZ no pré-natal, até o primeiro mês de vida e após esse período (Brasil, 2022).

4.3. Na epidemia ocorrida no Paraguai em 2023, entre a SE 1 e a SE 8 de 2023, foram notificados 132 casos de chikungunya em recém-nascidos, incluindo quatro óbitos. Um lactente com idade inferior a 31 dias também foi registrado entre os óbitos. No mesmo período, foram notificados 219 casos suspeitos de meningoencefalite aguda, 87 atribuídos à meningoencefalite por chikungunya, sendo 38 neonatos (https://www.paho.org/pt/documentos/avaliacao-risco-chikungunya-implicacoes-para-regiao-das-americas).

5. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS EM GESTANTES E RECEM-NASCIDOS ASSOCIADAS À INFECÇÃO PELO VÍRUS DA DENGUE

5.1. De acordo com os achados de uma Revisão Sistemática (RS) que analisou estudos que contemplaram mais de 40 mil gestantes infectados com DENV, a infecção durante a gestação foi estatisticamente associada ao aumento de risco de mortalidade materna, risco de ter um natimorto e mortalidade neonatal. O mesmo estudo, teve outros desfechos associados à infecção por DENV em gestantes como parto pré-termo, sangramento materna, baixo peso ao nascer em neonatos e risco de perda de gestação quando comparado às gestantes sem infecção por DENV, porém, não houve uma associação estatisticamente significativa entre a infecção por DENV e ocorrência destes desfechos (Rathore et al.,2022). Em outra RS, houve uma associação estatisticamente significativa com a perda gestacional e a infecção por DENV. O mesmo estudo relatou os desfechos baixo peso ao nascer e parto pré-termo como os frequentemente relatados em gestantes com sintomatologia de dengue comparado com aquelas sem a infecção pelo DENV (Paixão et al.,2016).

6. RECOMENDAÇÕES

6.1. Dengue, Chikungunya e Zika são doenças de notificação compulsória, conforme estabelecido na Portaria GM/MS Nº 3.418, de 31 de agosto de 2022, todo caso deve ser notificado a partir da suspeita clínica. Os óbitos são de comunicação imediata (24 horas), independente da confirmação (Brasil, 2022a). Os casos de chikungunya devem ser notificados na ficha de notificação dengue/chikungunya e inserida no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan Online). Essas recomendações se aplicam também para os casos em gestantes, recém-nascidos e crianças. Os casos de Zika devem ser notificados na Ficha de Notificação Individual/Conclusão e inseridas no Sinan Net. Os óbitos e casos de Zika em gestante são de notificação compulsória imediata, assim como os óbitos de chikungunya, e devem ser notificados em até 24h (Brasil, 2022a).

6.2. A SCZ tornou-se um agravo de notificação compulsória em todo o território nacional, pela Portaria GM/MS nº 420, de 2 de março de 2022. Sendo assim, todos os casos que atenderem às definições de caso suspeito deverão ser registrados no formulário eletrônico do Registro de Eventos de Saúde Pública, denominado Resp-Microcefalia, disponível no endereço: http://www.resp.saude.gov.br/microcefalia#/painel (Brasil, 2022a).

6.3. Para efeito desta nota, os exames laboratoriais específicos devem priorizar as gestantes sintomáticas em qualquer trimestre de gestação, assim como os recém-nascidos e crianças menores de 2 anos. Para esses grupos específicos devem ser priorizados os testes moleculares – com amostras coletadas preferencialmente até o 5º dia de início dos sintomas, no entanto, sabe-se que para chikungunya, amostras coletadas até o 8º dia podem detectar o vírus, uma vez que a viremia é mais prolongada do que na dengue e no Zika. Para diagnóstico de Zika, pode-se coletar também amostras de urina, até 15 dias após o início dos sintomas. As amostras para biologia molecular devem ser conservadas entre 2°C e 8ºC até no máximo 48h; após este período, manter a -70ºC. As amostras para testes sorológicos podem ser coletadas a partir do 6º dia de início dos sintomas (Brasil, 2021, OPAS,2011), informações adicionais podem ser consultadas no Guia para diagnóstico laboratorial em saúde pública: orientações para o sistema nacional de laboratórios de saúde pública, disponível em https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_laboratorial_sistema_nacional.pdf.

6.4. Os entes federativos devem organizar os fluxos das triagens neonatais, incluindo-os nas Redes de Atenção à Saúde (RAS) do Sistema Único de Saúde (SUS) e integrados aos componentes da: Atenção Básica como porta de entrada na rede, enquanto coordenadora do cuidado, e a Atenção Especializada a referência para os casos de maior gravidade. Os fluxos de referência e contrarreferência para a continuidade do cuidado precisam ser previamente pactuados a nível local e prontamente publicizados para toda a RAS (Brasil, 2022b).

6.5. A captação de gestantes para início oportuno do pré-natal é essencial para o diagnóstico precoce de alterações e para a realização de intervenções adequadas sobre condições que tornam vulneráveis a saúde da gestante e a da criança. É importante o acompanhamento diário das gestantes com suspeita de chikungunya ou Zika, e caso sejam verificadas situações que indiquem viremia próxima ao período do parto, o RN deverá ser cuidadosamente acompanhado (Nota Informativa Nº17/2017 - CGPNCMD/DEVIT/SVS/MS).

6.6. Para os casos suspeitos de infecção por ZIKV, recomenda-se consultar a linha de cuidado “Síndrome de infecção congênita pelo vírus Zika (SCZ)” disponível em https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/zika/ (Brasil, 2023).

6.7. Em caso de suspeita de infecção por CHIKV deve-se atentar para a investigação de outras doenças, com destaque para a realização de diagnóstico diferencial para outras arboviroses (dengue e Zika) e infecções do grupo STORCH (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes vírus) (Brasil,2017).

6.8. Para gestantes com infecções por chikungunya próximas ao termo ou no termo, recomenda-se que o parto seja evitado entre dois a quatro dias da data de início de sintomas, com o objetivo de diminuir o risco de transmissão neonatal (Katz et al.,2015, Contopoulos et al., 2018). O acompanhamento do bem-estar fetal deve ser realizado no contexto de infecções ativas, com monitoramento fetal contínuo. A infecção por CHIKV em si não é uma indicação para parto cesáreo (Katz et al.,2015). A alta hospitalar da mãe e do neonato deve ser avaliada tendo em vista os casos em que a mãe apresenta evidências de viremia, no período peri, intra e pós-parto. O início das manifestações dos casos ocorre geralmente entre 48 e 96 horas de vida, o que reforça a necessidade de se garantir uma observação rigorosa dos sinais e sintomas da doença perinatal (Leitão et al.,2019). Para evitar complicações, todos os RN de mães com infecção perinatal pelo CHIKV devem ser internados em unidades de cuidados neonatais, devendo aguardar entre cinco a sete dias para alta, caso não tenha manifestações clínicas ou laboratoriais da doença (FIOCRUZ, 2020). Destaca-se que mesmo quando assintomáticos, os RN suspeitos devem permanecer na instituição hospitalar em observação, e, caso necessário, devem ser transferidos imediatamente para UTI neonatal (Brasil,2022b). A partir da alta hospitalar é fundamental a garantia da continuidade do cuidado dos casos. Nesta perspectiva, é necessário que os gestores locais preparem os serviços de saúde para a oferta de cuidados de atenção básica, atenção domiciliar e reabilitação na RAS (Brasil,2022b).

6.9. Em relação ao RN com sinais clínicos compatíveis com formas atípicas de chikungunya, recomenda-se que durante a anamnese, seja investigado e registrado todo o histórico referente aos sinais e sintomas clínicos sugestivos de infecção por chikungunya durante a gestação (Nota Informativa Nº17/2017 - CGPNCMD/DEVIT/SVS/MS). Deve-se realizar o exame do RN, incluindo as triagens neonatais, exame neurológico detalhado, conforme preconizado na Atenção à Saúde do Recém-Nascido – Guia para Profissionais de Saúde – Cuidados Gerais Volume I – III e no Caderno de Atenção Básica Saúde da Criança: Crescimento e Desenvolvimento (Brasil, 2014a, Brasil,2014b, Brasil, 2014c, Brasil, 2012). No exame físico do RN, o profissional de saúde deve ficar atento também às manifestações atípicas sistêmicas da infecção pelo CHIKV. Em caso de observação de alguma manifestação clínica, o profissional deverá encaminhar o RN para exames clínicos e laboratoriais que possam investigar o caso e promover o melhor encaminhamento assistencial. Algumas complicações perinatais podem indicar a necessidade de internação em unidade de terapia intensiva neonatal (Nota Informativa Nº17, 2017).

6.10. Os cuidados à saúde de recém-nascidos e crianças com suspeita da SCZ, por meio do acompanhamento do desenvolvimento infantil nos primeiros anos de vida, é tarefa essencial para a promoção à saúde, prevenção de incapacidades e a identificação de atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor (Brasil, 2017). Um cuidado integral e articulado entre os serviços da atenção básica e especializada na Rede de Atenção à Saúde do Sistema Único de Saúde (SUS) possibilitará a conquista de uma maior funcionalidade das crianças que apresentem alguma deficiência,

possibilitando um futuro com mais autonomia e inclusão social. Para apoio no diagnóstico das alterações e anomalias congênitas características da SCZ, os profissionais de saúde podem consultar o "Guia prático: diagnóstico de anomalias congênitas no pré-natal e ao nascimento", disponível em: https://bit.ly/3VaXfwR.

6.11. Quanto a prática do cuidado integral às crianças com SCZ, os profissionais de saúde podem seguir as 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", disponível em: https://bit.ly/3L6pU1L (BRASIL, 2017).

6.12. De acordo com o Guia de Vigilância em Saúde, as gestantes infectadas com DENV devem ser tratadas conforme o estadiamento clínico da dengue e requerem uma observação rigorosa, independentemente da gravidade da doença. O médico deve ficar atento aos riscos para a mãe e o concepto. Quanto 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 (Brasil, 2022ª, Brasil,2024).

6.13. No manejo clínico de dengue, as gestantes são consideradas no Grupo B na classificação inicial quando não apresentam os sinais de alarme. A gestante que apresentar qualquer sinal de alarme ou de choque e que tiver indicação de reposição volêmica deverá receber volume igual àquele prescrito aos demais pacientes, de acordo com o estadiamento clínico. Durante a reposição volêmica, deve-se ter cuidado para evitar a hiper-hidratação (Brasil,2024).

6.14. Importante lembrar que o aumento do volume uterino, a partir da 20ª semana de gestação, leva à compressão da veia cava. Toda gestante, quando deitada, deve ficar em decúbito lateral preferencialmente esquerdo (Brasil,2024).

6.15. O diagnóstico diferencial de dengue na gestação, principalmente nos casos de dengue grave, deve incluir pré-eclâmpsia, síndrome de HELLP e sepse, que não só podem mimetizar seu quadro clínico, como também estarem presentes de forma concomitante (Brasil,2024).

6.16. Na eventualidade de parada cardiorrespiratória com mais de 20 semanas de idade gestacional, a reanimação cardiopulmonar (RCP) deve ser realizada com o deslocamento do útero para a esquerda, para descompressão da veia cava inferior (Brasil,2024).

6.17. Considerar a realização de cesárea depois de 4 a 5 minutos de RCP, se não houver reversão da parada, com a finalidade principal de aliviar os efeitos da compressão do útero sobre a veia cava (Brasil,2024).

6.18. De acordo com a viabilidade do feto, poderá haver também a possibilidade de sua sobrevida. O melhor tratamento para o feto é o adequado tratamento materno (Brasil,2024).

6.19. Recomenda-se a adoção de medidas de proteção individual, tais como uso de roupas que protejam a maior área do corpo, reduzindo as áreas expostas ao vetor. Recomenda-se também a utilização de repelentes a base de Icaridina, ou DEET (N,N-Dietil-m-toluamida), que devem ser somados aos cuidados com o domicílio para evitar a proliferação do *Aedes aegypti*. As recomendações de uso descritas no rótulo de cada produto devem ser seguidas à risca.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

7.1. Em razão do aumento das notificações de dengue, chikungunya e Zika no Brasil em 2023 e 2024, e consequentemente o aumento de casos suspeitos em gestantes, reforça-se a necessidade de intensificar as ações de assistência e vigilância de chikungunya para este grupo e nos recém-nascidos, bem como o cuidado integral às crianças com SCZ.

7.2. Maiores informações podem ser consultadas no site do Ministério da Saúde (https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/dengue; https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/chikungunya; https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/z/zika-virus).

8. REFERÊNCIAS

8.1. Brasil. Ministério da Saúde,2022a. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Guia de Vigilância em Saúde. Disponível em https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_5ed_rev_atual.pdf. Acesso em 24 de abril de 23.

8.2. Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. N Engl J Med. 2009 Jun 11; 360(24):2536-43. doi:10.1056/NEJMoa0805715.

8.3. Brasil. Guia para Diagnóstico Laboratorial em Saúde Pública. Orientações para o sistema nacional de laboratorios de saúde pública. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_laboratorial_sistema_nacional.pdf. Acesso em 24 de abril de 2023.

8.4. Organização Pan-Americana da Saúde. Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus chikungunya en las Américas.2011. Disponível em: https://www3.paho.org/hq/dmdocuments/Preparacion-respuesta-introduccion-virus-chikungunya-Americas-2011.pdf.

8.5. Contopoulos-Ioannidis D, Newman-Lindsay S, Chow C, LaBeaud AD. Mother-to-child transmission of Chikungunya virus: A systematic review and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis. 2018 Jun 13;12(6):e0006510. doi: 10.1371/journal.pntd.0006510. PMID: 29897898; PMCID: PMC6075784.

8.6. Dotters-Katz SK, Grace MR, Strauss RA, Chescheir N, Kuller JA. Chikungunya Fever: Obstetric Considerations on an Emerging Virus. Obstet Gynecol Surv. 2015 Jul;70(7):453-7. doi: 10.1097/OGX.0000000000000184. PMID: 26185916.

8.7. Leitão MCA, Arrais NMR, Filgueira FA, Bezerra MTAL, Barreto ACNG, Araújo JMG. Casos de Chikungunya por transmissão vertical em um hospital universitário no 1º semestre de 2016. Resid Pediatr. 2019;9(2):111-114 DOI: 10.25060/residpediatr-2019.v9n2-05

8.8. Epidemia de febre de chikungunya no Ceará: Orientações para reconhecimento das manifestações cutâneas observadas nas crianças, referenciamento e medidas de proteção individual. Departamento científico de infectologia da Sociedade Cearense de Pediatria SOCEP, 2017.

8.9. Sreekanth R, Venugopal L, Arunkrishnan B, Chaturvedi S, Sundaram S. Neonatal chikungunya encephalitis. Trop Doct. 2022;52(1):199–201. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1177/00494755211063268.

8.10. Kumar S, Agrawal G, Wazir S, Kumar A, Dubey S, Balde M, Yadav BS. Experience of Perinatal and Neonatal Chikungunya Virus (CHIKV) Infection in a Tertiary Care Beonatal Centre during Outbreak in North India in 2016: A Case Series. J Trop Pediatr. 2019.

8.11. Torres JR, Falleiros-Arlant LH, Dueñas L, Pleitez-Navarrete J, Salgado DM, Castillo JB-D. Congenital and perinatal complications of chikungunya fever: a Latin American experience. Int J Infect Dis [Internet]. 2016;51:85–8. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2016.09.009.

8.12. Ministério da Saúde. Nota Informativa N° 17-SEI/2017 –CGPNCMD/DEVIT/SVS/MS. Ocorrência de formas atípicas e graves de chikungunya em recém-nascidos.

8.13. Bandyopadhyay D, Ghosh SK. Mucocutaneous manifestations of Chikungunya fever. Indian J Dermatol. 2010;55(1):64–7. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20418982. Acesso em 24 de abril de 2023.

8.14. Brasil.2022b. Diretrizes para a Organização dos Serviços de Atenção à Saúde em Situação de aumento de casos ou de Epidemia por Arboviroses. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/chikungunya/diretrizes-para-a-organizacao-dos-servicos-de-atencao-a-saude-em-situacao-de-aumento-de-casos-ou-de-epidemia-por-arboviroses. Acesso em 28 de abril 2023.

8.15. Brasil. Atenção à Saúde do Recém-Nascido. Guia para as profissionais de Saúde. Cuidados Gerais. Vol.1. Disponível em : https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atencao_saude_recem_nascido_v1.pdf. Acesso em 24 de abril de 2023.

8.16. Brasil. Atenção à Saúde do Recém-Nascido. Guia para profissionais de Saúde. Intervenções comuns, icterícia e infecções. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atencao_saude_recem_nascido_v2.pdf. Acesso em 24 de abril de 2023.

8.17. Brasil. Atenção à Saúde do Recém-Nascido Guia para os Profissionais de Saúde problemas respiratórios, cardiocirculatórios, metabólicos, neurológicos, ortopédicos e dermatológicos problemas respiratórios, cardiocirculatórios, metabólicos, neurológicos, ortopédicos e dermatológicos. Atenção à Saúde do Recém-Nascido Guia para os Profissionais de Saúde. Disponível em: Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atencao_saude_recem_nascido_v3.pdf. Acesso em 24 de abril 2023.

8.18. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde D de AB. Cardenos de Atenção Básica: Saúde da criança: Crescimento e Desenvolvimento. Disponível em: : http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_crianca_crescimento_desenvolvimento.pdf. Acesso em 24 de abril 2023.

8.19. Fiocruz. Principais Questões sobre Chikungunya Congênita. Disponível em: https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-recem-nascido/principais-questoes-sobre-chikungunya-congenita/. Acesso em 24 de abril de 2023.

8.20. Ministério da Saúde. Síndrome de Infecção congênita pelo vírus Zika (SCZ). Linhas de Cuidado. Disponível em: https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/zika/. Acesso em 24 de abril 2023.

8.21. Ministério da Saúde.2017. Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes_integradas_vigilancia_atencao_emergencia_saude_publica.pdf. Acesso em 24 de abril de 2023.

8.22. Ministério da Saúde. Guia Prático: Diagnóstico de Anomalias Congênitas no Pré-natal e ao Nascimento. Disponível em: http://plataforma.saude.gov.br/anomalias congenitas/guia-pratico-anomalias-congenitas.pdf. Acesso em 26 de abril de 2023.

8.23. Carroll ID, Toovey S, Van Gompel A. Dengue fever and pregnancy a review and comment. Travel Med Infect Dis. 2007;5:183–188.

8.24. Joon K. Chye, Chin T. Lim, Kwee B. Ng, Jason M. H. Lim, Rebecca George, Sai K. Lam, Vertical Transmission of Dengue, Clinical Infectious Diseases, Volume 25, Issue 6, December 1997, Pages 1374–1377, https://doi.org/10.1086/516126.

8.25. Yin X, Zhong X, Pan S. VERTICAL TRANSMISSION OF DENGUE INFECTION: THE FIRST PUTATIVE CASE REPORTED IN CHINA. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2016 Dec 8;58:90. doi: 10.1590/S1678-9946201658090.

8.26. Rathore SS, Oberoi S,Hilliard J, Raja R, Ahmed NK, Vishwakarma Y, et al.Maternal and foetal-neonatal outcomes of denguevirus infection during pregnancy. Trop Med IntHealth. 2022;27(7):619 29.https://doi.org/10.1111/tmi.13783TROPICAL MEDICINE & INTERNATIONAL HEALTH629.

8.27. Paixão ES, Teixeira MG, Costa MDCN, Rodrigues LC. Dengue during pregnancy and adverse fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2016 Jul;16(7):857-865. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00088-8.

8.28. Ministério da Saúde. Dengue : diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança – 6. Edição . Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de Doenças Transmissíveis.2024.

8.29. Maroun SL, Marliere RC, Barcellus RC, Barbosa CN, Ramos JR, Moreira ME. Relato de caso transmissão vertical de dengue. J Pediatr (Rio J) 2008;84:556–559.

LIVIA CARLA VINHAL FRUTUOSO
Coordenadora-Geral de Vigilância de Arboviroses

ALDA MARIA DA CRUZ

Diretora do Departamento de Doenças Transmissíveis

ANGÉLICA ESPINOSA BARBOSA MIRANDA
Secretária de Vigilância em Saúde e Ambiente - Substituta

Documento assinado eletronicamente por **Lívia Carla Vinhal Frutuoso**, **Coordenador(a)-Geral de Vigilância de Arboviroses**, em 25/03/2024, às 21:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.

Documento assinado eletronicamente por **Alda Maria da Cruz**, **Diretor(a) do Departamento de Doenças Transmissíveis**, em 26/03/2024, às 16:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.

Documento assinado eletronicamente por **Angelica Espinosa Barbosa Miranda**, **Secretário(a) de Vigilância em Saúde e Ambiente substituto(a)**, em 27/03/2024, às 10:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0039666039** e o código CRC **BB9F1BAD**.

Brasília, 22 de março de 2024.

Referência: Processo nº 25000.068777/2023-05 SEI nº 0039666039

Coordenação-Geral de Vigilância de Arboviroses - CGARB
SRTV 702, Via W5 Norte - Bairro Asa Norte, Brasília/DF, CEP 70723-040
Site - saude.gov.br

Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente
Departamento do Programa Nacional de Imunizações
Coordenação-Geral de Incorporação Científica e Imunização

NOTA TÉCNICA Nº 8/2024-CGICI/DPNI/SVSA/MS

1. **ASSUNTO**

1.1. Trata-se da Incorporação da vacina dengue (atenuada) no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. **JUSTIFICATIVAS**

2.1. **Recomendações Organização Mundial de Saúde (OMS), Organização Panamericana de Saúde (OPAS) e Comitê Técnico Assessor em Imunização (CTAI).**

2.1.1. A OPAS/OMS por intermédio do Grupo Técnico Consultivo (TAG) sobre Imunização das Américas reiterou a recomendação do Grupo Estratégico Consultivo de Especialistas em Imunização (SAGE) da OMS sobre a introdução da vacina dengue (atenuada), para as pessoas de 6 a 16 anos que vivem em ambientes com alta carga de dengue e alta intensidade de transmissão.[1,2]

2.1.2. Ainda, retificou as recomendações do SAGE, a saber: realização de avaliação e monitoramento da segurança e eficácia da vacina; seja realizado a introdução como um piloto acompanhado por um estudo de fase 4 (o acompanhamento da segurança e efetividade da vacina); que não seja implementado como uma estratégia nacional; e que o esquema não seja incorporado em adolescentes em países que não tenham uma política de vacinação para essa etapa de vida. Além disso, a população e os profissionais de saúde devem estar informados sobre os possíveis benefícios e riscos.[2]

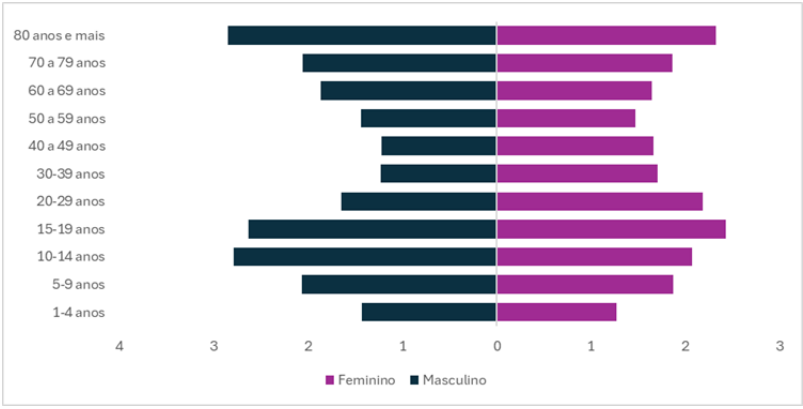
2.1.3. A CTAI considerou as recomendações do SAGE e da OPAS propondo a vacinação dentro da faixa etária de 6 a 16 anos de idade. Durante a discussão tripartite, Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Secretários Estaduais de Saúde (CONASS) e Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS) decidiram iniciar a vacinação contra dengue com a faixa etária de 10 a 14 anos, baseando-se nas taxas de hospitalização por dengue nos últimos 5 anos no Brasil. Além disso, definiram critérios para escolha das regiões de saúde que serão contempladas pela vacinação. Tais decisões foram tomadas por conta com quantitativo de doses restrito, baseado na capacidade de produção e entrega do laboratório produtor.

2.2. **Situação epidemiológica da Dengue no Brasil**

2.2.1. A dengue é o arbovírus com o maior número de casos na Região das Américas, com epidemias registradas a cada 3 a 5 anos.[3] No Brasil, a primeira epidemia de dengue foi registrada em Boa Vista, Roraima, em 1981[4] e desde então, há registro de casos de forma continuada em todo o território nacional, com ocorrência de epidemias em geral ocasionadas pela introdução/reintrodução dos diferentes sorotipos. Atualmente, são conhecidos quatro sorotipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4, cada qual apresentando distintos genótipos e linhagens.

2.2.2. No período de 2013 a 2022, foram notificados no Brasil 10,1 milhões de casos prováveis de dengue, com 5.970 óbitos.[5,6] Em 2023, foram notificados 1.659.816 casos prováveis de dengue no país, com coeficiente de incidência de 816,9 casos/100 mil habitantes, e 1.094 óbitos confirmados. No mesmo ano, foi detectada a circulação simultânea dos sorotipos DENV-1, DENV-2 e DENV-3 e DENV-4. Apesar da predominância do sorotipo DENV 1, observou-se, a partir do segundo semestre de 2023, a inversão do sorotipo DENV-1 para DENV-2 nos estados da região Centro-Oeste e nos estados do Tocantins, Sergipe, Paraíba e Rio Grande do Norte, com identificação recente do genótipo III do sorotipo DENV-2, também conhecido como linhagem asiático-americana.[7]

2.2.3. Somente no monitoramento 2023/2024 (SE27/2023 a SE02/2024), entre as semanas epidemiológicas (SE) 27/2023 e 02/2024, foram registrados 305.190 casos prováveis de dengue, com coeficiente de incidência de 150,3 casos por 100 mil habitantes, encontrando-se fora dos limites do canal endêmico.[6] Quando comparado com o mesmo período do monitoramento 2022/2023, observa-se um aumento de 38,2% no número de casos. No mesmo período, elevado coeficiente de incidência de dengue grave e de dengue com sinais de alarme foi observado na faixa etária de 10 a 14 anos, conforme figura 1.



Fonte: Sinan Online e E-SUS Sinan, dados extraídos em 15/01/2024.

Figura 1. Pirâmide etária da incidência dos casos graves e com sinais de alarme, Brasil, SE27/2023 a SE02/2024

2.2.4. Em 2023, foi observado aumento de casos de dengue não apenas no Brasil, mas na Região das Américas. Alguns dos fatores que estão contribuindo para esse fenômeno incluem: as mudanças climáticas, com aumento das temperaturas e pluviosidade que favorecem a proliferação do mosquito, conforme alerta da OMS, a introdução e/ou circulação de um ou mais sorotipos do vírus no país e o crescimento populacional desordenado.[8]

2.2.5. A taxa de hospitalização[1] por dengue no Brasil, no período de 2019 a 2023, considerando o intervalo de idade para o qual a vacina dengue (atenuada) foi licenciada no país (4 a 59 anos) e o número absoluto de hospitalizações por dengue no período, a faixa etária com a maior proporção dos casos é a de 10 a 14 (figura 2).[9]

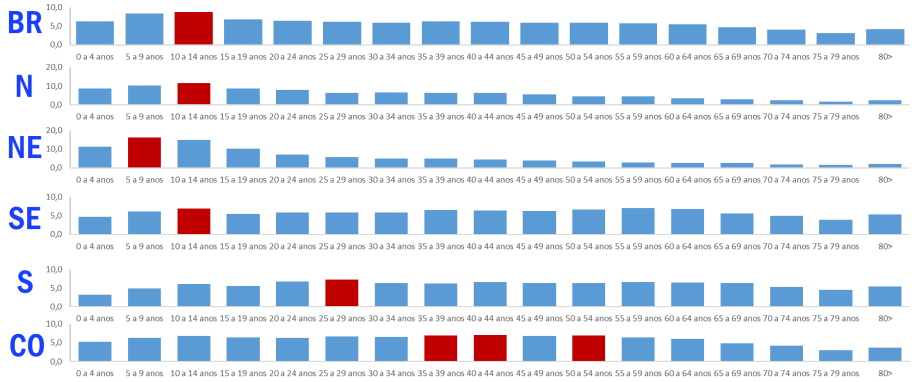


Figura 2. Proporção de hospitalização de dengue por faixa etária Brasil e região 2019 - 2023

2.2.6. Estudos sugerem que houve redução na idade das infecções por DENV após a epidemia de ZIKV, conforme observado em 2018-2019, diferente do período prévio à introdução do ZIKV. A mudança de idade observada entre os locais foi estatisticamente associada à taxa de ataque do ZIKV durante 2015-2016, após sua introdução no Brasil. Desta forma, os estados do Nordeste, que estiveram no epicentro da epidemia de ZIKV de 2015-2016, tiveram as maiores reduções na idade das infecções por DENV no ressurgimento de 2018-2019,[10] o que poderia explicar a predominância de altas taxas de hospitalização em crianças mesmo com recorte etário de 4 a 59 anos.

2.3. **Medidas de controle e prevenção**

2.3.1. A principal medida de controle e prevenção da transmissão de dengue é o controle vetorial. Desde o século XX, o controle do *Aedes aegypti* tem sido alvo de programas institucionais. Atualmente, além de ser vetor transmissor do vírus da dengue e potencialmente transmissor do vírus da febre amarela no ciclo urbano, outros arbovírus emergentes como o chikungunya e o Zika também têm o *Ae. aegypti* como vetor transmissor, o que requer intensificação das ações de controle e prevenção. Essas ações, junto com o diagnóstico oportuno e a assistência adequada aos casos, auxiliam na redução de morbimortalidade por dengue.

2.3.2. O *Ae. aegypti* está amplamente distribuído no território nacional, com registro de infestação em 5.296 (91,7%) municípios do país.[11] A elevada infestação pelo mosquito no Brasil é reflexo do crescimento desordenado dos centros urbanos e das fragilidades nos serviços de infraestrutura e saneamento básico, tais como o abastecimento regular e contínuo de água e a coleta e a destinação adequada dos resíduos sólidos. Os impactos das mudanças climáticas criam condições favoráveis à proliferação do vetor e à transmissão, e dificultam o controle da doença.[12]

2.3.3. Em 2023, o Ministério da Saúde discutiu, junto a estados e municípios, novas estratégias e tecnologias de vigilância e controle vetorial para reduzir a infestação pelo mosquito e o risco de infecção, tais como a estratificação de risco intramunicipal, o monitoramento entomológico por ovitrampas, borrifação residual intradomiciliar, utilização de estações disseminadoras de larvicidas, e liberação de mosquitos infectados pela bactéria *Wolbachia*. A atuação dos Agentes Comunitários de Saúde (ACS) e dos Agentes de Combate às Endemias (ACE), juntamente com o envolvimento da sociedade, é fundamental para o sucesso destas novas estratégias, assim como das estratégias de rotina direcionadas para o controle vetorial.

2.3.4. A incorporação da vacina dengue (atenuada) no SUS soma-se às demais ações de controle e prevenção de dengue. Todas as ações em conjunto promovem a redução da incidência, hospitalização e mortes por dengue no Brasil. Por ser uma medida adicional às demais ações existentes para o controle e prevenção de dengue, todos os cuidados individuais e comunitários que visam o controle da proliferação do vetor *Ae. aegypti*, transmissor de dengue e de outros arbovírus, devem ser mantidos.

2.3.5. Deve-se destacar ainda que o controle da dengue é multisetorial, e exige do poder público ações de infraestrutura e saneamento básico, além da mobilização da população para a redução dos focos de criadouros do mosquito.

2.4. **Critérios de implementação da vacina**

2.4.1. Considerando as dimensões continentais do Brasil, a heterogeneidade de transmissão em cada Região, e o limitado quantitativo de doses da vacina disponíveis para o ano de 2024, foram selecionados municípios de grande porte (população maior ou igual a 100 mil habitantes) com alta transmissão de dengue no Brasil, incluindo os demais municípios das suas regiões de saúde de abrangência, independentemente do porte populacional, ordenados pela predominância do sorotipo DENV-2 (reemergência recente) e pelo maior número de casos no monitoramento 2023/2024[2] (SE-27/2023 à SE-02/2024).

Municípios de alta transmissão: caracterizados pelo elevado contingente populacional (acima de 100 mil habitantes) e pela taxa de incidência anual média em 10 anos (2013 e 2022) acima da mediana das taxas dos municípios de grande porte, além das capitais. Conforme estes critérios, há 176 municípios que isoladamente concentraram 48,2% dos casos prováveis de dengue no Brasil e 93,1% dos casos prováveis de dengue dentre os municípios de grande porte no período de 2013 a 2022.

2.4.2. Considerando a faixa etária de recomendação da vacinação pela SAGE/OMS (6 a 16 anos)[2], as populações residentes das regiões de saúde selecionadas foram estratificadas em recortes distintos (6 a 16 anos, 9 a 14 anos, e 10 a 14 anos), e selecionadas dentro do limite de doses disponíveis, a fim de encontrar o melhor equilíbrio entre população beneficiada e extensão territorial coberta em função do número de doses de vacina estimadas para 2024, conforme tabela 1.

Tabela1. Cenário de recomendações por faixas etárias (SAGE/OMS)

Localidades	6 a 16 anos	9 a 14 anos	10 a 14 anos
Regiões de Saúde	14	31	**37**
Municípios	225	444	**521**

2.4.3. O recorte da faixa etária de 10 a 14 anos foi eleito como o melhor cenário para iniciar a vacinação contra a dengue no Brasil, conforme decisão conjunta do Ministério da Saúde, do Conselho Nacional dos Secretários de Saúde (CONASS) e do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems), por reunir o maior número de regiões de saúde (37) e de municípios, o maior número de municípios (521) e incluir pelo menos um estado de cada uma das 5 regiões geográficas do Brasil. Além disso, as hospitalizações por dengue se concentraram mais na faixa etária de 10 a 14 anos, frente as demais faixas etárias, nos últimos 5 anos. Por fim, a faixa de 10 a 14 anos está dentro das recomendações estabelecidas pela SAGE/OMS, TAG e CTAI.

2.5. **Eficácia e segurança**

2.5.1. A vacina tetravalente atenuada para Dengue (vacina dengue (atenuada)) é baseada em um vírus DENV-2 vivo atenuado que fornece a estrutura genética para todos os quatro vírus da vacina.[10] A cepa DENV-2 (TDV-2) é baseada em um vírus atenuado derivado de laboratório. As outras três cepas de vírus

(TDV-1, TDV-3 e TDV-4) são quimeras que foram gerados pela substituição dos genes de superfície do TDV-2 por aqueles das cepas DENV-1, DENV-3 e DENV-4 do tipo selvagem.

2.5.2. Apesar desta vacina estar licenciada para uso em pessoas de 4 a 59 anos, apenas um estudo realizado com crianças e adolescentes avaliou a sua eficácia e segurança em países endêmicos para dengue. Trata-se de um estudo clínico de fase III que acompanhou 20.099 crianças e adolescentes (4 a 16 anos) por até 4 - 5 anos após a administração da segunda dose.[13] Os estudos realizados em adultos foram desenvolvidos em países não endêmicos para dengue, onde se avaliou a imunogenicidade e segurança da vacinação, incluindo o uso concomitante com as vacinas febre amarela e hepatite A.

2.5.3. Em crianças e adolescentes, a eficácia geral da vacina contra a dengue confirmada laboratorialmente foi de 80,2% (IC 95% 73,3% - 85,3%), em 12 meses após a segunda dose e chegou a 61,2% (IC 95% 56,0% - 65,8%), em até 4 - 5 anos após a vacinação. Já a eficácia geral contra hospitalização por dengue foi de 90,4% (IC 95% 82,6% - 94,7%), em 12 meses após a segunda dose e chegou a 84,1% (IC 95% 77,8% - 88,6%), em até 4 - 5 anos após a conclusão do esquema vacinal. [13]

2.5.4. A eficácia geral não teve diferença estatística entre pessoas soronegativas e soropositivas para dengue previamente à vacinação. Contudo, a eficácia variou enormemente entre os quatro sorotipos e situação sorológica, tanto para a infecção quanto hospitalização por dengue, sendo maior para o DENV-2 e DENV-1 (Tabela 2). A eficácia para DENV-3 e DENV-4 precisa ser analisada com maior atenção devido às limitações dos ensaios clínicos, que foram realizados em países que tiveram baixa circulação desses sorotipos.

Tabela 2. Eficácia da vacina dengue (atenuada) - na prevenção de dengue confirmada laboratorialmente (DCL) e hospitalização até 4 - 5 anos após a segunda dose por situação sorológica antes da vacinação.

	Placebo (n = 6687)	Qdenga (n = 13380)	Eficácia % (IC 95%)
DCL			
Geral	547/6687 (8,2%)	442/13 380 (3,3%)	61,2 (56,0 - 65,8)
Soropositivos	394/4854 (8,1%)	295/9663 (3,1%)	64,2 (58,4 - 69,2)
DENV-1	151/4854 (3,1%)	133/9663 (1,4%)	56,1 (44,6 - 65,2)
DENV-2	135/4854 (2,8%)	54/9663 (0,6%)	80,4 (73,1 - 85,7)
DENV-3	97/4854 (2,0%)	96/9663 (1,0%)	52,3 (36,7 - 64,0)
DENV-4	20/4854 (0,4%)	12/9663 (0,1%)	70,6 (39,9 - 85,6)
Soronegativos	153/1832 (8,4%)	147/3714 (4,0%)	53,5 (41,6 - 62,9)
DENV-1	79/1832 (4,3%)	89/3714 (2,4%)	45,4 (26,1 - 59,7)
DENV-2	58/1832 (3,2%)	14/3714 (0,4%)	88,1 (78,6 - 93,3)
DENV-3	16/1832 (0,9%)	36/3714 (1,0%)	–15,5 (–108,2 - 35,9)
DENV-4	3/1832 (0,2%)	12/3714 (0,3%)	–105,6 (–628,7 - 42,0)
DCL hospitalização			
Geral	142/6687 (2,1%)	46/13 380 (0,3%)	84,1 (77,8 - 88,6)
Soropositivos	101/4854 (2,1%)	29/9663 (0,3%)	85,9 (78,7 - 90,7)
DENV-1	24/4854 (0,5%)	16/9663 (0,2%)	66,8 (37,4 - 82,3)
DENV-2	59/4854 (1,2%)	5/9663 (<0,1%)	95,8 (89,6 - 98,3)
DENV-3	15/4854 (0,3%)	8/9663 (<0,1%)	74,0 (38,6 - 89,0)
DENV-4	3/4854 (<0,1%)	0/9663 (-)	100,0 (NE)
Soronegativos	41/1832 (2,2%)	17/3714 (0,5%)	79,3 (63,5 - 88,2)
DENV-1	14/1832 (0,8%)	6/3714 (0,2%)	78,4 (43,9 - 91,7)
DENV-2	23/1832 (1,3%)	0/3714 (-)	100,0 (NE)
DENV-3	3/1832 (0,2%)	11/3714 (0,3%)	–87,9 (–573,4 - 47,6)
DENV-4	1/1832 (<0,1%)	0/3714 (-)	100,0 (NE)

Notas: DCL = dengue confirmada laboratorialmente, DENV 1, 2, 3 e 4 = sorotipos do vírus dengue 1, 2, 3 e 4, NE = não estimado
Fonte: Tricou *et al* (2023).

2.5.5. Os dados disponíveis até o momento apontam boa tolerabilidade da imunização com a vacina tetravalente atenuada para vacina dengue (atenuada). Dor no local da injeção foi o evento mais comum, seguido por vermelhidão e edema. Esses eventos foram mais frequentes após primeira dose, variando de intensidade leve a moderada, tendo resolução em 1 a 3 dias. A dor no local da injeção começou com mais frequência no dia da injeção, enquanto a vermelhidão e o edema no local começaram no dia seguinte à administração da vacina. Adolescentes com 12 a 17 anos relataram, com maior frequência, manifestações locais, seguidas pelos adultos (maiores de 18 anos) e, com menor frequência, pelas crianças (de 4 a 11 anos). [13]

2.5.6. Entre as reações sistêmicas, cefaleia foi o evento mais comum, seguido por mialgia, fadiga e astenia. As reações raras incluíram irritabilidade (em crianças), sonolência, perda de apetite e febre. Assim como para as manifestações locais, as reações sistêmicas tendem a ser mais frequentes após a primeira dose, começando no dia da injeção ou na data subsequente. [13]

2.5.7. As taxas de eventos adversos graves foram de 5,0% e 5,9%, respectivamente, para o grupo que recebeu a vacina ou o placebo. Contudo, nenhum evento adverso grave foi associado à vacinação contra a dengue. Os estudos publicados não identificaram sinais de segurança relevantes até o momento. [14]

2.5.8. A farmacovigilância pós-comercialização de vacinas (fase IV dos estudos clínicos) é realizada de forma contínua e sistemática pelo Ministério da Saúde. O Sistema Nacional de Vigilância (SNV) de Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (ESAVI) possui três componentes: 1) vigilância epidemiológica (pessoas vacinadas), pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI); 2) vigilância sanitária (produtos e insumos), pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); e 3) controle de qualidade de imunobiológicos, realizada pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (INCQS/Fiocruz).

2.5.9. O SNV-ESAVI é operacionalizado por todas as esferas de gestão do Sistema Único de Saúde (SUS) – federal, estadual e municipal - de acordo com suas atribuições administrativas. Esse sistema tem como objetivo descobrir e resolver problemas relacionados à vacinação ou à imunização de forma rápida e oportuna, com o objetivo de promover a vacinação segura e auxiliar na tomada de decisões em saúde pública no país.

Observação:

Mais informações sobre a farmacovigilância da vacina dengue (atenuada) - serão apresentadas em documentos oficiais específicos do Ministério da Saúde, como manuais, notas técnicas e informes epidemiológicos.

2.6. **Esquema de vacinação contra dengue**

2.6.1. O esquema vacinal recomendado corresponde à administração de 2 (duas) doses, com intervalo de 3 (três) meses entre elas.

2.6.2. Após infecção pelo vírus da dengue: é recomendado aguardar seis meses para o início do esquema vacinal com a vacina dengue (atenuada). Caso a infecção ocorra após o início do esquema, não há alteração no intervalo entre D1 e D2, desde que a D2 não seja realizada com o período inferior a 30 dias do início da doença. Este intervalo não prejudica a resposta imunológica para a complementação do esquema vacinal, não sendo necessário reiniciá-lo.[14]

2.6.3. A tabela 3 apresenta o esquema de vacinação e registro das doses aplicadas, conforme a população-alvo definida.

Tabela 3. Esquema vacinal contra a dengue.

Idade	Vacina	Esquema Primário	Intervalo entre as doses	1º Reforço (R1)	Intervalo (R1)	Registro nos Sistemas de Informação
10 a 14 de idade	Dengue (atenuada)	2 (duas) doses D1 e D2	3 meses após a (D1)	Não se aplica	Não se aplica	1ª dose (D1) 2ª dose (D2)

Fonte: DPNI/SVSA/MS.

2.7. **Estratégia de vacinação contra dengue**

2.7.1. A estratégia inicial de vacinação contra a dengue no Brasil, contemplará indivíduos na faixa etária de 10 a 14 anos 11 meses e 29 dias, que residem em localidades prioritárias, com critérios definidos a partir do cenário epidemiológico da doença no país.

2.7.2. A vacinação contra dengue contemplará toda a população residente do município dentro da faixa etária recomendada (10 a 14 anos 11 meses e 29 dias de idade) conforme as indicações do PNI.

2.7.3. A vacinação ocorrerá de acordo com os critérios estabelecidos para as definições de regiões de saúde e municípios, como descrito anteriormente.

---

[1] Taxa de hospitalização: Método de cálculo: nº de internações hospitalares de residentes pagas pelo SUS para dengue/população total residente no período x 10.000. Fonte: SIH/SUS, Sinan Online, IBGE, dados de 2019 a 2023, extraídos em 02/01/2024.

[2]https://brc-word-edit.officeapps.live.com/we/wordeditorframe.aspx?ui=pt-br&rs=pt-br&wopisrc=https%3A%2F%2Fsaudegov.sharepoint.com%2Fsites%2FEQUIPECGICI%2F_vti_bin%2Fwopi.ashx%2Ffiles%2F0233aa85d8914c68943a9a2f2fced0ac&wd
1827-40a3-94db-a5b70aa08fcf.0&uih=teams&uiembed=1&wdlcid=pt-br&jsapi=1&jsapiver=v2&corrid=36ed144e-9914-4246-b294-8341ccc56332&usid=36ed144e-9914-4246-b294-8341ccc56332&newsession=1&sftc=1&uihit=UnifiedUiHostTeams&muv=v1&accloop=1&sdr=6&scnd=1&sat=1&rat=1&sams=1&mtf=1&sfp=1&halh=1&hch=1&hmh
ELECTRON.teamsSdk_ns.bim&wdhostclicktime=1706026536836&instantedit=1&wopicomplete=1&wdredirectionreason=Unified_SingleFlush#_ftn1

3. **REFERÊNCIAS**

1. OPAS/OMS. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Aspectos destacados de la XI Reunión ad hoc del Grupo Técnico Asesor (GTA) sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación de la OPS - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud (paho.org). 2024. Disponível em: <https://www.paho.org/es/noticias/11-1-2024-aspectos-destacados-xi-reunion-ad-hoc-grupo-tecnico-asesor-gta-sobre>. Acesso em: 25 jan 2024.
2. SAGE/OPAS. Strategic Advisory Group of Experts/Organização Pan-Americana de Saúde. Highlights from the Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization 25-29 September 2023. Disponível em: <https://www.paho.org/es/noticias/11-1-2024-aspectos-destacados-xi-reunion-ad-hoc-grupo-tecnico-asesor-gta-sobre>. Acesso em: 25 jan 2024.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Boletim Epidemiológico nº 13. Monitoramento das arboviroses urbanas: semanas epidemiológicas 1 a 35 de 2023. v. 54, 22 nov. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2023/boletim-epidemiologico-volume-54-no-13>. Acesso em: 24 jan de 2024.
4. OSANAI, C.H. et al. Surto de dengue em Boa Vista, Roraima (nota prévia). Rev. Inst Medicina Trop São Paulo. 1983; 25(1):53-53.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2024b. Óbitos confirmados por Dengue (2000-2023), atualizado em 02/01/2024 até a semana epidemiológica 52/2023. Disponível em <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/dengue/situacao-epidemiologica/serie-historica-casos-de-obitos-dengue-2000-2023/view>. Acesso em: 23 jan 2024.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2024c. Informe Semanal nº 05 - Arboviroses Urbanas - SE 2 | 19 de Janeiro de 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/arboviroses/informe-semanal/informe-semanal-n-05-arboviroses-urbanas-se-2/view>. Acesso em: 23 jan 2024.
7. SOUZA, U. J. B. d. et al. Circulation of dengue virus serotype 1 genotype v and dengue virus serotype 2 genotype iii in Tocantins state, northern Brazil, 2021-2022. 2023 Oct 24; 15(11): 2136 https://doi.org/10.20944/preprints202309.1376.v1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38005815/>. Acesso em: 26 jan 2024.
8. WHO. World Health Organization (21 December 2023). Disease Outbreak News; Dengue – Global situation. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON498>. Acesso em: 23 jan 2024.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral de Vigilância de Arboviroses. SIH/SUS, SINAN Online, IBGE, dados extraídos em 02/01/2024.
10. PINOTTI, F. et al. Shifting patterns of dengue three years after Zika virus emergence in Brazil. Nat Commun. 2024 Jan 20; 15 (1): 632. doi: 10.1038/s41467-024-44799-x. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-024-44799-x>. Acesso em: 24 jan 2024.
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Levantamento entomológico de municípios infestados por Aedes aegypti. Dados não publicados, 2023.
12. DALVI A.P.R. et al. Sociodemographic and environmental factors associated with dengue, Zika, and chikungunya among adolescents from two Brazilian capitals. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2023;17(3): e0011197. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0011197>. Acesso em: 25 jan 2024.
13. TRICOU, Vianney et al. Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4· 5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet Global Health, v. 12, n. 2, p. e257-e270, 2024.
14. GUY, B. et al. When Can One Vaccinate with a Live Vaccine after Wild-Type Dengue Infection? Vaccines (Basel). 2020 Apr 9;8(2):174. doi: 10.3390/vaccines8020174. PMID: 32283639; PMCID: PMC7349415. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7349415/>. Acesso em: 28 jan 2024.

EDER GATTI FERNANDES
Diretor
Departamento de Imunização e Doenças Imunopreveníveis

ANGELICA ESPINOSA BARBOSA MIRANDA
Secretária-Substituta
Secretaria de Vigilância em Saúde

Documento assinado eletronicamente por **Eder Gatti Fernandes**, **Diretor(a) do Departamento do Programa Nacional de Imunizações**, em 30/01/2024, às 18:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.

Documento assinado eletronicamente por **Thiago Fernandes da Costa**, **Coordenador(a)-Geral de Incorporação Científica e Imunização substituto(a)**, em 30/01/2024, às 21:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.

Documento assinado eletronicamente por **Angelica Espinosa Barbosa Miranda**, **Secretário(a) de Vigilância em Saúde e Ambiente substituto(a)**, em 31/01/2024, às 09:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0038682391** e o código CRC **7BD99409**.

Referência: Processo nº 25000.012451/2024-04 SEI nº 0038682391

Coordenação-Geral de Incorporação Científica e Imunização - CGICI
SRTVN 701, Via W5 Norte Edifício PO700, 6º andar - Bairro Asa Norte, Brasília/DF, CEP 70719-040
Site - saude.gov.br

Criado por rodrigo.soares, versão 11 por rodrigo.soares em 30/01/2024 16:42:30.

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO
Publicado em: 31/12/2024 | Edição: 251-B | Seção: 1 - Extra B | Página: 25
Órgão: Ministério da Saúde/Gabinete da Ministra

PORTARIA GM/MS Nº 6.495, DE 31 DE DEZEMBRO DE 2024

Altera a Portaria de Consolidação GM/MS nº 6, de 28 de setembro de 2017, para regulamentar o incremento financeiro de que trata o art. 8º, inciso II, no caso de custeio para preparação e resposta a emergências em saúde pública no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O MINISTRO DE ESTADO DA SAÚDE SUBSTITUTO, no uso das atribuições que lhe conferem os incisos I e II do parágrafo único do art. 87 da Constituição, resolve:

Art. 1º A Portaria de Consolidação GM/MS nº 6, de 28 de setembro de 2017, passa a vigorar com as seguintes alterações:

"CAPÍTULO II

INCREMENTO FINANCEIRO DE CUSTEIO PARA PREPARAÇÃO E RESPOSTA ÀS EMERGÊNCIAS EM SAÚDE PÚBLICA"

"Art. 8º-A Este Capítulo tem por objeto regulamentar o incremento de que trata o inciso II do art. 8º, para o caso de recursos de custeio destinados aos entes subnacionais para preparação e resposta às emergências em saúde pública no âmbito do SUS.

§ 1º Para os fins deste Capítulo, são casos de emergências em saúde pública:

I - situações epidemiológicas, considerando os seguintes fatores:

a) risco de epidemias;

b) detecção de novos agentes infecciosos;

c) reintrodução de doença erradicada;

d) gravidade elevada; e

e) extrapolação da capacidade de resposta municipal ou estadual;

II - situações de desastres e crises climáticas, considerando os seguintes fatores:

a) decretação de emergência em saúde pública ou calamidade pública por desastre natural ou tecnológico pelo ente demandante;

b) ausência de condições de atendimento às demandas por ações e serviços públicos de saúde em virtude da situação de desastre; e

c) alertas de emergências climáticas que ensejem medida de preparação contra a desassistência à saúde;

III - situações de desassistência à população, considerando os seguintes fatores:

a) risco à saúde dos cidadãos por incapacidade ou insuficiência de atendimento às demandas por ações e serviços públicos de saúde; e

b) extrapolação da capacidade de resposta à emergência de saúde pública.

§ 2º Para os fins deste Capítulo, define-se:

I - preparação: ações que visam fortalecer as capacidades, prevenir e preparar o sistema de saúde para potenciais emergências em saúde pública;

II - resposta: ações de vigilância e atenção em saúde implementadas durante uma emergência em saúde pública de forma a mitigar os danos, controlar a situação e proteger a saúde da população.

§ 3º A obtenção de recursos para financiamento de custeio para preparação e resposta às emergências em saúde pública deverá observar as fases disciplinadas nesta portaria." (NR)

Art. 8º-B O recurso emergencial para preparação estará disponível somente em casos de situação de risco de emergências em saúde pública por situações epidemiológicas que indiquem potencial epidemia decorrentes de arboviroses.

§1º A solicitação para o recebimento do incremento financeiro emergencial de custeio de ações de preparação deverá ser encaminhada ao Departamento de Emergências em Saúde Pública da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde, via ofício, acompanhada de Plano de Ação de Preparação para a Emergência em Saúde Pública.

§ 2º O Plano de Ação de que trata este artigo deverá observar o modelo disponível no endereço eletrônico do Ministério da Saúde na internet e compreenderá:

I - apresentação da condição de saúde local, considerando a situação epidemiológica que demonstre risco potencial de emergência em saúde pública;

II - informações sobre a capacidade instalada da Rede de Atenção e a possibilidade de sobrecarga dos serviços públicos de saúde; e

III - descrição das ações de saúde a serem realizadas, de forma detalhada e com os respectivos valores estimados, nos eixos da Atenção em Saúde, Vigilância em Saúde e da Assistência Farmacêutica, em virtude da situação, para enfrentar a emergência de saúde pública.

§3º No caso de Plano de Ação com participação de mais de um ente federativo, deverá haver a previsão da divisão de responsabilidades entre os entes, bem como dos recursos a serem repassados a cada um e a respectiva aprovação do Plano na Comissão Intergestores Bipartite - CIB.

§ 4º Para os fins do previsto no § 3º, será admitida a aprovação pela CIB ad referendum com posterior apresentação da Resolução CIB ao Ministério da Saúde no prazo máximo de sessenta dias, sob pena de devolução do recurso.

§ 5º O solicitante deverá encaminhar ao Ministério da Saúde, na forma do §6º, em até trinta dias após o recebimento do repasse, informações quanto ao andamento da execução do Plano de Ação de Preparação à Emergência em Saúde Pública como condição para o recebimento de qualquer repasse posterior e sob pena de devolução do recurso já recebido.

§ 6º Após a análise do Plano de Ação encaminhado ao Departamento de Emergências em Saúde Pública da Secretaria de Vigilância em Saúde - DEMSP/SVSA/MS, a solicitação será analisada, no que couber, pela Secretaria de Atenção Primária à Saúde, pela Secretaria de Atenção Especializada à Saúde e pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde, as quais emitirão parecer no âmbito de suas competências para subsidiar a tomada de decisão de que trata este Capítulo.

§ 7º O prazo para apresentação do Plano de Ação poderá ser prorrogado pelo DEMSP, mediante formalização processual, devendo avaliar se a instrução apresenta a justificativa, acompanhado de elementos probatórios que possibilite anteceder a destinação que se pretende aos recursos.

§ 8º O deferimento das solicitações e o repasse do incremento financeiro de custeio para preparação estarão condicionados à disponibilidade financeiro-orçamentária do Ministério da Saúde.

§ 9º Após a emissão de parecer favorável pelas áreas técnicas, será publicada portaria de homologação e financiamento pela Ministra de Estado da Saúde.

§ 10º Compete à Secretaria de Atenção Primária à Saúde, à Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde e à Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde, no que couber, a definição do elenco de materiais, insumos de saúde e tecnologias à vigilância para o enfrentamento da potencial emergência em saúde pública.

Art. 8º-C O recurso emergencial para resposta estará disponível para emergências em saúde pública por situações epidemiológicas, desastres, crises climáticas e desassistência à população.

§ 1º A solicitação para o recebimento do incremento financeiro emergencial de custeio de que trata este artigo deverá ser encaminhada ao Departamento de Emergências em Saúde Pública da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde, via ofício, acompanhada do respectivo Decreto de Declaração de Emergência em Saúde Pública ou de Calamidade Pública, desde que neste caso relacionado às questões de saúde pública.

§ 2º Além da documentação prevista no §1º, o solicitante deverá encaminhar, em até trinta dias após o recebimento do primeiro repasse, Plano de Ação de Resposta à Emergência em Saúde Pública, sob pena de devolução do recurso já recebido.

§ 3º O prazo para apresentação do Plano de Ação poderá ser prorrogado pelo DEMSP, mediante formalização processual, devendo avaliar se a instrução apresenta de forma clara e transparente, os motivos que justificam a necessidade de prorrogação do prazo.

§ 4º O Plano de Ação que trata este artigo deverá observar o modelo disponível no endereço eletrônico do Ministério da Saúde na internet e compreenderá:

I - apresentação da condição de saúde local, considerando a situação epidemiológica, necessidade de atendimento à população e a sobrecarga da rede assistencial;

II - informações sobre a capacidade instalada da Rede de Atenção e o aumento das ações e serviços públicos de saúde ou, se for o caso, de situações de desastres, informações sobre desassistência em decorrência de isolamento e dificuldade de acesso às ações e serviços públicos de saúde;

III - descrição das ações de saúde a serem realizadas, com os respectivos valores estimados, nos eixos da Atenção Primária, da Atenção Especializada, Vigilância em Saúde e da Assistência Farmacêutica, no que couber, em virtude da situação, para enfrentar a emergência de saúde pública; e

IV - apresentação de informações sobre danos estruturais na rede de saúde e perda de insumos de saúde, em casos de desastres ou crises climáticas.

§ 5º No caso de Plano de Ação com participação de mais de um ente federativo, deverá haver a previsão da divisão de responsabilidades entre os entes, bem como dos recursos a serem repassados a cada um e a respectiva aprovação do Plano na Comissão Intergestores Bipartite - CIB.

§ 6º Para os fins do previsto no § 5º, será admitida a aprovação pela CIB ad referendum com posterior apresentação da Resolução CIB ao Ministério da Saúde no prazo máximo de sessenta dias, sob pena de devolução do recurso.

§ 7º Em caso de necessidade de um novo repasse, deverá ser enviado um novo Plano de Ação de Resposta para a Emergência em Saúde Pública contendo ações não finalizadas ou não contempladas anteriormente e que necessitam de novo incremento para execução, respeitando o § 4º.

§ 8º Após a análise pelo Departamento de Emergências em Saúde Pública da Secretaria de Vigilância em Saúde, a solicitação será analisada pela Secretaria de Atenção Primária à Saúde, pela Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, pela Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente e pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde, as quais emitirão parecer para subsidiar a tomada de decisão de que trata este Capítulo.

§ 9º O deferimento das solicitações e o repasse do incremento financeiro de custeio para resposta estarão condicionados à disponibilidade financeiro-orçamentária do Ministério da Saúde.

§ 10º Após emissão de parecer favorável pelas áreas técnicas, será publicada portaria de homologação e financiamento pela Ministra de Estado da Saúde.

Art. 8º-D O incremento financeiro de custeio de que trata este ato considerará:

I - no caso de demandas de Atenção Primária à Saúde (APS) os procedimentos para habilitação constantes do Anexo CVI; e

II - no caso de demandas da Atenção Especializada os procedimentos para habilitação constantes do Anexo CVII.

Art. 8º-E O incremento financeiro de custeio de que trata este ato considerará as seguintes diretrizes:

I - no caso de demandas de Atenção Primária à Saúde (APS), o cálculo do incremento financeiro terá como referência o valor financeiro destinado ao financiamento das equipes, programas ou serviços da APS cofinanciados pelo Ministério da Saúde, podendo ser transferido, no primeiro repasse, o valor de até uma parcela, tendo como base a última parcela destinada ao ente federativo, sem prejuízo das demais parcelas previstas no plano apresentado e aprovado pelo Ministério da Saúde;

II - no caso de demandas da Atenção Especializada, o cálculo do incremento financeiro considerará a assistência à saúde prestada pela Rede de Atenção às Urgências, tendo como referência 10% (dez por cento) dos valores financeiros da produção ambulatorial registrada como procedimentos em "Caráter de Atendimento de Urgência", no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS), considerando a série histórica dos últimos doze meses registrados no sistema, sendo os repasses feitos de forma mensal, conforme o caso, a partir dos valores previstos no plano apresentado e aprovado;

III - no caso de demandas de Vigilância em Saúde, o cálculo do incremento financeiro relacionado às ações de vigilância em saúde no enfrentamento da emergência de saúde pública terá como referência o valor mensal do teto de vigilância em saúde, sendo os repasses feitos de forma mensal, considerando, conforme o caso, os valores previstos no plano apresentado e aprovado; e

IV - no caso de demandas de Assistência Farmacêutica, o cálculo do incremento financeiro deve estar relacionado aos estoques de medicamentos dos componentes básico e especializado, insumos e outras despesas relacionadas à manutenção de serviços das farmácias e centrais de abastecimento farmacêutico atingidos por eventuais situações descritas no §1º do do art. 8º-A, considerando as regras de financiamento dos referidos componentes e os valores previstos no plano apresentado e aprovado:

a) para o Componente Básico da Assistência Farmacêutica, o primeiro repasse terá como referência o valor financeiro destinado ao financiamento de até uma parcela da contrapartida federal conforme pactuação da Comissão Intergestores Tripartite vigente;

b) para o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, o primeiro repasse a ser realizado ao Estado terá como referência a média mensal do último repasse trimestral referente ao grupo 1B do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica; e

c) para as despesas de manutenção dos serviços de farmácias e centrais de abastecimento farmacêutico municipais impactados, o primeiro repasse aos municípios equivalerá a uma parcela trimestral, conforme as regras previstas no Programa Nacional de Qualificação da Assistência Farmacêutica no SUS (Qualifar-SUS).

§ 1º No âmbito da APS, quando aplicável, o Ministério da Saúde poderá, ainda:

I - realizar pagamento por desempenho integral com 100% (cem por cento) de alcance da meta estabelecida;

II - suspender o descredenciamento de equipes, programas e serviços; e

III - não aplicar as regras de suspensão da transferência de recursos relativa às equipes da APS decorrentes da ausência de cadastro de profissional no Sistema de Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde - SCNES, e, no caso das equipes do componente para implantação e manutenção de programas, serviços, profissionais e outras competições de equipes que atuam na APS e componente para Atenção à Saúde Bucal.

§ 2º São condições para os repasses de recursos para resposta:

I - para o primeiro repasse: apresentação e aprovação de solicitação de incremento acompanhada de Decreto de Declaração de Emergência em Saúde Pública ou de Calamidade Pública, desde que neste caso relacionado às questões de saúde pública; e

II - para os demais repasses: aprovação do Plano de Ação de Enfrentamento à Emergência em Saúde Pública, previsão de repasse no plano e vigência do Decreto de Declaração de Emergência em Saúde Pública ou de Calamidade Pública, desde que neste caso relacionado às questões de saúde pública.

§ 3º No caso de insuficiência do valor repassado em razão da continuidade da resposta à emergência, os entes interessados poderão fazer novas solicitações de repasses na forma deste Capítulo.

§ 4º No caso de múltiplas emergências em saúde pública envolvendo o mesmo ente, estados e municípios poderão requerer novos incrementos com base no previsto nos art. 8º-C e 8-D, condicionados à disponibilidade financeiro-orçamentária do Ministério da Saúde.

§ 5º O repasse em valores não compatíveis com o disposto no caput deste artigo será excepcional e sua solicitação deverá ser objeto de justificativa específica do ente solicitante a ser apresentada com a documentação de que trata o art. 8º-C e D, junto com toda a comprovação pertinente para análise.

Art. 8º-F O incremento financeiro de custeio será repassado na modalidade fundo a fundo aos entes federativos, conforme Plano de Ação de Preparação para a Emergência em Saúde Pública ou Plano de Ação de Resposta para a Emergência em Saúde Pública.

§ 1º O Fundo Nacional de Saúde - FNS adotará as medidas necessárias para a transferência dos recursos estabelecidos neste Capítulo aos respectivos Fundos de Saúde, em conformidade com os processos de pagamento instruídos.

§ 2º O incremento financeiro de custeio de que trata este Capítulo será disponibilizado no Bloco de Manutenção das Ações e Serviços Públicos de Saúde, conforme inciso I do art. 3º desta Portaria de Consolidação.

§ 3º No caso de solicitação feita por mais de um ente federativo em conjunto, o repasse ocorrerá em conformidade com o previsto no Plano de Ação aprovado na CIB.

Art. 8º-G O incremento financeiro de custeio de que trata este Capítulo:

I - deverá ser utilizado em despesas de custeio relacionadas ao atendimento da emergência em saúde pública, no âmbito da Atenção Primária, da Atenção Especializada, Vigilância em Saúde e da Assistência Farmacêutica;

II - não poderá ser utilizado em despesas que não se enquadrem no Bloco de Manutenção das Ações e Serviços Públicos de Saúde; e

III - deverá ser utilizado no exercício corrente, salvo se o recurso for disponibilizado nos últimos dois meses do ano.

§ 1º Os recursos de custeio poderão ser destinados à pagamento de pessoal, aquisição de medicamentos, logística e outras despesas correntes no âmbito da preparação e resposta à emergência em saúde pública.

§ 2º Sem prejuízo da cessação dos repasses do incremento financeiro, eventuais recursos remanescentes do repasse de que trata este Capítulo poderão ser utilizados em outras ações do Bloco de Manutenção das Ações e Serviços Públicos de Saúde, respeitada a respectiva classificação orçamentária, nas seguintes hipóteses:

I - cumprimento integral do Plano de Ação de Preparação para a Emergência em Saúde Pública ou Plano de Ação de Resposta para a Emergência em Saúde Pública; e

II - encerramento da situação de emergência em saúde pública antes do prazo previsto no Plano de Ação de Resposta para a Emergência em Saúde Pública.

Art. 8º-H Os entes federativos que receberem o incremento financeiro de custeio de que trata este Capítulo deverão:

I - publicizar, periodicamente, a evolução da situação de saúde por meio de Boletim Informativo contendo, quando for o caso, as informações relacionadas a:

a) número de casos prováveis;

b) número de casos confirmados;

c) número de óbitos;

d) número de óbitos confirmados;

e) número de pontos de hidratação ativos;

f) número de pacientes internados por suspeita/confirmação;

g) taxa de ocupação hospitalar; e

h) tempo médio de permanência;

II - registrar os atendimentos na base de dados nacional do Sistema de Informações Hospitalares - SIH/SUS, Sistema de Informações Ambulatoriais - SIA/SUS ou no E-SUS APS e Sistema de Informação de agravos de Notificação - Sinan e Sistema de Informação sobre Mortalidade - SIM;

III - transmitir informações ao Ministério da Saúde, por meio da Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde (SUS), sobre entradas, saídas e dispensações de medicamentos adquiridos, utilizando o Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica - Hórus ou outro sistema do Ministério da Saúde que o venha substituir - ou Sistema próprio, por meio do serviço WebService.

Parágrafo único. Para fins do disposto no inciso II do caput, o registro dos atendimentos também deverá ser realizado para os leitos criados, ainda que haja glosa automática pela ausência de habilitação.

Art. 8º-I O acompanhamento da utilização dos recursos financeiros será realizado pelas Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente e pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde, no que couber, por meio da análise da documentação produzida na forma dos arts. 8º-B e C, sem prejuízo da possibilidade de solicitação, a qualquer tempo de relatórios de execução do Plano de Ação de Preparação para a Emergência em Saúde Pública ou do Plano de Ação de Resposta para a Emergência em Saúde Pública, com informações físicas e financeiras.

Parágrafo único. O acompanhamento de que trata o caput não dispensa ou substitui o ente beneficiário de comprovação da aplicação dos recursos financeiros recebidos, por meio do Relatório Anual de Gestão - RAG.

Art. 8º-J Nos casos em que for verificado que os recursos financeiros transferidos pelo FNS foram executados, total ou parcialmente, em objeto distinto ao originalmente pactuado, será aplicado o regramento disposto na Lei Complementar nº 141, de 13 de janeiro de 2012, e no Decreto nº 7.827, de 16 de outubro de 2012." (NR)

Art. 2º A Portaria de Consolidação GM/MS nº 6, de 28 de setembro de 2017, passa a vigorar acrescida dos Anexos CVI e CVII, na forma do Anexo a esta Portaria.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SWEDENBERGER DO NASCIMENTO BARBOSA

ANEXO

ANEXO CVI à Portaria de Consolidação nº 6, de 28 de setembro de 2017

Procedimentos para habilitação na Atenção Primária à Saúde.

Art. 1º Este anexo dispõe sobre incremento financeiro de custeio, em caráter excepcional e temporário, referente à ampliação de profissionais às equipes de saúde da família para fins de aumento da capacidade assistencial no atendimento exclusivo de usuários com suspeita ou com confirmação de arboviroses e sobre o procedimento para implementação dessas equipes.

Art. 2º O Distrito Federal e os municípios com aumento da incidência dos casos prováveis de arboviroses, por mais de 4 (quatro) semanas epidemiológicas consecutivas, poderão solicitar a ampliação de profissionais às equipes de saúde da família na atenção primária nos seguintes estabelecimentos de saúde:

I - UBS Porte III: UBS destinada e apta a abrigar, no mínimo, 3 (três) Equipes de Atenção Básica, com número de profissionais compatível a 3 (três) Equipes de Atenção Básica; e

II - UBS Porte IV: UBS destinada e apta a abrigar, no mínimo, 4 (quatro) Equipes de Atenção Básica, com número de profissionais compatível a 4 (quatro) Equipes de Atenção Básica.

Parágrafo único. Para ampliação de profissionais às equipes, os estabelecimentos de saúde deverão observar as orientações constantes no Manual "Dengue: Diagnóstico e Manejo Clínico" disponível no sítio eletrônico do Ministério da Saúde.

Art. 3º A ampliação de profissionais que trata este Anexo, deverá constar obrigatoriamente no Plano de Enfrentamento à Dengue e outras arboviroses dos municípios e Distrito Federal, aprovado por deliberação da Comissão Intergestores Bipartite (CIB), em conformidade com o Plano Nacional de Enfrentamento à Dengue e outras Arboviroses.

Art. 4º As solicitações de ampliação de profissionais das equipes deverão ser encaminhadas ao Ministério da Saúde por meio do Portal e-Gestor. Após o processo de adesão, será gerado um Termo de Compromisso que formaliza as responsabilidades dos gestores no cumprimento das propostas apresentadas nos respectivos planos.

Art. 5º A ampliação de profissionais das equipes conforme o art. 2º será objeto de portaria específica, após avaliação pelo Departamento de Estratégias e Políticas de Saúde Comunitária da Secretaria de Atenção Primária à Saúde (DESCO/SAPS/MS).

Art. 6º Os entes federativos ficam obrigados a promover a vinculação dos profissionais de saúde ao Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES), no âmbito das Unidades Básicas de Saúde (UBS), bem como manter atualizados os registros de atendimento no Sistema de Informação em Saúde para a Atenção Básica (e-SUS APS).

Art. 7º A composição da equipe objeto deste Anexo poderá ser constituída pelas categorias profissionais mínimas previstas para as equipes de Atenção Primária, quais sejam: médico, enfermeiro e auxiliares e/ou técnicos de enfermagem.

§1º A incorporação e a quantidade de cada profissional à equipe serão definidas de acordo com a necessidade e demandas de cada território, a critério do gestor competente.

Art. 8º O custeio para ampliação de profissionais às equipes de saúde da família será de R$ 22.133,00 (vinte e dois mil, cento e trinta e três reais) e será repassado em parcela única referente ao período de 3 (três) meses.

§1º Para fins deste artigo considera-se os valores de pagamento por categoria profissional:

a) incremento de profissional médico o valor de referência equivalente à bolsa-formação do Programa Mais Médicos, perfazendo o valor de R$ 14.058,00 (quatorze mil e cinquenta e oito reais); e

b) incremento de enfermeiro(s) e Técnico(s) de Enfermagem o valor de referência equivalente ao piso da enfermagem, conforme estabelecido na legislação vigente, sendo R$ 4.750,00 (quatro mil setecentos e cinquenta reais) e R$ 3.325,00 (três mil, trezentos e vinte e cinco reais), respectivamente.

Art. 9º O descumprimento do disposto nesta Portaria ensejará a devolução dos recursos recebidos, nos termos das normas aplicáveis.

ANEXO CVII à Portaria de Consolidação nº 6, de 28 de setembro de 2017

Procedimentos para habilitação na Atenção Especializada à Saúde.

Art. 1º Este anexo dispõe sobre incremento financeiro de custeio, em caráter excepcional e temporário, referente à ampliação de pontos de assistência e hidratação na Rede de Urgência para o atendimento exclusivo de pacientes com suspeita ou com confirmação de dengue ou outras arboviroses e sobre o procedimento para habilitação dos polos de hidratação.

Parágrafo único. Considera-se polo de hidratação a estrutura temporária que amplia a capacidade assistencial instalada com pontos de hidratação e fluxo específico para atendimento aos casos suspeitos e confirmados de dengue.

Art. 2º Os entes federativos Estaduais, Distrital e Municipais com aumento da incidência dos casos prováveis de dengue ou outras arboviroses, por mais de quatro semanas epidemiológicas consecutivas, com ampliação de espaços específicos para atendimento de pacientes com suspeita ou com confirmação de dengue, poderão solicitar habilitação de Polos de Hidratação nos seguintes estabelecimentos de saúde:

I - Pronto Socorro 24h;

II - Serviços de Pronto Atendimento 24h; e

III - Hospital Geral com Porta de Entrada de Urgência 24h.

§ 1º A habilitação de que trata este Anexo deve ser aplicada a novos pontos de hidratação, no sentido de uma ampliação real da oferta.

§ 2º A habilitação de que trata este Anexo não se aplica às salas de medicação e de hidratação, aos leitos de observação e aos leitos de emergência operacionais existentes nos serviços de urgência 24h, os quais deverão manter o fluxo assistencial à demanda de rotina dos serviços.

§ 3º Para fins de habilitação o Ministério da Saúde deverá tratar prioritariamente os municípios com piores indicadores epidemiológicos e com capacidade de instalação.

Art. 3º São requisitos para habilitação de que trata este Anexo:

I - os estabelecimentos de saúde e os Polos de Hidratação devem constar obrigatoriamente no Plano de Enfrentamento à Dengue e outras arboviroses, aprovado por deliberação da Comissão Intergestores Bipartite (CIB), em conformidade com o Plano de Ação para Redução da Dengue e outras Arboviroses;

II - os serviços 24h nos quais os polos de hidratação serão instalados deverão dispor de oferta laboratorial, própria ou terceirizada, que disponibilize hemograma em tempo oportuno;

III - dispor de equipe técnica assistencial capacitada em conformidade com o documento "Dengue: Diagnóstico e Manejo Clínico" disponível no sítio eletrônico do Ministério da Saúde;

IV - garantir, não apenas estrutura, mas um fluxo assistencial, separado e específico, adequado para o manejo clínico qualificado da dengue, desde a organização da fila, classificação de risco, estadiamento, manejo clínico, reavaliação clínica e critérios de alta garantido aos casos em estadiamento C e encaminhamento adequado no estadiamento D; e

V - os atendimentos realizados pelos pontos de hidratação habilitados deverão ser realizados, preferencialmente, pelo e-sus APS para qualificar o registro e possibilitar a busca dos pacientes pela atenção primária em saúde.

Parágrafo único. Caso o gestor opte pela alocação de máquina para hemograma automatizada, deve incluir um profissional que opere a máquina 24 horas por dia, inclusive se for do tipo point of care.

Art. 4º As solicitações de habilitação dos polos de hidratação de que trata este Anexo deverão ser encaminhadas ao Ministério da Saúde por meio do Sistema de Apoio à Implementação de Políticas em Saúde (SAIPS) contendo:

I - ofício de formalização do pleito de habilitação dos polos de hidratação, assinado e encaminhado pelo Chefe do Poder Executivo estadual, distrital ou municipal ou Secretário de Saúde estadual, distrital ou municipal;

II - declaração do gestor quanto ao atendimento às diretrizes contidas no documento "Dengue: Diagnóstico e Manejo Clínico" disponível no sítio eletrônico do Ministério da Saúde;

III - declaração do gestor de que o estabelecimento possui equipe profissional, equipamentos e insumos suficientes para operacionalização dos Polos de Hidratação;

IV - formalização da instituição do Grupo de Apoio Técnico Estratégico (GATE) com designação dos seus integrantes, devendo o mesmo ser composto por pelo menos um profissional de referência para a vigilância, uma referência para a atenção primária, uma referência para a rede de urgência local e uma referência para a gestão municipal/estadual, preferencialmente sendo todos servidores;

V - comprovação da execução das atividades de capacitação das equipes no diagnóstico e manejo clínico da dengue, conforme o documento "Dengue: Diagnóstico e Manejo Clínico" disponível no sítio eletrônico do Ministério da Saúde;

VI - termo de compromisso do gestor que garanta a realização de exames de hemograma a cada duas horas para os pacientes com indicação conforme fluxograma do documento "Dengue: Diagnóstico e Manejo Clínico"; e

VII - termo de compromisso do gestor do serviço hospitalar de referência para internação dos pacientes com dengue com vistas a informar, diariamente, o número de pacientes internados com suspeita ou com confirmação de dengue.

Parágrafo único. Nos municípios com território indígena, a composição do GATE, além dos profissionais citados no inciso IV, deverá ocorrer com pelo menos um representante de cada um dos Distritos Sanitários Especiais Indígenas (DSEI) existentes no território.

Art. 5º As habilitações dos polos de hidratação instalados conforme o art. 2º serão objeto de portaria específica, após avaliação pelo Departamento de Atenção Hospitalar, Domiciliar e de Urgência (DAHU/SAES/MS).

Art. 6º As análises da documentação encaminhada e o exame do cumprimento dos requisitos constantes deste Anexo serão realizados pela Coordenação-Geral de Urgência, área técnica do Departamento de Atenção Hospitalar, Domiciliar e de Urgência da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (DAHU/SAES/MS).

Art. 7º O custeio dos polos de hidratação habilitados considerará o valor de R$ 6.500,00 (seis mil e quinhentos reais) por mês por ponto ampliado e será repassado em parcela única referente ao período de três meses.

Parágrafo único. O recurso de custeio será acrescido em 30% (trinta por cento) para polo de hidratação localizado em município situado na região da Amazônia Legal.

Art. 8º O cálculo para ampliar as estruturas e ações de assistência deve levar em conta a distribuição dos casos ao longo de vinte semanas ou cinco meses, considerando este o tempo de duração do ciclo da dengue.

§1º A referência para o cálculo descrito no caput deverá ser o maior índice de casos prováveis (notificados) dos últimos cinco anos.

§2º O quantitativo máximo dos pontos de hidratação, por município, a serem habilitados pelo Ministério da Saúde seguirá a seguinte base de cálculo:

a) em um ciclo de vinte semanas (ou cinco meses) o terceiro e o quarto mês são os de maior incidência representando, cada um, 25% (vinte e cinco por cento) do total de pacientes acometidos por dengue em um ciclo anual;

b) o valor referente ao mês de maior incidência deve ser dividido por trinta, gerando o número de atendimentos por dia.

c) a partir do número de pacientes atendidos por dia, estima-se a necessidade de 10% desse número para ampliação de pontos de hidratação junto à Rede de Urgência.

Art. 9º O descumprimento do disposto neste Anexo ensejará a devolução dos recursos recebidos, nos termos das normas aplicáveis.

Este conteúdo não substitui o publicado na versão certificada.

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO

Publicado em: 18/12/2023 | Edição: 239 | Seção: 1 | Página: 100

Órgão: Ministério da Saúde/Gabinete da Ministra

PORTARIA GM/MS Nº 2.298, DE 11 DE DEZEMBRO DE 2023

Autoriza o repasse de recursos do Fundo Nacional de Saúde aos Fundos Estaduais, Distrital e Municipais de Saúde, relativo ao apoio financeiro para as ações contingenciais de vigilância e prevenção de endemias com ênfase em arboviroses.

A MINISTRA DE ESTADO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem o inciso II do parágrafo único do art. 87 da Constituição, resolve:

Art. 1º Autoriza o repasse de recursos financeiros do Fundo Nacional de Saúde aos Fundos Estaduais, Distrital e Municipais de Saúde, no Bloco de Manutenção das Ações e Serviços Públicos de Saúde, a serem alocados no Grupo de Vigilância em Saúde, para o desenvolvimento das ações contingenciais de vigilância e prevenção de endemias com ênfase em arboviroses.

Art. 2º Os valores a serem transferidos, em parcela única, do Fundo Nacional de Saúde para os Fundos Estaduais, Distrital e Municipais de Saúde totaliza o montante de R$ 256.000.305,60 (Duzentos e cinquenta e seis milhões, trezentos e cinco reais e sessenta centavos), conforme anexos I, II e III.

Art. 3º O Fundo Nacional de Saúde adotará as medidas necessárias para as transferências de recursos estabelecidas nesta Portaria aos respectivos Fundos de Saúde, em conformidade com os processos de pagamentos instruídos.

Art. 4º Os créditos orçamentários de que tratam a presente Portaria correrão por conta do orçamento do Ministério da Saúde, devendo onerar o Programa de Trabalho -10.305.5023.20AL Incentivo Financeiro aos Estados, Distrito Federal e Municípios para a Vigilância em Saúde - Plano Orçamentário 0000 (anexos I e III) e o Programa de Trabalho 10.305.5023.20YJ.0001, Plano Orçamentário 000M, Plano de Trabalho Resumido 216379 (anexo II).

Parágrafo único. Os recursos relativos ao estabelecimento consignado ao programa de trabalho de que trata o caput tem como finalidade o fortalecimento da vigilância e combate a endemias com ênfase em arboviroses, conforme anexos l e II, e custeio de quaisquer ações e serviços de vigilância em saúde, conforme anexo III.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

NÍSIA TRINDADE LIMA

Anexo I

UF	IBGE	VALOR (R$)
AC	120000	175.602,49
AL	270000	574.152,69
AM	130000	993.510,53
AP	160000	213.238,82
BA	290000	1.845.017,67
CE	230000	1.279.540,74
DF	530000	1.356.356,36
ES	320000	1.076.380,54
GO	520000	1.959.064,26
MA	210000	499.610,35
MG	310000	4.114.665,75
MS	500000	659.497,22

MT	510000	459.097,52
PA	150000	756.433,02
PB	250000	473.645,68
PE	260000	1.596.684,45
PI	220000	417.058,08
PR	410000	1.931.738,12
RJ	330000	3.697.931,19
RN	240000	610.731,80
RO	110000	267.800,10
RR	140000	199.062,31
RS	430000	866.287,84
SC	420000	919.982,56
SE	280000	290.182,01
SP	350000	12.062.201,65
TO	170000	228.191,86
Total		39.523.665,61

Anexo II

UF	IBGE	Município	Valor (R$)
AC	120040	Rio Branco	324.539,10
AL	270030	Arapiraca	208.819,12
AL	270430	Maceió	852.299,05
AM	130260	Manaus	1.836.152,83
AP	160030	Macapá	394.096,53
BA	290320	Barreiras	142.122,21
BA	291080	Feira de Santana	548.323,69
BA	291360	Ilhéus	158.951,70
BA	291480	Itabuna	166.122,13
BA	291800	Jequié	141.302,75
BA	292740	Salvador	2.151.112,06
BA	293070	Simões Filho	101.928,07
CE	230420	Crato	116.600,82
CE	230440	Fortaleza	2.160.925,93
CE	230550	Iguatu	87.251,76
ES	320060	Aracruz	84.316,49
ES	320120	Cachoeiro de Itapemirim	165.301,79
ES	320130	Cariacica	314.516,14
ES	320320	Linhares	148.396,67
ES	320490	São Mateus	110.107,47
ES	320500	Serra	463.247,36
ES	320520	Vila Velha	416.152,37
ES	320530	Vitória	287.270,43
GO	520025	Águas Lindas de Goiás	200.808,77
GO	520110	Anápolis	354.890,90
GO	520140	Aparecida de Goiânia	469.602,79
GO	520510	Catalão	101.810,62
GO	520800	Formosa	103.122,10
GO	520870	Goiânia	1.278.886,33
GO	521150	Itumbiara	96.065,55
GO	521190	Jataí	94.071,64
GO	521250	Luziânia	186.071,06

GO	521523	Novo Gama	92.358,88
GO	521880	Rio Verde	200.811,43
GO	522045	Senador Canedo	138.475,15
GO	522140	Trindade	126.726,98
GO	522185	Valparaíso de Goiás	176.935,18
MA	211130	São Luís	923.353,04
MG	310350	Araguari	104.818,84
MG	310400	Araxá	99.376,28
MG	310620	Belo Horizonte	2.060.253,29
MG	310670	Betim	366.437,09
MG	311860	Contagem	553.298,25
MG	311940	Coronel Fabriciano	93.188,12
MG	312230	Divinópolis	205.611,60
MG	312770	Governador Valadares	228.816,10
MG	312980	Ibirité	151.734,10
MG	313130	Ipatinga	202.622,06
MG	313420	Ituiutaba	90.946,86
MG	313670	Juiz de Fora	481.133,86
MG	313820	Lavras	93.210,37
MG	314330	Montes Claros	368.567,14
MG	314390	Muriaé	92.629,36
MG	314520	Nova Serrana	93.914,15
MG	314790	Passos	99.596,94
MG	314800	Patos de Minas	141.678,23
MG	315460	Ribeirão das Neves	293.431,90
MG	315670	Sabará	115.114,95
MG	315780	Santa Luzia	194.971,16
MG	316720	Sete Lagoas	202.324,89
MG	316860	Teófilo Otoni	122.266,70
MG	316990	Ubá	91.968,28
MG	317010	Uberaba	300.587,21
MG	317020	Uberlândia	634.586,06
MG	317070	Varginha	121.420,56
MS	500270	Campo Grande	799.078,18
MS	500320	Corumbá	85.653,78
MS	500370	Dourados	216.534,08
MS	500830	Três Lagoas	117.581,32
MT	510340	Cuiabá	579.113,25
MT	510790	Sinop	174.667,23
MT	510795	Tangará da Serra	94.698,91
PA	150140	Belém	1.159.693,69
PA	150553	Parauapebas	238.305,20
PB	250750	João Pessoa	741.985,15
PB	251370	Santa Rita	133.381,37
PE	260005	Abreu e Lima	87.605,87
PE	260290	Cabo de Santo Agostinho	181.009,31
PE	260345	Camaragibe	131.478,21
PE	260600	Garanhuns	126.793,72
PE	260680	Igarassu	102.494,83
PE	260790	Jaboatão dos Guararapes	573.027,41
PE	261070	Paulista	304.440,69
PE	261160	Recife	1.324.756,14

PE	261640	Vitória de Santo Antão	119.300,30
PI	221100	Teresina	770.784,36
PR	410150	Arapongas	106.002,20
PR	410370	Cambé	95.387,57
PR	410480	Cascavel	309.675,94
PR	410690	Curitiba	532.636,10
PR	410830	Foz do Iguaçu	253.946,00
PR	411370	Londrina	494.665,96
PR	411520	Maringá	364.489,45
PR	411820	Paranaguá	129.750,33
PR	412770	Toledo	133.879,63
PR	412810	Umuarama	104.184,46
RJ	330010	Angra dos Reis	148.973,23
RJ	330030	Barra do Piraí	82.642,00
RJ	330190	Itaboraí	199.539,99
RJ	330220	Itaperuna	89.900,52
RJ	330320	Nilópolis	130.591,14
RJ	330340	Nova Friburgo	168.996,89
RJ	330420	Resende	115.321,37
RJ	330452	Rio das Ostras	139.236,77
RJ	330455	Rio de Janeiro	5.526.392,15
RJ	330630	Volta Redonda	232.723,85
RN	240325	Parnamirim	224.852,29
RN	240800	Mossoró	235.405,53
RN	240810	Natal	668.463,91
RO	110020	Porto Velho	409.667,93
RO	110030	Vilhena	85.265,85
RR	140010	Boa Vista	367.896,27
RS	430700	Erechim	94.050,28
RS	431340	Novo Hamburgo	202.546,43
RS	431490	Porto Alegre	1.185.889,50
RS	431680	Santa Cruz do Sul	118.540,46
SC	420240	Blumenau	321.429,44
SC	420290	Brusque	125.796,31
SC	420420	Chapecó	226.693,17
SC	420540	Florianópolis	477.979,72
SC	420910	Joinville	548.363,73
SE	280030	Aracaju	536.298,82
SP	350160	Americana	211.082,63
SP	350280	Araçatuba	178.058,93
SP	350320	Araraquara	215.520,67
SP	350330	Araras	116.437,11
SP	350400	Assis	90.227,95
SP	350410	Atibaia	141.155,06
SP	350550	Barretos	108.980,17
SP	350600	Bauru	337.342,50
SP	350650	Birigui	105.860,73
SP	350950	Campinas	1.013.459,09
SP	351050	Caraguatatuba	120.002,31
SP	351110	Catanduva	103.024,23
SP	351350	Cubatão	100.074,73
SP	351620	Franca	313.666,44

SP	351630	Francisco Morato	146.931,27
SP	351640	Franco da Rocha	128.878,38
SP	351840	Guaratinguetá	105.028,82
SP	351880	Guarulhos	1.149.344,20
SP	351907	Hortolândia	210.549,67
SP	352210	Itanhaém	100.074,73
SP	352390	Itu	149.690,36
SP	352500	Jandira	105.029,71
SP	352530	Jaú	118.778,02
SP	352670	Leme	87.338,06
SP	352690	Limeira	259.688,40
SP	352850	Mairiporã	83.505,05
SP	352900	Marília	211.426,96
SP	353070	Mogi Guaçu	136.716,13
SP	353470	Ourinhos	92.506,58
SP	353650	Paulínia	98.349,52
SP	353800	Pindamonhangaba	147.188,40
SP	353870	Piracicaba	376.648,67
SP	354100	Praia Grande	311.352,21
SP	354140	Presidente Prudente	200.786,52
SP	354330	Ribeirão Pires	102.817,81
SP	354340	Ribeirão Preto	621.611,82
SP	354390	Rio Claro	179.210,25
SP	354580	Santa Bárbara d'Oeste	163.131,71
SP	354850	Santos	372.453,54
SP	354890	São Carlos	226.757,23
SP	354980	São José do Rio Preto	427.426,31
SP	354990	São José dos Campos	620.198,91
SP	355030	São Paulo	10.189.335,88
SP	355100	São Vicente	293.536,00
SP	355170	Sertãozinho	112.896,82
SP	355220	Sorocaba	643.890,99
SP	355240	Sumaré	248.723,21
SP	355400	Tatuí	110.276,53
SP	355410	Taubaté	276.477,85
SP	355620	Valinhos	112.439,49
SP	355650	Várzea Paulista	103.006,44
SP	355700	Votorantim	113.818,59
TO	170210	Araguaína	152.413,86
TO	172100	Palmas	269.318,09
DF	530000	Brasília	2.506.745,01
Total			71.999.999,98

Anexo III

UF	IBGE	Município	Valor (R$)
AC	120001	Acrelândia	55.440,00
AC	120005	Assis Brasil	23.760,00
AC	120010	Brasiléia	47.520,00
AC	120020	Cruzeiro do Sul	71.280,00
AC	120025	Epitaciolândia	47.520,00
AC	120035	Marechal Thaumaturgo	15.840,00

AC	120040	Rio Branco	150.480,00
AL	270010	Água Branca	71.280,00
AL	270020	Anadia	79.200,00
AL	270030	Arapiraca	293.040,00
AL	270040	Atalaia	150.480,00
AL	270050	Barra de Santo Antônio	7.920,00
AL	270060	Barra de São Miguel	7.920,00
AL	270070	Batalha	23.760,00
AL	270080	Belém	63.360,00
AL	270100	Boca da Mata	47.520,00
AL	270110	Branquinha	15.840,00
AL	270120	Cacimbinhas	15.840,00
AL	270130	Cajueiro	15.840,00
AL	270135	Campestre	7.920,00
AL	270140	Campo Alegre	79.200,00
AL	270150	Campo Grande	39.600,00
AL	270160	Canapi	71.280,00
AL	270170	Capela	55.440,00
AL	270180	Carneiros	15.840,00
AL	270190	Chã Preta	31.680,00
AL	270200	Coité do Nóia	31.680,00
AL	270210	Colônia Leopoldina	55.440,00
AL	270220	Coqueiro Seco	7.920,00
AL	270230	Coruripe	15.840,00
AL	270235	Craíbas	55.440,00
AL	270240	Delmiro Gouveia	110.880,00
AL	270250	Dois Riachos	63.360,00
AL	270255	Estrela de Alagoas	118.800,00
AL	270260	Feira Grande	95.040,00
AL	270280	Flexeiras	31.680,00
AL	270290	Girau do Ponciano	31.680,00
AL	270300	Ibateguara	23.760,00
AL	270310	Igaci	182.160,00
AL	270320	Igreja Nova	63.360,00
AL	270330	Inhapi	71.280,00
AL	270340	Jacaré dos Homens	31.680,00
AL	270350	Jacuípe	47.520,00
AL	270360	Japaratinga	7.920,00
AL	270370	Jaramataia	15.840,00
AL	270375	Jequiá da Praia	39.600,00
AL	270380	Joaquim Gomes	39.600,00
AL	270390	Jundiá	15.840,00
AL	270400	Junqueiro	39.600,00
AL	270410	Lagoa da Canoa	71.280,00
AL	270420	Limoeiro de Anadia	110.880,00
AL	270430	Maceió	1.370.160,00
AL	270440	Major Isidoro	63.360,00
AL	270450	Maragogi	102.960,00
AL	270480	Maribondo	55.440,00
AL	270490	Mar Vermelho	31.680,00
AL	270500	Mata Grande	87.120,00
AL	270520	Messias	31.680,00

AL	270530	Minador do Negrão	39.600,00
AL	270540	Monteirópolis	15.840,00
AL	270560	Novo Lino	79.200,00
AL	270570	Olho d'Água das Flores	39.600,00
AL	270580	Olho d'Água do Casado	31.680,00
AL	270590	Olho d'Água Grande	23.760,00
AL	270600	Olivença	47.520,00
AL	270610	Ouro Branco	55.440,00
AL	270620	Palestina	15.840,00
AL	270630	Palmeira dos Índios	79.200,00
AL	270640	Pão de Açúcar	87.120,00
AL	270642	Pariconha	63.360,00
AL	270650	Passo de Camaragibe	63.360,00
AL	270660	Paulo Jacinto	7.920,00
AL	270670	Penedo	23.760,00
AL	270680	Piaçabuçu	47.520,00
AL	270690	Pilar	31.680,00
AL	270700	Pindoba	7.920,00
AL	270710	Piranhas	110.880,00
AL	270720	Poço das Trincheiras	15.840,00
AL	270740	Porto de Pedras	39.600,00
AL	270750	Porto Real do Colégio	55.440,00
AL	270760	Quebrangulo	47.520,00
AL	270770	Rio Largo	47.520,00
AL	270780	Roteiro	23.760,00
AL	270800	Santana do Ipanema	87.120,00
AL	270810	Santana do Mundaú	23.760,00
AL	270820	São Brás	23.760,00
AL	270830	São José da Laje	87.120,00
AL	270840	São José da Tapera	150.480,00
AL	270850	São Luís do Quitunde	15.840,00
AL	270870	São Miguel dos Milagres	31.680,00
AL	270880	São Sebastião	102.960,00
AL	270895	Senador Rui Palmeira	39.600,00
AL	270900	Tanque d'Arca	31.680,00
AL	270910	Taquarana	102.960,00
AL	270930	União dos Palmares	324.720,00
AL	270940	Viçosa	31.680,00
AM	130002	Alvarães	7.920,00
AM	130014	Apuí	71.280,00
AM	130040	Barcelos	15.840,00
AM	130050	Barreirinha	15.840,00
AM	130063	Beruri	39.600,00
AM	130070	Boca do Acre	285.120,00
AM	130090	Canutama	23.760,00
AM	130110	Careiro	47.520,00
AM	130115	Careiro da Várzea	55.440,00
AM	130120	Coari	205.920,00
AM	130140	Eirunepé	15.840,00
AM	130160	Fonte Boa	63.360,00
AM	130170	Humaitá	23.760,00
AM	130200	Itapiranga	15.840,00

AM	130240	Lábrea	15.840,00
AM	130255	Manaquiri	55.440,00
AM	130270	Manicoré	95.040,00
AM	130290	Maués	55.440,00
AM	130310	Nova Olinda do Norte	7.920,00
AM	130395	São Sebastião do Uatumã	31.680,00
AM	130420	Tefé	237.600,00
AM	130423	Tonantins	31.680,00
AM	130440	Urucurituba	7.920,00
AP	160020	Calçoene	47.520,00
AP	160021	Cutias	39.600,00
AP	160023	Ferreira Gomes	55.440,00
AP	160025	Itaubal	15.840,00
AP	160030	Macapá	657.360,00
AP	160053	Porto Grande	39.600,00
AP	160055	Pracuúba	15.840,00
AP	160060	Santana	237.600,00
AP	160080	Vitória do Jari	7.920,00
BA	290020	Abaré	95.040,00
BA	290030	Acajutiba	23.760,00
BA	290035	Adustina	55.440,00
BA	290040	Água Fria	79.200,00
BA	290060	Aiquara	31.680,00
BA	290070	Alagoinhas	190.080,00
BA	290080	Alcobaça	55.440,00
BA	290090	Almadina	23.760,00
BA	290100	Amargosa	102.960,00
BA	290110	Amélia Rodrigues	134.640,00
BA	290115	América Dourada	15.840,00
BA	290120	Anagé	55.440,00
BA	290130	Andaraí	71.280,00
BA	290135	Andorinha	87.120,00
BA	290140	Angical	87.120,00
BA	290150	Anguera	15.840,00
BA	290160	Antas	7.920,00
BA	290170	Antônio Cardoso	47.520,00
BA	290180	Antônio Gonçalves	87.120,00
BA	290190	Aporá	110.880,00
BA	290195	Apuarema	7.920,00
BA	290200	Aracatu	47.520,00
BA	290205	Araças	15.840,00
BA	290210	Araci	182.160,00
BA	290230	Aratuípe	63.360,00
BA	290240	Aurelino Leal	31.680,00
BA	290250	Baianópolis	118.800,00
BA	290260	Baixa Grande	23.760,00
BA	290265	Banzaê	71.280,00
BA	290270	Barra	419.760,00
BA	290280	Barra da Estiva	95.040,00
BA	290300	Barra do Mendes	31.680,00
BA	290323	Barro Alto	39.600,00
BA	290327	Barrocas	71.280,00

BA	290330	Barro Preto	7.920,00
BA	290340	Belmonte	79.200,00
BA	290350	Belo Campo	23.760,00
BA	290360	Biritinga	87.120,00
BA	290370	Boa Nova	55.440,00
BA	290390	Bom Jesus da Lapa	174.240,00
BA	290395	Bom Jesus da Serra	39.600,00
BA	290400	Boninal	71.280,00
BA	290405	Bonito	7.920,00
BA	290420	Botuporã	71.280,00
BA	290430	Brejões	63.360,00
BA	290440	Brejolândia	47.520,00
BA	290450	Brotas de Macaúbas	87.120,00
BA	290475	Buritirama	63.360,00
BA	290485	Cabaceiras do Paraguaçu	55.440,00
BA	290490	Cachoeira	142.560,00
BA	290500	Caculé	102.960,00
BA	290510	Caém	39.600,00
BA	290520	Caetité	31.680,00
BA	290530	Cafarnaum	55.440,00
BA	290540	Cairu	102.960,00
BA	290550	Caldeirão Grande	31.680,00
BA	290560	Camacan	126.720,00
BA	290570	Camaçari	997.920,00
BA	290580	Camamu	79.200,00
BA	290590	Campo Alegre de Lourdes	110.880,00
BA	290600	Campo Formoso	118.800,00
BA	290610	Canápolis	87.120,00
BA	290620	Canarana	102.960,00
BA	290630	Canavieiras	142.560,00
BA	290640	Candeal	31.680,00
BA	290650	Candeias	356.400,00
BA	290660	Candiba	55.440,00
BA	290680	Cansanção	174.240,00
BA	290682	Canudos	71.280,00
BA	290685	Capela do Alto Alegre	71.280,00
BA	290687	Capim Grosso	198.000,00
BA	290690	Caravelas	87.120,00
BA	290700	Cardeal da Silva	15.840,00
BA	290710	Carinhanha	134.640,00
BA	290720	Casa Nova	23.760,00
BA	290730	Castro Alves	142.560,00
BA	290740	Catolândia	23.760,00
BA	290750	Catu	47.520,00
BA	290760	Central	87.120,00
BA	290770	Chorrochó	55.440,00
BA	290780	Cícero Dantas	118.800,00
BA	290790	Cipó	79.200,00
BA	290800	Coaraci	79.200,00
BA	290810	Cocos	110.880,00
BA	290820	Conceição da Feira	87.120,00
BA	290830	Conceição do Almeida	55.440,00

BA	290840	Conceição do Coité	118.800,00
BA	290850	Conceição do Jacuípe	245.520,00
BA	290870	Condeúba	110.880,00
BA	290880	Contendas do Sincorá	23.760,00
BA	290890	Coração de Maria	118.800,00
BA	290910	Coribe	15.840,00
BA	290920	Coronel João Sá	95.040,00
BA	290930	Correntina	158.400,00
BA	290960	Crisópolis	102.960,00
BA	290970	Cristópolis	87.120,00
BA	290980	Cruz das Almas	110.880,00
BA	290990	Curaçá	31.680,00
BA	291000	Dário Meira	23.760,00
BA	291020	Dom Macedo Costa	15.840,00
BA	291030	Elísio Medrado	31.680,00
BA	291040	Encruzilhada	71.280,00
BA	291050	Entre Rios	213.840,00
BA	291060	Esplanada	158.400,00
BA	291070	Euclides da Cunha	174.240,00
BA	291072	Eunápolis	308.880,00
BA	291075	Fátima	31.680,00
BA	291077	Feira da Mata	47.520,00
BA	291085	Filadélfia	110.880,00
BA	291090	Firmino Alves	7.920,00
BA	291110	Formosa do Rio Preto	31.680,00
BA	291120	Gandu	31.680,00
BA	291125	Gavião	23.760,00
BA	291140	Glória	55.440,00
BA	291150	Gongogi	31.680,00
BA	291165	Guajeru	7.920,00
BA	291180	Guaratinga	158.400,00
BA	291200	Ibiassucê	55.440,00
BA	291220	Ibicoara	87.120,00
BA	291230	Ibicuí	118.800,00
BA	291240	Ibipeba	15.840,00
BA	291270	Ibirapitanga	190.080,00
BA	291280	Ibirapuã	31.680,00
BA	291290	Ibirataia	47.520,00
BA	291300	Ibitiara	23.760,00
BA	291310	Ibititá	39.600,00
BA	291320	Ibotirama	79.200,00
BA	291330	Ichu	39.600,00
BA	291340	Igaporã	79.200,00
BA	291345	Igrapiúna	7.920,00
BA	291350	Iguaí	174.240,00
BA	291360	Ilhéus	261.360,00
BA	291380	Ipecaetá	79.200,00
BA	291390	Ipiaú	23.760,00
BA	291400	Ipirá	174.240,00
BA	291410	Ipupiara	47.520,00
BA	291440	Iraquara	39.600,00
BA	291450	Irará	102.960,00

BA	291460	Irecê	55.440,00
BA	291465	Itabela	87.120,00
BA	291470	Itaberaba	31.680,00
BA	291480	Itabuna	760.320,00
BA	291490	Itacaré	23.760,00
BA	291500	Itaeté	63.360,00
BA	291520	Itagibá	71.280,00
BA	291550	Itajuípe	31.680,00
BA	291560	Itamaraju	63.360,00
BA	291580	Itambé	63.360,00
BA	291590	Itanagra	23.760,00
BA	291610	Itaparica	174.240,00
BA	291620	Itapé	39.600,00
BA	291640	Itapetinga	174.240,00
BA	291650	Itapicuru	174.240,00
BA	291660	Itapitanga	15.840,00
BA	291680	Itarantim	102.960,00
BA	291685	Itatim	39.600,00
BA	291690	Itiruçu	39.600,00
BA	291700	Itiúba	174.240,00
BA	291710	Itororó	118.800,00
BA	291720	Ituaçu	95.040,00
BA	291730	Ituberá	71.280,00
BA	291733	Iuiú	79.200,00
BA	291735	Jaborandi	15.840,00
BA	291740	Jacaraci	15.840,00
BA	291750	Jacobina	332.640,00
BA	291760	Jaguaquara	7.920,00
BA	291770	Jaguarari	300.960,00
BA	291780	Jaguaripe	102.960,00
BA	291800	Jequié	237.600,00
BA	291810	Jeremoabo	150.480,00
BA	291830	Jitaúna	23.760,00
BA	291835	João Dourado	39.600,00
BA	291840	Juazeiro	237.600,00
BA	291855	Jussari	15.840,00
BA	291860	Jussiape	55.440,00
BA	291875	Lagoa Real	87.120,00
BA	291880	Laje	79.200,00
BA	291890	Lajedão	7.920,00
BA	291900	Lajedinho	15.840,00
BA	291910	Lamarão	7.920,00
BA	291915	Lapão	110.880,00
BA	291920	Lauro de Freitas	396.000,00
BA	291930	Lençóis	39.600,00
BA	291970	Macarani	126.720,00
BA	291980	Macaúbas	150.480,00
BA	291990	Macururé	39.600,00
BA	291992	Madre de Deus	166.320,00
BA	292000	Maiquinique	95.040,00
BA	292010	Mairi	7.920,00

BA	292020	Malhada	71.280,00
BA	292030	Malhada de Pedras	63.360,00
BA	292040	Manoel Vitorino	47.520,00
BA	292045	Mansidão	47.520,00
BA	292050	Maracás	63.360,00
BA	292060	Maragogipe	213.840,00
BA	292070	Maraú	39.600,00
BA	292080	Marcionílio Souza	47.520,00
BA	292100	Mata de São João	150.480,00
BA	292110	Medeiros Neto	79.200,00
BA	292120	Miguel Calmon	95.040,00
BA	292130	Milagres	39.600,00
BA	292140	Mirangaba	87.120,00
BA	292145	Mirante	15.840,00
BA	292150	Monte Santo	87.120,00
BA	292160	Morpará	23.760,00
BA	292170	Morro do Chapéu	190.080,00
BA	292190	Mucugê	23.760,00
BA	292200	Mucuri	142.560,00
BA	292205	Mulungu do Morro	39.600,00
BA	292210	Mundo Novo	110.880,00
BA	292220	Muniz Ferreira	31.680,00
BA	292230	Muritiba	166.320,00
BA	292240	Mutuípe	102.960,00
BA	292250	Nazaré	47.520,00
BA	292260	Nilo Peçanha	39.600,00
BA	292265	Nordestina	71.280,00
BA	292270	Nova Canaã	102.960,00
BA	292273	Nova Fátima	31.680,00
BA	292280	Nova Itarana	39.600,00
BA	292285	Nova Redenção	39.600,00
BA	292290	Nova Soure	7.920,00
BA	292300	Nova Viçosa	174.240,00
BA	292305	Novo Triunfo	71.280,00
BA	292310	Olindina	118.800,00
BA	292320	Oliveira dos Brejinhos	47.520,00
BA	292330	Ouriçangas	23.760,00
BA	292335	Ourolândia	110.880,00
BA	292340	Palmas de Monte Alto	79.200,00
BA	292350	Palmeiras	55.440,00
BA	292360	Paramirim	31.680,00
BA	292370	Paratinga	110.880,00
BA	292380	Paripiranga	79.200,00
BA	292390	Pau Brasil	63.360,00
BA	292410	Pedrão	15.840,00
BA	292420	Pedro Alexandre	95.040,00
BA	292440	Pilão Arcado	63.360,00
BA	292450	Pindaí	31.680,00
BA	292460	Pindobaçu	71.280,00
BA	292465	Pintadas	47.520,00
BA	292467	Piraí do Norte	23.760,00
BA	292470	Piripá	87.120,00

BA	292490	Planaltino	7.920,00
BA	292500	Planalto	23.760,00
BA	292510	Poções	213.840,00
BA	292520	Pojuca	71.280,00
BA	292525	Ponto Novo	47.520,00
BA	292530	Porto Seguro	570.240,00
BA	292550	Prado	87.120,00
BA	292560	Presidente Dutra	47.520,00
BA	292570	Presidente Jânio Quadros	7.920,00
BA	292580	Queimadas	118.800,00
BA	292590	Quijingue	95.040,00
BA	292593	Quixabeira	39.600,00
BA	292595	Rafael Jambeiro	126.720,00
BA	292600	Remanso	110.880,00
BA	292610	Retirolândia	47.520,00
BA	292620	Riachão das Neves	55.440,00
BA	292630	Riachão do Jacuípe	213.840,00
BA	292640	Riacho de Santana	102.960,00
BA	292650	Ribeira do Amparo	79.200,00
BA	292660	Ribeira do Pombal	118.800,00
BA	292665	Ribeirão do Largo	55.440,00
BA	292670	Rio de Contas	126.720,00
BA	292680	Rio do Antônio	47.520,00
BA	292690	Rio do Pires	23.760,00
BA	292700	Rio Real	87.120,00
BA	292710	Rodelas	23.760,00
BA	292740	Salvador	4.102.560,00
BA	292750	Santa Bárbara	150.480,00
BA	292760	Santa Brígida	55.440,00
BA	292770	Santa Cruz Cabrália	110.880,00
BA	292790	Santa Inês	15.840,00
BA	292800	Santaluz	79.200,00
BA	292805	Santa Luzia	79.200,00
BA	292810	Santa Maria da Vitória	110.880,00
BA	292820	Santana	110.880,00
BA	292830	Santanópolis	71.280,00
BA	292840	Santa Rita de Cássia	31.680,00
BA	292850	Santa Teresinha	79.200,00
BA	292870	Santo Antônio de Jesus	174.240,00
BA	292880	Santo Estêvão	134.640,00
BA	292890	São Desidério	118.800,00
BA	292895	São Domingos	63.360,00
BA	292900	São Félix	79.200,00
BA	292910	São Felipe	110.880,00
BA	292920	São Francisco do Conde	55.440,00
BA	292925	São Gabriel	134.640,00
BA	292930	São Gonçalo dos Campos	55.440,00
BA	292935	São José da Vitória	47.520,00
BA	292937	São José do Jacuípe	7.920,00
BA	292940	São Miguel das Matas	39.600,00
BA	292950	São Sebastião do Passé	213.840,00
BA	292960	Sapeaçu	134.640,00

BA	292975	Saubara	158.400,00
BA	292990	Seabra	31.680,00
BA	293000	Sebastião Laranjeiras	15.840,00
BA	293010	Senhor do Bonfim	205.920,00
BA	293015	Serra do Ramalho	261.360,00
BA	293020	Sento Sé	118.800,00
BA	293030	Serra Dourada	39.600,00
BA	293040	Serra Preta	55.440,00
BA	293050	Serrinha	158.400,00
BA	293060	Serrolândia	47.520,00
BA	293070	Simões Filho	198.000,00
BA	293075	Sítio do Mato	71.280,00
BA	293076	Sítio do Quinto	39.600,00
BA	293077	Sobradinho	23.760,00
BA	293080	Souto Soares	15.840,00
BA	293090	Tabocas do Brejo Velho	71.280,00
BA	293100	Tanhaçu	79.200,00
BA	293105	Tanque Novo	71.280,00
BA	293110	Tanquinho	7.920,00
BA	293120	Taperoá	55.440,00
BA	293130	Tapiramutá	39.600,00
BA	293140	Teodoro Sampaio	71.280,00
BA	293150	Teofilândia	55.440,00
BA	293180	Tremedal	102.960,00
BA	293190	Tucano	134.640,00
BA	293210	Ubaíra	15.840,00
BA	293230	Ubatã	118.800,00
BA	293240	Uibaí	23.760,00
BA	293245	Umburanas	23.760,00
BA	293250	Una	47.520,00
BA	293260	Urandi	7.920,00
BA	293270	Uruçuca	47.520,00
BA	293280	Utinga	166.320,00
BA	293290	Valença	166.320,00
BA	293300	Valente	87.120,00
BA	293305	Várzea da Roça	55.440,00
BA	293310	Várzea do Poço	15.840,00
BA	293315	Várzea Nova	87.120,00
BA	293317	Varzedo	15.840,00
BA	293320	Vera Cruz	158.400,00
BA	293330	Vitória da Conquista	39.600,00
BA	293340	Wagner	71.280,00
BA	293350	Wenceslau Guimarães	63.360,00
BA	293360	Xique-Xique	95.040,00
CE	230010	Abaiara	47.520,00
CE	230015	Acarape	39.600,00
CE	230020	Acaraú	205.920,00
CE	230030	Acopiara	118.800,00
CE	230050	Alcântaras	31.680,00
CE	230060	Altaneira	55.440,00
CE	230070	Alto Santo	39.600,00
CE	230075	Amontada	102.960,00

CE	230080	Antonina do Norte	15.840,00
CE	230090	Apuiarés	47.520,00
CE	230100	Aquiraz	87.120,00
CE	230110	Aracati	198.000,00
CE	230120	Aracoiaba	39.600,00
CE	230125	Ararendá	47.520,00
CE	230130	Araripe	87.120,00
CE	230140	Aratuba	7.920,00
CE	230150	Arneiroz	47.520,00
CE	230160	Assaré	23.760,00
CE	230170	Aurora	87.120,00
CE	230180	Baixio	47.520,00
CE	230185	Banabuiú	39.600,00
CE	230190	Barbalha	15.840,00
CE	230195	Barreira	110.880,00
CE	230200	Barro	39.600,00
CE	230205	Barroquinha	87.120,00
CE	230210	Baturité	158.400,00
CE	230220	Beberibe	229.680,00
CE	230230	Bela Cruz	87.120,00
CE	230240	Boa Viagem	166.320,00
CE	230250	Brejo Santo	134.640,00
CE	230260	Camocim	126.720,00
CE	230270	Campos Sales	87.120,00
CE	230280	Canindé	380.160,00
CE	230290	Capistrano	71.280,00
CE	230310	Cariré	102.960,00
CE	230330	Cariús	23.760,00
CE	230340	Carnaubal	63.360,00
CE	230350	Cascavel	174.240,00
CE	230360	Catarina	15.840,00
CE	230365	Catunda	47.520,00
CE	230370	Caucaia	95.040,00
CE	230380	Cedro	55.440,00
CE	230390	Chaval	102.960,00
CE	230393	Choró	23.760,00
CE	230395	Chorozinho	31.680,00
CE	230400	Coreaú	23.760,00
CE	230410	Crateús	237.600,00
CE	230420	Crato	63.360,00
CE	230423	Croatá	63.360,00
CE	230425	Cruz	158.400,00
CE	230426	Deputado Irapuan Pinheiro	15.840,00
CE	230427	Ererê	7.920,00
CE	230428	Eusébio	269.280,00
CE	230430	Farias Brito	55.440,00
CE	230435	Forquilha	134.640,00
CE	230445	Fortim	31.680,00
CE	230450	Frecheirinha	102.960,00
CE	230460	General Sampaio	15.840,00
CE	230465	Graça	31.680,00
CE	230470	Granja	110.880,00

CE	230480	Granjeiro	15.840,00
CE	230490	Groaíras	47.520,00
CE	230500	Guaraciaba do Norte	142.560,00
CE	230510	Guaramiranga	47.520,00
CE	230520	Hidrolândia	142.560,00
CE	230523	Horizonte	31.680,00
CE	230526	Ibaretama	7.920,00
CE	230530	Ibiapina	63.360,00
CE	230533	Ibicuitinga	31.680,00
CE	230535	Icapuí	158.400,00
CE	230540	Icó	142.560,00
CE	230550	Iguatu	95.040,00
CE	230560	Independência	55.440,00
CE	230565	Ipaporanga	15.840,00
CE	230570	Ipaumirim	55.440,00
CE	230580	Ipu	142.560,00
CE	230590	Ipueiras	79.200,00
CE	230600	Iracema	15.840,00
CE	230610	Irauçuba	102.960,00
CE	230620	Itaiçaba	71.280,00
CE	230625	Itaitinga	23.760,00
CE	230630	Itapagé	102.960,00
CE	230640	Itapipoca	213.840,00
CE	230650	Itapiúna	47.520,00
CE	230655	Itarema	55.440,00
CE	230660	Itatira	95.040,00
CE	230670	Jaguaretama	71.280,00
CE	230680	Jaguaribara	23.760,00
CE	230690	Jaguaribe	47.520,00
CE	230700	Jaguaruana	166.320,00
CE	230710	Jardim	102.960,00
CE	230720	Jati	23.760,00
CE	230725	Jijoca de Jericoacoara	213.840,00
CE	230730	Juazeiro do Norte	134.640,00
CE	230740	Jucás	71.280,00
CE	230750	Lavras da Mangabeira	134.640,00
CE	230760	Limoeiro do Norte	31.680,00
CE	230763	Madalena	79.200,00
CE	230765	Maracanaú	71.280,00
CE	230770	Maranguape	87.120,00
CE	230780	Marco	158.400,00
CE	230790	Martinópole	55.440,00
CE	230800	Massapê	150.480,00
CE	230810	Mauriti	102.960,00
CE	230820	Meruoca	79.200,00
CE	230830	Milagres	79.200,00
CE	230835	Milhã	55.440,00
CE	230837	Miraíma	87.120,00
CE	230840	Missão Velha	95.040,00
CE	230850	Mombaça	110.880,00
CE	230860	Monsenhor Tabosa	47.520,00
CE	230870	Morada Nova	102.960,00

CE	230880	Moraújo	31.680,00
CE	230890	Morrinhos	31.680,00
CE	230910	Mulungu	39.600,00
CE	230920	Nova Olinda	87.120,00
CE	230930	Nova Russas	55.440,00
CE	230940	Novo Oriente	55.440,00
CE	230945	Ocara	110.880,00
CE	230950	Orós	79.200,00
CE	230960	Pacajus	229.680,00
CE	230970	Pacatuba	190.080,00
CE	230990	Pacujá	23.760,00
CE	231000	Palhano	23.760,00
CE	231010	Palmácia	7.920,00
CE	231020	Paracuru	39.600,00
CE	231025	Paraipaba	15.840,00
CE	231040	Paramoti	31.680,00
CE	231050	Pedra Branca	63.360,00
CE	231070	Pentecoste	142.560,00
CE	231080	Pereiro	47.520,00
CE	231085	Pindoretama	15.840,00
CE	231090	Piquet Carneiro	63.360,00
CE	231095	Pires Ferreira	47.520,00
CE	231100	Poranga	63.360,00
CE	231110	Porteiras	23.760,00
CE	231120	Potengi	31.680,00
CE	231123	Potiretama	23.760,00
CE	231126	Quiterianópolis	118.800,00
CE	231130	Quixadá	229.680,00
CE	231135	Quixelô	47.520,00
CE	231140	Quixeramobim	118.800,00
CE	231150	Quixeré	79.200,00
CE	231160	Redenção	79.200,00
CE	231170	Reriutaba	87.120,00
CE	231180	Russas	229.680,00
CE	231190	Saboeiro	31.680,00
CE	231195	Salitre	7.920,00
CE	231200	Santana do Acaraú	55.440,00
CE	231210	Santana do Cariri	95.040,00
CE	231220	Santa Quitéria	134.640,00
CE	231230	São Benedito	39.600,00
CE	231240	São Gonçalo do Amarante	396.000,00
CE	231250	São João do Jaguaribe	7.920,00
CE	231260	São Luís do Curu	55.440,00
CE	231270	Senador Pompeu	95.040,00
CE	231280	Senador Sá	39.600,00
CE	231290	Sobral	863.280,00
CE	231300	Solonópole	63.360,00
CE	231310	Tabuleiro do Norte	63.360,00
CE	231320	Tamboril	63.360,00
CE	231325	Tarrafas	39.600,00
CE	231330	Tauá	269.280,00
CE	231335	Tejuçuoca	71.280,00

CE	231340	Tianguá	158.400,00
CE	231350	Trairi	102.960,00
CE	231355	Tururu	55.440,00
CE	231360	Ubajara	71.280,00
CE	231370	Umari	15.840,00
CE	231375	Umirim	31.680,00
CE	231380	Uruburetama	87.120,00
CE	231390	Uruoca	63.360,00
CE	231395	Varjota	166.320,00
CE	231400	Várzea Alegre	118.800,00
CE	231410	Viçosa do Ceará	47.520,00
ES	320010	Afonso Cláudio	63.360,00
ES	320016	Água Doce do Norte	47.520,00
ES	320030	Alfredo Chaves	31.680,00
ES	320040	Anchieta	150.480,00
ES	320060	Aracruz	158.400,00
ES	320080	Baixo Guandu	63.360,00
ES	320090	Barra de São Francisco	63.360,00
ES	320115	Brejetuba	7.920,00
ES	320120	Cachoeiro de Itapemirim	31.680,00
ES	320140	Castelo	55.440,00
ES	320150	Colatina	356.400,00
ES	320160	Conceição da Barra	87.120,00
ES	320170	Conceição do Castelo	7.920,00
ES	320190	Domingos Martins	7.920,00
ES	320200	Dores do Rio Preto	31.680,00
ES	320240	Guarapari	205.920,00
ES	320245	Ibatiba	23.760,00
ES	320250	Ibiraçu	15.840,00
ES	320265	Irupi	15.840,00
ES	320270	Itaguaçu	7.920,00
ES	320280	Itapemirim	23.760,00
ES	320305	Jaguaré	23.760,00
ES	320313	João Neiva	7.920,00
ES	320320	Linhares	39.600,00
ES	320332	Marataízes	102.960,00
ES	320334	Marechal Floriano	55.440,00
ES	320335	Marilândia	15.840,00
ES	320370	Muniz Freire	15.840,00
ES	320390	Nova Venécia	39.600,00
ES	320400	Pancas	15.840,00
ES	320405	Pedro Canário	23.760,00
ES	320410	Pinheiros	15.840,00
ES	320420	Piúma	102.960,00
ES	320425	Ponto Belo	7.920,00
ES	320430	Presidente Kennedy	71.280,00
ES	320435	Rio Bananal	23.760,00
ES	320455	Santa Maria de Jetibá	31.680,00
ES	320460	Santa Teresa	31.680,00
ES	320470	São Gabriel da Palha	71.280,00
ES	320480	São José do Calçado	47.520,00
ES	320490	São Mateus	166.320,00

ES	320506	Venda Nova do Imigrante	47.520,00
ES	320520	Vila Velha	205.920,00
ES	320530	Vitória	530.640,00
GO	520005	Abadia de Goiás	23.760,00
GO	520010	Abadiânia	7.920,00
GO	520013	Acreúna	47.520,00
GO	520017	Água Fria de Goiás	7.920,00
GO	520030	Alexânia	55.440,00
GO	520050	Aloândia	15.840,00
GO	520055	Alto Horizonte	15.840,00
GO	520080	Alvorada do Norte	23.760,00
GO	520130	Anicuns	23.760,00
GO	520150	Aporé	7.920,00
GO	520235	Arenópolis	7.920,00
GO	520250	Aruanã	31.680,00
GO	520260	Aurilândia	7.920,00
GO	520320	Barro Alto	7.920,00
GO	520350	Bom Jesus de Goiás	7.920,00
GO	520355	Bonfinópolis	23.760,00
GO	520357	Bonópolis	23.760,00
GO	520360	Brazabrantes	15.840,00
GO	520380	Britânia	15.840,00
GO	520390	Buriti Alegre	15.840,00
GO	520396	Buritinópolis	7.920,00
GO	520425	Cachoeira Dourada	39.600,00
GO	520430	Caçu	31.680,00
GO	520450	Caldas Novas	31.680,00
GO	520465	Campinaçu	23.760,00
GO	520470	Campinorte	7.920,00
GO	520485	Campo Limpo de Goiás	15.840,00
GO	520500	Carmo do Rio Verde	15.840,00
GO	520505	Castelândia	7.920,00
GO	520540	Ceres	23.760,00
GO	520549	Cidade Ocidental	39.600,00
GO	520551	Cocalzinho de Goiás	7.920,00
GO	520552	Colinas do Sul	31.680,00
GO	520580	Corumbá de Goiás	7.920,00
GO	520590	Corumbaíba	15.840,00
GO	520620	Cristalina	87.120,00
GO	520630	Cristianópolis	15.840,00
GO	520660	Cumari	15.840,00
GO	520670	Damianópolis	15.840,00
GO	520735	Edealina	39.600,00
GO	520740	Edéia	23.760,00
GO	520750	Estrela do Norte	15.840,00
GO	520753	Faina	7.920,00
GO	520760	Fazenda Nova	31.680,00
GO	520790	Flores de Goiás	23.760,00
GO	520815	Gameleira de Goiás	7.920,00
GO	520840	Goianápolis	39.600,00
GO	520870	Goiânia	403.920,00
GO	520920	Guapó	31.680,00

GO	520940	Guarani de Goiás	7.920,00
GO	520970	Hidrolândia	31.680,00
GO	520990	Iaciara	23.760,00
GO	520993	Inaciolândia	15.840,00
GO	521010	Ipameri	47.520,00
GO	521020	Ipora	102.960,00
GO	521090	Itapaci	79.200,00
GO	521100	Itapirapuã	7.920,00
GO	521130	Itarumã	31.680,00
GO	521140	Itauçu	15.840,00
GO	521160	Ivolândia	15.840,00
GO	521170	Jandaia	23.760,00
GO	521190	Jataí	31.680,00
GO	521200	Jaupaci	31.680,00
GO	521210	Joviânia	55.440,00
GO	521220	Jussara	39.600,00
GO	521250	Luziânia	23.760,00
GO	521270	Mambaí	7.920,00
GO	521295	Matrinchã	15.840,00
GO	521300	Maurilândia	31.680,00
GO	521308	Minaçu	31.680,00
GO	521310	Mineiros	63.360,00
GO	521370	Montes Claros de Goiás	7.920,00
GO	521440	Nazário	7.920,00
GO	521450	Nerópolis	15.840,00
GO	521490	Nova Roma	7.920,00
GO	521525	Novo Planalto	7.920,00
GO	521530	Orizona	23.760,00
GO	521560	Padre Bernardo	95.040,00
GO	521565	Palestina de Goiás	7.920,00
GO	521590	Palminópolis	15.840,00
GO	521630	Paranaiguara	7.920,00
GO	521640	Paraúna	23.760,00
GO	521645	Perolândia	7.920,00
GO	521680	Petrolina de Goiás	23.760,00
GO	521878	Rio Quente	47.520,00
GO	521900	Sanclerlândia	7.920,00
GO	521930	Santa Helena de Goiás	7.920,00
GO	521940	Santa Rita do Araguaia	15.840,00
GO	521950	Santa Rosa de Goiás	7.920,00
GO	521960	Santa Tereza de Goiás	15.840,00
GO	521980	São Domingos	15.840,00
GO	521990	São Francisco de Goiás	15.840,00
GO	522015	São Luíz do Norte	39.600,00
GO	522020	São Miguel do Araguaia	31.680,00
GO	522028	São Patrício	7.920,00
GO	522040	São Simão	39.600,00
GO	522045	Senador Canedo	15.840,00
GO	522130	Três Ranchos	7.920,00
GO	522145	Trombas	23.760,00
GO	522155	Turvelândia	23.760,00
GO	522160	Uruaçu	15.840,00

GO	522170	Uruana	31.680,00
GO	522180	Urutaí	7.920,00
GO	522230	Vila Propício	7.920,00
MA	210005	Açailândia	15.840,00
MA	210020	Alcântara	23.760,00
MA	210030	Aldeias Altas	126.720,00
MA	210047	Alto Alegre do Pindaré	71.280,00
MA	210055	Amapá do Maranhão	7.920,00
MA	210060	Amarante do Maranhão	118.800,00
MA	210080	Anapurus	15.840,00
MA	210083	Apicum-Açu	95.040,00
MA	210087	Araguanã	47.520,00
MA	210090	Araioses	55.440,00
MA	210100	Arari	15.840,00
MA	210110	Axixá	47.520,00
MA	210120	Bacabal	7.920,00
MA	210130	Bacuri	71.280,00
MA	210160	Barra do Corda	102.960,00
MA	210170	Barreirinhas	277.200,00
MA	210173	Belágua	31.680,00
MA	210180	Benedito Leite	15.840,00
MA	210197	Boa Vista do Gurupi	47.520,00
MA	210200	Bom Jardim	79.200,00
MA	210203	Bom Jesus das Selvas	63.360,00
MA	210207	Bom Lugar	7.920,00
MA	210210	Brejo	31.680,00
MA	210220	Buriti	15.840,00
MA	210235	Buritirana	23.760,00
MA	210255	Campestre do Maranhão	39.600,00
MA	210260	Cândido Mendes	47.520,00
MA	210270	Cantanhede	47.520,00
MA	210275	Capinzal do Norte	23.760,00
MA	210280	Carolina	95.040,00
MA	210290	Carutapera	63.360,00
MA	210300	Caxias	372.240,00
MA	210310	Cedral	15.840,00
MA	210317	Centro Novo do Maranhão	118.800,00
MA	210325	Cidelândia	31.680,00
MA	210330	Codó	134.640,00
MA	210350	Colinas	15.840,00
MA	210355	Conceição do Lago-Açu	31.680,00
MA	210375	Davinópolis	7.920,00
MA	210390	Duque Bacelar	15.840,00
MA	210405	Estreito	47.520,00
MA	210410	Fortaleza dos Nogueiras	15.840,00
MA	210430	Godofredo Viana	102.960,00
MA	210455	Governador Edison Lobão	63.360,00
MA	210460	Governador Eugênio Barros	23.760,00
MA	210462	Governador Luiz Rocha	31.680,00
MA	210465	Governador Newton Bello	55.440,00
MA	210467	Governador Nunes Freire	118.800,00
MA	210480	Grajaú	158.400,00

MA	210510	Icatu	126.720,00
MA	210515	Igarapé do Meio	102.960,00
MA	210520	Igarapé Grande	7.920,00
MA	210530	Imperatriz	261.360,00
MA	210535	Itaipava do Grajaú	47.520,00
MA	210540	Itapecuru Mirim	63.360,00
MA	210542	Itinga do Maranhão	15.840,00
MA	210545	Jatobá	47.520,00
MA	210550	João Lisboa	134.640,00
MA	210565	Junco do Maranhão	39.600,00
MA	210570	Lago da Pedra	7.920,00
MA	210580	Lago do Junco	7.920,00
MA	210590	Lago Verde	55.440,00
MA	210598	Lajeado Novo	7.920,00
MA	210610	Loreto	23.760,00
MA	210620	Luís Domingues	7.920,00
MA	210632	Maracaçumé	87.120,00
MA	210637	Maranhãozinho	55.440,00
MA	210640	Mata Roma	55.440,00
MA	210660	Matões	31.680,00
MA	210663	Matões do Norte	15.840,00
MA	210670	Mirador	142.560,00
MA	210690	Monção	205.920,00
MA	210700	Montes Altos	23.760,00
MA	210710	Morros	71.280,00
MA	210720	Nina Rodrigues	23.760,00
MA	210730	Nova Iorque	23.760,00
MA	210740	Olho d'Água das Cunhãs	102.960,00
MA	210745	Olinda Nova do Maranhão	47.520,00
MA	210750	Paço do Lumiar	63.360,00
MA	210760	Palmeirândia	39.600,00
MA	210770	Paraibano	47.520,00
MA	210780	Parnarama	71.280,00
MA	210790	Passagem Franca	15.840,00
MA	210800	Pastos Bons	102.960,00
MA	210810	Paulo Ramos	39.600,00
MA	210820	Pedreiras	39.600,00
MA	210825	Pedro do Rosário	150.480,00
MA	210830	Penalva	47.520,00
MA	210840	Peri Mirim	39.600,00
MA	210850	Pindaré-Mirim	285.120,00
MA	210870	Pio XII	15.840,00
MA	210880	Pirapemas	55.440,00
MA	210890	Poção de Pedras	47.520,00
MA	210905	Porto Rico do Maranhão	23.760,00
MA	210910	Presidente Dutra	55.440,00
MA	210920	Presidente Juscelino	15.840,00
MA	210923	Presidente Médici	23.760,00
MA	210927	Presidente Sarney	15.840,00
MA	210930	Presidente Vargas	23.760,00
MA	210945	Raposa	71.280,00

MA	210950	Riachão	31.680,00
MA	210955	Ribamar Fiquene	55.440,00
MA	210970	Sambaíba	7.920,00
MA	210975	Santa Filomena do Maranhão	23.760,00
MA	211000	Santa Luzia	332.640,00
MA	211020	Santa Rita	23.760,00
MA	211030	Santo Antônio dos Lopes	47.520,00
MA	211050	São Bento	15.840,00
MA	211060	São Bernardo	7.920,00
MA	211065	São Domingos do Azeitão	39.600,00
MA	211070	São Domingos do Maranhão	15.840,00
MA	211080	São Félix de Balsas	15.840,00
MA	211090	São Francisco do Maranhão	31.680,00
MA	211102	São João do Carú	87.120,00
MA	211105	São João do Paraíso	39.600,00
MA	211107	São João do Soter	15.840,00
MA	211110	São João dos Patos	39.600,00
MA	211125	São José dos Basílios	7.920,00
MA	211140	São Luís Gonzaga do Maranhão	63.360,00
MA	211150	São Mateus do Maranhão	47.520,00
MA	211160	São Raimundo das Mangabeiras	79.200,00
MA	211163	São Raimundo do Doca Bezerra	7.920,00
MA	211170	São Vicente Ferrer	79.200,00
MA	211174	Senador Alexandre Costa	23.760,00
MA	211176	Senador La Rocque	87.120,00
MA	211178	Serrano do Maranhão	95.040,00
MA	211180	Sítio Novo	7.920,00
MA	211190	Sucupira do Norte	23.760,00
MA	211220	Timon	39.600,00
MA	211223	Trizidela do Vale	7.920,00
MA	211227	Tufilândia	31.680,00
MA	211230	Tuntum	31.680,00
MA	211240	Turiaçu	71.280,00
MA	211245	Turilândia	205.920,00
MA	211250	Tutóia	71.280,00
MA	211270	Vargem Grande	63.360,00
MA	211280	Viana	166.320,00
MA	211285	Vila Nova dos Martírios	15.840,00
MA	211400	Zé Doca	118.800,00
MG	310020	Abaeté	23.760,00
MG	310040	Acaiaca	23.760,00
MG	310060	Água Boa	63.360,00
MG	310080	Aguanil	15.840,00
MG	310090	Águas Formosas	31.680,00
MG	310190	Alpinópolis	63.360,00
MG	310220	Alvarenga	7.920,00
MG	310230	Alvinópolis	31.680,00
MG	310240	Alvorada de Minas	15.840,00
MG	310260	Andradas	23.760,00
MG	310270	Cachoeira de Pajeú	7.920,00
MG	310280	Andrelândia	7.920,00
MG	310285	Angelândia	7.920,00

MG	310290	Antônio Carlos	7.920,00
MG	310300	Antônio Dias	15.840,00
MG	310350	Araguari	855.360,00
MG	310360	Arantina	15.840,00
MG	310375	Araporã	23.760,00
MG	310390	Araújos	7.920,00
MG	310400	Araxá	491.040,00
MG	310410	Arceburgo	7.920,00
MG	310420	Arcos	182.160,00
MG	310430	Areado	23.760,00
MG	310440	Argirita	7.920,00
MG	310450	Arinos	31.680,00
MG	310460	Astolfo Dutra	47.520,00
MG	310470	Ataléia	7.920,00
MG	310480	Augusto de Lima	31.680,00
MG	310490	Baependi	23.760,00
MG	310500	Baldim	31.680,00
MG	310510	Bambuí	55.440,00
MG	310520	Bandeira	23.760,00
MG	310530	Bandeira do Sul	15.840,00
MG	310610	Belmiro Braga	31.680,00
MG	310620	Belo Horizonte	1.496.880,00
MG	310650	Berilo	63.360,00
MG	310660	Bertópolis	7.920,00
MG	310665	Berizal	31.680,00
MG	310700	Biquinhas	7.920,00
MG	310710	Boa Esperança	7.920,00
MG	310740	Bom Despacho	79.200,00
MG	310750	Bom Jardim de Minas	7.920,00
MG	310800	Bom Sucesso	7.920,00
MG	310810	Bonfim	15.840,00
MG	310820	Bonfinópolis de Minas	23.760,00
MG	310825	Bonito de Minas	15.840,00
MG	310850	Botumirim	31.680,00
MG	310860	Brasília de Minas	23.760,00
MG	310870	Brás Pires	7.920,00
MG	310890	Brazópolis	15.840,00
MG	310920	Buenópolis	7.920,00
MG	310945	Cabeceira Grande	15.840,00
MG	310980	Cachoeira Dourada	15.840,00
MG	310990	Caetanópolis	7.920,00
MG	311000	Caeté	39.600,00
MG	311030	Caldas	7.920,00
MG	311070	Cambuquira	15.840,00
MG	311080	Campanário	47.520,00
MG	311110	Campina Verde	102.960,00
MG	311120	Campo Belo	158.400,00
MG	311140	Campo Florido	7.920,00
MG	311150	Campos Altos	7.920,00
MG	311160	Campos Gerais	47.520,00
MG	311180	Canápolis	39.600,00
MG	311190	Cana Verde	31.680,00

MG	311200	Candeias	15.840,00
MG	311205	Cantagalo	23.760,00
MG	311230	Capelinha	39.600,00
MG	311240	Capetinga	15.840,00
MG	311265	Capitão Andrade	15.840,00
MG	311270	Capitão Enéas	15.840,00
MG	311280	Capitólio	39.600,00
MG	311300	Caraí	23.760,00
MG	311330	Carangola	79.200,00
MG	311370	Carlos Chagas	31.680,00
MG	311390	Carmo da Cachoeira	31.680,00
MG	311400	Carmo da Mata	47.520,00
MG	311420	Carmo do Cajuru	15.840,00
MG	311430	Carmo do Paranaíba	39.600,00
MG	311440	Carmo do Rio Claro	47.520,00
MG	311450	Carmópolis de Minas	55.440,00
MG	311455	Carneirinho	31.680,00
MG	311460	Carrancas	7.920,00
MG	311500	Cascalho Rico	7.920,00
MG	311510	Cássia	55.440,00
MG	311530	Cataguases	23.760,00
MG	311535	Catas Altas	7.920,00
MG	311547	Catuti	15.840,00
MG	311570	Central de Minas	15.840,00
MG	311580	Centralina	31.680,00
MG	311600	Chalé	7.920,00
MG	311610	Chapada do Norte	23.760,00
MG	311615	Chapada Gaúcha	23.760,00
MG	311650	Claro dos Poções	31.680,00
MG	311660	Cláudio	71.280,00
MG	311690	Comendador Gomes	7.920,00
MG	311700	Comercinho	7.920,00
MG	311710	Conceição da Aparecida	15.840,00
MG	311730	Conceição das Alagoas	23.760,00
MG	311740	Conceição de Ipanema	23.760,00
MG	311750	Conceição do Mato Dentro	47.520,00
MG	311760	Conceição do Pará	15.840,00
MG	311770	Conceição do Rio Verde	7.920,00
MG	311780	Conceição dos Ouros	7.920,00
MG	311783	Cônego Marinho	23.760,00
MG	311787	Confins	7.920,00
MG	311800	Congonhas	174.240,00
MG	311820	Conquista	23.760,00
MG	311830	Conselheiro Lafaiete	71.280,00
MG	311840	Conselheiro Pena	31.680,00
MG	311880	Coração de Jesus	134.640,00
MG	311890	Cordisburgo	7.920,00
MG	311900	Cordislândia	7.920,00
MG	311910	Corinto	150.480,00
MG	311930	Coromandel	23.760,00
MG	311950	Coronel Murta	39.600,00
MG	311960	Coronel Pacheco	7.920,00

MG	311980	Córrego Danta	7.920,00
MG	311995	Córrego Fundo	15.840,00
MG	312000	Córrego Novo	15.840,00
MG	312010	Couto de Magalhães de Minas	7.920,00
MG	312015	Crisólita	7.920,00
MG	312020	Cristais	7.920,00
MG	312030	Cristália	15.840,00
MG	312050	Cristina	7.920,00
MG	312083	Cuparaque	23.760,00
MG	312090	Curvelo	7.920,00
MG	312100	Datas	7.920,00
MG	312120	Delfinópolis	7.920,00
MG	312160	Diamantina	71.280,00
MG	312180	Dionísio	7.920,00
MG	312200	Divino	63.360,00
MG	312210	Divino das Laranjeiras	23.760,00
MG	312220	Divinolândia de Minas	15.840,00
MG	312230	Divinópolis	174.240,00
MG	312235	Divisa Alegre	7.920,00
MG	312240	Divisa Nova	7.920,00
MG	312247	Dom Bosco	15.840,00
MG	312250	Dom Cavati	7.920,00
MG	312290	Dona Eusébia	15.840,00
MG	312310	Dores de Guanhães	7.920,00
MG	312320	Dores do Indaiá	55.440,00
MG	312352	Durandé	31.680,00
MG	312370	Engenheiro Caldas	15.840,00
MG	312380	Engenheiro Navarro	39.600,00
MG	312385	Entre Folhas	7.920,00
MG	312420	Espera Feliz	39.600,00
MG	312430	Espinosa	15.840,00
MG	312470	Estrela do Indaiá	23.760,00
MG	312510	Extrema	7.920,00
MG	312560	Felisburgo	7.920,00
MG	312570	Felixlândia	31.680,00
MG	312580	Fernandes Tourinho	15.840,00
MG	312590	Ferros	7.920,00
MG	312600	Florestal	23.760,00
MG	312620	Formoso	47.520,00
MG	312640	Fortuna de Minas	7.920,00
MG	312650	Francisco Badaró	15.840,00
MG	312670	Francisco Sá	15.840,00
MG	312675	Franciscópolis	15.840,00
MG	312680	Frei Gaspar	7.920,00
MG	312700	Fronteira	39.600,00
MG	312705	Fronteira dos Vales	15.840,00
MG	312707	Fruta de Leite	7.920,00
MG	312710	Frutal	126.720,00
MG	312720	Funilândia	31.680,00
MG	312730	Galiléia	15.840,00
MG	312733	Gameleiras	15.840,00
MG	312735	Glaucilândia	39.600,00

MG	312737	Goiabeira	7.920,00
MG	312738	Goianá	23.760,00
MG	312760	Gouveia	39.600,00
MG	312780	Grão Mogol	47.520,00
MG	312790	Grupiara	15.840,00
MG	312800	Guanhães	118.800,00
MG	312825	Guaraciama	31.680,00
MG	312830	Guaranésia	7.920,00
MG	312840	Guarani	23.760,00
MG	312860	Guarda-Mor	7.920,00
MG	312890	Guimarânia	7.920,00
MG	312930	Iapu	31.680,00
MG	312950	Ibiá	71.280,00
MG	312960	Ibiaí	15.840,00
MG	312965	Ibiracatu	39.600,00
MG	312970	Ibiraci	7.920,00
MG	313005	Icaraí de Minas	47.520,00
MG	313010	Igarapé	95.040,00
MG	313020	Igaratinga	7.920,00
MG	313030	Iguatama	23.760,00
MG	313050	Ilicínea	15.840,00
MG	313070	Indianópolis	39.600,00
MG	313090	Inhapim	23.760,00
MG	313100	Inhaúma	15.840,00
MG	313110	Inimutaba	7.920,00
MG	313120	Ipanema	15.840,00
MG	313130	Ipatinga	55.440,00
MG	313140	Ipiaçu	31.680,00
MG	313160	Iraí de Minas	15.840,00
MG	313180	Itabirinha	31.680,00
MG	313200	Itacambira	15.840,00
MG	313210	Itacarambi	79.200,00
MG	313220	Itaguara	47.520,00
MG	313250	Itamarandiba	71.280,00
MG	313270	Itambacuri	23.760,00
MG	313290	Itamogi	23.760,00
MG	313310	Itanhandu	15.840,00
MG	313320	Itanhomi	79.200,00
MG	313330	Itaobim	23.760,00
MG	313350	Itapecerica	87.120,00
MG	313360	Itapeva	7.920,00
MG	313370	Itatiaiuçu	23.760,00
MG	313375	Itaú de Minas	31.680,00
MG	313400	Itinga	39.600,00
MG	313420	Ituiutaba	158.400,00
MG	313440	Iturama	15.840,00
MG	313450	Itutinga	31.680,00
MG	313460	Jaboticatubas	126.720,00
MG	313480	Jacuí	15.840,00
MG	313490	Jacutinga	63.360,00
MG	313505	Jaíba	31.680,00
MG	313507	Jampruca	31.680,00

MG	313510	Janaúba	102.960,00
MG	313520	Januária	23.760,00
MG	313530	Japaraíba	7.920,00
MG	313535	Japonvar	31.680,00
MG	313545	Jenipapo de Minas	23.760,00
MG	313550	Jequeri	31.680,00
MG	313580	Jequitinhonha	7.920,00
MG	313590	Jesuânia	7.920,00
MG	313600	Joaíma	23.760,00
MG	313610	Joanésia	23.760,00
MG	313640	Joaquim Felício	15.840,00
MG	313650	Jordânia	55.440,00
MG	313652	José Gonçalves de Minas	15.840,00
MG	313655	José Raydan	39.600,00
MG	313657	Josenópolis	15.840,00
MG	313660	Nova União	15.840,00
MG	313665	Juatuba	31.680,00
MG	313695	Juvenília	7.920,00
MG	313700	Ladainha	15.840,00
MG	313710	Lagamar	7.920,00
MG	313730	Lagoa dos Patos	23.760,00
MG	313740	Lagoa Dourada	15.840,00
MG	313750	Lagoa Formosa	15.840,00
MG	313753	Lagoa Grande	7.920,00
MG	313760	Lagoa Santa	23.760,00

Este conteúdo não substitui o publicado na versão certificada.

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO

Publicado em: 09/02/2024 | Edição: 29-A | Seção: 1 - Extra A | Página: 46

Órgão: Ministério da Saúde/Gabinete da Ministra

PORTARIA GM/MS Nº 3.160, DE 9 DE FEVEREIRO DE 2024

Altera a Portaria de Consolidação GM/MS nº 6, de 28 de setembro de 2017, para regulamentar o incremento financeiro de que trata o art. 8º, inciso II, no caso de custeio de resposta a emergências em saúde pública no âmbito da Atenção Primária à Saúde, da Atenção Especializada à Saúde e da Vigilância em Saúde do Sistema Único de Saúde - SUS.

A MINISTRA DE ESTADO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem os incisos I e II do parágrafo único do art. 87 da Constituição, resolve:

Art. 1º A Portaria de Consolidação GM/MS nº 6, de 28 de setembro de 2017, passa a vigorar com as seguintes alterações:

"CAPITULO I

DISPOSIÇÕES GERAIS

Art. 2º.....

....."(NR)

"CAPÍTULO II

INCREMENTO FINANCEIRO DE CUSTEIO PARA RESPOSTA A EMERGÊNCIAS EM SAÚDE PÚBLICA

Art. 8º-A Este Capítulo tem por objeto regulamentar o incremento de que trata o inciso II do art. 8º, para o caso de recursos de custeio destinados aos entes subnacionais para resposta às emergências em saúde pública no âmbito da Atenção Primária à Saúde, da Atenção Especializada à Saúde e da Vigilância em Saúde do SUS.

§ 1º Para os fins deste Capítulo, são casos de emergências em saúde pública:

I - situações epidemiológicas, considerando os seguintes fatores:

a) risco de disseminação nacional;

b) agentes infecciosos inesperados;

c) reintrodução de doença erradicada;

d) gravidade elevada; e

e) extrapolação da capacidade de resposta municipal ou estadual.

II - situações de desastres, considerando os seguintes fatores:

a) emergência ou calamidade pública por desastres que impliquem atuação direta na área de saúde pública; e

b) ausência de condições de atendimento às demandas por ações e serviços públicos de saúde em virtude da situação de desastre; e

III - situações de desassistência à população, considerando os seguintes fatores:

a) risco à saúde dos cidadãos por incapacidade ou insuficiência de atendimento às demandas por ações e serviços públicos de saúde; e

b) extrapolação da capacidade de resposta municipal ou estadual.

§ 2º Para os fins deste Capítulo, define-se resposta como a prestação de serviços de emergência, vigilância e atenção em saúde durante ou imediatamente após uma emergência, visando salvar vidas e reduzir os impactos à saúde da população e às ações e serviços públicos de saúde.

§ 3º A obtenção de recursos para financiamento das demais fases de gestão de uma emergência, inclusive por intermédio do art. 8º, incisos I e II desta Portaria de Consolidação, não é objeto deste Capítulo.

Art. 8º-B A solicitação para o recebimento do incremento financeiro emergencial de custeio deverá ser encaminhada por gestor do(s) ente(s) subnacional(is) interessado(s) ao Departamento de Emergências em Saúde Pública da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde, via ofício, acompanhada do(s) Decreto(s) de Declaração de Emergência em Saúde Pública respectivo(s).

§ 1º Além da documentação prevista no caput, o solicitante deverá encaminhar, em até trinta dias após o recebimento do primeiro repasse, Plano de Ação de Enfrentamento à Emergência em Saúde Pública, sob pena de devolução do recurso já recebido.

§ 2º O Plano de Ação a que se refere § 1º deste artigo compreenderá:

I - apresentação da condição de saúde local, considerando a situação epidemiológica, necessidade de atendimento à população e a sobrecarga da rede assistencial;

II - informações sobre a capacidade instalada da Rede de Atenção e o aumento das ações e serviços públicos de saúde (ASPS);

III - descrição das ações de saúde a serem realizadas, de forma detalhada e com os respectivos valores estimados, nos eixos da Atenção Primária, da Atenção Especializada e da Vigilância em Saúde, em virtude da situação, para enfrentar a emergência de saúde pública; e

IV - no caso de Plano de Ação com participação de mais de um ente federativo, deverá haver a previsão da divisão de responsabilidades entre os entes, bem como dos recursos a serem repassados a cada um, bem como a respectiva aprovação do Plano em CIB.

§ 3º Para os fins do inciso IV do § 2º, será admitida a aprovação pela CIB ad referendum.

§ 4º O Plano de Ação deverá abranger o período do decreto de emergência em saúde pública, desde o primeiro repasse com base neste Capítulo, e será condição para o recebimento de qualquer repasse posterior ao primeiro.

§ 5º Após a avaliação inicial pelo Departamento de Emergências em Saúde Pública, a solicitação será analisada pela Secretaria de Atenção Primária à Saúde, pela Secretaria de Atenção Especializada à Saúde e pela Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde, as quais emitirão parecer conjunto para subsidiar a tomada de decisão de que trata este Capítulo.

§ 6º O deferimento das solicitações e o repasse do incremento financeiro de custeio estarão condicionados à disponibilidade financeiro-orçamentária do Ministério da Saúde.

§ 7º Após a aprovação da solicitação, será publicada portaria de homologação e financiamento pela Ministra de Estado da Saúde.

Art. 8º-C O incremento financeiro de custeio de que trata este ato considerará, em regra, as seguintes diretrizes:

I - no caso de demandas de Atenção Primária à Saúde (APS), o cálculo do incremento financeiro terá como referência o valor financeiro destinado ao financiamento das equipes, programas ou serviços da APS cofinanciados pelo Ministério da Saúde, podendo ser transferido, no primeiro repasse, o valor de até uma parcela tendo como base a última parcela destinada ao ente federativo, sem prejuízo de parcelas adicionais em virtude da persistência das condições previstas neste ato, considerando, conforme o caso, os valores previstos no plano apresentado e aprovado;

II - no caso de demandas da Atenção Especializada, o cálculo do incremento financeiro considerará a assistência à saúde prestada pela Rede de Atenção às Urgências, tendo como referência 10% dos valores financeiros da produção ambulatorial registrada como procedimentos em "Caráter de Atendimento de Urgência", no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS), considerando a

série histórica dos últimos doze meses registrados no sistema, sendo os repasses feitos de forma mensal durante a vigência do decreto de emergência, considerando, conforme o caso, os valores previstos no plano apresentado e aprovado; e

III - no caso de demandas de Vigilância em Saúde, o cálculo do incremento financeiro relacionado às ações de vigilância em saúde no enfrentamento da emergência de saúde pública terá como referência o valor mensal do teto de vigilância em saúde, sendo os repasses feitos de forma mensal durante a vigência do decreto de emergência, considerando, conforme o caso, os valores previstos no plano apresentado e aprovado.

§ 1º No âmbito da APS, quando aplicável, o Ministério da Saúde poderá, ainda, enquanto estiver em vigor Decreto de Declaração de Emergência em Saúde Pública:

I - realizar pagamento por desempenho integral com 100% (cem por cento) de alcance da meta estabelecida;

II - suspender o descredenciamento de equipes, programas e serviços; e

III - não aplicar as regras de suspensão da transferência de recursos relativa às equipes da APS decorrentes da ausência de cadastro de profissional no Sistema de Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde - SCNES e, no caso das equipes do Componente de Ações Estratégicas, do não envio de produção pelo Sistema de Informação em Saúde para a Atenção Básica - SISAB.

§ 2º São condições para os repasses de que trata este artigo:

I - para a primeira parcela: a apresentação e aprovação de solicitação de incremento acompanhada de Decreto de Declaração de Emergência em Saúde Pública em vigor; e

II - para os demais repasses: aprovação do Plano de Ação de Enfrentamento à Emergência em Saúde Pública, previsão do repasse no plano e vigência do Decreto de Declaração de Emergência em Saúde Pública.

§ 3º No caso de insuficiência do valor repassado em razão da continuidade da resposta à emergência, os entes interessados poderão fazer novas solicitações de repasses na forma deste Capítulo.

§ 4º O repasse em valores não compatíveis com o disposto no caput deste artigo será excepcional e sua solicitação deverá ser objeto de justificativa específica do(s) ente(s) solicitante(s) a ser apresentada com a documentação de que trata o art. 8º-B, junto com toda a comprovação pertinente para análise.

Art. 8º-D O incremento financeiro de custeio será repassado na modalidade fundo a fundo aos entes federativos, conforme Plano de Ação de Enfrentamento à Emergência em Saúde Pública.

§ 1º O Fundo Nacional de Saúde - FNS adotará as medidas necessárias para a transferência dos recursos estabelecidos neste Capítulo aos respectivos Fundos de Saúde, em conformidade com os processos de pagamento instruídos.

§ 2º O incremento financeiro de custeio de que trata este Capítulo será disponibilizado no Bloco de Manutenção das Ações e Serviços Públicos de Saúde, conforme inciso I do art. 3º desta Portaria de Consolidação.

§ 3º No caso de solicitação feita por mais de um ente federativo em conjunto, o repasse ocorrerá em conformidade com o previsto no Plano de Ação aprovado na CIB.

Art. 8º-E O incremento financeiro de custeio de que trata este Capítulo:

I - deverá ser utilizado em despesas de custeio relacionadas ao atendimento da emergência em saúde pública, no âmbito da Atenção Primária, da Atenção Especializada e da Vigilância em Saúde do SUS;

II - não poderá ser utilizado em despesas que não se enquadrem no Bloco de Manutenção das Ações e Serviços Públicos de Saúde, como construção ou ampliação de edificações e aquisição de material permanente, entre outras; e

III - deverá ser utilizado no exercício corrente.

§ 1º Os recursos de custeio poderão ser destinados à pagamento de pessoal, aquisição de medicamentos, logística e outras despesas correntes no âmbito da resposta à emergência.

§ 2º Sem prejuízo da cessação dos repasses do incremento financeiro, eventuais recursos remanescentes do repasse de que trata este Capítulo poderão ser utilizados em outras ações do Bloco de Manutenção das Ações e Serviços Públicos de Saúde, respeitada a respectiva classificação orçamentária, nas seguintes hipóteses:

I - cumprimento integral do Plano de Ação de Enfrentamento à Emergência em Saúde Pública; ou

II - encerramento da situação de emergência em saúde pública antes do prazo previsto no Plano de Ação de Enfrentamento à emergência em saúde pública.

Art. 8º-F Os entes federativos que receberem o incremento financeiro de custeio de que trata este Capítulo deverão:

I - publicizar, semanalmente, a evolução da situação de saúde; e

II - registrar os atendimentos na base de dados nacional do Sistema de Informações Hospitalares - SIH/SUS, Sistema de Informações Ambulatoriais - SIA/SUS ou no E-SUS APS, assim como registrar os casos e óbitos nos respectivos sistemas de informação da vigilância em saúde.

Parágrafo único. Para fins do disposto no inciso II do caput, o registro dos atendimentos também deverá ser realizado para os leitos criados, ainda que haja glosa automática pela ausência de habilitação.

Art. 8º-G O monitoramento da utilização dos recursos financeiros será realizado pelas Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde, por meio da análise da documentação produzida na forma do art. 8º-F, sem prejuízo da possibilidade de solicitação, a qualquer tempo de relatórios de execução do Plano de Ação de Enfrentamento à Emergência em Saúde Pública, com informações físicas e financeiras.

Parágrafo único. O monitoramento de que trata o caput não dispensa o ente beneficiário de comprovação da aplicação dos recursos financeiros recebidos, por meio do Relatório Anual de Gestão - RAG.

Art. 8º-H Nos casos em que for verificado que os recursos financeiros transferidos pelo FNS foram executados, total ou parcialmente, em objeto distinto ao originalmente pactuado, será aplicado o regramento disposto na Lei Complementar nº 141, de 13 de janeiro de 2012, e no Decreto nº 7.827, de 16 de outubro de 2012." (NR)

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

NÍSIA TRINDADE LIMA

Este conteúdo não substitui o publicado na versão certificada.

MINISTÉRIO DA SAÚDE

DIRETRIZES PARA A ORGANIZAÇÃO DOS SERVIÇOS DE ATENÇÃO À SAÚDE EM SITUAÇÃO DE AUMENTO DE CASOS OU DE EPIDEMIA POR ARBOVIROSES

Brasília - DF
2022

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Secretaria de Atenção Primária à Saúde

DIRETRIZES PARA A ORGANIZAÇÃO DOS SERVIÇOS DE ATENÇÃO À SAÚDE EM SITUAÇÃO DE AUMENTO DE CASOS DE EPIDEMIA POR ARBOVIROSES

DISTRIBUIÇÃO GRATUITA
VENDA PROIBIDA

BRASÍLIA - DF
2022

2022 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: 1ª edição – 2022 – versão eletrônica

Elaboração, distribuição e informações:
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Secretaria de Atenção Primária à Saúde
Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede
CEP: 70058-900 – Brasília/DF
E-mail: fnsus@saude.gov.br
E-mail arboviroses@saude.gov.br
E-mail: aps@saude.gov.br

Organização:
Adriana Melo Teixeira
Ana Cláudia Cardozo Chaves
Angela Ribeiro Vargas
Karoliny Evangelista de Moraes Duque
Noely Fabiana Oliveira de Moura
Rodrigo Fabiano do Carmo Said

Colaboração:
Amanda Coutinho de Souza
Amanda Firme Carletto
Brenda Cristina Machado Reis
Camila Ribeiro Silva
Danielle Bandeira Costa de Sousa Freire
Danielle Christine da Silva Zacarias
Fernanda Santos Bordalo
Josivânia Arrais de Figueiredo
Juliana Chedid Nogared Rossi
Larissa Arruda Barbosa
Lucia Teresa Silveira
Marilane Almeida de Andrade
Marisete Medianeira Dalenogare
Priscila Leal Leite
Silvia Reis
Sulamita Brandão Barbiratto
Tarciana da Silva Suassuna

Coordenação editorial:
Júlio César de Carvalho e Silva
Núcleo de Comunicação da Secretaria de Atenção Primária à Saúde

Projeto gráfico e diagramação:
Leonardo Almenara

Normalização:
Daniela Ferreira Barros da Silva – Editora MS/CGDI
Valéria Gameleira da Mota – Editora MS/CGDI

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde.

Diretrizes para a organização dos serviços de atenção à saúde em situação de aumento de casos ou de epidemia por arboviroses [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2022.

36 p. : il.

Modo de acesso: World Wide Web:
http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/servicos_atencao_saude_epidemia_arboviroses.pdf

ISBN 978-65-5993-152-1

1. Infecções por arbovirus. 2. Epidemia. 3. Atenção primária à saúde. I. Título.

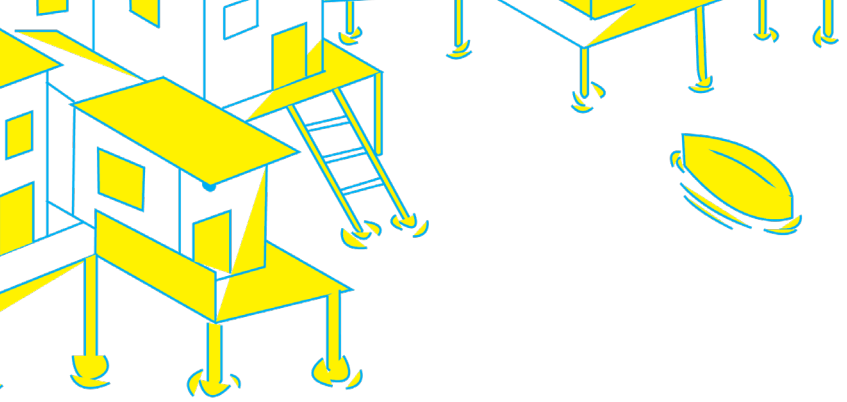
CDU 616.9

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2021/0113

Título para indexação:
Guidelines for health services organization in arbovirus epidemics situations

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO 5
1 INTRODUÇÃO 6
1.1 Dengue 7
1.2 Febre chikungunya 7
1.3 Zika vírus 8
1.4 Febre amarela 9
2 DESAFIOS PARA A REDE DE ATENÇÃO 10
3 ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE 13
3.1 Organização do processo de trabalho 14
3.2 Estrutura do Serviço de Atenção Primária 20
3.3 Apoio diagnóstico 21
4 UNIDADES DE URGÊNCIA E EMERGÊNCIA: PRONTO ATENDIMENTO, PRONTO-SOCORRO, UPA 24h, PORTA DE ENTRADA HOSPITALAR 23
4.1 Organização do processo de trabalho 23
4.2 Estrutura do Serviço 26
4.3 Apoio diagnóstico 26
5 ATENÇÃO HOSPITALAR 28
5.1 Estrutura do Serviço 29
5.2 Apoio diagnóstico 30
6 REGULAÇÃO DE ACESSO 31
7 PLANOS DE CONTINGÊNCIA 32
8 UNIDADES DE ATENDIMENTO DE CAMPANHA 34
8.1 Estrutura e serviços de apoio 34
8.2 Recursos humanos 35
8.3 Apoio diagnóstico 36



APRESENTAÇÃO

O Ministério da Saúde, ao publicar as *Diretrizes para a Organização dos Serviços de Atenção à Saúde em Situação de Aumento de Casos ou Epidemia de Arboviroses*, objetiva auxiliar as secretarias estaduais e municipais de saúde na estruturação dos seus serviços e impactar na redução da letalidade ocasionada pelas arboviroses referidas neste documento.

A atenção aos pacientes acometidos pelas arboviroses, na grande maioria dos casos, tem como característica a utilização de tecnologias de cuidado que dispensam instalações e equipamentos de maior complexidade e custo. No entanto, a abordagem precoce do paciente e o correto estadiamento clínico do caso e seu manejo são fatores críticos de sucesso para evitar a evolução dos pacientes para casos graves e óbitos.

As Diretrizes Nacionais para a Prevenção e Controle de Epidemias das Arboviroses têm por objetivo evitar o agravamento dos casos e a ocorrência de óbitos. Para isso é necessário o reconhecimento oportuno dos casos suspeitos, o tratamento adequado do paciente conforme protocolo clínico, a integralidade nas ações de cuidado, prevenção e controle vetorial e o fortalecimento das diferentes áreas e serviços na rede de atenção à saúde.

A organização dos serviços de saúde deve englobar a previsão e a disponibilidade de insumos, equipamentos, medicamentos, a realização de exames, o suporte para o resultado dos exames laboratoriais oportunamente, a realização de exames de imagem, a eficiência da central de regulação de leitos, bem como os fluxos e as unidades de referência e contrarreferência de atendimento definidos e o manejo clínico adequado em todos os níveis da atenção, evitando o agravamento das doenças e óbitos pelas arboviroses.

1 INTRODUÇÃO

Observa-se nos últimos anos o aumento de transmissão viral dos arbovírus nas regiões tropicais devido a fatores como mudanças climáticas, movimentos populacionais massivos, aumento das áreas desmatadas, ocupação urbana desordenada e falta de políticas de saneamento adequadas e abrangentes das áreas urbanas.

Parte do ciclo de replicação dos arbovírus (*Arthropod-borne virus*) ocorre nos insetos, e eles podem ser transmitidos aos seres humanos e outros animais pela picada de artrópodes hematófagos. O único continente onde os arbovírus não são endêmicos é a Antártica. Esses vírus tendem a ter uma distribuição geográfica e climática restrita, como parte de um subsistema ecológico especial representado pelos vírus, vetores, hospedeiros amplificadores e reservatórios.

No Brasil, as arboviroses urbanas de maior ocorrência nos seres humanos são: Dengue, Febre Chikungunya, Zika vírus, Febre amarela, que serão descritos abaixo.

1.1 Dengue

A dengue é a doença viral transmitida por mosquito de propagação mais rápida no mundo. O vírus da dengue (DENV) é representado por quatro sorotipos, DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4, e sua transmissão é feita pelo mosquito *Aedes aegypti*. Atualmente, no Brasil, essa doença é caracterizada pela transmissão endêmica e epidêmica determinada, principalmente pela circulação simultânea dos quatro sorotipos virais, e se constitui como um sério problema de saúde pública.

Esse vírus pode afetar pessoas de todas as idades e causa um amplo espectro clínico que vai desde a forma clássica da dengue até as formas mais graves, caracterizadas pelo surgimento dos sinais de alarme e gravidade. E, embora a maioria dos pacientes se recupere depois de um curso clínico benigno e resolução espontânea, uma pequena proporção de casos evolui para a forma grave da doença, caracterizada principalmente por aumento de permeabilidade vascular, acompanhada ou não de fenômenos hemorrágicos.

1.2 Febre chikungunya

Doença febril aguda causada pelo vírus chikungunya (CHIKV), transmitido por mosquito do gênero *Aedes aegypti*. A doença é caracterizada por febre alta de início súbito, cefaleia, mialgias e dor articular intensa, podendo tornar-se crônica com a persistência dos sintomas por anos.

A doença pode evoluir em três fases: febril ou aguda, pós-aguda e crônica. A fase aguda da doença tem duração de 5 a 14 dias. A fase pós-aguda tem um curso de até 3 meses. Se os sintomas persistirem por mais de 3 meses após o início da doença, considera-se instalada a fase crônica. Na fase crônica, a artralgia pode persistir por anos. Alguns pacientes podem apresentar casos atípicos e graves da doença, que podem evoluir para óbito com ou sem outras doenças associadas.

1.3 Zika vírus

Doença viral aguda, identificada no Brasil pela primeira vez no ano de 2015, transmitida principalmente pelos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. A infecção pelo zika pode ser assintomática ou sintomática. Quando sintomática, caracteriza-se por exantema de início precoce, maculopapular e pruriginoso; febre baixa ou ausente; hiperemia conjuntival não purulenta e sem prurido; artralgia; edema periarticular; mialgia; linfoadenomegalia; astenia; e dor de cabeça. Os casos costumam apresentar evolução benigna, e os sintomas geralmente desaparecem espontaneamente após 3 a 7 dias. Entretanto, o número de infectados vem aumentando a cada ano no País, observando-se o aumento dos casos de microcefalia e de manifestações neurológicas associadas à ocorrência da doença, bem como a ocorrência de óbitos.

Quando surgiu em 2015, essa doença se manifestou no Brasil de forma inédita, tornando-se evidente pelo aumento expressivo de casos de microcefalia de causa, na época, ainda desconhecida, gerando um grande desafio à sociedade, que mobilizou diversos setores da saúde e envolveu vários profissionais de saúde, instituições públicas e privadas, universidades e institutos de pesquisa de diversos países para investigar e esclarecer essa ocorrência. Na ocasião, a zika vírus foi declarada como uma Emergência em Saúde Pública Nacional e Internacional. Esses casos epidêmicos de microcefalia eram fortemente associados à infecção pelo vírus zika durante a gestação, evidenciando-se ainda um amplo espectro de manifestações que definiriam a síndrome da zika congênita (SZC).

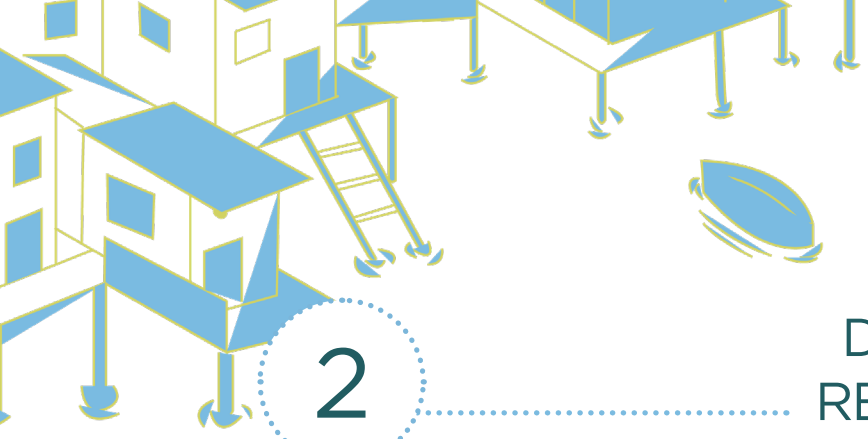
O Nordeste foi a região com mais casos de microcefalia e outras malformações congênitas associadas ao vírus zika, tendo sido registrados mais de dois mil e quinhentos casos, representando 62,5% das ocorrências do Brasil entre 2015 e 2019.

1.4 Febre amarela

A febre amarela (FA) é uma doença infecciosa causada por arbovírus do gênero *Flavivirus*, da família *Flaviviridae*. A doença apesenta dois ciclos epidemiológicos de transmissão: silvestre, transmitido pelos mosquitos *Haemagogus* e *Sabethes*; e o urbano, transmitido pelo *Aedes aegypti*.

O Brasil conta com regiões endêmicas para febre amarela, principalmente nas regiões Sul e Sudeste, no entanto, desde o ano de 2000, a área de circulação do vírus vem aumentando de forma progressiva em todo o território nacional. Diante desse cenário epidemiológico, observou-se a expansão da área de circulação do vírus em locais que, anteriormente, não eram de risco para a doença, por isso, no início do ano de 2020, houve a necessidade de ampliação da oferta da vacina na rotina das unidades de saúde em vários estados do País na tentativa de manter a população imunizada.

Os sintomas mais frequentes são febre alta, calafrios, cansaço, dor de cabeça, dor muscular, náuseas e vômitos. A forma mais grave da doença pode levar a insuficiências hepática e renal, icterícia (olhos e pele amarelados), manifestações hemorrágicas, distúrbios respiratórios e prostração intensa.



2 DESAFIOS PARA A REDE DE ATENÇÃO

O cenário epidemiológico do Brasil, caracterizado pela circulação simultânea das arboviroses, em observação aos quatro sorotipos do DENV e os vírus chikungunya, zika e febre amarela, constitui-se um grande desafio para o Sistema Único de Saúde, porque exige a organização integrada da Rede de Atenção à Saúde, a fim de que contemple desde a vigilância com suas áreas de atuação, a atenção primária como porta prioritária de entrada para o cuidado dos pacientes e a capacidade da rede especializada destinada ao cuidado dos casos graves, com o objetivo de evitar a morbimortalidade.

A atenção aos pacientes acometidos pelas arboviroses, na grande maioria dos casos, tem como característica a utilização de tecnologias de cuidado que dispensam instalações e equipamentos de maior complexidade e custo. No entanto, a abordagem precoce do paciente e a correta classificação do caso e seu manejo são fatores críticos de sucesso para evitar a evolução dos casos graves para o óbito. Assim, o acolhimento e a classificação de risco devem ocorrer em todas as portas de entrada, reduzindo o tempo de espera, definindo o plano de acompanhamento e a melhor tipologia de cuidado para cada paciente.

A abordagem do paciente e a classificação do caso exigem tecnologias de cuidado que envolvem a investigação clínica e/ou laboratorial, passíveis de serem alcançáveis em qualquer ponto de atenção, desde que haja a organização dos serviços para esse fim. O acesso aos protocolos assistenciais e aos fluxogramas, amplamente distribuídos pelos gestores aos serviços de saúde, e a capacitação de profissionais de forma universal garantem uma correta abordagem clínica. Na busca pela boa evolução dos casos, deve-se garantir acesso aos insumos e aos exames complementares de apoio diagnóstico, a hidratação precoce em volume e via adequada, o reconhecimento

oportuno dos sinais de gravidade e, no caso da dengue, dos sinais de alarme, o acompanhamento do usuário nas horas e dias subsequentes ao primeiro atendimento e as orientações aos pacientes.

Para os casos de dengue classificados como grupos C e D e casos graves de zika, chikungunya e febre amarela, são exigidos esforços de organização de serviços de maior complexidade e custo, saindo do campo da atenção primária e demandando articulação com outros níveis de atenção e serviços não próprios da administração pública, como a rede hospitalar, para suprir a necessidade de leitos de enfermaria e de terapia intensiva.

Nesse sentido, a capacidade de gestão é fundamental para que os serviços sejam articulados em rede, com garantia de acesso, acompanhamento do paciente e qualidade de atenção. A função de regulação deverá estar presente dentro das unidades de saúde e por meio de centrais de regulação ou de dispositivos criados emergencialmente para esse fim, para nortear os fluxos, viabilizar e disponibilizar o transporte de pacientes entre os serviços.

A gestão e a organização dos serviços deverão se preocupar com a garantia de qualidade das informações, como a correta notificação e registro de todos os casos atendidos. Além de atender a outras finalidades, o registro de informações oferece o subsídio para o dimensionamento de equipes, materiais, medicamentos e definição de forma de funcionamento dos serviços e também facilita o plano de acompanhamento dos pacientes suspeitos nas unidades de saúde e a construção e/ou atualização dos planos de contingência, instrumentos indispensáveis à resposta às arboviroses.

As medidas devem ser tomadas no sentido de garantir a utilização dos protocolos assistenciais oficiais e a prática das ações de vigilância (ex.: notificação e investigação de casos), isso vale para os serviços públicos e privados. Torna-se imperativa a articulação com as operadoras de planos de saúde, laboratórios privados, cooperativas de profissionais de saúde, conselhos e associações de categoria profissionais e entidades de representação de hospitais, entre outros.

Merece destaque a situação de contratação de empresas e cooperativas para a prestação de serviços em unidades públicas. A organização contratada deve garantir a participação de seus afiliados nos treinamentos e a utilização dos protocolos oficiais. Uma estratégia para essa garantia, além da negociação direta e cotidiana, pode ser a inclusão de cláusulas que tratam dessa questão nos contratos.

Ao considerar que estas doenças estão presentes no cotidiano do País, com situações territoriais de maior ou menor risco, e que há disponibilidade de serviços e tecnologias estruturadas, é possível planejar e elaborar planos de contingência para o seu enfrentamento de forma oportuna

A falta de planejamento para o enfrentamento do aumento de casos ou de epidemias levará a situações de excepcionalidade que, na maioria das vezes, exigirão novos dispositivos de organização dos serviços, com os desafios de tempo e legalidade para compras e contratações. Com isso, devem existir estruturas jurídica e de gestão que apontem caminhos para cuidar da legalidade e garantir a atenção aos usuários, reduzindo complicações e óbitos.

Esse processo de organização de serviços, em situação de crise ou de forma planejada, exige articulação, interação e atuação integrada dos atores dos serviços de vigilância e assistência no âmbito interno das secretarias estaduais e municipais de saúde, e entre as próprias secretarias estaduais e municipais. Experiências de Salas de Situação integradas não só são fundamentais como também têm dado bons resultados, garantindo o assento às lideranças representativas dos principais setores estratégicos da gestão e da operação. Também exige-se o trabalho integrado entre os responsáveis pelos serviços assistenciais (atenção primária, atenção especializada, urgência e emergência, atenção hospitalar, regulação). Para isso, tem que haver coordenação designada pelo gestor com as habilidades e delegação de poder que a função requer.

3 ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE

A Atenção Primária à Saúde (APS) é a porta de entrada preferencial do Sistema Único de Saúde (SUS), centro de comunicação da Rede de Atenção à Saúde (RAS), coordenadora do cuidado e ordenadora das ações e serviços disponibilizados na rede. É definida como um conjunto de ações de saúde individuais, familiares e coletivas que envolvem promoção, prevenção, proteção, diagnóstico, tratamento, reabilitação, redução de danos, cuidados paliativos e vigilância em saúde, desenvolvidas por meio de práticas de cuidado integrado e gestão qualificada, realizadas com equipe multiprofissional e dirigidas à população em território definido, sobre as quais as equipes assumem responsabilidade sanitária.

Dado o alto grau de capilarização que a APS tem em todo o território nacional com a Estratégia Saúde da Família (ESF), que permite estabelecer vínculo com a população de referência, beneficia-se a longitudinalidade do cuidado ofertado e amplia-se sua capacidade resolutiva. A Atenção Primária deve estar preparada para acolher e atender todas as necessidades de saúde da população e, no que tange às arboviroses, estando ou não em cenários epidêmicos, deve ser resolutiva e deve estar preparada para acolher e atender às demandas de queixas agudas, organizar os fluxos e contrafluxos dos usuários pelos diversos pontos de atenção à saúde, bem como, responsabilizar-se pela saúde desses usuários, independentemente do ponto de atenção em que estejam.

Nesse sentido, a organização dos serviços de Atenção Primária deve ser pensada de forma sistêmica, considerando a dinamicidade de cada território, e estruturada segundo os atributos da APS – acesso, logintudinalidade, coordenação, integralidade, orientação familiar, orientação comunitária e competência cultural –, visando organizar o

processo de trabalho de todas as equipes que atuam na APS – equipes de Saúde da Família (eSF), equipes de Atenção Primária (eAP), equipe de Consultório na Rua (eCR), equipe de Saúde da Família Ribeirinha (eSFR), equipe de Saúde da Família Fluvial (eSFF), equipes de Saúde Bucal (eSB) e todos profissionais que atuam nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) –, a fim de garantir um atendimento integral e equânime para a população.

3.1 Organização do processo de trabalho

Garantir o acesso e a resolutividade da APS, especialmente frente a epidemias, implica organizar o processo de trabalho das equipes em função dessas ações, por exemplo, flexibilizando agendas para acolher a demanda programada e também a espontânea, estendendo o horário de atendimento, se necessário, garantindo recursos para o adequado manejo na APS, promovendo ações individuais e coletivas que possam contribuir para o controle da doença naquela localidade. Nesse sentido, diversas estratégias e programas têm sido ofertados pelo Ministério da Saúde para promover o fortalecimento da APS segundo essa perspectiva, e informações detalhadas podem ser consultadas por meio do Portal APS: https:// aps.saude.gov.br.

Abaixo, pretende-se apresentar um conjunto de diretrizes na lógica dos atributos da APS para nortear a ação da atenção primária frente aos cenários epidêmicos das arboviroses.

Acesso: o gestor local deverá conhecer o território, entender suas necessidades e demandas, para assim, organizar o processo de trabalho de forma a garantir resolutividade, acesso universal e qualidade dos serviços ofertados na Unidade Básica de Saúde. Entre as estratégias, destacam-se:

- Ampliar o acesso aos serviços de Atenção Primária à Saúde por meio do funcionamento de Unidades de Saúde da Família (USF) e Unidade Básica de Saúde (UBS) em horário estendido.

- Assegurar equipe mínima, compatível com a necessidade local, espaço físico e materiais necessários ao cuidado.
- Organizar as agendas dos profissionais da ESF, a fim de contemplar tanto as demandas programadas, quanto as demandas espontâneas
- Acolher e atender as demandas espontâneas relacionadas a queixas agudas durante todo o período de funcionamento da unidade.
- Estabelecer ambientes distintos para acolhimento de queixas agudas.
- Sinalizar o ambiente interno da UBS, de forma a direcionar visualmente os fluxos de atendimento.
- Implementar o acolhimento com classificação de risco dos pacientes com suspeita de arboviroses, conforme protocolos e fluxogramas de classificação de risco para as arboviroses (dengue, zika chikungunya e febre amarela).
- Afixar cartazes instrutivos com linguagem acessível, referente aos fluxogramas de atendimento às arboviroses em locais visíveis e estratégicos da unidade.

Integralidade: para garantir o cuidado integral é necessário que as equipes conheçam adequadamente as necessidades biológicas, psicológicas, ambientais e sociais causadoras das doenças em seu território e trabalhem de forma integrada aos demais serviços da RAS. Nesse sentido, recomenda-se:

- Realizar diagnóstico situacional e o planejamento de ações em territórios que apresentem expressivo aumento no número de casos de arboviroses.
- Promover estratégias de busca ativa de casos suspeitos em territórios com grande incidência.
- Realizar busca ativa em seu território, de casos novos e pacientes faltosos no retorno programado.
- Qualificar os profissionais para detecção oportuna do surgimento dos sinais de alarme e sinais de choque.
- Capacitar todos os profissionais da APS para acolher e manejar casos de arboviroses, respeitando suas respectivas competências.

- Implementar estratégias de educação permanente, bem como utilizar recursos educacionais disponíveis na plataforma da Universidade Aberta do Sistema Único de Saúde (UNA-SUS), para capacitação e educação permanente das equipes, com ênfase nas arboviroses.
- Sempre que possível, assegurar a hidratação oral na sala de espera a todos os pacientes acolhidos com suspeita de dengue, mantendo atenção contínua e permanente.
- Sempre que possível, ofertar hidratação venosa precoce nas Unidades Básicas de Saúde; quando na impossibilidade, estabelecer fluxo de referência local por meio de encaminhamento rápido e seguro.
- Sempre que possível, assegurar o acesso venoso e início da reposição volêmica aos pacientes classificados como grupos C e D, conforme avaliação e prescrição médica, antes de encaminhá-los para as unidades de referência.
- Implementar e divulgar amplamente a todas as equipes os protocolos de manejo clínico e fluxos assistenciais do Ministério da Saúde referentes às arboviroses.
- Assegurar a estabilização hemodinâmica a todos os pacientes, antes de encaminhá-los às unidades de referência.
- Sempre que possível, garantir preferencialmente suporte para coleta de exames específicos e inespecíficos na própria unidade; quando na impossibilidade, encaminhar o paciente de forma segura e responsável ao laboratório de referência.
- Garantir o retorno dos exames específicos e inespecíficos em tempo hábil para condução do caso, respeitando os respectivos prazos.

Longitudinalidade do cuidado: pressupõe a continuidade da relação de cuidado, com construção de vínculo e responsabilização entre profissionais e usuários ao longo do tempo e de modo permanente. Para tanto, recomenda-se:

- Programar o acompanhamento longitudinal do usuário após a primeira consulta, ofertando os retornos para reavaliação, conforme os prazos estabelecidos. Se houver impossibilidade

de reavaliação na UBS, encaminhar de forma responsável às unidades de referência, por exemplo, aos finais de semana e feriados.

- Reclassificar/estadiar o usuário a cada retorno programado na unidade.
- Acompanhar a evolução dos casos, classificados como grupos A e B (casos leves), por meio de visita domiciliar dos profissionais da ESF, consulta de enfermagem ou médica ou contato telefônico.
- Sempre que possível, disponibilizar cartão de acompanhamento do paciente.
- Estabelecer estratégia e instrumento de contrarreferência dos usuários vinculados ao seu território, com acompanhamento longitudinal dos pacientes até a alta, conforme protocolo de manejo clínico do MS.

Coordenação do cuidado: pressupõe elaborar, acompanhar e organizar o fluxo dos usuários dentro da RAS, atuando como um centro de comunicação que tem responsabilidade pelo cuidado dos usuários em qualquer dos pontos de atenção por meio de uma relação horizontal, contínua e integrada, com o objetivo de produzir a gestão compartilhada do cuidado. Para tanto, recomenda-se:

- Atuar de forma integrada com a Vigilância em Saúde para a adequada identificação dos problemas de saúde nos territórios e o planejamento de estratégias de intervenção clínica e sanitária mais efetivas e eficazes.
- Realizar estratégia de articulação entre Agentes Comunitários de Saúde (ACS) e Agentes de Combate à Endemias (ACE), com base no mapeamento de risco, a fim de planejar intervenções de enfrentamento aos focos/criadouros em áreas com grande incidência.
- Coordenar e garantir os fluxos de referência e contrarreferência no território, com base no fluxo do Ministério da Saúde.
- Garantir a estabilização hemodinâmica a todos os pacientes, antes de encaminhá-los para as unidades de referência.

- Assegurar transporte adequado para o encaminhamento dos usuários aos demais níveis de atenção durante todo o funcionamento do serviço.
- Estabelecer fluxo de comunicação direta com a Rede de Urgência e Emergência (RUE), definida previamente, para a referência (hospital, unidade de pronto atendimento, unidade de reposição volêmica) ou utilizar dispositivos de regulação.
- Implantar na unidade o serviço de notificação de casos suspeitos das arboviroses (dengue, zika e chikungunya) e estabelecer fluxo de informação diária para a vigilância epidemiológica local.

Orientação familiar: fortalecer o vínculo entre os profissionais das equipes e as famílias da população adscrita para que haja o compartilhamento de informações e o acompanhamento cuidadoso dos casos, inclusive, nas situações em que as intervenções se fizerem necessárias.

- Em parceria com os Agentes de Combate às Endemias (ACE) e com os Agentes Comunitários de Saúde (ACS), realizar o mapa de estratificação de risco no território para identificar famílias ou grupos de pessoas que moram em locais com alto índice de focos/criadouros.
- Realizar visitas domiciliares constantemente, principalmente em áreas com grande incidência, atentando-se aos sinais e sintomas dos moradores e orientando sobre possíveis riscos de criadouros.

Orientação comunitária: Proporcionar a articulação das equipes com a comunidade de tal forma a proporcionar um ambiente coletivo a favor da prevenção das referidas doenças e seus agravos. É importante que as ações sejam previamente compartilhadas e articuladas com representações sociais e lideranças locais para que sejam coerentes com a realidade vivenciada pelos moradores do território.

- Desenvolver estratégias de educação em saúde para a população adscrita, a considerar as peculiaridades do território sob responsabilidade.

- Estimular a participação da população em ações de combate ao *Aedes aegypti*, a fim de ampliar a autonomia e protagonismo da comunidade na construção do cuidado em saúde.
- Desenvolver ações de comunicação, a valorizar os equipamentos locais existentes, a fim de compartilhar informações como forma de alerta dos sinais e sintomas das arboviroses mais emergentes no território
- Mobilizar lideranças locais e representações sociais do território para auxiliar na disseminação das informações para a população adscrita.
- Construir agendas intersetoriais para articular estratégias de ações de combate ao *Aedes aegypti* em locais de grande incidência.
- Disponibilizar, disseminar e atualizar frequentemente as informações sobre o horário de funcionamento das UBS, o fluxo e os locais de referência para a população adscrita.

Competência cultural: Considerar as potencialidades culturais e os hábitos da comunidade para que as ações e os serviços básicos de saúde tenham correspondência com as peculiaridades do território, e assim, sejam coerentes e resolutivas.

- Elaborar o diagnóstico situacional e o planejamento das ações e serviços supracitados, a considerar os hábitos e costumes das pessoas cadastradas no território.
- Compartilhar orientações e intervenções assertivas sobre os cuidados em saúde e os potenciais riscos de focos/criadouros no domicílio, a respeitar as competências culturais e hábitos locais.

3.2 Estrutura do Serviço de Atenção Primária

A infraestrutura de uma Unidade de Atenção Primária deve estar adequada ao quantitativo de população adscrita e suas especificidades e ao processo de trabalho das equipes que prestam serviços aos usuários.

Para um ambiente adequado existem componentes que atuam como modificadores e qualificadores do espaço. É recomendado que na recepção não existam grades (para não intimidar ou dificultar a comunicação e também garantir privacidade à pessoa) e que haja identificação visual dos serviços existentes, da escala dos profissionais, dos horários de funcionamento e de sinalização de fluxos, além de conforto térmico e acústico e espaços que garantam acessibilidade para as pessoas com deficiência, em conformidade com as normativas vigentes.

Para a realização da prática profissional na Atenção Primária, é necessário disponibilizar equipamentos adequados, profissionais qualificados e materiais e insumos suficientes à atenção à saúde prestada nos municípios e Distrito Federal.

Em relação às arboviroses, são necessários equipamentos, materiais e insumos específicos, principalmente os necessários para hidratação oral e venosa, que são fundamentais para o adequado manejo clínico dessas doenças.

3.3 Apoio Diagnóstico

a) Exames inespecíficos: auxiliam no monitoramento dos pacientes com suspeita ou diagnóstico das arboviroses, especialmente os que apresentam sinais de alarme ou gravidade.

- Sempre que possível, garantir a realização de hemograma com contagem de plaquetas, em tempo oportuno, respeitando os prazos de cada grupo, conforme classificação de risco inicial.
  - Garantir a liberação do resultado do hemograma no mesmo dia (em até 4 horas).
  - Importante avaliar a hemoconcentração.
- Viabilizar meio de comunicação para receber resultado do exame (e-mail ou sistema de informação em rede).
- Acompanhar os resultados encaminhados ao laboratório de saúde pública de referência.
- O paciente deve permanecer na unidade de saúde em acompanhamento e observação, com prescrição de hidratação, até o resultado do exame ficar pronto
- Se o resultado do hemograma for normal, o tratamento deve ser realizado em regime ambulatorial, com reavaliação clínica diária.

b) Exames específicos:

- Sempre que possível, garantir a coleta de material para exames específicos, tais como biologia molecular (PCR) e sorologias, entre outros, conforme avaliação médica e protocolos específicos para cada arbovirose.

c) Coleta:

- Caso a unidade não disponha de laboratório próprio, o gestor deverá estabelecer laboratório de referência. Implementar formulário de solicitação utilizado pelo laboratório de referência.
- Em caso de referência laboratorial definida para coleta, é necessário estabelecer fluxo de transporte dos materiais coletados de forma segura.
- As coletas devem ser realizadas e/ou solicitadas durante todo o horário de funcionamento da unidade.

4 UNIDADES DE URGÊNCIA E EMERGÊNCIA

PRONTO ATENDIMENTO, PRONTO-SOCORRO, UPA 24h, PORTA DE ENTRADA HOSPITALAR

4.1 Organização do processo de trabalho

As portas de entrada da média e alta complexidade devem prever abordagem diferenciada para os pacientes de arboviroses, de forma a garantir acolhimento com a classificação de risco adequado para identificar sinais de alarme e garantir tempo mínimos de espera no pré e pós-atendimento médico. O paciente deve contar, sempre que possível, com profissional de enfermagem e profissional médico específicos durante o turno de trabalho, que possam avaliar sua evolução, de forma comparativa com o estágio anterior. A passagem do paciente entre profissionais em mudanças de turno deve ser feita com a descrição a mais completa possível do caso, de forma presencial entre os profissionais e em registros em prontuário.

A Portaria GM/MS nº 2488, de 21 de outubro de 2011, possibilita, aos membros da equipe de Saúde da Família, a jornada de 40 horas com dedicação mínima de 32 horas da carga horária para atividades na equipe de Saúde da Família, podendo, conforme decisão e prévia autorização do gestor, dedicar até oito horas do total da carga horária para prestação de serviços na rede de urgência do município. Esse dispositivo torna-se muito estratégico em situações de necessidade de reforço da força de trabalho nas unidades de urgência.

A abordagem inicial nas portas de urgência deverá seguir o protocolo de acolhimento com classificação de risco, existente e adotado na unidade. Com base na queixa, o profissional seleciona o fluxograma mais adequado para que seja atribuída ao paciente uma prioridade

clínica de acordo com seu risco, sendo-lhe conferida uma cor e o tempo de espera necessário para atendimento médico.

Os profissionais das portas de urgência e emergência devem estar vigilantes para os sinais de alerta dos casos suspeitos de dengue, chikungunya, zika e febre amarela. Ao deparar-se com um paciente que apresente quadro de casos suspeito de alguma das arboviroses aqui tratadas, deve-se partir para o cuidado adequado, seguindo o manejo clínico e os fluxogramas disponibilizados pelo Ministério da Saúde.

Recomendam-se os seguintes dispositivos:

- Acolhimento com classificação de risco a todos os pacientes (utilizando o protocolo existente na unidade);
- A sala de classificação de risco deverá contar com enfermeiro capacitado que avalie o risco e identifique sinais de alerta de acordo com os protocolos clínicos do Ministério da Saúde. A correta avaliação e classificação do paciente proporcionará o direcionamento adequado do paciente na unidade, assim como a definição do tempo de espera para o atendimento médico;
- Reforçar a equipe com generalistas e/ou clínicos e/ou pediatras e profissionais de enfermagem;
- Nos casos de necessidade de hidratação venosa ou oral, é importante ampliar os espaços de espera com poltronas e insumos para hidratação oral e reposição volêmica venosa no pré e pós-atendimento;
- Seguir rigorosamente os guias e manejos clínicos do Ministério da Saúde referentes à assistência do paciente com dengue, chikungunya, zika e/ou febre amarela (classificação de risco e manejo do paciente);
- Criar processos diferenciados para o paciente que recebe o primeiro atendimento e para o paciente que retorna à unidade para reavaliação e continuidade do cuidado após medicação ou realização de exames;
- Criar fluxos assistenciais internos: do acolhimento ao atendimento médico, à reposição volêmica ou hidratação oral, liberação com retorno à mesma unidade ou a outra unidade, transferência à outra unidade;

- Ampliar os leitos de curta permanência (leitos de observação) com monitoramento e vigilância da equipe multidisciplinar sobre os usuários, para detecção precoce de sinais de alarme e complicações;
- Garantir ambiente com leitos de estabilização com materiais, equipamentos e insumos adequados à monitorização e a procedimentos de suporte hemodinâmico e ventilatório para assistência aos casos graves;
- Para os casos que necessitem de reposição volêmica, deve-se garantir o acesso venoso e reposição necessária, antes de encaminhá-los para as unidades de referência;
- Garantir o abastecimento de medicamentos e insumos para manejo dos casos;
- Garantir transporte adequado para pacientes durante todo o funcionamento do serviço;
- Disponibilizar fluxogramas para a classificação de risco e manejo do paciente com suspeita de arboviroses e cartão ou guia de acompanhamento;
- Possibilitar a referência adequada, conforme pactuação pré-estabelecida, para unidades de maior complexidade nos casos em que se ultrapasse a capacidade operacional da unidade de urgência, de preferência mediada pela Central de Regulação para garantir acesso adequado e oportuno;
- Disponibilizar comunicação direta com a unidade de atenção primária (contrarreferência) para o encaminhamento responsável do paciente que não necessita de cuidados hospitalares, promovendo o retorno e o acompanhamento;
- Garantir na unidade o serviço de notificação de casos suspeitos e estabelecer fluxo de informação diária para a vigilância epidemiológica. Os casos graves são de notificação imediata (telefone, planilhas eletrônicas).

4.2 Estrutura do Serviço

Deve-se levar em consideração a estrutura já existente nas unidades de urgência, contudo o reforço em determinadas áreas é fundamental para o atendimento adequado das arboviroses. Para as doenças que exigem reposição volêmica, faz-se necessária a adequação de ambientes, reforçando o quantitativo de poltronas reclináveis, de suporte de soro, de insumos e de medicações necessárias ao tratamento, proporcionando o cuidado adequado e evitando o desconforto de macas.

As unidades devem contar com leito de estabilização com materiais, equipamentos e insumos adequados à monitorização e a procedimentos de suporte hemodinâmico e ventilatório para assistência aos casos graves.

4.3 Apoio Diagnóstico

a) Exames inespecíficos

- Realização de hemograma com contagem de plaquetas e demais exames dessa tipologia de unidade.
- Realização de bilirrubinas totais, transaminases e creatinina.
- Criar estratégias para garantir a realização dos exames e liberação rápida dos resultados. Poderão ser utilizados laboratórios próprios ou de terceiros, por meio de contratos já existentes ou emergenciais. Recomenda-se estabelecer processo para aquisição de serviços, especificações referentes à demanda para a coleta do material e prazos oportunos para a entrega dos exames, além do quantitativo de exames contratados por dia, conforme orientações.
- Assegurar condições para a realização de exames complementares, como radiográficos e ultrassonográficos quando indicados.

b) Exames específicos

- Garantir a coleta e o envio ao laboratório de saúde pública de referência de material para exames específicos, tais como PCR em tempo real e sorologias, entre outros, respeitando as orientações da vigilância para cada uma das arboviroses que estiver sendo atendida.
- Disponibilizar formulário próprio do laboratório de saúde pública de referência para solicitação desse exame

5 ATENÇÃO HOSPITALAR

A adequada identificação das doenças pelas arboviroses e a aplicação correta do manejo clínico implicam redução da necessidade de internações. Assim como a montagem de estrutura de hidratação de curta duração em outras unidades de saúde já existentes ou em URV (Unidade de Reposição Volêmica) criadas em novos espaços para o atendimento da dengue, em específico.

Não havendo oferta suficiente de leitos hospitalares para garantir o acesso de forma rápida, a ampliação de oferta poderá ocorrer pela contratação de ampliação na rede pública ou na rede contratada e conveniada do SUS. Nesse sentido, a montagem desses leitos poderá ocorrer por meio da locação ou da compra de equipamentos, devendo ser avaliada a economicidade de cada estratégia. As expansões da força de trabalho também são temporárias, para hospitais e outras unidades, podendo ser utilizadas extensões de carga horária no mesmo vínculo de profissionais dos serviços, remanejamentos temporários de outras unidades, cessões temporárias de um serviço e/ou nível de gestão para outro, ou ainda novas contratações, dentro de dispositivos legais.

As equipes hospitalares necessitam ser treinadas para o manejo do paciente, com ênfase no paciente crítico, aplicando-se também aqui as observações feitas para o processo assistencial nas unidades de urgência e na unidade de campanha.

Recomendam-se os seguintes dispositivos:

- Realizar acolhimento com reclassificação de risco, utilizando o protocolo existente na unidade. A correta avaliação e classificação do paciente proporcionará o direcionamento adequado dentro da unidade, assim como o estabelecimento do projeto terapêutico singular;

- Reforçar a equipe com generalistas e/ou clínicos e/ou pediatras e profissionais de enfermagem;
- Seguir rigorosamente os guias e manejos clínicos do Ministério da Saúde referentes à assistência do paciente com dengue, chikungunya, zika e/ou febre amarela (classificação de risco e manejo do paciente);
- Disponibilizar fluxograma para a classificação de risco e manejo do paciente com suspeita de dengue, chikungunya, zika e febre amarela para todos os funcionários;
- Afixar cartazes com fluxograma e sinais de alarme nos locais de atendimento para uma melhor visualização dos usuários;
- Garantir comunicação direta com a unidade de atenção primária (contrarreferência) para o encaminhamento responsável dos pacientes após alta hospitalar, promovendo o retorno e acompanhamento;
- Assegirar a vigilância constante do paciente com suspeita de dengue, chikungunya, zika e febre amarela;
- Fornecer ambiente adequado para o monitoramento permanente do paciente com suspeita de dengue, zika, chikungunya e febre amarela (pressão arterial, saturação, frequência cardíaca);
- Manter o abastecimento de medicamentos e insumos para manejo dos casos;
- Garantir na unidade o serviço de notificação de casos suspeitos e estabelecer fluxo de informação diária para a vigilância epidemiológica. Os casos graves são de notificação imediata (telefone, planilhas eletrônicas, entre outros).

5.1 Estrutura do serviço

A unidade hospitalar deve dispor de equipamentos, insumos, medicamentos, materiais e serviços de laboratório para a realização de procedimentos especializados em regime de cuidado em enfermarias e unidades de cuidado intensivo, adequados ao elenco de ações propostas para o funcionamento e manejo dos casos graves.

5.2 Apoio diagnóstico

a) Exames inespecíficos

- Hemograma com contagem de plaquetas, albumina e demais exames dessa tipologia de unidade;
- Avaliação de glicose, ureia, creatinina, eletrólitos, gasometria, bilirrubina total, transaminase, TPAE;
- Exames de imagem como eco cardiograma, ultrassonografia e raio-x;
- Criar estratégias para garantir a realização e liberação rápida dos resultados dos exames. Poderão ser utilizados laboratórios próprios ou de terceiros por meio de contratos já existentes ou emergenciais. Recomenda-se estabelecer edital de aquisição de serviços, especificações referentes à logística para a coleta do material e prazos oportunos para a entrega de exames e quantitativo necessários por dia.

b) Exames específicos

- Garantir a coleta e o envio, ao laboratório de saúde pública de referência, de material para exames específicos, tais como PCR em tempo real e sorologias, entre outros, respeitando as orientações da vigilância para cada uma das arboviroses;
- Disponibilizar formulário próprio do laboratório de saúde pública de referência para solicitação desse exame;
- Todos os casos graves necessitam de coleta de material biológico para confirmação laboratorial.

6 REGULAÇÃO DO ACESSO

A vigilância sobre o paciente com suspeita ou confirmação de doença por arboviroses e seu atendimento em tempo oportuno e em local adequado, obedecendo aos protocolos recomendados, são os principais fatores de redução da mortalidade, em se tratando de patologias que não exigem grande aparato tecnológico para o seu manejo.

A regulação do acesso, tendo como princípios básicos o tempo oportuno e local adequado, é estratégica para a rápida identificação da complexidade do caso e identificação da unidade de referência hospitalar, devendo ser precedida de mapeamento de oferta já existente ou ampliada especificamente para esse fim.

7 PLANOS DE CONTINGÊNCIA

Trata-se do documento em que estão definidas, de forma integrada entre as áreas que compõe o setor saúde, as ações, os cronogramas de execução, os responsáveis e as estratégias de avaliação para resposta a uma situação de alteração na condição de saúde da população e que exija esforço maior para garantir cuidado a todos que necessitarem.

Para garantir a melhor execução das atividades previstas no plano é necessária a construção coletiva e integrada do documento e sua ampla divulgação, contemplando diferentes cenários de transmissão e dinamismo, conforme situação de risco, aplicabilidade e monitoramento das atividades.

O plano de contingência deve ser desenvolvido para os diferentes níveis de gestão em saúde, planos estaduais, planos de regiões de saúde, planos municipais e planos das unidades de saúde.

Para o enfrentamento de epidemias por arboviroses recomenda-se o reforço em ações estratégicas na assistência para garantir o atendimento e acompanhamento dos pacientes suspeitos. Essas estratégias devem estar previstas nos planos de contingência e ser monitoradas pelas referências de cada espaço de gestão e atenção. Entre as ações estratégicas, destacam-se:

- Ampliar o acesso dos pacientes às unidades de saúde (ambulatório e internação);
- Adotar protocolo clínico em todas as unidades de saúde;
- Implantar a classificação de risco em todas as unidades de saúde;
- Garantir a hidratação precoce dos pacientes nas unidades de saúde, aos casos que requererem a intervenção;
- Estabelecer fluxo assistencial para manejo e acompanhamento

dos casos, identificando as atividades previstas em cada unidade;

- Garantir transporte seguro para os pacientes quando definido pelo fluxo de regulação;
- Assegurar o acompanhamento dos pacientes suspeitos das arboviroses e busca ativa dos pacientes e visitas domiciliares;
- Estabelecer fluxo para repasse das notificações para os serviços de vigilância epidemiológica;
- Qualificar a equipe para atendimento dos casos e organização dos serviços;
- Estabelecer as atribuições e responsabilidades de cada categoria profissional, de acordo com o fluxo assistencial e ponto de atenção;
- Garantir suporte laboratorial para exames específicos, inespecíficos e diagnóstico de imagem (raio-x, ultrassonografia e outros);
- Prever e garantir insumos, equipamentos, impressos e materiais de acordo com a demanda e reserva estratégica conforme situação de risco;
- Estruturar serviços de laboratório para realização de exames inespecíficos;
- Avaliar e propor ações integradas com outras áreas e agências envolvidas na resposta;
- Assegurar estratégias de comunicação para os diferentes públicos;
- Divulgar para a população a organização dos serviços para atendimento dos pacientes;
- Orientar a população sobre a importância da hidratação precoce, divulgação dos sinais de alarme e procura do atendimento médico;
- Mobilizar representantes de classes profissionais, conselhos de classe e unidades privadas;
- Participar do processo de investigação dos óbitos suspeitos por dengue e promover resposta do serviço para as não conformidades encontradas;
- Para o acompanhamento dos Planos de Contingência, sugere-se a utilização dos indicadores.

8 UNIDADES DE ATENDIMENTO DE CAMPANHA

Trata-se de instalações provisórias que podem ser criadas em qualquer área física que tenha as condições adequadas para o funcionamento de serviços de saúde, unidade já existente ou serviço montado para esse fim, dentro das condições de segurança para pacientes e trabalhadores da saúde. Pode ser também espaço dentro de uma unidade de saúde que permita adequação para a realização do atendimento necessário.

Tem a finalidade de desafogar as unidades de urgência e as unidades hospitalares. Será unidade de referência para outras unidades de saúde e se destinará ao atendimento e assistência por coorte a determinada arbovirose, visando desafogar as unidades básicas e as unidades de urgência e emergência entre outra unidade da rede.

As recomendações feitas para o cuidado do paciente em unidades de urgência valem para essas unidades provisórias, considerando que esses pacientes exigem maior vigilância sobre sua evolução clínica. As unidades provisórias exigem ainda trabalho coordenado e equipes dedicadas para seu adequado funcionamento.

8.1 Estrutura e serviços de apoio

- Material médico-hospitalar, medicamentos e apoio diagnóstico também para a atenção a pacientes com comorbidades;
- Insumos e equipamentos para atendimento de emergência (carrinho de emergência, monitor, ventilador, material para intubação, fonte para oxigênio, medicamentos específicos para reanimação cardiopulmonar, aspiradores portáteis etc.);

- Estrutura de comunicação, transporte assistencial e administrativo, hotelaria (roupas e refeições), material de escritório, higiene e limpeza, serviço de esterilização e serviço de lavanderia (lembrando que os serviços de esterilização e lavanderia poderão ser definidos em unidades físicas já existentes na rede de atenção);
- Referência de unidade de urgência e/ou hospitalar, preferencialmente específica, ou garantida via central de regulação, além de transporte imediato, pois há maior potencial de complicações em pacientes dessas unidades;
- Garantir comunicação direta com a unidade de atenção primária (contrarreferência) para o encaminhamento responsável do paciente que não necessita de cuidados hospitalares, promovendo o retorno e acompanhamento;
- Recomenda-se que seja montada no interior ou próximo de outra unidade de saúde que possa fornecer materiais e serviços de apoio ou logística, com tempo de resposta adequado;

8.2 Recursos humanos

Deverá contar com equipe nas 24 horas do dia ou referência garantida para os usuários, em caso de funcionamento apenas diurno.

O dimensionamento de equipes e materiais dependerá do porte da unidade e do número de casos diários que manterá em suas dependências. Serão necessários profissionais de saúde e de apoio adequados ao perfil assistencial e ao número de atendimentos (médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem e técnicos de laboratório, caso os exames sejam feitos em duas dependências, administrativos, profissionais de higiene e limpeza, segurança, entre outros);

Em se tratando de unidade criada em caráter provisório, onde são lotados profissionais de outras unidades e profissionais contratados

especificamente para esse trabalho, observar a necessidade de capacitação da equipe. Poderá haver momento comum a todos os profissionais da unidade para abordagem dos aspectos sobre a missão da unidade, postura acolhedora e a importância da vigilância de todos os profissionais sobre os pacientes, de acordo com as especificidades de cada função, rede assistencial, aspectos epidemiológicos e do controle das arboviroses e fluxos assistenciais. Para a equipe médica e equipe de enfermagem, abordar os aspectos clínicos da doença seguindo o protocolo, com foco específico no manejo dos pacientes.

8.3

Apoio Diagnóstico

a) Exames inespecíficos

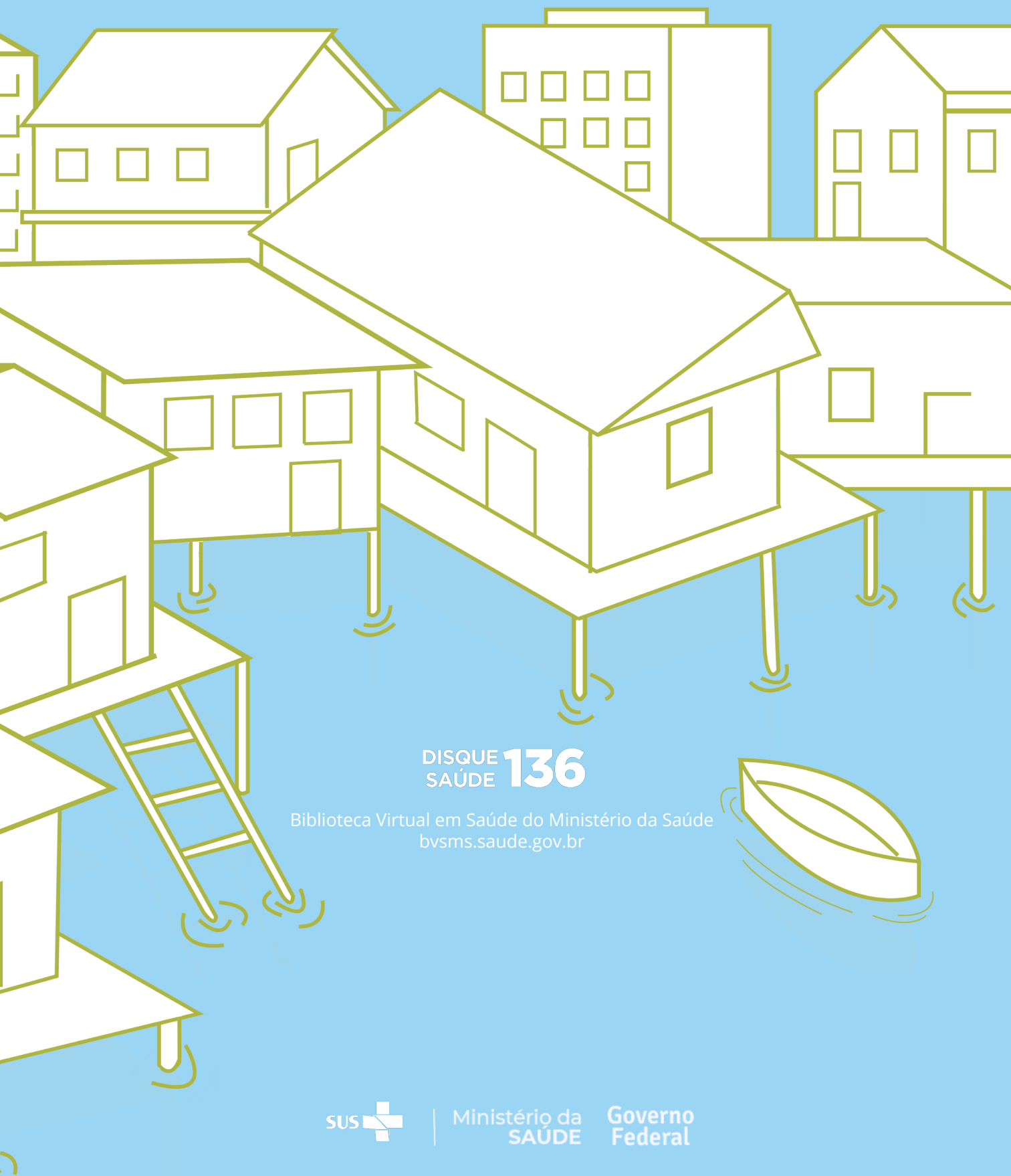
- Realização de exames laboratoriais compatíveis com a finalidade e o perfil da unidade de atendimento;
- Criar estratégias para garantir a realização e liberação rápida dos resultados dos exames. Poderão ser utilizados laboratórios próprios ou de terceiros por meio de contratos já existentes ou emergenciais.
- Recomenda-se estabelecer edital de aquisição de serviços, especificações referentes à logística para a coleta do material e prazos oportunos para a entrega e quantidade de exames estimada;
- Garantir a realização de exames de imagem, nos casos necessários, nesse ponto de atenção ou encaminhando o paciente para serviço de maior nível de complexidade.

b) Exames específicos

- Garantir a coleta e o envio ao laboratório de saúde pública de referência de material para exames específicos, tais como PCR em tempo real e sorologias, entre outros, respeitando as orientações da vigilância para cada uma das arboviroses que estiver sendo atendida na coorte.
- Disponibilizar formulário próprio do laboratório de saúde pública de referência para solicitação desse exame.
- Todos os casos graves necessitam de coleta de material biológico para confirmação laboratorial.

Conte-nos o que pensa sobre esta publicação.

Clique aqui e responda a pesquisa



DISQUE SAÚDE 136

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
bvsms.saude.gov.br

SUS | Ministério da SAÚDE Governo Federal

MINISTÉRIO DA SAÚDE

DENGUE

DIAGNÓSTICO E MANEJO CLÍNICO

Adulto e criança

6ª edição

Brasília DF 2024

DISTRIBUIÇÃO GRATUITA
VENDA PROIBIDA

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente
Departamento de Doenças Transmissíveis

DENGUE
DIAGNÓSTICO E MANEJO CLÍNICO

Adulto e criança

6ª edição

Brasília DF 2024

DISTRIBUIÇÃO GRATUITA
VENDA PROIBIDA

2002 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 – 2024 – versão eletrônica

Elaboração, edição e distribuição:
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente
Departamento de Doenças Transmissíveis
Coordenação-Geral de Vigilância de Arboviroses
SRTVN 701, via W5 Norte, Edifício PO 700, 6º andar
CEP: 70723-040 – Brasília/DF
Site: www.saude.gov.br/arboviroses
E-mail: cgarb@saude.gov.br

Ministra da Saúde:
Nísia Verônica Trindade Lima

Secretária de Vigilância em Saúde e Ambiente:
Ethel Leonor Noia Maciel

Edição-geral:
Sulamita Brandão Barbiratto
André Machado de Siqueira
Carlos Alexandre Antunes de Brito

Elaboração:
André Machado de Siqueira
Carlos Alexandre Antunes de Brito
Livia Carla Vinhal Frutuoso
Melissa Barreto Falcão
Sulamita Brandão Barbiratto

Organização:
André Machado de Siqueira
Carlos Alexandre Antunes de Brito
Melissa Barreto Falcão

Colaboração:
Amanda de Sousa Delácio
André Machado de Siqueira
André Ricardo de Ribas Freitas
Antônio Silva Lima Neto
Bernardo Tura
Camila Ribeiro da Silva
Carlos F. Campelo de Albuquerque e Melo
Daniel Garkauskas Ramos
Dario Brock Ramalho
Fernanda Cassiano
Giovanini Evelim Coelho
Helena Silva Neto
João Lucas Dilly Alves
Kleber Giovanni Luz
Lucia Teresa Côrtes da Silveira
Marcio Lassance
Morgana de Freitas Caraciolo
Priscila da Silva Reis
Rivaldo Venâncio da Cunha
Rodrigo Fabiano do Carmo Said

Editoria técnico-científica:
Antonio Ygor Modesto de Oliveira – CGEVSA/Daevs/SVSA
Maryane Oliveira Campos – CGEVSA/Daevs/SVSA
Paola Barbosa Marchesini – CGEVSA/Daevs/SVSA

Produção:
Núcleo de Comunicação – Nucom/SVSA

Diagramação:
Sabrina Lopes – Editorial Nucom/SVSA

Normalização:
Daniel Pereira Rosa – Editora MS/CGDI

Revisão:
Tamires Felipe Alcântara – Editora MS/CGDI

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Doenças Transmissíveis.

Dengue : diagnóstico e manejo clínico : adulto e criança [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de Doenças Transmissíveis. – 6. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2024.

81 p.: il.

Modo de acesso: World Wide Web: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue_diagnostico_manejo_clinico_6ed.pdf

ISBN 978-65-5993-577-2

1. Dengue. 2. Diagnóstico. 3. Saúde pública. I. Título.

CDU 616-022

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2023/0510

Título para indexação:
Dengue: diagnosis and clinical management: adult and child

Sumário

Apresentação | 7

1 Introdução | 9

2 Espectro clínico | 11

2.1 FASE FEBRIL | 12

2.2 FASE CRÍTICA | 12

2.2.1 Dengue com sinais de alarme | 12

2.2.2 Dengue grave | 13

2.3 FASE DE RECUPERAÇÃO | 18

2.4 ASPECTOS CLÍNICOS NA CRIANÇA | 18

2.5 ASPECTOS CLÍNICOS NA GESTANTE | 19

3 Diagnóstico diferencial | 20

4 Atendimento ao paciente com suspeita de dengue | 23

4.1 ANAMNESE | 23

4.2 EXAME FÍSICO GERAL | 24

5 Classificação de risco para prioridade no atendimento | 25

6 Estadiamento clínico e conduta | 28

6.1 GRUPO A | 28

6.1.1 Caraterização | 28

6.1.2 Conduta | 28

6.2 GRUPO B | 31

6.2.1 Caracterização | 31

6.2.2 Conduta | 31

6.3 GRUPO C | 32

6.3.1 Caracterização | 32

6.3.2 Conduta | 33

6.4 GRUPO D | 35

6.4.1 Caracterização | 35

6.4.2 Conduta | 36

6.5 CONSIDERAÇÕES IMPORTANTES PARA OS GRUPOS C E D | 39

6.6 CORREÇÃO ESPECÍFICA DE OUTROS DISTÚRBIOS ELETROLÍTICOS E METABÓLICOS | 41

6.7 DISTÚRBIOS DE COAGULAÇÃO (HEMORRAGIAS E USO DE HEMODERIVADOS) | 42

6.8 ÓBITO POR DENGUE | 42

6.9 INDICAÇÕES PARA INTERNAÇÃO HOSPITALAR | 43

6.10 CRITÉRIOS DE ALTA HOSPITALAR | 43

7 Tratamento da hipertensão arterial durante a infecção por dengue | 44

8 Hidratação venosa em pacientes adultos cardiopatas com dengue | 46

9 Gestação e dengue | 52

10 Classificação dos casos de dengue | 55

10.1 CASO SUSPEITO DE DENGUE | 55

10.2 CASO SUSPEITO DE DENGUE COM SINAIS DE ALARME | 55

10.3 CASO SUSPEITO DE DENGUE GRAVE | 56

10.4 CASO CONFIRMADO DE DENGUE | 56

11 Uso de antiagregantes plaquetários e antitrombóticos em pacientes adultos com dengue | 58

11.1 ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS | 58

11.1.1 Pacientes tratados com dupla antiagregação plaquetária – DAPT: AAS e clopidogrel | 58

11.1.2 Pacientes em uso de ácido acetilsalicílico – AAS | 59

11.2 ANTICOAGULANTES | 61

11.2.1 Uso de varfarina sódica | 61

11.2.2 Uso de inibidores de trombina ou de antifator Xa | 62

11.2.3 Suspensão dos antiagregantes e anticoagulantes | 63

Referências | 64

Bibliografia | 65

Apêndices | 69

APÊNDICE A – COMPARAÇÃO ENTRE CHOQUE DA DENGUE E CHOQUE SÉPTICO | 70

APÊNDICE B – FÓRMULA DO PESO APROXIMADO PARA CRIANÇAS | 71

APÊNDICE C – PARÂMETROS DA FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC) EM CRIANÇAS POR FAIXA ETÁRIA | 72

APÊNDICE D – PARÂMETROS DE FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA POR MINUTO | 73

APÊNDICE E – PARÂMETROS DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (PAS) E DIASTÓLICA (PAD), SEGUNDO FAIXA ETÁRIA | 74

APÊNDICE F – TAMANHO DA BOLSA DE LÁTEX DO MANGUITO PARA CRIANÇAS, SEGUNDO FAIXA ETÁRIA | 75

APÊNDICE G – PROVA DO LAÇO | 76

APÊNDICE H – USO DE MEDICAMENTOS PARA DENGUE | 77

APÊNDICE I – VALORES DE REFERÊNCIA DO ERITROGRAMA | 78

Anexo | 79

CARTÃO DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE COM SUSPEITA DE DENGUE | 80

Apresentação

Dengue: diagnóstico e manejo clínico – adulto e criança é uma publicação do Ministério da Saúde (MS) que há mais de 20 anos se consolida como instrumento auxiliar da prática clínica baseada em evidências. A partir do trabalho articulado de suas áreas técnicas, instituições e especialistas, o material disponibilizado tem apoiado profissionais de saúde.

O conteúdo deste documento foi atualizado a partir de revisões da literatura recente, de diretrizes publicadas pela Organização Mundial da Saúde/Organização Pan-Americana da Saúde (OMS/Opas) e do Ministério da Saúde, além da expertise acumulada do Brasil no enfrentamento às epidemias de dengue ao longo dessas décadas.

A edição atual enfatiza a importância dos grupos de riscos, incorporando outras comorbidades e, em especial, destaca os idosos como grupo de maior vulnerabilidade para desfechos fatais. Além disso, foram revisadas as orientações sobre a hidratação intravenosa, o manejo em adultos cardiopatas e as orientações em usuários de anticoagulantes e antiagregantes. Por fim, atualizou o diagnóstico diferencial de dengue em relação a chikungunya, Zika e outras doenças.

Na última década, as epidemias de dengue no Brasil vêm aumentando em frequência e em magnitude, sendo observado um número importante de casos graves e óbitos, além dos casos crescentes de chikungunya e Zika. Nesse cenário, o diagnóstico precoce e o tratamento oportuno tornam-se ainda mais desafiadores.

A Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA), ao disponibilizar a 6ª edição da publicação *Dengue: diagnóstico e manejo clínico – adulto e criança*, endossa seu compromisso com a qualidade técnica e científica das condutas diagnósticas, assistenciais e terapêuticas, com o intuito de auxiliar os profissionais de saúde no atendimento adequado aos pacientes com dengue, reduzindo o agravamento da doença e evitando os óbitos.

Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente
Ministério da Saúde

1 Introdução

A dengue é endêmica no Brasil – com a ocorrência de casos durante o ano todo – e tem um padrão sazonal, coincidente com períodos quentes e chuvosos, quando são observados o aumento do número de casos e um risco maior para epidemias.

Do ponto de vista clínico, um grande desafio está na suspeita adequada e precoce do paciente com dengue, que é aspecto importante para sua evolução favorável.

Com o objetivo de aprimorar a assistência ao paciente com dengue, o Brasil adotou em 2014 a atual classificação de casos, revisada pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Além de ser mais simples de ser aplicada, auxilia nas decisões médicas acerca de onde tratar o paciente e de como dimensionar o tratamento.

Nessa perspectiva, o reconhecimento dos sinais de alarme da dengue é muito importante, uma vez que norteiam os profissionais de saúde no momento da triagem, no monitoramento minucioso da evolução clínica e nos casos em que a hospitalização se faz necessária.

Esses sinais advertem sobre o extravasamento de plasma e/ou hemorragias, que podem levar o paciente ao choque grave e ao óbito. Em função disso, é fundamental a identificação oportuna, para auxiliarem os médicos a prevenirem a gravidade do quadro clínico.

A dengue é uma doença febril aguda, sistêmica e dinâmica, que pode apresentar amplo espectro clínico, podendo parte dos pacientes evoluir para formas graves, e inclusive levar a óbito.

De um modo geral, os óbitos por dengue ocorrem em pacientes com dengue grave em que o choque está presente. Este, por sua vez, é resultante do extravasamento plasmático, complicado por sangramento e/ou sobrecarga hídrica. Por isso, a observação cuidadosa e o uso racional de líquidos intravenosos são essenciais. Outras manifestações clínicas que indicam gravidade são hemorragias graves e o comprometimento de órgãos-alvo.

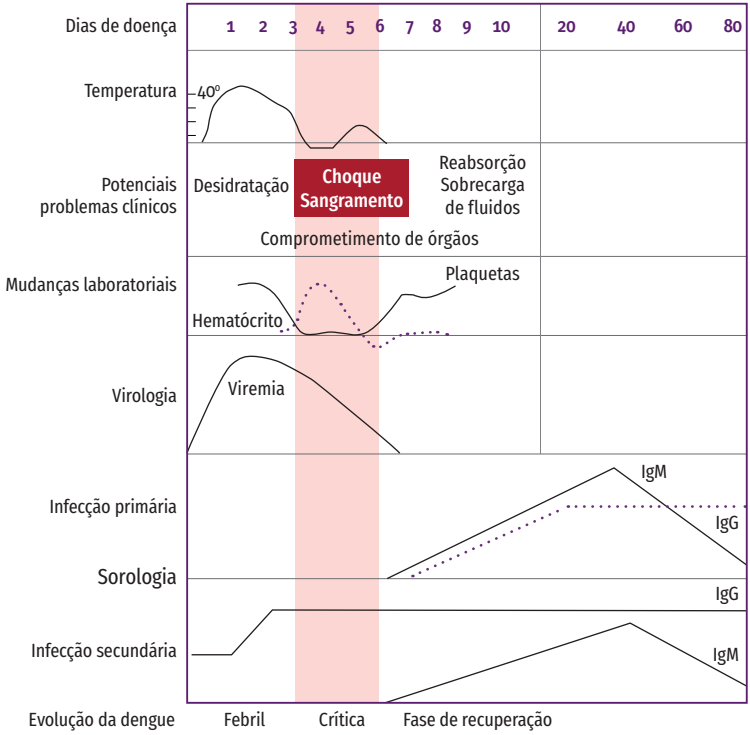
Uma medida importante para evitar a ocorrência de óbitos por dengue é a organização dos serviços de saúde, especialmente em epidemias. Além do acolhimento, a triagem com classificação de risco é de suma importância, para que o correto estadiamento ofereça tratamento prioritário e oportuno para os casos com sinais de alarme e para os casos graves.

Sendo assim, este manual é uma ferramenta importante para lidar com casos de dengue, desde o nível primário em saúde até as unidades de maior complexidade, com a principal finalidade de evitar mortes pela doença.

2 Espectro clínico

A infecção pelo vírus dengue (DENV) pode ser assintomática ou sintomática. Quando sintomática, causa uma doença sistêmica e dinâmica de amplo espectro clínico, variando desde formas oligossintomáticas até quadros graves, podendo evoluir para o óbito. Pode apresentar três fases clínicas: febril, crítica e de recuperação, conforme Figura 1.

Figura 1 Evolução e evidências clínicas, segundo fases da dengue



Fonte: World Health Organization (2009), com adaptações.

2.1 FASE FEBRIL

A primeira manifestação é a febre, que tem duração de dois a sete dias, geralmente alta (39ºC a 40ºC). É de início abrupto, associada a cefaleia, adinamia, mialgias, artralgias e à dor retro-orbitária.

Anorexia, náuseas e vômitos podem estar presentes, assim como a diarreia que cursa de três a quatro evacuações por dia, cursando com fezes pastosas, o que facilita o diagnóstico diferencial com gastroenterites por outras causas.

O exantema ocorre aproximadamente em 50% dos casos, é predominantemente do tipo maculopapular, atingindo face, tronco e membros de forma aditiva, incluindo plantas de pés e palmas de mãos. Pode se apresentar sob outras formas com ou sem prurido, frequentemente no desaparecimento da febre.

Após a fase febril, grande parte dos pacientes se recupera progressivamente, com melhora do estado geral e retorno do apetite.

2.2 FASE CRÍTICA

Pode estar presente em alguns pacientes, sendo capaz de evoluir para as formas graves. Por essa razão, medidas diferenciadas de manejo clínico e observação devem ser adotadas imediatamente. Tem início com a defervescência (declínio) da febre, entre três e sete dias do início da doença. Os sinais de alarme, quando presentes, surgem nessa fase da doença.

2.2.1 Dengue com sinais de alarme

Os sinais de alarme devem ser rotineiramente pesquisados e valorizados, assim como os pacientes orientados a procurar a assistência médica na ocorrência deles.

A maioria dos sinais de alarme é resultante do aumento da permeabilidade vascular, que marca o início da deterioração clínica do paciente e sua possível evolução para o choque por extravasamento plasmático. O Quadro 1 apresenta os sinais de alarme.

Quadro 1 Sinais de alarme da dengue

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

Fonte: World Health Organization (2009).

2.2.2 Dengue grave

As formas graves da doença podem se manifestar como choque ou acúmulo de líquidos com desconforto respiratório, em função do severo extravasamento plasmático.

O derrame pleural e a 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 a elevação, maior a gravidade), pela redução dos níveis de albumina e por exames de imagem.

Outras formas graves da dengue são o sangramento vultoso e o comprometimento de órgãos como o coração, os pulmões, os rins, o fígado e o sistema nervoso central (SNC). O quadro clínico é variável, de acordo com o mecanismo de acometimento de cada um desses órgãos e sistemas, que será detalhado mais adiante.

2.2.2.1 CHOQUE

Ocorre quando um volume crítico de plasma é perdido por meio do extravasamento ou sangramento, o que geralmente ocorre entre o quarto ou quinto dia de doença, com intervalo entre o terceiro e sétimo, geralmente precedido por sinais de alarme.

O período de extravasamento plasmático e choque leva de 24 a 48 horas, devendo a equipe assistencial estar atenta às rápidas alterações hemodinâmicas, conforme Tabela 1.

Tabela 1 Avaliação hemodinâmica: sequência de alterações

Parâmetros	Choque ausente	Choque compensado (fase inicial)	Choque com hipotensão (fase tardia)
Grau de consciência	Claro e lúcido	Claro e lúcido (se o paciente não for tocado, o choque pode não ser detectado)	Alteração do estado mental (agitação/ agressividade)
Enchimento capilar	Normal (≤2 segundos)	Prolongado (3 a 5 segundos)	Muito prolongado (>5 segundos, pele mosqueada)
Extremidades	Temperatura normal e rosadas	Frias	Muito frias e úmidas, pálidas ou cianóticas
Intensidade do pulso periférico	Normal	Fraco e filiforme	Tênue ou ausente
Ritmo cardíaco	Normal para a idade	Taquicardia	Taquicardia no início e bradicardia no choque tardio
Pressão arterial	Normal para a idade	Pressão arterial sistólica (PAS normal, mas pressão arterial diastólica (PAD) crescente	Hipotensão (ver a seguir)
Pressão arterial média (PAM em adultos)	Normal para a idade	Redução da pressão (≤20 mmHg), hipotensão postural	Gradiente de pressão <10 mmHg Pressão não detectável
Frequência respiratória	Normal para a idade	Taquipneia	Acidose metabólica, polipneia ou respiração de Kussmaul

Fonte: Pan American Health Organization (2016), com adaptações.

CONSIDERA-SE HIPOTENSÃO: pressão arterial sistólica menor que 90 mmHg ou pressão arterial média menor que 70 mmHg em adultos, ou diminuição da pressão arterial sistólica maior que 40 mmHg ou menor que 2 desvios-padrão abaixo do intervalo normal para a idade. Pressão de pulso ≤20 mmHg. Em adultos, é muito significativa a diminuição da PAM associada à taquicardia. Em crianças de até 10 anos de idade, o quinto percentil para pressão arterial sistólica (PAS) pode ser determinado pela fórmula: 70 + (idade x 2) mmHg.

O choque na dengue é de rápida instalação e tem curta duração. Pode levar o paciente ao óbito em um intervalo de 12 a 24 horas ou à sua recuperação rápida, após terapia antichoque apropriada.

Quando prolongado, o choque leva à hipoperfusão de órgãos, resultando no comprometimento progressivo destes, acidose metabólica e coagulação intravascular disseminada (CIVD). Consequentemente, pode levar a hemorragias graves, causando diminuição de hematócrito e agravando-o ainda mais. As principais diferenças entre o choque da dengue e o choque séptico podem ser consultadas no Apêndice A.

Podem ocorrer alterações cardíacas graves, que se manifestam com quadros de insuficiência cardíaca e miocardite (associados à depressão miocárdica), redução da fração de ejeção e choque cardiogênico. Síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), pneumonites e sobrecargas de volume podem ser a causa do desconforto respiratório.

2.2.2.2 HEMORRAGIAS GRAVES

Em alguns casos, a hemorragia massiva pode ocorrer sem choque prolongado, sendo esta um dos critérios de gravidade. Se for no aparelho digestivo, será mais frequente seu surgimento em pacientes com histórico de úlcera péptica ou gastrites, assim como da ingestão de ácido acetilsalicílico (AAS), anti-inflamatórios não esteroides (Aine) e anticoagulantes. Esses casos não estão obrigatoriamente associados à trombocitopenia e à hemoconcentração.

2.2.2.3 DISFUNÇÕES GRAVES DE ÓRGÃOS

O comprometimento grave de órgãos, como hepatites, encefalites ou miocardites, pode ocorrer sem o concomitante extravasamento.

As miocardites por dengue são expressas principalmente por alterações do ritmo cardíaco (taquicardias e bradicardias), inversão da onda T e do segmento ST, com disfunções ventriculares (diminuição da fração da ejeção do ventrículo esquerdo), podendo ter elevação das enzimas cardíacas.

A elevação de enzimas hepáticas de pequena monta ocorre em até 50% dos pacientes, podendo, nas formas graves, evoluir para comprometimento severo das funções hepáticas expressas pelo acréscimo das aminotransferases em dez vezes o valor máximo normal, associado à elevação do valor do tempo de protrombina.

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 (síndrome de Guillain-Barré) e encefalite.

A insuficiência renal aguda é pouco frequente e geralmente cursa com pior prognóstico.

2.3 FASE DE RECUPERAÇÃO

Nos pacientes que passaram pela fase crítica, haverá reabsorção gradual do conteúdo extravasado, com progressiva melhora clínica.

É importante atentar-se às possíveis complicações relacionadas à hiper-hidratação. Nessa fase, o débito urinário normaliza-se ou aumenta. Podem ocorrer ainda bradicardia e mudanças no eletrocardiograma.

Alguns pacientes podem apresentar *rash* (exantema) cutâneo, acompanhado ou não de prurido generalizado.

Infecções bacterianas poderão ser percebidas nessa fase ou ainda no final do curso clínico. Tais infecções em determinados pacientes podem ter um caráter grave, contribuindo para o óbito.

2.4 ASPECTOS CLÍNICOS NA CRIANÇA

A dengue na criança pode ser assintomática, apresentar-se como uma síndrome febril clássica viral ou ainda com sinais e sintomas inespecíficos, como adinamia, sonolência, recusa da alimentação e de líquidos, vômitos, diarreia ou fezes amolecidas.

Em menores de 2 anos de idade, os sinais e sintomas de dor podem se manifestar por choro persistente, adinamia e irritabilidade, sendo capazes de serem confundidos com outros quadros infecciosos febris, próprios da faixa etária.

O início da doença pode passar despercebido e o quadro grave pode ser identificado como a primeira manifestação clínica. No geral, o agravamento é súbito, diferentemente do que ocorre no adulto, em que os sinais de alarme são mais facilmente detectados.

2.5 ASPECTOS CLÍNICOS NA GESTANTE

Devem ser tratadas de acordo com o estadiamento clínico da dengue e necessitam de vigilância, independentemente da gravidade. O médico deve atentar-se aos riscos para a mãe e o feto.

Em relação à mãe infectada, os riscos 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 ao histórico de febre nos últimos sete dias.

3 Diagnóstico diferencial

Devido às características da dengue, pode-se destacar seu diagnóstico diferencial em síndromes clínicas:

a. **Síndromes febris:** enteroviroses, influenza, covid-19 e outras viroses respiratórias. Hepatites virais, malária, febre tifoide, chikungunya e outras arboviroses (oropouche, Zika).

b. **Síndromes exantemáticas febris:** rubéola, sarampo, escarlatina, eritema infeccioso, exantema súbito, enteroviroses, mononucleose infecciosa, parvovirose, citomegalovirose, farmacodermias, doença de Kawasaki, púrpura de Henoch-Schonlein (PHS), Zika e outras arboviroses.

c. **Síndromes hemorrágicas febris:** hantavirose, febre amarela, leptospirose, riquetsioses (febre maculosa) e púrpuras.

d. **Síndromes dolorosas abdominais:** apendicite, obstrução intestinal, abscesso hepático, abdome agudo, pneumonia, infecção urinária, colecistite aguda, entre outras.

e. **Síndromes de choque:** meningococcemia, septicemia, febre purpúrica brasileira, síndrome do choque tóxico e choque cardiogênico (miocardites).

f. **Síndromes meníngeas:** meningites virais, meningite bacteriana e encefalite.

As arboviroses urbanas, por compartilharem sinais clínicos semelhantes, podem, em algum grau, dificultar a adoção de manejo clínico adequado e, consequentemente, predispor à ocorrência de formas graves, levando eventualmente a óbito. Algumas particularidades a respeito do diagnóstico diferencial entre essas doenças merecem destaque, conforme apresentado na Tabela 2.

Tabela 2 **Diagnóstico diferencial: dengue versus Zika versus chikungunya**

Manifestação clínica/laboratorial	Dengue	Zika	Chikungunya
Febre (duração)	Febre alta (>38°C) 2-7 dias	Sem febre ou febre baixa (≤38°C) 1-2 dias subfebril	Febre alta (>38°C) 2-3 dias
Exantema	Surge do 3º ao 6º dia	Surge do 1º ao 2º dia	Surge do 2º ao 5º dia
Mialgia (frequência)	+++	++	++
Artralgia (frequência)	+	++	+++
Artralgia (intensidade)	Leve	Leve/ moderada	Moderada/ intensa
Edema articuar (frequência)	Raro	Frequente	Frequente
Edema articular (intensidade)	Leve	Leve	Moderado a intenso
Conjuntivite	Rara	50% a 90% dos casos	30%
Cefaleia	+++	++	++
Linfoadenomegalia	+	+++	++
Discreta hemorragia	++	Ausente	+
Acometimento neurológico	+	+++	++
Leucopenia	+++	++	++
Linfopenia	Incomum	Incomum	Incomum
Trombocitopenia	+++	+	++

Fonte: Brito e Cordeiro (2016), adaptado.

Durante os primeiros dias da doença – quando se torna tênue a diferenciação da dengue em relação às outras viroses –, recomenda-se a adoção de medidas para manejo clínico de dengue, já que a doença apresenta elevado potencial de complicações e morte.

4 Atendimento ao paciente com suspeita de dengue

4.1 ANAMNESE

a. Pesquisar a presença de febre – referida ou aferida –, incluindo o dia anterior à consulta. Da mesma forma, preconiza-se conhecer a data de início da febre e de outros sintomas.

b. Investigar a presença de sinais de alarme (item 2.2).

c. Verificar a presença de alterações gastrointestinais, como náuseas, vômitos, diarreia, gastrite, entre outras.

d. Investigar a existência de alterações do estado da consciência, como irritabilidade, sonolência, letargia, lipotimia, tontura, convulsão e vertigem.

e. Em relação à diurese, indagar a respeito da frequência nas últimas 24 horas, do volume e da hora da última micção.

f. Pesquisar se existem familiares com dengue ou dengue na comunidade, assim como história de viagem recente para áreas endêmicas de dengue (14 dias antes do início dos sintomas).

g. Condições preexistentes: lactentes (<24 meses), adultos >65 anos, gestantes, obesidade, asma, diabetes mellitus, hipertensão, entre outras.

4.2 EXAME FÍSICO GERAL

a. Valorizar e registrar os sinais vitais de temperatura, qualidade e pressão de pulso, frequência cardíaca, pressão arterial média (PAM) e frequência respiratória.

b. Avaliar o estado de consciência com a escala de Glasgow.

c. Verificar o estado de hidratação.

d. Verificar o estado hemodinâmico por meio do pulso e da pressão arterial (determinar a PAM e a pressão de pulso ou pressão diferencial e o enchimento capilar).

e. Investigar a presença de efusão pleural, taquipneia, respiração de Kussmaul.

f. Pesquisar a presença de dor abdominal, ascite e hepatomegalia.

g. Investigar a presença de exantema, petéquias ou sinal de Herman (mar vermelho com ilhas brancas).

h. Buscar manifestações hemorrágicas espontâneas ou induzidas, como a prova do laço, sendo esta frequentemente negativa em caso de obesidade e durante o choque.

A partir da anamnese, do exame físico e dos resultados laboratoriais (hemograma completo), os médicos devem ser capazes de responder às seguintes perguntas:

a. É um caso de dengue?

b. Se sim, em que fase (febril/crítica/recuperação) o paciente se encontra?

c. Há a presença de sinal(is) de alarme?

d. Qual é o estado hemodinâmico e de hidratação? Está em choque?

e. Existem condições preexistentes com maior risco de gravidade?

f. Em qual grupo de estadiamento (A, B, C ou D) o paciente se encontra?

g. O paciente requer hospitalização? Se sim, em leito de observação ou de Unidade de Terapia Intensiva (UTI)?

5 Classificação de risco para prioridade no atendimento

O paciente que busca a unidade de saúde deve ser acolhido e, a seguir, submetido à triagem classificatória de risco.

A classificação de risco do paciente com dengue é específica, visando reduzir o tempo de espera no serviço de saúde e melhorar a assistência prestada ao paciente. Para essa classificação, foram utilizados os critérios da Política Nacional de Humanização (PNH) do Ministério da Saúde e o estadiamento da doença, conforme apresentado no Quadro 2.

Os dados de anamnese e exame físico obtidos serão usados para fazer esse estadiamento e orientar as medidas terapêuticas cabíveis.

Quadro 2 Classificação de risco de acordo com os sinais e sintomas

AZUL	**Grupo A**	Atendimento conforme horário de chegada.
VERDE	**Grupo B**	Prioridade não urgente.
AMARELO	**Grupo C**	Urgência, atendimento o mais rápido possível.
VERMELHO	**Grupo D**	Emergência, paciente com necessidade de atendimento imediato.

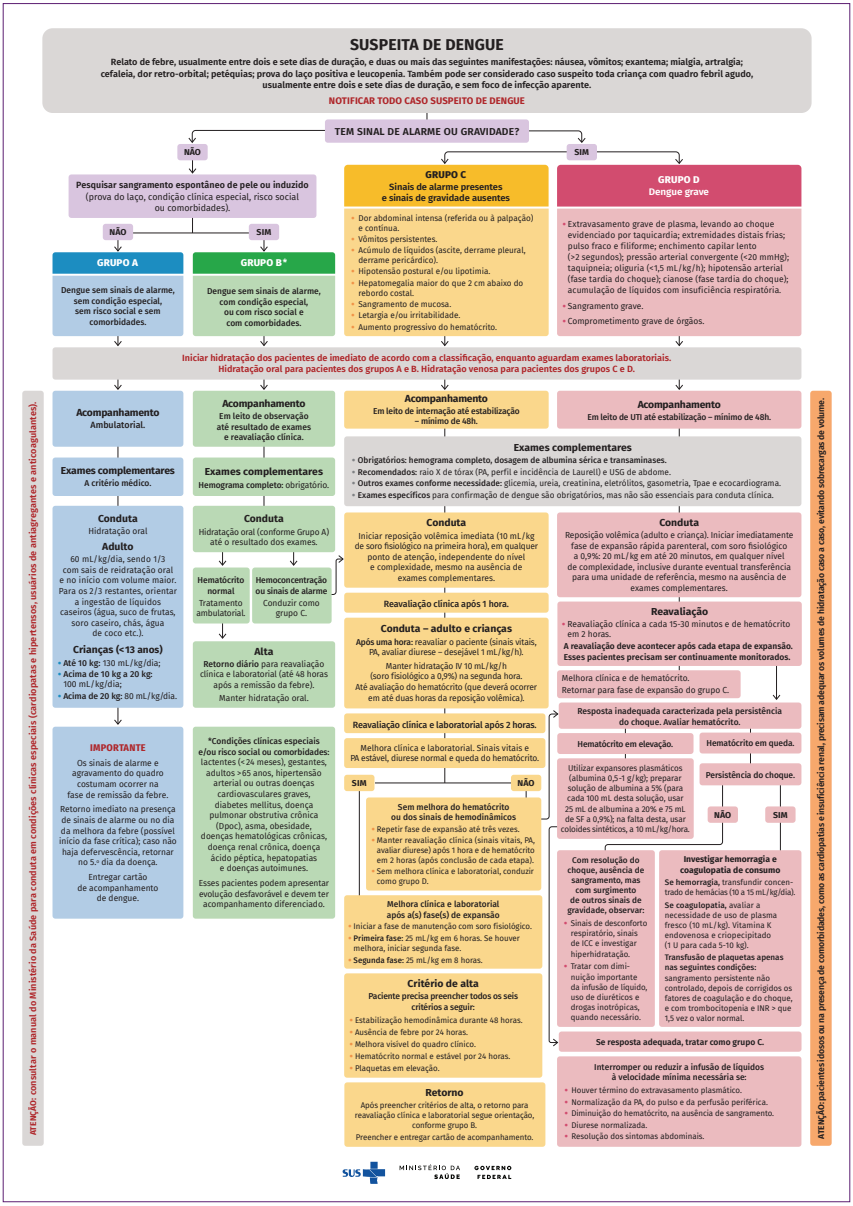
Fonte: Brasil (2009).

O estadiamento do paciente em relação ao quadro clínico apresentado determina as decisões clínicas, laboratoriais, de hospitalização e terapêuticas, pois o paciente, durante a evolução da doença, pode passar de um grupo a outro em curto período.

O manejo adequado dos pacientes depende do reconhecimento precoce dos sinais de alarme, do contínuo acompanhamento, do reestadiamento dinâmico dos casos e da pronta reposição volêmica. Com isso, torna-se necessária a revisão da história clínica, acompanhada de exame físico completo a cada reavaliação do paciente.

Uma ferramenta útil aos profissionais de saúde no manejo dos pacientes de dengue é o fluxograma apresentado na Figura 2, que agrega informações necessárias para nortear a adequada condução do caso clínico.

Figura 2 Fluxograma do manejo clínico de dengue



Fonte: SVSA/MS.

6 Estadiamento clínico e conduta

6.1 GRUPO A

6.1.1 Caraterização

a. Caso suspeito de dengue.

b. Ausência de sinais de alarme.

c. Sem comorbidades, grupo de risco ou condições clínicas especiais.

6.1.2 Conduta

a. Exames laboratoriais complementares a critério médico.

b. Prescrever paracetamol e/ou dipirona, conforme orientações do Apêndice H.

c. Não utilizar salicilatos ou anti-inflamatórios não esteroides e corticosteroides.

d. Orientar repouso e prescrever dieta e hidratação oral, conforme orientações (Quadro 3).

e. Orientar o paciente a não se automedicar e a procurar imediatamente o serviço de urgência, em caso de sangramentos ou surgimento de sinais de alarme.

f. Agendar o retorno para reavaliação clínica no dia de melhora da febre, em função do possível início da fase crítica. Caso não haja defervescência, retornar no quinto dia da doença.

g. Preencher o cartão de acompanhamento da dengue e liberar o paciente para o domicílio com orientações.

h. Orientar em relação às medidas de eliminação de criadouros do *Aedes aegypti*, conforme cenário entomológico local.

i. Reforçar o uso de repelentes em pacientes sintomáticos suspeitos de dengue, pois na viremia podem ser fonte do vírus para o mosquito e contribuir com a transmissão.

j. Esclarecer ao paciente que exames específicos para a confirmação não são necessários para a conduta terapêutica. As solicitações devem ser orientadas conforme situação epidemiológica local.

k. Notificar o caso de dengue, na hipótese de ser a primeira unidade de saúde em que o paciente tenha sido assistido.

Quadro 3 Orientações para a hidratação oral

Iniciada ainda na sala de espera, enquanto os pacientes aguardam por consulta médica

VOLUME DIÁRIO DA HIDRATAÇÃO ORAL

» **ADULTOS**

- 60 mL/kg/dia, sendo 1/3 com sais de reidratação oral (SRO) e com volume maior no início. Para os 2/3 restantes, orientar a ingestão de líquidos caseiros (água, suco de frutas, soro caseiro, chás, água de coco, entre outros), utilizando os meios mais adequados à idade e aos hábitos do paciente.
- Especificar o volume a ser ingerido por dia. Por exemplo, para um adulto de 70 kg, orientar a ingestão de 60 mL/kg/dia, totalizando 4,2 litros/dia. Assim, serão ingeridos, nas primeiras 4 a 6 horas, 1,4 litros, e os demais 2,8 litros distribuídos nos outros períodos.

» **CRIANÇAS** (<13 anos de idade)

- Orientar o paciente e o cuidador para hidratação por via oral.
- Oferecer 1/3 na forma de SRO, e os 2/3 restantes por meio da oferta de água, sucos e chás.
- Considerar o volume de líquidos a ser ingerido, conforme recomendação a seguir (baseado na regra de Holliday-Segar, acrescido de reposição de possíveis perdas de 3%):
  - **até 10 kg: 130 mL/kg/dia;**
  - **acima de 10 kg a 20 kg: 100 mL/kg/dia;**
  - **acima de 20 kg: 80 mL/kg/dia.**

- Nas primeiras 4 a 6 horas do atendimento, considerar a oferta de 1/3 do volume.
- Especificar, em receita médica ou no cartão de acompanhamento da dengue, o volume a ser ingerido.
- A alimentação não deve ser interrompida durante a hidratação e sim administrada de acordo com a aceitação do paciente. A amamentação dever ser mantida e estimulada.

Manter a hidratação durante todo o período febril e por até 24 a 48 horas, após a defervescência da febre.

Fonte: *Protocolo para Atendimento aos Pacientes com Suspeita de Dengue* (2013), adaptado.

6.2 GRUPO B

6.2.1 Caracterização

a. Caso suspeito de dengue.

b. Ausência de sinais de alarme.

c. Com sangramento espontâneo de pele ou induzido.

6.2.2 Conduta

a. Solicitar exames complementares.

b. Hemograma completo é obrigatório para todos os pacientes.

c. Nos pacientes com comorbidades de difícil controle ou descompensada – relatada ou percebida ao exame clínico –, realizar exames específicos, de acordo com situação clínica.

d. Colher amostras no momento do atendimento.

e. Liberar o resultado em até duas horas ou, no máximo, em quatro horas.

f. Avaliar a hemoconcentração.

g. Outros exames deverão ser solicitados, de acordo com a condição clínica associada ou a critério médico.

h. O paciente deve permanecer em acompanhamento e observação, até o resultado dos exames solicitados.

i. Prescrever hidratação oral conforme recomendado para o Grupo A, até o resultado dos exames.

j. Prescrever paracetamol ou dipirona (Apêndice H).

k. Seguir conduta segundo reavaliação clínica e resultados laboratoriais:

l. Hemoconcentração ou surgimento de sinais de alarme: conduzir o paciente como Grupo C.

m. Hematócrito normal: i) o tratamento é ambulatorial com reavaliação diária; ii) agendar o retorno para reclassificação do paciente, com reavaliação clínica e laboratorial diárias, até 48 horas após a queda da febre ou imediata se na presença de sinais de alarme; iii) orientar o paciente a não se automedicar, permanecer em repouso e procurar o imediatamente o serviço de urgência em caso de sangramento ou sinais de alarme.

n. Preencher o cartão de acompanhamento da dengue e liberar o paciente para o domicílio com orientações.

o. Orientar em relação às medidas de eliminação de criadouros do *Aedes aegypti*, conforme cenário entomológico local.

p. Reforçar acerca do uso de repelentes em pacientes sintomáticos suspeitos de dengue, pois na viremia podem ser fonte de vírus para o mosquito e contribuir com a transmissão.

q. Esclarecer ao paciente que exames específicos para a confirmação não são necessários para a conduta terapêutica. As solicitações devem ser orientadas conforme situação epidemiológica.

r. Notificar o caso de dengue, se porventura for a primeira unidade de saúde em que o paciente for assistido.

6.3 GRUPO C

6.3.1 Caracterização

a. Caso suspeito de dengue.

b. Presença de algum sinal de alarme: dor abdominal intensa (referida ou à palpação) e contínua; vômitos persistentes; acúmulo de líquidos (ascite, derrame pleural, derrame pericárdico); hipotensão postural e/ou lipotímia; hepatomegalia >2 cm abaixo do rebordo costal; sangramento de mucosa; letargia e/ou irritabilidade; aumento progressivo do hematócrito.

6.3.2 Conduta

a. Iniciar a reposição volêmica imediata, em qualquer ponto de atenção, independentemente do nível de complexidade, inclusive durante eventual transferência para uma unidade de referência (mesmo na ausência de exames complementares), conforme descrito a seguir:

- » **reposição volêmica:** 10 mL/kg de soro fisiológico a 0,9% na primeira hora;
- » pacientes devem permanecer em acompanhamento em leito de internação até estabilização (mínimo 48 horas).

b. Realizar exames complementares obrigatórios:

- » hemograma completo;
- » dosagem de albumina sérica e transaminases.

c. Os exames de imagem recomendados são radiografia de tórax (PA, perfil e incidência de Hjelm-Laurell) e ultrassonografia de abdômen. O exame ultrassonográfico é mais sensível para diagnosticar derrames cavitários.

d. Outros exames poderão ser realizados conforme necessidade, como glicemia, ureia, creatinina, eletrólitos, gasometria, tempo de atividade de protrombina (Tpae) e ecocardiograma.

e. Proceder à reavaliação clínica após a primeira hora, considerando os sinais vitais, PA, e avaliar diurese (desejável 1 mL/kg/h).

f. Manter a hidratação de 10 mL/kg/hora na segunda hora até a avaliação do hematócrito, que deverá ocorrer em duas horas após a etapa de reposição volêmica. O total máximo de cada fase de expansão é de 20 mL/kg em duas horas, para garantir administração gradativa e monitorada.

g. Se não houver melhora do hematócrito ou dos sinais hemodinâmicos, repetir a fase de expansão até três vezes. Seguir a orientação de reavaliação clínica (sinais vitais, PA e avaliar diurese) após uma hora, e de hematócrito a cada duas horas, após a conclusão de cada etapa.

h. Se houver melhora clínica e laboratorial após a(s) fase(s) de expansão, iniciar a fase de manutenção:

- » **primeira fase:** 25 mL/kg em 6 horas – se houver melhora, iniciar segunda fase;
- » **segunda fase:** 25 mL/kg em 8 horas com soro fisiológico.

i. Pacientes estadiados nesse grupo precisam de avaliação contínua; se necessário, pela equipe de enfermagem. Havendo sinal de agravamento ou choque, a reavaliação médica deve ser imediata.

ATENÇÃO

Se não houver melhora clínica e laboratorial, conduzir como Grupo D.

ALERTA SOBRE HIDRATAÇÃO EM IDOSOS

Apesar do risco maior de complicações e choque, pacientes desse grupo correm um risco maior de sobrecarga de fluidos, em parte pela presença de comorbidades, pelo maior risco de lesão renal e redução da função miocárdica. A hidratação deve ser minuciosmanete acompanhada, na busca de sinais de edema pulmonar (crepitação à ausculta).

j. Exames para confirmação de dengue são obrigatórios, mas não são essenciais para conduta terapêutica. Na coleta de sangue, atentar para o perído de adequado, observando ainda a necessidade de volume de amostra e acondicionamento adequados.

- » **volume da amostra biológica:** recomendam-se 5 mL (criança) e 10 mL (adulto) de sangue total sem anticoagulante;
- » **período de coleta:** até o quinto dia de início de sintomas, realizar coleta para a detecção viral por e RT-PCR antígeno NS1 ou isolamento viral. A partir do sexto dia de início de sintomas, o soro obtido a partir do sangue total possibilitará a realização da sorologia;

» **acondicionamento:** até o quinto dia de início de sintomas, a menos 70°C; e a partir do sexto dia de início de sintomas, a menos 20°C.

k. Prescrever paracetamol e/ou dipirona (Apêndice H).

l. Após preencher os critérios de alta (item 6.10), o retorno do paciente para reavaliação clínica e laboratorial segue as orientações, segundo o preconizado para o Grupo B.

m. Preencher o cartão de acompanhamento da dengue.

n. Reforçar acerca do uso de repelentes em pacientes sintomáticos suspeitos de dengue, pois na viremia podem ser fonte de infecção do vírus para o mosquito e contribuir com a transmissão.

o. Orientar em relação à eliminação de criadouros do *Aedes aegypti* e à importância do retorno para reavaliação clínica.

p. Notificar o caso de dengue, na hipótese de ser a primeira unidade de saúde em que o paciente tenha sido assistido.

Os pacientes do Grupo C devem permanecer em leito de internação até estabilização e atender os critérios de alta, por um período mínimo de 48 horas.

6.4 GRUPO D

6.4.1 Caracterização

a. Caso suspeito de dengue.

b. Presença de sinais de choque, sangramento grave ou disfunção grave de órgãos.

SINAIS DE CHOQUE

- Taquicardia.
- Extremidades distais frias.
- Pulso fraco filiforme.
- Enchimento capilar lento (>2 segundos).
- Pressão arterial convergente (<20 mmHg).
- Taquipneia.
- Oligúria (<1,5 mL/kg/h).
- Hipotensão arterial (fase tardia do choque).
- Cianose (fase tardia do choque).

6.4.2 Conduta

a. Reposição volêmica: iniciar imediatamente a fase de expansão rápida parenteral com soro fisiológico a 0,9% (20 mL/kg em até 20 minutos) em qualquer nível de complexidade, inclusive durante eventual transferência para uma unidade de referência, mesmo na ausência de exames complementares. Caso necessário, repetir a reposição por até três vezes, conforme avaliação clínica.

ALERTA SOBRE HIDRATAÇÃO EM IDOSOS

Apesar do risco maior de complicações e choque, pacientes desse grupo correm maior risco de sobrecarga de fluidos, em parte pela presença de comorbidades, pelo maior risco de lesão renal e redução da função miocárdica. A hidratação deve ser minuciosamente acompanhada, na busca de sinais de edema pulmonar (crepitação à ausculta).

b. Reavaliação clínica a cada 15 a 30 minutos e de hematócrito a cada 2 horas. Esses pacientes necessitam de monitoramento contínuo.

c. Repetir fase de expansão até três vezes. Se houver melhora clínica e laboratorial após a fase de expansão, retornar para a fase de expansão do Grupo C e seguir a conduta recomendada.

Esses pacientes devem permanecer em acompanhamento em leito de UTI até estabilização (mínimo de 48 horas) e, após estabilização, devem permanecer em leito de internação.

d. Realizar exames complementares obrigatórios:

- » hemograma completo;
- » dosagem de albumina sérica e transaminases.

e. Os exames de imagem recomendados são radiografia de tórax (PA, perfil e incidência de Hjelm-Laurell) e ultrassonografia de abdômen. O exame ultrassonográfico é mais sensível para diagnosticar derrames cavitários.

f. Outros exames poderão ser realizados conforme necessidade: glicemia, ureia, creatinina, eletrólitos, gasometria, tempo de protrombina e atividade enzimática (Tpae) e ecocardiograma.

g. Exames para confirmação de dengue são obrigatórios, mas não são essenciais para conduta terapêutica. Na coleta de sangue, atentar para o perído de adequado, observando ainda a necessidade de volume de amostra e acondicionamento adequados.

- » **volume da amostra biológica:** recomendam-se 5 mL (criança) e 10 mL (adulto) de sangue total sem anti-coagulante;
- » **período de coleta:** até o quinto dia de início de sintomas, realizar coleta para a detecção viral por e RT-PCR antígeno NS1 ou isolamento viral. A partir do sexto dia de início de sintomas, o soro obtido a partir do sangue total possibilitará a realização da sorologia;

- **acondicionamento:** até o quinto dia de início de sintomas, a menos 70°C; a partir do sexto dia de início de sintomas, a menos 20°C.

h. Acompanhamento preferencial em leito de terapia intensiva. Caso este não esteja acessível, instituir imediatamente as medidas de manejo e monitoramento.

i. No caso de resposta inadequada, caracterizada pela persistência do choque, deve-se avaliar:

- se o hematócrito estiver em ascensão, após a reposição volêmica adequada, utilizar expansores plasmáticos (albumina 0,5 g/kg a 1 g/kg); preparar solução de albumina a 5% (para cada 100 mL dessa solução, usar 25 mL de albumina a 20% e 75 mL de soro fisiológico a 0,9%). Na falta dela, utilizar coloides sintéticos (10 mL/kg/hora);
- se o hematócrito estiver em queda e houver persistência do choque, investigar hemorragias e avaliar a coagulação;
- na presença de hemorragia: transfundir concentrado de hemácias (10 a 15 mL/kg/dia);
- na presença de coagulopatia: avaliar a necessidade de uso de plasma fresco (10 mL/kg), vitamina K endovenosa e crioprecipitado (1 U para cada 5 kg a 10 kg);
- considerar a transfusão de plaquetas nas seguintes condições:
  - sangramento persistente não controlado, após correção dos fatores de coagulação e do choque;
  - trombocitopenia e INR >1,5 vez o valor normal.

j. Se o hematócrito estiver em queda com resolução do choque, ausência de sangramentos, mas com o surgimento de outros sinais de gravidade, observar:

- » sinais de desconforto respiratório, sinais de insuficiência cardíaca congestiva e investigar hiper-hidratação;
- » deve-se tratar com redução da infusão de líquido, uso de diuréticos e drogas inotrópicas, quando necessário.

k. A infusão de líquidos deve ser interrompida ou reduzida à velocidade mínima necessária, se:

- » houver término do extravasamento plasmático;
- » normalização da pressão arterial, do pulso e da perfusão periférica;
- » diminuição do hematócrito na ausência de sangramento;
- » diurese normalizada;
- » resolução dos sintomas abdominais.

l. Após preencher os critérios de alta, o retorno para reavaliação clínica e laboratorial segue orientação conforme grupo B.

m. Preencher cartão de acompanhamento de dengue.

n. Orientar o retorno após a alta.

o. Notificar o caso, se porventura for a primeira unidade de saúde em que o paciente for assistido.

6.5 CONSIDERAÇÕES IMPORTANTES PARA OS GRUPOS C E D

- Oferecer O2 em todas as situações de choque (cateter, da máscara, CPAP nasal, ventilação não invasiva, ventilação mecânica), definindo a escolha em função da tolerância e da gravidade.
- Podem apresentar edema subcutâneo generalizado e derrames cavitários pela perda capilar, que não significam em princípio ser hiper-hidratação, mas que podem aumentar após hidratação satisfatória. O acompanhamento da reposição volêmica é feito pelo hematócrito, por diurese e sinais vitais.

- Evitar procedimentos invasivos desnecessários, como toracocentese, paracentese, pericardiocentese. No tratamento do choque compensado, é aceitável cateter periférico de grande calibre. Nas formas iniciais de reanimação, o acesso venoso deve ser obtido o mais rapidamente possível.
- A via intraóssea em crianças pode ser escolhida caso o acesso vascular não seja rapidamente obtido, para administração de líquidos e medicamentos durante ressuscitação cardiorrespiratória (RCP) ou tratamento do choque descompensado.
- No contexto de parada cardíaca ou respiratória, quando não se estabelece a via aérea por intubação orotraqueal, por excessivo sangramento de vias aéreas, o uso de máscara laríngea pode ser uma alternativa.
- Monitorização hemodinâmica não invasiva como a oximetria de pulso é desejável. No entanto, em pacientes graves, descompensados e de difícil manuseio, os benefícios de monitorização invasiva como pressão arterial média (PAM), pressão venosa central (PVC), saturação venosa central de oxigêncio (Svc02) podem superar os riscos.
- O choque com disfunção miocárdica pode necessitar da administração de medicamentos inotrópicos; tanto na fase de extravasamento como na fase de reabsorção plasmática, lembrar que na primeira fase existe necessidade de reposição hídrica, enquanto na segunda fase há restrição hídrica. As seguintes drogas inotrópicas podem ser administradas: dopamina (5 a 10 microgramas/kg/min), dobutamina (5 a 20 microgramas/kg/min) e milrinona (0,5 a 0,8 microgramas/kg/min).

6.6 CORREÇÃO ESPECÍFICA DE OUTROS DISTÚRBIOS ELETROLÍTICOS E METABÓLICOS

Os distúrbios mais frequentes a serem corrigidos tanto em crianças quanto em adultos são:

Hiponatremia: corrigir após tratar a desidratação ou o choque, quando sódio (Na) <120 mEq/L ou na presença de sintomas neurológicos. Usar a fórmula de correção de hiponatremia grave:

- (130 – Na atual) x peso x 0,6 = mEq de NaCl a 3% a repor em mL (1 mL de NaCl a 3% possui 0,51 mEq de Na);
- **solução prática:** 100 mL de NaCl a 3% são utilizados 85 mL de água destilada + 15 mL de NaCl a 20%;
- a velocidade de correção varia de 0,5 a 2 mEq/kg/dia ou 1 a 2 mL/kg/h. Após correção, dosar sódio sérico.

Hipocalemia: corrigir via endovenosa em casos graves e com potássio sérico <2,5 mEq/L. Usar a fórmula de correção: 0,2 a 0,4 mEq/kg/h na concentração máxima de 4 mEq/100 mL de solução.

Acidose metabólica: deve-se corrigir primeiramente o estado de desidratação ou choque. Só administrar bicarbonato (NaHCO3) em valores <10 e ou ph <7,20. Usar a fórmula: Bic Desejado (15 a 22) – Bic Encontrado x 0,4 x P.

Em pacientes adultos com choque, que não respondem a duas etapas de expansão e atendidos em unidades que não dispõem de gasometria, a acidose metabólica poderá ser minimizada com a infusão de 40 mL de NaHCO3 8,4%, durante a terceira tentativa de expansão.

6.7 DISTÚRBIOS DE COAGULAÇÃO (HEMORRAGIAS E USO DE HEMODERIVADOS)

As manifestações hemorrágicas na dengue são causadas por alterações vasculares, plaquetopenia e coagulopatia de consumo. Devem ser investigados clínica e laboratorialmente tempo de atividade de protrombina (TAP), tempo de tromboplastina parcial (TTPa), plaquetometria, produtos de degradação da fibrina (PDF), fibrinogênio e exame de dímeros-D.

O estado prolongado de hipovolemia está associado com frequência aos sangramentos importantes. A reposição volêmica precoce e adequada é um fator determinante para a prevenção de fenômenos hemorrágicos, principalmente ligados a coagulopatia de consumo.

6.8 ÓBITO POR DENGUE

É considerado óbito por dengue todo paciente que cumpra os critérios da definição de caso suspeito ou confirmado que morreu como consequência da dengue. Quanto a pacientes com dengue e comorbidades que evoluírem para óbito durante o curso da doença, a causa básica do óbito dever ser considerada a dengue.

Choque refratário grave, coagulação intravascular disseminada (CIVD), síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), insuficiência hepática, insuficiência cardíaca, encefalite, meningite, síndrome da disfunção múltipla de órgãos (SDMO) podem levar ao óbito por dengue.

Atenção especial deve ser dada à síndrome hemofagocítica (SHF), uma complicação de falência multiorgânica, causada por reação hiperimune e progressiva citopenia. O tratamento recomendado inclui imunomodulação (corticoide, imunoglobulina, imunoquimioterapia) e plasmaférese, que são medidas salvadoras.

No entanto, os óbitos por dengue são em sua maioria evitáveis, com a adoção de medidas de baixa densidade tecnológica.

6.9 INDICAÇÕES PARA INTERNAÇÃO HOSPITALAR

a. Presença de sinais de alarme ou de choque, sangramento grave ou comprometimento grave de órgão (Grupos C e D).

b. Recusa à ingestão de alimentos e líquidos.

c. Comprometimento respiratório: dor torácica, dificuldade respiratória, diminuição do murmúrio vesicular ou outros sinais de gravidade.

d. Impossibilidade de seguimento ou retorno à unidade de saúde por condições clínicas ou sociais.

e. Comorbidades descompensadas ou de difícil controle, como diabetes mellitus, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, uso de dicumarínicos, crise asmática e anemia falciforme.

f. Outras situações a critério clínico.

6.10 CRITÉRIOS DE ALTA HOSPITALAR

Os pacientes precisam atender a todos os cinco critérios a seguir:

a. Estabilização hemodinâmica durante 48 horas.

b. Ausência de febre por 24 horas.

c. Melhora visível do quadro clínico.

d. Hematócrito normal e estável por 24 horas.

e. Plaquetas em elevação.

7 Tratamento da hipertensão arterial durante a infecção por dengue

A hipertensão arterial é uma doença com uma prevalência importante no Brasil. Como consequência, pode-se inferir que, em pacientes com dengue que possuem essa condição, um número significativo estará em tratamento com medicamentos anti-hipertensivos.

A medicação deve ser adequada nos casos de pacientes com dengue sem sinais de choque, especialmente durante o período crítico de hemoconcentração e extravasamento vascular.

As principais classes de drogas empregadas nos pacientes hipertensos estão descritas na Tabela 3:

Tabela 3 Principais drogas empregadas para hipertensão

Classe de drogas	Exemplos
Betabloqueadores	Propranolol, atenolol, metoprolol, bisoprolol
Ação central	Clonidina, alfametildopa
Vasodilatadores	Hidralazina
Diuréticas	Hidroclorotiazina, furosemida, espironolactona
Inibidoras de enzima conversora de angiotensina	Captopril, lisinopil, fusinopril

Fonte: elaboração própria.

Pacientes hipertensos podem desenvolver sinais de choque, com níveis pressóricos mais elevados. Nesses casos, atentar para outros sinais de gravidade, a exemplo da redução da perfusão periférica e oligúria. A redução de 40% em relação aos níveis pressóricos anteriores pode significar hipotensão arterial. Nessas situações, o uso de hipotensores deve prontamente ser suspenso em pacientes classificados como "dengue grave com importante extravasamento plasmático".

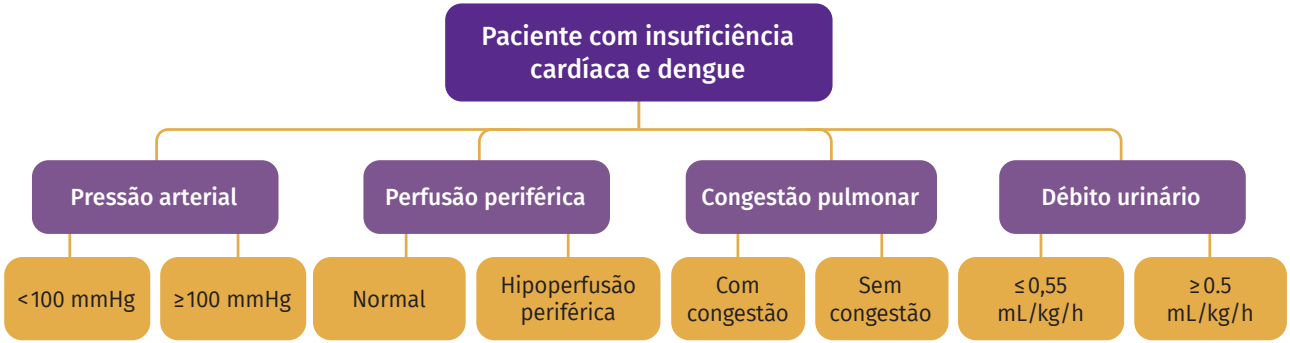
Os pacientes com dengue sem sinais de alarme e níveis pressóricos normais devem manter as medicações habituais, com atenção especial aos betabloqueadores e à clonidina, cuja retirada deve ser ponderada pelo risco de hipertensão rebote.

Na condição de desidratação e hipovolemia, necessitando de ressuscitação venosa, principalmente indivíduos com sinais de alarme, devem-se suspender em princípio os diuréticos e vasodilatadores, durante o período em que o paciente estiver internado em observação. Deve-se ponderar sobre o risco de suspensão dos betabloqueadores e a clonidina, pelo risco de hipertensão rebote.

8 Hidratação venosa em pacientes adultos cardiopatas com dengue

No caso específico da insuficiência cardíaca congestiva, no transcorrer da hidratação, devem ser acompanhados os seguintes parâmetros fisiológicos: pressão arterial, débito urinário, perfusão periférica e presença de congestão pulmonar. O resumo desses parâmetros encontra-se na Figura 3.

Figura 3 Pacientes com dengue e insuficiência cardíaca



Fonte: elaboração própria.

- **Pressão arterial:** se possível avaliada a cada uma a quatro horas, conforme a gravidade do paciente. Para fins práticos, consideramos hipotensão arterial a pressão arterial sistólica (PAS) <100 mmHg, medida no esfigmomanômetro.
- **Perfusão periférica:** a redução é caracterizada por pulso rápido e fino, extremidades frias, sudorese fria, redução do enchimento capilar >2 segundos e, em casos mais graves, alteração do nível de consciência.
- **Congestão pulmonar:** presença de dispneia, ortopneia e uso de musculatura respiratória acessória, juntamente com estertores pulmonares crepitantes ao exame físico. Na radiografia de tórax, são visualizados infiltrado pulmonar (intersticial ou alveolar) e linhas de Kerley.
- **Débito urinário:** pode ser mensurado a cada quatro a seis horas e o valor total indexado por hora e pelo peso ideal. Pacientes considerados críticos pela dengue (hematócrito em queda, choque) ou pelo grave comprometimento da doença de base (insuficiência respiratória, edema agudo de pulmão) devem ter catéter vesical de demora e aferição horária da diurese.

Quadro 4 **Resumo do protocolo de hidratação e ressuscitação volêmica**

	Hipotenso	Normotenso
Oligúria	Amina vasoativa / volume*	Ressuscitação volêmica
Débito urinário normal	Ressuscitação volêmica	Manutenção
Hipoperfusão periférica	Amina vasoativa / volume	Ressuscitação volêmica
Perfusão periférica normal	Ressuscitação volêmica	Manutenção
Congestão pulmonar	Amina vasoativa	Diurético

Fonte: elaboração própria.

*Na dependência da presença ou não de congestão pulmonar.

Em relação à hidratação e à ressuscitação volêmica, o protocolo encontra-se resumido no Quadro 4.

A hidratação é a administração rápida de volume – cristaloide ou coloide – em período que varia de 30 a 60 minutos. Por outro lado, a ressuscitação volêmica é a administração de volume predeterminado, em período de 12 a 24 horas, aqui definindo como manutenção.

A ressuscitação volêmica em pacientes cardiopatas deve ser individualizada, conforme a classe funcional do Quadro 5.

Quadro 5 Estágios da insuficiência cardíaca

ESTÁGIOS DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DA NEW YORK HEART ASSOCIATION (NYHA)
1. CLASSE I – assintomático: sem limitações para atividade física. Atividades usuais não causam fadiga inapropriada, palpitação ou dispneia.
2. CLASSE II – leve: limitação discreta das atividades. Confortável em repouso, mas atividades físicas usuais resultam em fadiga, palpitações ou dispneia.
3. CLASSE III – moderada: limitação marcante da atividade física. Confortável em repouso, mas atividades mais leves que as usuais geram fadiga, palpitações e dispneia.
4. CLASSE IV – grave: incapaz de fazer quaisquer atividades físicas sem desconforto. Sintomas de insuficiência cardíaca no repouso. Quando é iniciada qualquer atividade física, agrava o desconforto.

Fonte: NYHA, 2018.

Os pacientes classe funcional I devem ser hidratados, conforme descrito neste manual. Aqueles classe funcional IV serão internados em unidades de terapia intensiva e manuseados como pacientes críticos.

Nos pacientes classe funcional II, será administrado soro fisiológico a 0,9% ou Ringer simples, na dose de 15 mL/kg de peso, idealmente em 30 minutos, repetindo-se essa etapa até três vezes, sob rigorosa observação clínica.

Em pacientes classe funcional III, será administrado soro fisiológico a 0,9% ou Ringer simples, na dose de 10 mL/kg de peso, idealmente em 30 minutos, repetindo-se essa etapa até três vezes, sob rigorosa observação clínica. Pacientes oligúricos sem congestão pulmonar e pacientes com hipoperfusão periférica representam a principal indicação de expansão volêmica.

Na condição de hipotensão e congestão pulmonar e na presença de hipoperfusão periférica – especialmente com pressão sistólica <100 mmHg –, assim como em pacientes oligúricos hipotensos e congestos, utilizam-se aminas vasoativas de acordo com o Quadro 6.

Quadro 6 Aminas vasoativas segundo dose e efeito

Amina	Dose	Efeito
Dopamina	10 a 20 mcg/kg/min	Vasoconstrição generalizada
Dobutamina	2,5 a 20 mcg/kg/min	Inotrópico e cronotrópico positivo e vasodilatador
Adrenalina	0,01 a 0,3 mcg/kg/min	Inotrópico e cronotrópico positivo
Noradrenalina	0,01 a 0,5 mcg/kg/min	Potente vasoconstritor e leve inotrópico positivo

Fonte: elaboração própria.

Pacientes hipotensos, congestos com prévia disfunção cardíaca ventricular esquerda, em que se queira utilizar dobutamina, no geral também se beneficiarão de dopamina ou noradrenalina.

As doses das aminas do Quadro 5 são individualizadas e têm por objetivo normalizar a diurese e a pressão arterial sistólica >100 mmHg.

Os pacientes com perfusão periférica reduzida e hipotensão arterial devem receber ressuscitação volêmica, juntamente com dopamina ou noradrenalina, com o intuito de evitar congestão e hiper-hidratação.

A hidratação de manutenção consiste na restauração progressiva da volemia, sendo iniciada após a melhora do débito urinário e da pressão arterial. A dose situa-se entre 15 mL/kg e 25 mL/kg de soro fisiológico a 0,9% ou Ringer simples, a cada 12 horas, atentando-se para sinais de congestão pulmonar.

9 Gestação e dengue

O comportamento fisiopatológico da dengue na gravidez é o mesmo para gestantes e não gestantes. Com relação ao binômio materno-fetal, na transmissão vertical há o risco de abortamento no primeiro trimestre e de trabalho de parto prematuro, quando a infecção for adquirida no último trimestre. Há também incidência maior de baixo peso ao nascer em bebês de mulheres que tiveram dengue durante a gravidez.

Quanto mais próximo ao parto a mãe for infectada, maior será a chance de o recém-nato apresentar quadro de infecção por dengue. Gestantes com infecção sintomática têm risco aumentado para ocorrência de morte fetal e nascimento de prematuro.

Com relação à mãe, podem ocorrer hemorragias tanto no abortamento quanto no parto ou no pós-parto.

O sangramento pode ocorrer tanto no parto normal quanto no parto cesáreo, sendo que neste último as complicações são mais graves e a indicação da cesariana deve ser bastante criteriosa.

A letalidade por dengue entre as gestantes é superior à da população de mulheres em idade fértil não gestantes, com maior risco no terceiro trimestre gestacional.

A gestação traz ao organismo materno algumas modificações fisiológicas que o adaptam ao ciclo gestacional, como:

- Aumento do volume sanguíneo total em aproximadamente 40%, assim como aumento da frequência cardíaca (FC) e do débito cardíaco (DC).
- Queda do hematócrito por hemodiluição, apesar do aumento do volume eritrocitário.
- Declínio da resistência vascular periférica e da pressão sanguínea.
- Hipoproteinemia por albuminemia.
- Leucocitose sem interferência na resposta a infecções.
- Aumento dos fatores de coagulação.

Quando ocorre o extravasamento plasmático, as manifestações como taquicardia, hipotensão postural e hemoconcentração serão percebidas numa fase mais tardia, uma vez que podem ser confundidas com as alterações fisiológicas da gravidez.

A gestante que apresentar qualquer sinal de alarme ou de choque e que tiver indicação de reposição volêmica deverá receber volume igual àquele prescrito aos demais pacientes, de acordo com o estadiamento clínico. Durante a reposição volêmica, deve-se ter cuidado para evitar a hiper-hidratação.

A realização de exames complementares deve seguir a mesma orientação para os demais pacientes.

Radiografias podem ser realizadas a critério clínico e não são contraindicadas na gestação. A ultrassonografia abdominal pode auxiliar na avaliação de líquido livre na cavidade.

Importante lembrar que o aumento do volume uterino, a partir da 20ª semana de gestação, leva à compressão da veia cava. Toda gestante, quando deitada, deve ficar em decúbito lateral preferencialmente esquerdo.

O diagnóstico diferencial de dengue na gestação, principalmente nos casos de dengue grave, deve incluir pré-eclâmpsia, síndrome de HELLP e sepse, que não só podem mimetizar seu quadro clínico, como também estarem presentes de forma concomitante.

Na eventualidade de parada cardiorrespiratória com mais de 20 semanas de idade gestacional, a reanimação cardiopulmonar (RCP) deve ser realizada com o deslocamento do útero para a esquerda, para descompressão da veia cava inferior.

Considerar a realização de cesárea depois de 4 a 5 minutos de RCP, se não houver reversão da parada, com a finalidade principal de aliviar os efeitos da compressão do útero sobre a veia cava.

De acordo com a viabilidade do feto, poderá haver também a possibilidade de sua sobrevida. O melhor tratamento para o feto é o adequado tratamento materno.

10 Classificação dos casos de dengue

A dengue é uma doença de notificação compulsória, sendo obrigatória sua comunicação pelos profissionais de saúde às vigilâncias locais, seja de um caso suspeito ou confirmado. Essa informação, quando recebida de forma oportuna, permite a adoção de medidas de prevenção e controle.

10.1 CASO SUSPEITO DE DENGUE

Pessoa que viva em área onde se registram casos de dengue, ou que tenha viajado nos últimos 14 dias para área com ocorrência de transmissão de dengue (ou presença de *Aedes aegypti*).

Deve apresentar febre, usualmente entre dois e sete dias, e duas ou mais das seguintes manifestações: náuseas, vômitos, exantema, mialgias, artralgias, cefaleia, dor retro-orbital, petéquias, prova do laço positiva e leucopenia.

Também pode ser considerado caso suspeito toda criança proveniente de (ou residente em) área com transmissão de dengue, com quadro febril agudo, entre dois e sete dias, e sem foco de infecção aparente.

10.2 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; vômitos

persistentes; acúmulo de líquidos (ascite, derrame pleural, derrame pericárdico); hipotensão postural e/ou lipotimia; hepatomegalia >2 cm abaixo do rebordo costal; sangramento de mucosa; letargia e/ou irritabilidade; aumento progressivo do hematócrito.

10.3 CASO SUSPEITO DE DENGUE GRAVE

É todo caso de dengue que apresenta uma ou mais das seguintes condições:

a. **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.

b. **Sangramento grave** segundo a avaliação do médico (exemplos: hematêmese, melena, metrorragia volumosa e sangramento do SNC).

c. **Comprometimento grave de órgãos,** a exemplo de dano hepático importante (AST/ALT >1.000), do sistema nervoso central (alteração de consciência), do coração (miocardite) e de outros órgãos.

10.4 CASO CONFIRMADO DE DENGUE

Os casos suspeitos de dengue podem ser confirmados por critério laboratorial ou por vínculo clínico-epidemiológico. Portanto, dados como o histórico do paciente e as manifestações clínicas por ele apresentadas, sendo complementados por demais informações de prontuário médico, poderão subsidiar a vigilância epidemiológica na investigação e o posterior encerramento dos casos no sistema oficial de informação.

O critério de confirmação laboratorial pode ser utilizado a partir dos seguintes testes laboratoriais e seus respectivos resultados:

a. Detecção da proteína NS1 reagente.

b. Isolamento viral positivo.

c. RT-PCR detectável (até o quinto dia de início de sintomas da doença).

d. Detecção de anticorpos IgM ELISA (a partir do sexto dia de início de sintomas da doença).

e. Aumento ≥4 vezes nos títulos de anticorpos no PRNT ou teste IH, utilizando amostras pareadas (fase aguda e convalescente com ao menos 14 dias de intervalo).

Os vírus dengue (DENV) e Zika (ZIKV) são flavivírus, o que favorece a reação cruzada nos testes sorológicos, gerando um resultado laboratorial inconclusivo.

Na impossibilidade de realização de confirmação laboratorial específica ou para casos com resultados laboratoriais inconclusivos, deve-se considerar a confirmação por vínculo epidemiológico com um caso confirmado laboratorialmente, após avaliação da distribuição espacial dos casos confirmados.

11 Uso de antiagregantes plaquetários e antitrombóticos em pacientes adultos com dengue

11.1 ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS

A administração de antiagregantes plaquetários em pacientes com dengue, sobretudo ácido acetilsalicílico (AAS) e a dupla antiagregação plaquetária (DAPT), permanece controversa. Porém há situações em que o risco de complicações trombóticas é maior que o risco de sangramento, mesmo em pacientes com a doença e trombocitopenia, sendo preciso, portanto, determinar aqueles em que a manutenção dessas drogas se faz necessária.

11.1.1 Pacientes tratados com dupla antiagregação plaquetária – DAPT: AAS e clopidogrel

Pacientes submetidos à angioplastia coronariana recente com implante de *stents* farmacológicos em período de seis meses ou de *stents* convencionais de até um mês e em uso de DAPT devem – se possível – manter a utilização durante a infecção.

No caso de plaquetometria acima de $50x10^9$/L, não haverá necessidade de admissão, e a contagem de plaquetas será avaliada diariamente, conforme protocolo da dengue para o Grupo B.

Para plaquetas entre $30x10^9$/L e $50x10^9$/L, os pacientes deverão ser admitidos em leitos de observação, com controle diário da contagem de plaquetas.

Quando a contagem plaquetária for abaixo de $30x10^9$/L, pacientes terão suspensa a dupla antiagregação plaquetária e serão admitidos em leito de observação até elevação acima de $50x10^9$/L, momento em que terão seus antiagregantes prescritos como anteriormente.

Em casos de sangramentos, estará indicada transfusão de plaquetas, além das medidas específicas para interrupção da hemorragia.

11.1.2 Pacientes em uso de ácido acetilsalicílico – AAS

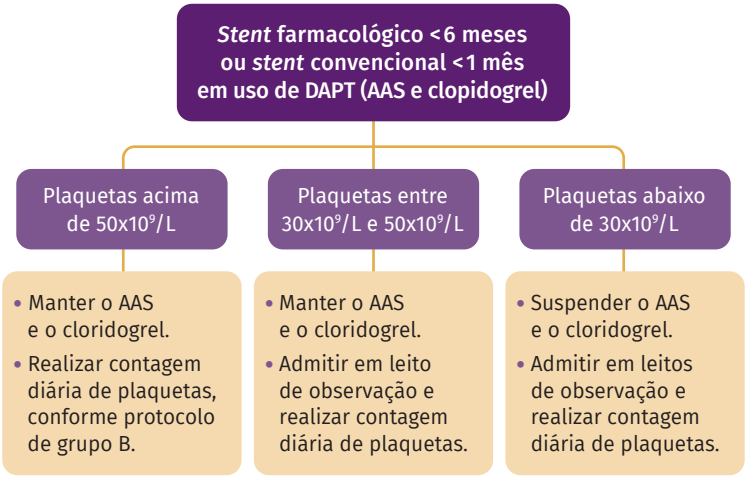
Os pacientes submetidos à angioplastia coronária com implante de *stents* farmacológicos há mais de seis meses ou de *stents* convencionais há mais de um mês, assim como aqueles em profilaxia secundária de doença arterial coronária ou cerebrovascular, deverão utilizar apenas AAS, desde que o número de plaquetas aferido seja superior a $30x10^9$/L.

Quando o valor da plaquetometria for entre $30x10^9$/L e $50x10^9$/L, os pacientes deverão ser monitorados em leitos de observação.

Caso o número de plaquetas seja inferior a $30x10^9$/L, deverá ser suspenso o uso de antiagregante plaquetário e os pacientes admitidos para observação, até que o número de plaquetas seja superior a $50x10^9$/L.

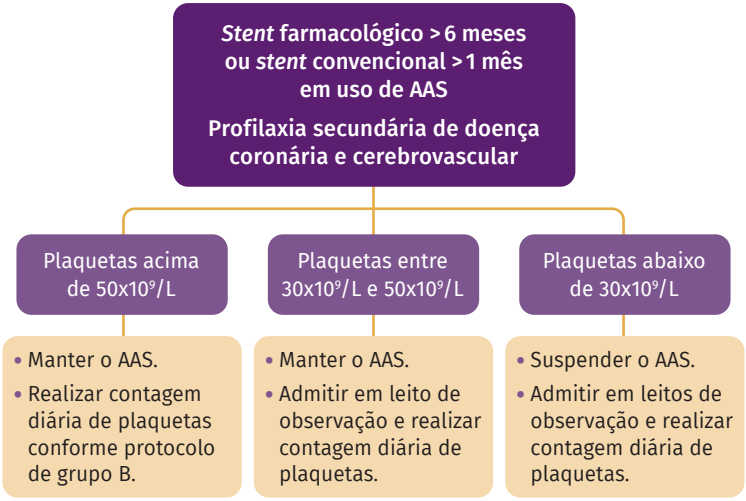
As Figuras 4 e 5 resumem as condutas descritas anteriormente.

Figura 4 Pacientes tratados com dupla antiagregação



Fonte: elaboração própria.

Figura 5 Pacientes tratados com o AAS



Fonte: elaboração própria.

11.2 ANTICOAGULANTES

11.2.1 Uso de varfarina sódica

A complicação principal no uso de anticoagulante oral, especialmente a varfarina sódica, é o sangramento em diversos graus.

São considerados como principais determinantes para complicações hemorrágicas a intensidade do efeito anticoagulante – medido com aferição intermitente do tempo de atividade de protrombina (TAP) –, características inerentes ao paciente e uso concomitante de medicações ou condições que interfiram com a hemostasia.

Pacientes com dengue e plaquetopenia quando em uso anticoagulante oral têm o risco aumentado de sangramento porque há alterações em etapas da coagulação sanguínea.

No entanto, em situações em que o risco trombótico é maior, o uso da varfarina sódica é imprescindível como a dos portadores de próteses cardíacas metálicas, nos casos de fibrilação atrial com alto risco de fenômenos tromboembólicos, na embolia pulmonar e nas síndromes trombofílicas.

Pacientes com plaquetometria acima de $50x10^9$/L devem realizar dosagem ambulatorial do TAP e do número de plaquetas.

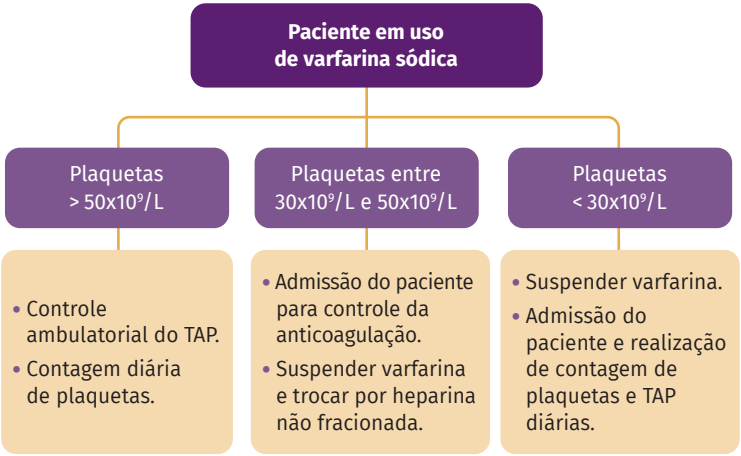
No caso de contagem de plaquetas situada entre $30x10^9$/L e $50x10^9$/L, indica-se a internação para substituição do anticoagulante oral para heparina venosa não fracionada, assim que o TAP atinja níveis subterapêuticos. Em geral, pode-se iniciar a heparina quando o TAP se situar com INR abaixo de 2,0.

Se a contagem de plaquetas for inferior a $30x10^9$/L, há necessidade de suspensão da varfarina e admissão para acompanhamento da coagulação, com medidas diárias de TAP e contagem de plaquetas.

Não se deve reverter a anticoagulação, exceto quando há sangramento.

A Figura 6 resume as condutas adotadas descritas anteriormente.

Figura 6 **Paciente em uso de varfarina sódica**



Fonte: elaboração própria.

11.2.2 Uso de inibidores de trombina ou de antifator Xa

Essas duas classes de medicamentos, diferentemente da varfarina, não permitem avaliar por meio de um teste a eficácia da anticoagulação, portanto acabam refletindo na conduta adotada em relação aos pacientes com dengue. Por isso, a possibilidade de suspensão desses medicamentos por alguns dias nesses pacientes deve ser analisada com cautela.

Pacientes com alto risco de eventos tromboembolíticos, a exemplo dos portadores de próteses valvulares metálicas e da síndrome do anticorpo antifosfolipídeo (SAF), não devem utilizar tais medicamentos.

Na situação em que a suspensão não for a opção, pacientes com dengue e plaquetometria ≥ 50x10⁹/L devem continuar com a terapia prescrita.

Nos casos em que a plaquetometria seja <50x10^9/L, a internação é indicada para substituição do anticoagulante para heparina não fracionada venosa após 24 horas da última dose ou quando decorrido o período de 2 vezes a meia-vida dos medicamentos, conforme descrito a seguir:

Tabela 4 **Anticoagulantes**

Medicamento	Meia-vida (horas)	Intervalo proposto (horas)
Dabigatrana	12 a 17	24
Rivaroxabana	5 a 9	24
Apixabana	8 a 15	24
Edoxabano	10 a 14	24

Fonte: elaboração própria.

11.2.3 Suspensão dos antiagregantes e anticoagulantes

Em caso de sangramento moderado ou grave, as medicações antiagregantes e anticoagulantes devem ser suspensas, como parte de suas abordagens.

No caso da dupla antiagregação plaquetária, indica-se transfusão de plaquetas na dose de 1 unidade para cada 10 kg de peso.

Nos pacientes em uso de varfarina e com sangramento grave, deve-se administrar plasma fresco congelado na dose de 15 mL/kg (até que o INR esteja inferior a 1,5) e vitamina K na dose de 10 mg via oral ou endovenosa.

Nos inibidores de trombina ou de antifator Xa e com sangramento grave, não há uma opção de terapia específica disponível e incorporada no Sistema Único de Saúde (SUS). Dessa forma, devem ser utilizadas medidas adequadas para cada causa específica.

Referências

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.

BRITO, C. A.; CORDEIRO, M. T. One year after the Zika virus outbreak in Brazil: from hypotheses to evidence. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 49, n. 5, p. 537-543, set./out. 2016. DOI 10.1590/0037-8682-0328-2016. Disponível em:http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822016000500537. Acesso em: 29 jan.2019.

NEW YORK HEART ASSOCIATION. NYHA Classification - The Stages of Heart Failure. *In*: THE JOINT COMISSION. **Specifications Manual for Joint Commission National Quality Measures (v2018A)**. [*S. l.*]: The Joint Comission, 2018. Disponível em: https://manual.jointcommission.org/releases/TJC2018A/DataElem0439.html. Acesso em: 26 jan. 2024.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Tool for diagnosis and care of patients with suspected arboviral disease**. Washington, D.C.: PAHO, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dengue**: guidelines for the diagnosis, treatment, prevention and control. 9. ed. Geneva, 2009.

Bibliografia

ALEXANDER, N. *et al.* Multicentre Prospective Study on Dengue classification in Four Sout-east Asian and Three Latin American Countries. **Tropical Medicine & International Health**, Malden, MA, v. 16, n. 8, p. 936- 948, 2011.

ALVARENGA, C. F. *et al.* Dengue during Pregnancy: a study of thirteen cases. **American Journal of Infectious Diseases**, New York, v. 5, n. 4, p. 298-303, 2009.

BARNIOL, J. *et al.* Usefulness and applicability of revised dengue case classification by disease: multi-centre study in 18 countries. **BMC Infectious Diseases**, London, v. 11, p. 106, 2011.

BASURKO, C. *et al.* Maternal and foetal consequences of dengue fever during pregnancy. **European Journal of obstetrics Gynecology and Reproductive Biology**, [*S. l.*], v. 147, p. 29-32, 2009.

BELO HORIZONTE. Secretaria Municipal de Saúde. **Protocolo para atendimento aos pacientes com suspeita de dengue – 2014**. Belo Horizonte: Secretaria Municipal de Saúde, 2013. Disponível em: https://ftp.medicina.ufmg.br/ped/arquivos/2014/dengue_14082014.pdf. Acesso: 26 jan. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde**. 3. ed. Brasília, DF: MS, 2019. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf. Acesso em: 26 jan. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Dengue**: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. 5. ed. Brasília, DF: MS, 2016. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue_manejo_adulto_crianca_5ed.pdf. Acesso em: 26 jan. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Relatório de investigação de óbitos por dengue**. Brasília, DF: MS, [2013?]. No prelo.

BRITO, C.; BRITO, R.; MAGALHAES, M. Dengue e febre hemorrágica da dengue. *In*: FILGUEIRA, N. A. *et al.* **Condutas em clínica médica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. v. 1. p. 613-623.

CARVALHO, W. B.; HIRSCHHEIMER, M. R.; MATSUMOTO, T. **Terapia intensiva pediátrica**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2006.

DIAZ-QUIJANO, F. A.; VILLAR-CENTENO, L. A.; MARTINEZ-VEGA, R. A. Predictors of spontaneous bleeding in patients with acute febrile syndrome from a dengue endemic area. **Journal of Clinical Virology**, [*S. l.*], v. 49, n. 1, p. 11-15, set. 2010.

EL-QUSHAYRI, A. E. *et al.* Does dengue and COVID-19 co-infection have worse outcomes? A systematic review of current evidence. **Rev. Med. Virol.**, [*S. l.*], v. 32, n. 5, 2022.

FERREIRA, R. A. X. *et al.* Predictive factors of dengue severity in hospitalized children and adolescents in Rio de Janeiro, Brazil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 51, n. 6, p. 753-760, 2018.

FIGUEIRÓ, A. C. *et al.* Óbito por dengue como evento sentinela para avaliação da qualidade assistência: estudo de caso em dois municípios da Região Nordeste, Brasil, 2008. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 12, p. 2373-2385, 2011.

GUBLER, D. J.; KUNO, G. (ed.) **Dengue and dengue hemorrhagic fever**. New York: CABI Publishing, 2001.

GUO, C. *et al.* Global Epidemiology of Dengue Outbreaks in 1990-2015: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Front. Cell. Infect. Microbiol**. [*S. l.*], v. 7, n. 317, 2017.

ISMAIL, N. A. M. *et al.* Dengue in pregnancy. **The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health**, [*S. l.*], v. 37, n. 4, 681- 683, jul. 2006.

KARIYAWASAN, S.; SENANAYAKE, H. Dengue infections during pregnancy: case series from a tertiary care hospital in Sri lanka. **The Journal of Infection in Developing Countries**, [*S. l.*], v. 4, n.11, p. 767- 775, 2010.

LEE, I. K.; LIU, J. W.; YANG, K. D. Clinical and laboratory characteristics, and risk factors for fatality in elderly patients with dengue hemorrhagic fever. **Tropical Medicine and Hygiene**, [*S. l.*], v. 79, n. 2, p. 149-153, 2008.

LEO, Y. S. *et al.* Confirmed adult dengue deaths in Singapore: 5-year multi-center retrospective study. **BMC Infectious Diseases**, London, v. 11, p. 123, 2011.

MARTINEZ-TORRES, M. E. **Dengue hemorrágico em crianças**: editorial. Havana: José Marti, 1990. 180p.

NASCIMENTO, L. B *et al.* Dengue em gestantes: caracterização dos casos no Brasil, 2007-2015. **Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 26, n.3, p. 433-442, jul./set. 2017.

NASCIMENTO, L. B *et al.* Symptomatic dengue infection during pregnancy and live birth outcomes in Brazil, 2007–13: a retrospective observational cohort study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 9, p.949-956, set. 2017

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Dengue**: Guías de atención para enfermos em la región de las Américas. 2. ed. [*S. l.*]: OPS, 2015.

PAIXÃO, E. S *et al.* Symptomatic dengue infection during pregnancy and the risk of stillbirth in Brazil, 2006–12: a matched case-control study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 9, p. 957-64, 2017.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Dengue**: guidelines for patient care in the Region of the Americas. 2.ed. Washington, D.C.: PAHO, 2017.

WADERGE, R. *et al.* Dengue infections during pregnancy: a case series from Sri Lanka and review of the literature. **Journal of Clinical Virology**, [*S. l.*], v. 37, p. 27-33, 2006.

Apêndices

COMPARAÇÃO ENTRE CHOQUE DA DENGUE E CHOQUE SÉPTICO

Choque na dengue	Choque séptico
Temporalidade clássica: choque hipovolêmico após defervescência	Comprometimento hemodinâmico variável
Nível de consciência melhor	Nível de consciência comprometido
Normotermia	Hipotermia
Síndrome de extravasamento vascular mais insidiosa	Síndrome de extravasamento plasmático mais rápida
• Predomínio de resistência vascular sistêmica (RVS) ↑ (choque frio) / extravasamento vascular • Débito cardíaco (DC) ↓ ↓ (bradicardia)	• RVS ↓/ extravasamento vascular • RVS ↑/ extravasamento vascular • Débito cardíaco (DC) ↓ (taquicardia)
• Hipotensão: PA diferencial convergente <20 mmHg • Pressão de pulso estreita	• Hipotensão • Pressão de pulso ampla
Lactato ↑ ↑	Lactato ↑
CIVD mais precoce	CIVD
Sangramento mais vultuoso • Hematócrito ↑ • Plaquetas ↓ • Leucócitos ↓	**Sangramento** • Hematócrito ↓ • Plaquetas ↑ • Leucócitos ↑
• Evolução e recuperação mais rápidas • Não tem diferença de mortalidade • Menor necessidade de ventilação mecânica (VM) e drogas vasoativas • Menor síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS)	• Evolução e recuperação mais lentas • Não tem diferença de mortalidade • Maior necessidade de ventilação mecânica (VM) e drogas vasoativas • Maior síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS)

Fonte: elaborado a partir de Ranjit *et al.* (2007)[1].

[1]RANJIT, S. *et al.* Early differentiation between dengue and septic shock by comparison of admission hemodynamic, clinical, and laboratory variables: a pilot study. **Pediatric Emergency Care**, v. 23, n. 6, p. 368- 375, June 2007.

FÓRMULA DO PESO APROXIMADO PARA CRIANÇAS

LACTENTES (3 A 12 MESES): P = idade x 0,5 + 4,5

CRIANÇAS (1 A 8 ANOS): P = idade x 2,0 + 8,5

Fonte: elaborado a partir de American Heart Association (2005)[1]; Murahovschi (2003)[2].

[1]AMERICAN HEART ASSOCIATION. Part 12: Pediatric Advanced Life Support. *In*: AMERICAN HEART ASSOCIATION. **2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care**. **Circulation**, [*S. l.*], v. 112, n. 24, dez. 2005. Supl.

[2]MURAHOVSCHI, J. **Pediatria**: diagnóstico e tratamento. 6. ed. São Paulo: Sarvier, 2003.

PARÂMETROS DA FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC) EM CRIANÇAS POR FAIXA ETÁRIA

Idade	FC acordado	Média	FC dormindo
0 a 2 meses	85-205	140	80-160
3 a 23 meses	100-190	130	75-160
2 a 10 anos	60-140	80	60-90
>10 anos	60-100	75	50-90

Fonte: elaborado a partir de American Heart Association (c2024)[1].

[1]AMERICAN HEART ASSOCIATION. **AHA Pediatric Training for Healthcare Providers**. Dallas, Texas: AHA, c2024. Disponível em: https://cpr.heart.org/en/cpr-courses-and-kits/healthcare-professional/pediatric. Acesso em: 26 jan. 2024.

PARÂMETROS DE FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA POR MINUTO

< 2 MESES = até 60 rpm

2 MESES A 1 ANO = até 50 rpm

1 A 5 ANOS = até 40 rpm

5 A 8 ANOS = até 30 rpm

ADULTOS = 12 rpm a 20 rpm

Fonte: elaborado a partir do *AIDPI Atenção Integrada às Doenças Prevalentes na Infância* (Brasil; Organização Mundial da Saúde; Organização Pan-Americana da Saúde, 2003)[1].

[1]BRASIL. Ministério da Saúde; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE; ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **AIDPI Atenção Integrada às Doenças Prevalentes na Infância**: curso de capacitação: tratar a criança: módulo 4. 2. ed. rev., 1. reimp. Brasília, DF: MS, 2003. Disponível em: https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/0066.pdf. Acesso em: 26 jan. 2024.

PARÂMETROS DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (PAS) E DIASTÓLICA (PAD), SEGUNDO FAIXA ETÁRIA

Idade	PAS (mmHg)	PAD (mm Hg)
Recém-nascido	60-70	20-60
Lactente	87-105	53-66
Pré-escolar	95-105	53-66
Escolar	97-112	57-71

Fonte: adaptado de Jyh; Nóbrega; Souza (2007)[1].

[1]JYH, J. H.; NÓBREGA, R. F.; SOUZA, R. L. **Atualizações em terapia intensiva pediátrica**. São Paulo: Atheneu, 2007.

TAMANHO DA BOLSA DE LÁTEX DO MANGUITO PARA CRIANÇAS, SEGUNDO FAIXA ETÁRIA

Idade	Bolsa do manguito
0 a 1 mês	3 cm
2 a 23 meses	5 cm
2 a 4 anos	7 cm
5 a 10 anos	12 cm
>10 anos	18 cm

Fonte: elaborado a partir de Behrman; Kliegman; Jenson (2000)[1].

[1]BEHRMAN, R.; KLIEGMAN, R.; JENSON, H. **Nelson textbook of pediatrics**. 16. ed. Philadelphia: WB Sauders Company, 2000.

PROVA DO LAÇO

Por muito tempo, a prova do laço vem sendo recomendada no estadiamento da dengue. No entanto, revisão sistemática publicada em 2022 pela Organização Pan-Americana da Saúde/ Organização Mundial da Saúde (Opas/OMS) identificou 217 estudos em que o valor de predição da prova do laço foi baixo para formas graves e critério de hospitalização. Para essas circunstâncias, sua realização pode trazer discordância na condução dos casos.

REALIZAÇÃO DA PROVA DO LAÇO
Verificar a pressão arterial e calcular o valor médio pela fórmula (PAS+PAD) / 2. **Exemplo:** PA 100x 60 mmHg. É igual a (100+60) / 2, que resulta em 160/2 = 80. Então a média da PA é 80 mmHg.
Insuflar o manguito até o valor médio e manter durante cinco minutos, em adultos, e três minutos em crianças.
Desenhar um quadrado com 2,5 cm de lado no antebraço e contar o número de petéquias formadas dentro dele.
PROVA POSITIVA: • **Adultos:** se houver 20 ou mais petéquias. • **Crianças:** se houver 10 ou mais petéquias.
Atentar para o surgimento de possíveis petéquias em todo o antebraço, dorso das mãos e nos dedos.

Fonte: Bethell *et al.* (2001)[1].

[1]BETHELL, D. B. *et al.* Noninvasive Measurement of Microvascular Leakage in Patients with Dengue Hemorrhagic Fever. **Clinical Infectious Diseases**, [*S. l.*], v. 32, n. 2, p. 243-253, jan. 2001.

USO DE MEDICAMENTOS PARA DENGUE

Dipirona – adultos ▸ 20 gotas ou 1 comprimido (500 mg) até de 6/6 horas.

Dipirona – crianças ▸ 10 mg/kg/dose até de 6/6 horas (respeitar a dose máxima por peso e idade).

Gotas ▸ 500 mg/ml (1 mL = 20 gotas).

Solução oral ▸ 50 mg/mL.

Solução injetável ▸ 500 mg/mL.

Comprimidos ▸ 500 mg por unidade.

Paracetamol – adultos ▸ 40 gotas ou 1 comprimido (500 mg) de 4/4 horas, podendo ser 60 gotas ou 2 comprimidos (500 mg) até de 6/6 horas (não exceder a dose de 4 g no período de 24 horas).

Paracetamol – crianças ▸ 10 mg/kg/dose até de 6/6 horas (respeitar dose máxima para peso e idade). Não utilizar doses maiores que a recomendada, considerando que doses elevadas são hepatotóxicas.

Gotas ▸ 200 mg/mL (1 mL = 20 gotas).

Comprimidos ▸ 500 mg por unidade.

VALORES DE REFERÊNCIA DO ERITROGRAMA

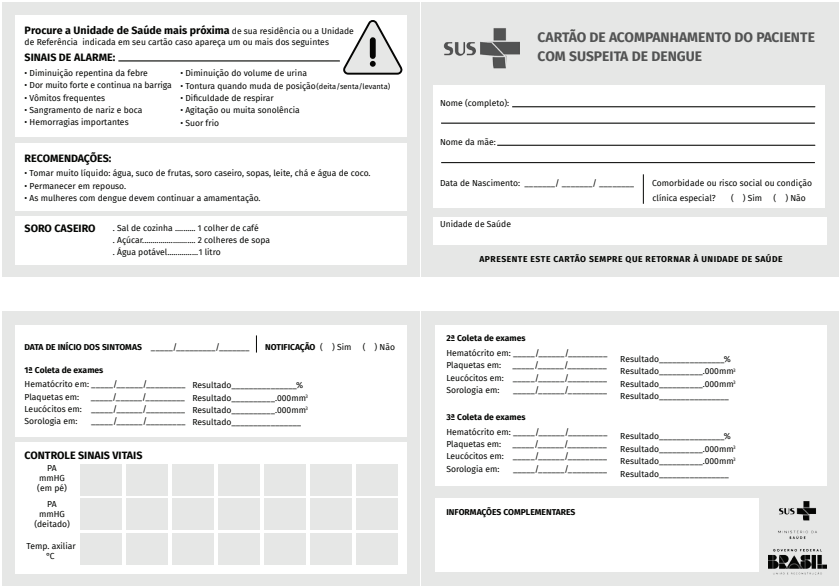
Idade	Cordão umbilical	1° dia	3° dia	15 dias
Eritrócitos (M/µL)	5,1 ± 1,0	5,6 ± 1,0	5,5 ± 1,0	5,2 ± 0,8
Hemoglobina (g/dL)	16,8 ± 3,5	18,8 ± 3,5	17,5 ± 3,5	17,0 ± 3,0
Hematócrito (%)	54 ± 10	58 ± 10	56 ± 10	52 ± 8
VCM (fL)	106 ± 5	103 ± 6	102 ± 6	98 ± 6
Idade	**≅ 3 meses**	**≅ 6 meses**	**≅ 1 a 2 anos**	**≅ 5 anos**
Eritrócitos (M/µL)	4,5 ± 0,5	4,5 ± 0,5	4,5 ± 0,5	4,5 ± 0,5
Hemoglobina (g/dL)	11,5 ± 1,5	11,3 ± 1,5	11,8 ± 1,2	12,3 ± 1,2
Hematócrito (%)	37 ± 4	35 ± 4	36 ± 4	37 ± 4
VCM (fL)	82 ± 6 76 ± 6 78 ± 6 80 ± 6			
Idade	**≅ 10 anos**	**Mulheres adultas****	**Homens adultos****	**>70 anos****
Eritrócitos (M/µL)	4,6 ± 0,5	4,7 ± 0,7	5,3 ± 0,8	4,6 ± 0,7
Hemoglobina (g/dL)	13,2 ± 1,5	13,6 ± 2,0	15,3 ± 2,5	13,5 ± 2,5
Hematócrito (%)	40 ± 4	42 ± 6	46 ± 7	41 ± 6
VCM* (fL)	87 ± 7	89 ± 9	89 ± 9	89 ± 9

Fonte: Failace (2003)[1], com adaptações.
* VCM: entre 1 e 15 anos, pode ser estimado pela fórmula 76 + (0,8 x idade).
** Adultos brancos; 5% abaixo em negros.

[1]FAILACE, R. **Hemograma**: manual de interpretação. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2003.

Anexo

CARTÃO DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE COM SUSPEITA DE DENGUE



Procure a Unidade de Saúde mais próxima de sua residência ou a Unidade de Referência indicada em seu cartão caso apareça um ou mais dos seguintes

SINAIS DE ALARME: _____

- Diminuição repentina da febre
- Dor muito forte e continua na barriga
- Vômitos frequentes
- Sangramento de nariz e boca
- Hemorragias importantes
- Diminuição do volume de urina
- Tontura quando muda de posição(deita/senta/levanta)
- Dificuldade de respirar
- Agitação ou muita sonolência
- Suor frio

RECOMENDAÇÕES:

- Tomar muito líquido: água, suco de frutas, soro caseiro, sopas, leite, chá e água de coco.
- Permanecer em repouso.
- As mulheres com dengue devem continuar a amamentação.

SORO CASEIRO
. Sal de cozinha ..... 1 colher de café
. Açúcar..... 2 colheres de sopa
. Água potável..... 1 litro

SUS

CARTÃO DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE COM SUSPEITA DE DENGUE

Nome (completo): _____

_____

Nome da mãe: _____

_____

Data de Nascimento: _____/ _____/ _____

Comorbidade ou risco social ou condição clínica especial? ( ) Sim ( ) Não

Unidade de Saúde

APRESENTE ESTE CARTÃO SEMPRE QUE RETORNAR À UNIDADE DE SAÚDE

DATA DE INÍCIO DOS SINTOMAS _____/_____/_____ | **NOTIFICAÇÃO** ( ) Sim ( ) Não

1ª Coleta de exames

Hematócrito em: _____/_____/_____ Resultado_____%
Plaquetas em: _____/_____/_____ Resultado_____.000mm³
Leucócitos em: _____/_____/_____ Resultado_____.000mm³
Sorologia em: _____/_____/_____ Resultado_____

CONTROLE SINAIS VITAIS

PA mmHG (em pé)							
PA mmHG (deitado)							
Temp. axiliar °C							

2ª Coleta de exames

Hematócrito em: _____/_____/_____ Resultado_____%
Plaquetas em: _____/_____/_____ Resultado_____.000mm³
Leucócitos em: _____/_____/_____ Resultado_____.000mm³
Sorologia em: _____/_____/_____ Resultado_____

3ª Coleta de exames

Hematócrito em: _____/_____/_____ Resultado_____%
Plaquetas em: _____/_____/_____ Resultado_____.000mm³
Leucócitos em: _____/_____/_____ Resultado_____.000mm³
Sorologia em: _____/_____/_____ Resultado_____

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

SUS
MINISTÉRIO DA SAÚDE
GOVERNO FEDERAL
BRASIL
PAÍS RICO É PAÍS SEM POBREZA

Fonte: Ministério da Saúde (Brasil, [20-])[1].

[1]BRASIL. Ministério da Saúde. **Cartão de acompanhamento do paciente com suspeita de Dengue**. Brasília, DF: MS, [202-]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/svsa/resposta-a-emergencias/coes/arboviroses/publicacoes/cartao-de-acompanhamento-do-paciente-com-suspeita-de-dengue. Acesso em: 23 jan. 2024.

Conte-nos o que pensa sobre esta publicação.
CLIQUE AQUI e responda à pesquisa.

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
bvsms.saude.gov.br

DISQUE SAÚDE 136

SUS

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Governo Federal

MINISTÉRIO DA SAÚDE

CHIKUNGUNYA

MANEJO CLÍNICO

2ª edição

Brasília DF 2024

DISTRIBUIÇÃO GRATUITA
VENDA PROIBIDA

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente
Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis

CHIKUNGUNYA

MANEJO CLÍNICO

2ª edição

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: 2ª edição – 2024 – versão eletrônica

Elaboração, edição e distribuição:
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente
Departamento de Doenças Transmissíveis
Coordenação-Geral de Vigilância das Arboviroses
SRTVN, 701, via W5 Norte, Edifício PO 700, 6º andar
CEP: 70723-040 – Brasília-DF
Site: www.saude.gov.br/arboviroses
E-mail: arboviroses@saude.gov.br

Ministra de Estado da Saúde:
Nísia Verônica Trindade Lima

Secretária de Vigilância em Saúde e Ambiente:
Ethel Leonor Noia Maciel

Edição-geral:
Alda Maria da Cruz
André Ricardo Ribas Freitas
Camila Ribeiro da Silva
Carlos Alexandre Antunes de Brito
Livia Carla Vinhal Frutuoso
Virginia Kagure Wachira

Elaboração:
André Ricardo Ribas Freitas
André de Souza Cavalcante
Carlos Alexandre Antunes de Brito
Melissa Barreto Falcão
Rivaldo Venâncio
Rita de Cássia Coelho Moraes de Brito
Rodrigo Angerami

Organização:
André Ricardo Ribas Freitas
Camila Ribeiro da Silva
Carlos Alexandre Antunes de Brito
Melissa Barreto Falcão
Rodrigo Angerami
Virginia Kagure Wachira

Colaboração:
Amanda de Sousa Delácio
André Machado de Siqueira
André Ricardo Ribas Freitas
André de Souza Cavalcante
Angela Luzia Branco Pinto Duarte
Antônio Silva Lima Neto
Camila Ribeiro da Silva
Carlos F. Campelo de Albuquerque e Melo
Cláudia Diniz Lopes Marques
Daniel Garkauskas Ramos
Dario Brock Ramalho
Fernanda Cassiano
Helena Silva Neto
João Lucas Dilly Alves
Kleber Giovanni Luz
Lilian David de Azevedo Valadares
Lucia Teresa Côrtes da Siveira
Marina Coelho Moraes de Brito
Morgana de Freitas Caraciolo
Priscila da Silva Reis
Renato Oliveira Santos
Rita de Cássia Coelho Moraes de Brito
Rivaldo Venâncio
Sulamita Brandão Barbiratto
Tarciana da Silva Suassuna
Virginia Kagure Wachira

Editoria técnico-científica:
Camila Pinto Damasceno – CGEVSA/Daevs/SVSA
Natália Peixoto Lima – CGEVSA/Daevs/SVSA

Diagramação:
Fred Lobo – CGEVSA/Daevs/SVSA

Revisão:
Yana Palankof – CGEVSA/Daevs/SVSA

Normalização:
Daniel Pereira Rosa – Editora MS/CGDI

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças Transmissíveis.

Chikungunya : manejo clínico [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças Transmissíveis. – 2. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2024.

72 p.: il.

Modo de acesso: World Wide Web:
http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/chikungunya_manejo_clinico_2ed.pdf

ISBN 978-65-5993-705-9

1. Manejo clínico. 2. Chikungunya. 3. Tratamento. 4. Classificação de risco. I. Título.

CDU 616-002.5

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2024/0044

Título para indexação:
Chikungunya: clinical management

Sumário

1 Introdução **5**

1.1 Revisão da classificação de casos de chikungunya 6

2 Aspectos clínicos **10**

2.1 Chikungunya 11

2.1.1 Fase aguda 11

2.1.2 Fase pós-aguda 15

2.1.3 Fase crônica 17

2.2 Chikungunya com manifestações extra-articulares 17

2.3 Chikungunya grave 20

3 Diagnóstico diferencial **21**

4 Atendimento ao paciente com chikungunya 24

4.1 Definição de caso suspeito 24

4.2 Anamnese e exame físico 26

4.3 Exames complementares 30

5 Manejo clínico **31**

5.1 Fase aguda 31

5.2 Fase pós-aguda 35

5.3 Fase crônica 40

5.4 Chikungunya com manifestações extra-articulares e graves 43

6 Pacientes com condições especiais: gestantes, neonatos, crianças e pacientes com comorbidades 45

6.1 Gestantes 45

6.2 Neonatos 45

6.3 Pacientes pediátricos 46

6.4 Pacientes idosos 47

6.5 Pacientes com comorbidades 47

7 Confirmação laboratorial **50**

8 Definições, classificações de casos e ações de vigilância 52
8.1 Definição de caso suspeito e confirmado 52
8.1.1 Caso suspeito 52
8.1.2 Caso confirmado por critério laboratorial 53
8.1.3 Caso confirmado por critério clínico-epidemiológico 53
8.1.4 Caso descartado 53
8.2 Classificação de gravidade 54
8.2.1 Chikungunya 54
8.2.2 Chikungunya com manifestações extra-articulares 54
8.2.3 Chikungunya grave 54
8.3 Fases da doença causada pelo chikungunya 55
8.3.1 Fase aguda 55
8.3.2 Fase pós-aguda 55
8.3.3 Fase crônica 55

9 Investigação de óbitos por chikungunya 56
9.1 Materiais biológicos para investigação de óbitos por chikungunya 56
9.2 Cooperação com hospitais, Núcleos Hospitalares de Epidemiologia (NHE) e Serviços de Verificação de Óbitos (SVOs) 57
9.3 Importância da investigação de óbitos para a saúde pública 58

10 Considerações finais 59

11 Documentos oficiais 66

Referências 60

Anexos 67
Anexo A – Fluxogramas 68
Fluxograma 1 – Classificação de casos e de risco do paciente com suspeita de chikungunya 68
Fluxograma 2 – Manejo das manifestações musculoesqueléticas da chikungunya no adulto 69
Fluxograma 3 – Manejo das manifestações musculoesqueléticas da chikungunya na criança 70
Anexo B – Questionário de dor neuropática DN4 71

1 Introdução

Chikungunya é uma arbovirose causada pelo vírus chikungunya (CHIKV), da família Togaviridae e do gênero Alphavirus. A transmissão se dá pela picada de fêmeas dos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* infectadas pelo CHIKV. O período de incubação intrínseco, que ocorre no ser humano, é em média de três a sete dias (podendo variar de um a 12 dias). O período de incubação extrínseco, que ocorre no vetor, dura em média dez dias. O período de viremia no ser humano pode perdurar por até dez dias, e geralmente se inicia dois dias antes do início dos sintomas, podendo perdurar por mais oito dias. Casos de transmissão vertical podem ocorrer quando gestantes estão virêmicas nos dias próximos ao parto, podendo levar à infecção neonatal e apresentações clínicas severas em neonatos. Adicionalmente, pode haver a transmissão pessoa-pessoa por via transfusional, quando doador está em fase de viremia (Bartholomeeusen *et al.*, 2023; Souza *et al.*, 2024).

O nome chikungunya deriva de uma palavra em makonde, língua falada por um grupo que vive no sudeste da Tanzânia e no norte de Moçambique. Significa “aqueles que se dobram”, descrevendo a aparência encurvada de pessoas que sofrem com a artralgia, característica desta doença. O CHIKV foi isolado inicialmente na Tanzânia por volta de 1952. Após a disseminação do vírus para outras regiões do mundo, a partir de 2005 houve surtos de grandes proporções, com relatos de milhões de casos reportados em uma década (Bartholomeeusen *et al.*, 2023; Souza *et al.*, 2024).

Nas Américas, em dezembro de 2013, casos de chikungunya passaram a ser reportados, com surto inicial no Caribe e disseminando-se para outras 38 regiões das Américas. No Brasil, a transmissão autóctone foi confirmada pela primeira vez no segundo semestre de 2014, inicialmente nos Estados do Amapá e da Bahia; atualmente todos os estados do País já registraram ocorrência de casos. Desde então, os maiores surtos ocorreram em estados da Região Nordeste, com elevadas taxas de incidência. No ano de 2023 observou-se uma expansão territorial do vírus para a Região Sudeste, com grandes surtos, como o ocorrido no Estado de Minas Gerais. Uma década após o inicio da circulação do vírus nas Américas, 3,7 milhões de casos de chikungunya foram reportados em cinquenta países e territórios na região, com o Brasil concentrando 45% desses casos (Souza *et al.*, 2024).

Em geral, o acometimento musculoesquelético é a principal manifestação clínica associada à chikungunya, incluindo sintomas como edema articular e artralgia intensas. A doença é pouco responsiva a analgésicos, com cerca de metade dos pacientes tendendo à cronificação, com manutenção de sintomas por meses e até anos. Além do acometimento articular, manifestações extra-articulares são

complicações relativamente frequentes que merecem atenção, com acometimento dos sistemas nervosos central e periférico, do coração, dos rins, dos pulmões, do fígado e do sistema circulatório, que podem evoluir para disfunções orgânicas severas e mesmo a óbito (Brito *et al.*,2020a).

Apesar da imunidade para chikungunya ser considerada duradoura e permanente, os estudos realizados até o momento em cidades brasileiras mostram soroprevalência que variam de 20% a 51%, sugerindo que, mesmo em regiões com histórico de surtos expressivos, há população remanescente suscetível à infecção pelo CHIKV (Barreto *et al.*, 2020; Dias *et al.*, 2018). Um estudo de soroprevalência de base populacional na região metropolitana do Recife, um dos epicentros da epidemia de chikungunya no País, envolveu 890 domicílios, com 2.070 participantes e identificou uma soroprevalência geral de 35,7%, reforçando que, apesar da alta taxa de sintomáticos, a maioria da população ainda é suscetível (Braga *et al.*, 2023). Além da suscetibilidade de grandes proporções da população, a alta densidade do vetor e a intensa circulação de pessoas entre áreas com cenários epidemiológicos distintos contribuem para a possibilidade de epidemias em todas as regiões do Brasil.

Em 2023, a partir da experiência de especialistas com as epidemias no País, aliada a novas evidências científicas, a Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente atualizou o *Guia de manejo clínico da chikungunya*.

Entre as principais mudanças, esta versão propõe uma revisão da classificação de casos, destacando as diferentes formas clínicas da doença (manifestações articulares e extra-articulares) e sensibilizando os profissionais de saúde quanto aos espectros clínicos da doença por meio da utilização de fluxogramas que reúnem informações sobre gravidade e possíveis complicações.

A abordagem terapêutica das manifestações musculoesqueléticas foi atualizada e permitiu a construção de fluxogramas para que, de forma simples e sistemática, incluindo possíveis reações adversas a essas abordagens, sejam amplamente divulgados e aplicados por médicos de diferentes especialidades nos diferentes níveis de atenção da assistência.

Os objetivos das mudanças visam principalmente sensibilizar os profissionais de saúde para a identificação de casos graves, reduzindo o risco de complicações e mortes. Também se propõe uma abordagem terapêutica capaz de reduzir o sofrimento agudo e crônico das manifestações articulares, que causam importantes limitações e impacto sobre a qualidade de vida dos indivíduos.

1.1 Revisão da classificação de casos de chikungunya

A introdução do chikungunya nas Américas em 2013, seguida de rápida disseminação para grande parte dos países, incluindo o Brasil, representou um grande desafio para a saúde pública. Com o passar dos anos e a ampliação dos estudos, as evidências científicas relacionadas ao chikungunya têm crescido, proporcionando um entendimento mais aprofundado de sua epidemiologia, suas manifestações clínicas

e suas potenciais complicações (Brito, 2017; Brito; Teixeira, 2017; Cordeiro; Rosa, 2020; Freitas; Cavalcanti; Gérardin, 2020). Nesse contexto, é necessário revisar a classificação da chikungunya e atualizar o manejo clínico, incorporando as novas evidências científicas em constante evolução.

Publicações referentes às epidemias ocorridas na primeira década do século XXI nas Ilhas Reunião, Ilhas Maurício e na Índia relataram um significativo aumento do número de óbitos nos meses coincidentes com epidemias de chikungunya, sugerindo que muitos casos graves poderiam não ter sido detectados e notificados pelos sistemas de vigilância oficiais (Josseran *et al.*, 2006; Mavalankar *et al.*, 2008; Beesoon *et al.*, 2008; Manimunda *et al.*, 2011). Mais recentemente, achados semelhantes foram observados durante as epidemias de chikungunya na América Latina e no Caribe, incluindo o Brasil (Brito; Teixeira, 2017; Freitas *et al.*, 2017, 2018, 2019; Freitas; Alarcón-Elbal; Donalisio, 2018; Freitas; Donalisio; Alarcón-Elbal, 2018).

Um estudo comparou o número de óbitos hospitalares por todas as causas ocorridos no período de janeiro a novembro de 2016 com os ocorridos nos quatro anos anteriores no Estado de Pernambuco. Houve um excedente de 4.235 óbitos no ano de 2016 em relação à média dos quatro anos anteriores. No período de janeiro a abril o aumento ficou entre 33% e 66% (Brito; Teixeira, 2017). Outro estudo utilizando metodologias distintas identificou um excesso de mortes, coincidindo com a epidemia de chikungunya nos Estados de Pernambuco, Rio Grande do Norte e Bahia (Freitas *et al.*, 2017).

Vários outros estudos também observaram aumentos na mortalidade geral durante períodos epidêmicos de chikungunya em diversos países da América Latina e Caribe. Nos anos de 2014 e 2015, aumentos significativos da mortalidade coincidiram exatamente com os períodos das epidemias de chikungunya de cada localidade em países diferentes, como República Dominicana, Porto Rico e Jamaica, além das ilhas francesas de Guadalupe e Martinica. No período, não houve eventos que pudessem justificar essa relação temporal de mortalidade que não as epidemias desta arbovirose. (Freitas *et al.*, 2017, 2018, 2019; Freitas; Alarcón-Elbal; Donalisio, 2018; Freitas; Donalisio; Alarcón-Elbal, 2018).

Ainda que o acometimento musculoesquelético seja a mais frequente manifestação clínica associada à chikungunya, com uma proporção significativa dos pacientes apresentando evolução crônica que pode durar de meses a anos, manifestações sistêmicas, muitas das quais graves, têm sido relatadas com frequência. Na epidemia de 2005-2006 nas Ilhas Reunião, com uma população de cerca de 800 mil habitantes, foram estimados 244 mil casos de chikungunya e 203 mortes relatadas, com uma proporção de um óbito para cada 1000 casos notificados e mortalidade global de 25/100.000 mil habitantes (Renault *et al.*, 2007), não podendo ser descartado que, além dos óbitos suspeitos e confirmados de infecção por chikungunya, os números podem ser ainda maiores do que os oficialmente confirmados (Frutuoso *et al.*, 2020).

As manifestações sistêmicas aparecem como potenciais causas primárias dos desfechos fatais associados à chikungunya. As complicações que podem levar a óbito incluem acometimento de órgãos e aparelhos vitais, como coração, pulmões, rins, fígado, sistema nervoso e sistema circulatório, além da descompensação de doenças preexistentes, como diabetes (Bonifay *et al.*, 2018; Economopoulou *et al.*, 2009; Oliveira *et al.*, 2022; Renault *et al.*, 2007; Sharma *et al.*, 2018).

Em 2015, um painel de especialistas sugeriu uma classificação dos casos de chikungunya, propondo quatro categorias clínicas e evolutivas da doença: aguda, atípica, aguda grave e crônica (Ramon-Pardo; Cibrelus; Yactayo, 2015). Embora esse sistema de classificação proposto tenha representado um avanço importante, persistiram limitações na medida em que o sintoma utilizado para categorizar os pacientes é principalmente o comprometimento articular, nomeando como atípicas as manifestações extra-articulares, que, pela frequência e importância, deveriam receber outra denominação. Um estudo realizado em um hospital universitário na Ilha de Martinica (França) mostrou que o sistema de classificação proposto em 2015, elaborado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), foi especialmente ineficaz para a classificação de pacientes idosos. Dos 257 pacientes com mais de 65 anos com confirmação laboratorial por RT-PCR de infecção por pelo vírus chikungunya (CHIKV), 42,7% não puderam ser classificados em nenhuma categoria do sistema proposto, e no grupo de 109 pacientes mais jovens (< 65 anos), 17,4% não foram passíveis de classificação, apontando as potenciais limitações do sistema de classificação proposto. Além disso, no grupo com 65 anos ou mais, apenas 8,2% foram classificados com a forma típica definida pelos critérios propostos (Godaert *et al.*, 2017).

A despeito do amplo espectro clínico da chikungunya, muitas classificações utilizadas até o momento baseiam-se na intensidade e na duração dos sintomas articulares, sem muita ênfase nas manifestações sistêmicas extra-articulares e nas formas clínicas graves associadas à doença. Desse modo, tornou-se fundamental uma revisão da classificação clínica dos casos de chikungunya no sentido de alertar profissionais de saúde para a detecção precoce e o manejo adequado e oportuno de casos graves e potencialmente fatais da doença (Brito *et al.*, 2020b; Cavalcanti *et al.*, 2020).

Um sistema de classificação abrangendo todos os aspectos da chikungunya pode contribuir para uma maior sensibilização dos profissionais de saúde sobre a gravidade e as complicações associadas à doença, de maneira análoga ao que já tem sido feito para outras patologias infecciosas epidêmicas. Além disso, permite o aprimoramento do sistema de vigilância epidemiológica, contribuindo para que os casos da doença sejam notificados e investigados de maneira mais qualificada e reflitam de modo consistente o perfil da doença, estimando a frequência das formas clínicas, a proporção de casos graves e a letalidade associada aos casos de chikungunya. Isso possibilita a análise de indicadores epidemiológicos de diferentes localidades e comparações com indicadores de outras doenças, incluindos arboviroses como dengue e Zika. Uma classificação estruturada permite nortear a padronização da assistência a casos de acordo com a complexidade e a gravidade clínica, orientando ações como a definição do ambiente de tratamento com base na complexidade da doença, a utilização de exames complementares e tratamento (Brito *et al.*, 2020b; Cavalcanti *et al.*, 2020).

Outro aspecto a ser ressaltado em relação à chikungunya, assim como observado nas infecções por outros arbovírus, incluindo-se dengue e febre amarela, é que os mecanismos fisiopatológicos reforçam o conceito de doença dinâmica, e o comprometimento de órgãos sistêmicos (classificados como formas atípicas) pode evoluir para formas graves e se tornar a principal causa de morte relacionada à infecção pelo chikungunya. Portanto, em qualquer fase da chikungunya as manifestações sistêmicas, quando presentes, podem representar um potencial sinal de gravidade (Brito, 2017; Brito; Cordeiro; Rosa, 2020; Freitas; Cavalcanti; Gérardin, 2020).

Diante do exposto e à luz do conhecimento atual acerca da chikungunya, da fisiopatogenia e suas apresentações clínicas, foi elaborado este documento a fim de contribuir tanto para o aprimoramento da vigilância da chikungunya no âmbito das arboviroses quanto para a qualificação da assistência prestada a pacientes acometidos pela doença. A revisão do sistema de classificação vigente pretende favorecer a sensibilização dos profissionais para a identificação precoce de casos potencialmente graves, além de permitir uma melhor comunicação do risco à população.

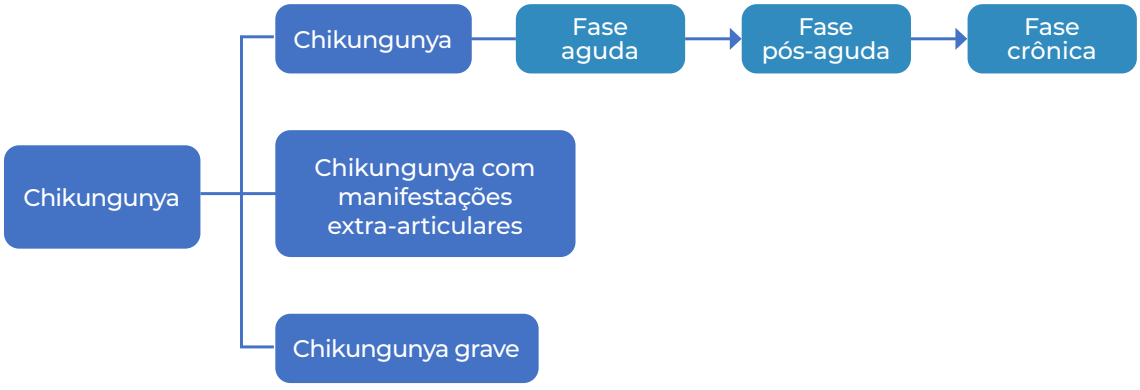
2 Aspectos clínicos

Diferentemente do observado em relação à infecção por outros arbovírus, a maioria dos indivíduos infectados pelo CHIKV desenvolve sintomas, com alguns estudos mostrando que até 70% das infecções são sintomáticas, levando a epidemias de grandes proporções e significativa sobrecarga sobre os serviços de saúde. Após o período de incubação inicia-se a fase aguda ou febril, que dura até o 14º dia de sintomas. Alguns pacientes podem evoluir com persistência das dores articulares após a fase aguda, caracterizando-se o início da fase pós-aguda, que pode prolongar-se por até três meses. Os quadros com duração de mais de três meses são considerados crônicos (Godaert *et al.*, 2018; Gupta *et al.*, 2018; Oliveira *et al.*, 2022).

Os quadros de chikungunya com manifestações extra-articulares e potencialmente graves geralmente se desenvolvem durante as fases aguda e pós-aguda. Pacientes com formas graves normalmente necessitam de internação prolongada, e aproximadamente 50% dos óbitos associados às formas graves ocorrem na fase pós-aguda (Godaert *et al.*, 2018; Gupta *et al.*, 2018; Oliveira *et al.*, 2022).

A apresentação clínica clássica de chikungunya é caracterizada pelo comprometimento musculoesquelético, a manifestação clínica mais comum da doença, com um componente inflamatório predominantemente na fase aguda. As fases pós-aguda e crônica apresentam diferentes padrões de manifestação que podem envolver: (a) dor musculoesquelética não inflamatória localizada ou difusa; (b) artrite/tenossinovite (doença articular ou periarticular associada a edema); (c) dor neuropática.

Figura 1 – Espectro clínico chikungunya



Fonte: DEDT/SVSA/MS.

2.1 Chikungunya

2.1.1 Fase aguda

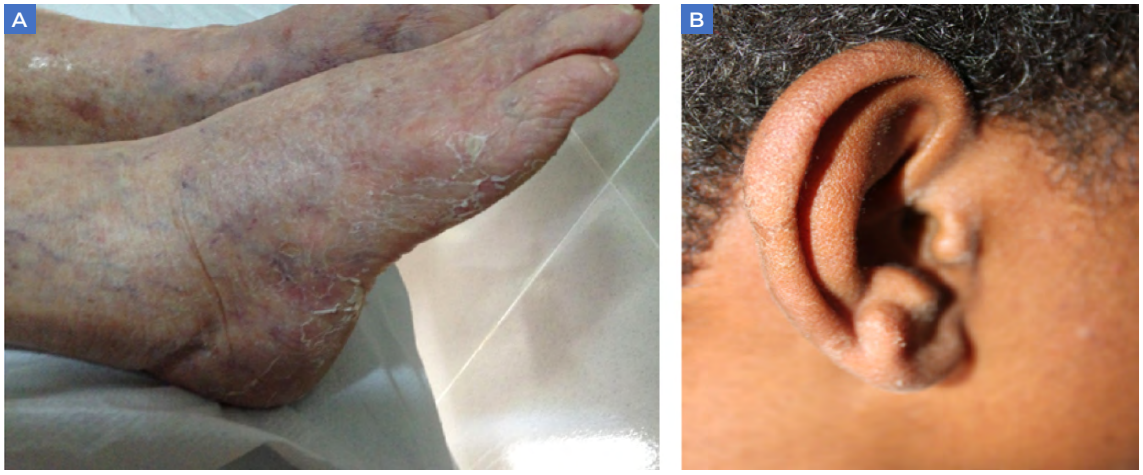
A fase aguda da doença, na sua apresentação clássica, é caracterizada principalmente por febre de início súbito, surgimento de intensa poliartralgia de grandes e pequenas articulações, geralmente acompanhada de dores nas costas, exantema com diferentes padrões, cefaleia e fadiga, com duração de até 14 dias. A febre pode ser contínua, intermitente ou bifásica, e frequentemente possui curta duração; porém a queda de temperatura não é associada à piora dos sintomas, como observado na dengue. Ocasionalmente, pode ser associada a uma bradicardia relativa. Há uma elevada frequência de casos afebris com artralgia intensa, sobretudo em pacientes idosos (Brito *et al.*, 2020a).

O aparecimento de exantema geralmente tem início a partir do terceiro ou quarto dia, normalmente é macular ou maculopapular, podendo atingir a face, mas principalmente o tronco e as extremidades (incluindo palmas e plantas), e acomete de 30% a 50% dos doentes (Figura 2). A chikungunya é a arbovirose com maior polimorfismo de lesões, com diferentes manifestações cutâneas descritas na fase aguda: exantema com padrão urticariforme, dermatite esfoliativa, lesões vesicobolhosas, hiperpigmentação, fotossensibilidade, lesões simulando eritema nodoso e úlceras e lesões aftoides orais. O prurido pode estar presente em um terço dos pacientes. Descamação das plantas dos pés é frequentemente relatada pelos pacientes e menos frequentemente em mãos e pavilhão auricular (Figuras 3 e 4).

Figura 2 – Lesões de pele de pacientes com chikungunya mostrando os padrões de exantema na fase aguda

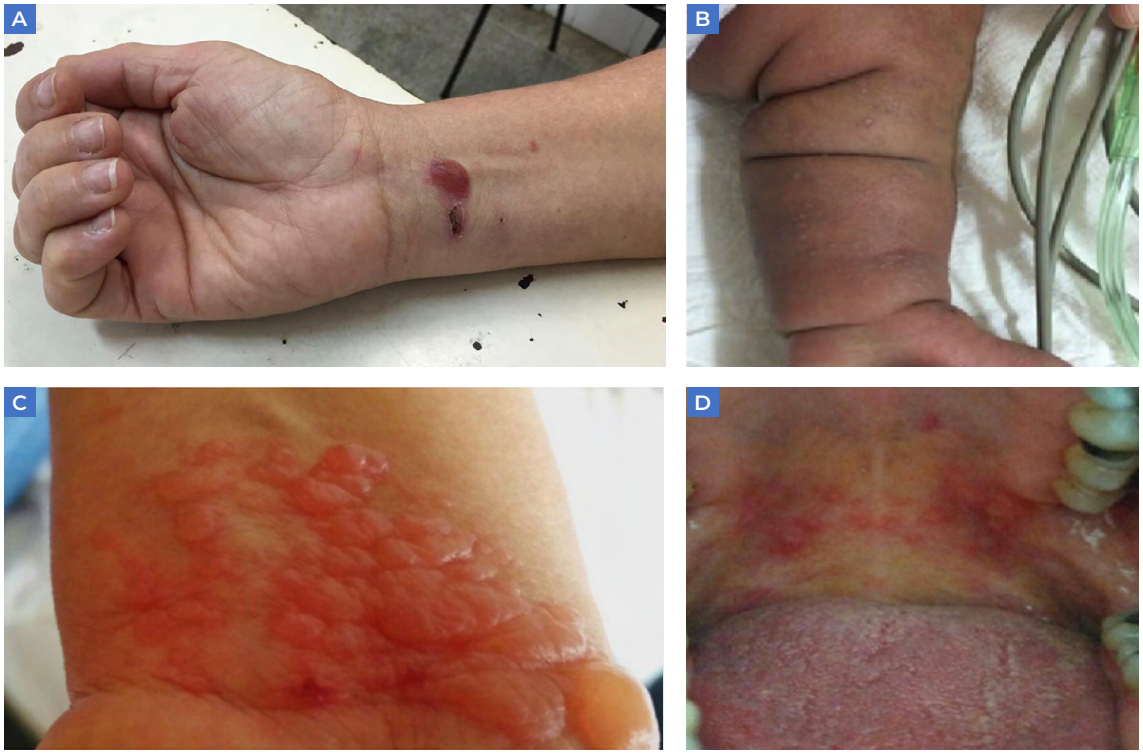
Fotos: Kleber Giovani Luz (A, B, C, F, G) e Carlos Brito (D, E).

Figura 3 – Lesões descamativas de pés e pavilhão auricular em fase aguda e pós-aguda (3A e 3B)



Fotos: Carlos Brito.

Figura 4 – Lesões vesicobolhosas em fase aguda de chikungunya em adulto e criança e úlceras orais (4A a 4D)



Fotos: Melissa Barreto Falcão (A), Kleber Giovani Luz (B) e Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 50, n. 3, 2017 (C, D).

A artralgia tem sido descrita em mais de 90% dos pacientes na fase aguda, com padrão poliarticular, simétrico, acometendo principalmente as articulações de mãos, punhos, ombros, joelhos, tornozelos e pés. A artralgia é comumente incapacitante e limita a execução de atividades cotidianas como andar, pentear os cabelos, pegar objetos. O edema (periarticular e/ou articular) é frequentemente presente nesta fase, bem como tenossinovites e rigidez articular. A mialgia generalizada, quando presente, é, em geral, de leve a moderada intensidade. A Figura 5 ilustra pacientes com acometimento articular em diversas regiões do corpo.

Figura 5 – Evolução de edema por lesões articulares de pacientes com chikungunya no início (esquerda) e no quinto dia (direita). Fotos 5A e 5B: membro superior; fotos 5C e 5D – membros inferiories da mesma paciente; 5E e 5F: edema em membro inferior de mesma paciente

Fotos: Kleber Giovani Luz (A, B, C, F) e Iracilda C. S. Pinto (D, E).

A hiperemia bilateral de membros inferiores, algumas vezes com padrão de vasculite, ocorre em pacientes idosos e tende a perdurar por dias. Casos de vasculite cutânea grave têm sido descritos, e apesar de raros, sugerem intensa resposta inflamatória sistêmica.

2.1.2 Fase pós-aguda

Após a fase aguda, que pode durar em média 14 dias, 45% a 75% dos pacientes persistem com sintomas, continuando com as manifestações clínicas por até três meses. Nesta fase a febre normalmente desaparece, persistindo as queixas musculoesqueléticas, com poliartralgia e/ou poliartrite de forte intensidade (Figura 6). A exacerbação da dor pode atingir articulações previamente acometidas, podendo ser acompanhada de tenossinovite subaguda, com acometimento predominante em punhos e tornozelos, associada à rigidez matinal. Dor neuropática e síndrome do túnel do carpo são frequentemente relatadas.

Nesta fase podem estar presentes também sintomas gerais, como astenia e depressão. Há relatos de recorrência da febre, do prurido e do exantema maculopapular, além do surgimento de lesões purpúricas, vesiculares e bolhosas. Caso os sintomas persistam por mais de três meses após o início da doença, verifica-se a progressão para a fase crônica da chikungunya.

Figura 6 – Manifestações articulares na fase pós-aguda de chikungunya. A: paciente com edema persistente nas mãos, no pé e no tornozelo; B: paciente com edema persistente na mão direita em torno de sessenta dias após o início dos sintomas; C: paciente com edema nos joelhos e perda das depressões normais; D: paciente com edema persistente no pé e no tornozelo após cinquenta dias de início dos sintomas

Fotos: Carlos Brito.

2.1.3 Fase crônica

A fase crônica caracteriza-se pela persistência das queixas musculoesqueléticas por períodos superiores a três meses. Nesta fase as queixas são caracterizadas por dor intensa e incapacitante, que pode ser persistente ou recidivante, semelhante às descritas nas fases anteriores.

Estudo de Schilte *et al.* (2013) na Polinésia Francesa informa que 60% dos pacientes evoluíram com manifestações crônicas, e destes, 72 pacientes foram acompanhados por até três anos, com 45% tendo artralgia persistente, 24% com recuperação inicial seguida de recidiva, e 31% apresentaram completa recuperação da fase aguda. O estudo analisou o impacto da doença na qualidade de vida desses pacientes após 36 semanas e suas limitações para realizar atividades habituais. Nesse contexto, verificou que 62,9% tinham limitações para levantar-se da cadeira, 54,8% para andar, 54,8% para pegar um objeto, 53,2% para abrir uma garrafa e 37,1% para tomar banho. O sofrimento relacionado à infecção é proveniente, além da dor, de transtornos mentais, do humor e do sono, que acomete parte dos pacientes. A doença também apresentou impacto no *status* emocional, levando frequentemente à desordem do sono (56,4%), à depressão (50%) e à desordem de memória (43,5%) e de concentração (38,7%) (Schilte *et al.*, 2013).

Vários fatores em diferentes estudos têm sido associados ao risco de cronificação das queixas musculoesqueléticas, a destacar: sexo feminino; idade maior de 45 anos; dor intensa, presença de edema, rigidez ou poliartrite na fase aguda; doença articular prévia; diabetes; alta carga viral e níveis elevados da proteína C na fase aguda; e IgM persistentemente elevada (Heath *et al.*, 2018; Huits *et al.*, 2018).

As articulações mais frequentemente acometidas são: mãos, punhos, joelhos e tornozelos, com associação à rigidez matinal e edema. Acometimento da região cervical e dos ombros são também referidos pelos pacientes que descrevem dor e limitação de movimentos. A dor neuropática acomete cerca de 20% dos pacientes e frequentemente é negligenciada. Isso justifica, em muitos casos, a falha terapêutica, uma vez que não são responsivas aos protocolos convencionais de analgesia, requerendo terapia específica. Alguns pacientes podem evoluir para artrite erosiva progressiva, com um padrão clínico e evolutivo semelhante às artrites reumatoide ou psoriática. Apenas uma pequena porcentagem dos pacientes desenvolve o padrão inflamatório da doença crônica (Pereira *et al.*,2020, Oliveira, 2018).

2.2 Chikungunya com manifestações extra-articulares

Apesar do acometimento musculoesquelético representar o espectro mais comum e conhecido da doença, as manifestações extra-articulares são, em grande parte, as complicações mais graves e potencialmente fatais e devem fazer parte do racional da abordagem clínica do paciente. Desde a emergência da chikungunya no Oceano Índico e mais recentemente após sua introdução nas Américas, incluindo o Brasil, inúmeras evidências vêm apontando o potencial de evolução para formas graves e fatais durante as fases aguda e subaguda da chikungunya (Brito 2017; Brito; Cordeiro; Rosa, 2020; Brito; Texeira, 2017; Bonifay *et al.*, 2018; Lima *et al.*, 2021; Frutuoso *et al.*, 2020; Oliveira *et al.*, 2022).

As formas extra-articulares da chikungunya são caracterizadas por manifestações sistêmicas resultantes do comprometimento de órgãos e sistemas que podem ou não se apresentar simultaneamente às manifestações musculoesqueléticas. O espectro clínico envolve comprometimento de órgãos devido aos efeitos diretos do vírus, da resposta inflamatória sistêmica ou por causas indiretas como descompensação das doenças preexistentes (Brito *et al.*, 2020a; Pereira *et al.*,2020).

O comprometimento extra-articular pode envolver vários órgãos e sistemas, com destaque para o sistema cardiovascular (miocardite, pericardite, arritmia, instabilidade hemodinâmica), o sistema respiratório (pneumonite, insuficiência respiratória, edema pulmonar, hemorragia intra-aoveolar, derrame pleural, broncopneumonia), o sistema nervoso central e periférico (encefalite, mielite, meningoencefalite, acidente vascular cerebral, síndrome de Guillain-Barré, neurite óptica, cerebelite, rombencefalite) e o sistema urinário (insuficiência renal aguda, nefrite intersticial aguda, necrose tubular aguda).

O comprometimento desses órgãos, que pode ou não estar associado à sepse e ao choque séptico, frequentemente se associa à elevada morbiletalidade. Outras complicações associadas à chikungunya incluem descompensação de comorbidades como diabetes mellitus, doenças cardiovasculares preexistentes (hipertensão arterial, insuficiência cardíaca), doença renal crônica e doenças respiratórias crônicas (DPOC, asma). Os profissionais de saúde devem ficar atentos a casos de tromboembolismo pulmonar em pacientes com imobilidade articular e edema (Quadro 1) (Lima *et al.*, 2021; Hsu *et al.*, 2019; Rajapakse, S; Rodrigo; Rajapakse, A., 2010; Sharp *et al.*, 2021). Os sinais e os sintomas descritos na forma sistêmica de chikungunya estão relacionados à lesão de órgãos-alvo pela doença. Os sintomas mais comuns são precordialgia, fadiga, dispneia, palpitações, sintomas vagais (sudorese, palidez, tosse), náuseas, tonturas e lipotimia/síncope. Ao exame físico, os achados incluem taquicardia, batimentos ectópicos prematuros atrial e ventricular, crepitação ou roncos nos pulmões e taquipneia.

Uma revisão sistemática do comprometimento neurológico por chikungunya encontrou encefalite como a complicação mais comum, seguida por mielopatia, mielite e síndrome de Guillain-Barré (SGB). Os sintomas mais comuns incluíram cefaleia, alteração do sensório, letargia, convulsões, fraqueza e parestesia (Mehta *et al.*, 2018).

Em Pernambuco, em uma coorte de 148 quadros neurológicos confirmados de arbovirose, chikungunya foi a mais prevalente, sendo associada mais frequentemente ao acometimento do sistema nervoso central (encefalite, mielite, ADEM-lesão desmielinizante aguda, convulsões isoladas). Porém, casos de acometimento periférico como SGB, radiculoneurites e polineuropatia sensorial também foram relatados. Além dessas, outras manifestações neurológicas, como neurite óptica, paresia de nervos faciais, acidente vascular cerebral e miosites, foram relatadas, reforçando a necessidade de atenção ao espectro clínico de acometimento neurológico por CHIKV (Ferreira *et al.*, 2020).

Quadro 1 – Manifestações extra-articulares associadas à chikungunya

Sistema/órgãos	Complicações associadas	Achados clínicos associados
Sistema cardiovascular	Miocardite, pericardite, insuficiência cardíaca, arritmias, instabilidade hemodinâmica, infarto agudo do miocárdio.	Dor torácica, precordialgia, hipotensão, choque, arritmia, sinais de insuficiência cardíaca (como edema de membros inferiores, anasarca), dispneia aos esforços, ortopneia, edema agudo de pulmão.
Sistema respiratório	Pneumonite, insuficiência respiratória, edema pulmonar, hemorragia intra-aoveolar, derrame pleural, broncopneumonia.	Dispneia, cianose, taquicardia, taquipneia, hipoxemia, alterações na ausculta (estertoração, roncos, diminuição ou abolição do murmúrio vesicular).
Sistema nervoso	Encefalite, meningoencefalite, encefalopatia, convulsões, síndrome de Guillain-Barré, síndrome cerebelar, paresias, paralisias e neuropatias.	Cefaleia, letargia, alteração no nível de consciência, sinais de localização, convulsões, diminuição da força muscular ou da sensibilidade, paresia, parestesia, plegia.
Sistema urinário	Insuficiência renal aguda, nefrite intersticial aguda, necrose tubular aguda.	Oligúria, anúria, hematúria, edema, aumento dos níveis de ureia e creatinina séricas, alterações hidroeletrolíticas e no sedimento urinário.
Oftalmológicas	Neurite óptica, iridociclite, episclerite, retinite, uveíte.	Fotofobia, diminuição súbita na visão e hiperemia ocular.
Pele	Hiperpigmentação por fotossensibilidade, dermatoses vesiculobolhosas, ulcerações aftosa-*like*.	Alterações na coloração da pele, presença de lesões bolhosas e ulceradas.
Descompensação de comorbidades	Diabetes, doença cardiovascular prévia, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, doenças renais ou pulmonares (DPOC, asma).	De acordo com a doença de base.
Outros	▪ Sepse e choque séptico. ▪ Coagulação intravascular disseminada (CIVD). ▪ Hepatite. ▪ Pancreatite, síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético, discrasia sanguínea, insuficiência adrenal etc.	▪ Taquicardia, hipotensão, sudorese excessiva e outros sinais de choque. ▪ Alterações no coagulograma, fenômenos hemorrágicos, eventos trombóticos. ▪ Alterações nas enzimas hepáticas, icterícia, alterações no coagulograma. ▪ Alterações em exames laboratoriais ou exames clínicos diferentes nas diversas situações.

Fonte: adaptado de Rajapakse, S.; Rodrigo; Rajapakse, A., 2010, atualizado com Lima, 2021; Sharp *et al.,* 2021; Cerbino-Neto *et al.*, 2020.

2.3 Chikungunya grave

Todo paciente com suspeita de chikungunya que apresentar sinais clínicos e/ou alterações laboratoriais de insuficiência de, no mínimo, um órgão ou sistema, associado a risco de morte ou exigindo internação hospitalar deve ser considerado como caso de chikungunya grave. Nas formas graves as manifestações articulares podem estar ausentes.

Na forma grave, o paciente experimenta o agravamento do quadro clínico, com piora clínica por falência orgânica, sendo as complicações que levam à hospitalização as seguintes: cardiovasculares, respiratórias, renais, neurológicas e distúrbios de coagulação, sejam isoladas ou associadas (Crosby *et al.*, 2016; Gupta *et al.*, 2018; Hsu *et al.*, 2019; Koeltz; Lastere; Jean-Baptiste, 2018; Rollé *et al.*, 2016). É importante destacar que as formas graves da infecção pelo CHIKV acometem com maior frequência recém-nascidos, pacientes com idade acima de 65 anos e pacientes com comorbidades (diabetes, hipertensão, doença renal crônica, asma, insuficiência cardíaca, doenças reumatológicas, anemia falciforme e talassemia) e/ou que estejam em uso de alguns fármacos específicos (aspirina, anti-inflamatórios e paracetamol em altas doses). Tais condições preexistentes estão também associadas ao maior risco de evolução para óbito. No entanto, formas graves e fatais são descritas em diferentes faixas etárias na ausência de doenças associadas (Crosby *et al.*, 2016; Gupta *et al.*, 2018; Hsu *et al.*, 2019; Koeltz; Lastere; Jean-Baptiste, 2018; Rollé *et al.*, 2016).

Conforme discutido no capítulo de apresentação deste documento, tem havido um grande número de casos de óbitos associados a chikungunya que não tem sido relatados pelos sistemas oficiais de vigilância, seja pelo Sistema de Informações de Agravos de Notificação (Sinan) ou pelo Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) (Frutuoso *et al.*, 2020). Estudo realizado por meio de *linkage* dos bancos de dados indica que a subnotificação dos óbitos decorre do fato de estes não serem registrados no Sinan, e também de a infecção por chikungunya não ser indicada como associada ao desfecho fatal na declaração de óbito preenchida pelos profissionais da saúde (Frutuoso *et al.*, 2020). Essas falhas podem ser consequência de limitado conhecimento sobre as manifestações sistêmicas graves e de possíveis complicações relacionadas ao vírus chikungunya (CHIKV). A comunicação adequada de risco e a capacitação dos profissionais de saúde podem contribuir para melhorar a vigilância sobre as formas graves dessa doença.

3 Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de chikungunya deve ser feito com outras doenças febris agudas associadas à artralgia. O profissional da saúde deve estar atento para causas potencialmente fatais e para aquelas que exijam conduta medicamentosa específica imediata. Em âmbito nacional, considerando-se o cenário epidemiológico atual, o principal diagnóstico diferencial durante a fase aguda da chikungunya é a dengue (Quadro 2). No entanto, outras doenças podem ser incluídas no diagnóstico diferencial, a depender do contexto epidemiológico e das exposições de risco específicas. As doenças que fazem parte do diagnóstico diferencial incluem:

- **dengue**: febre, dor de cabeça, dor atrás dos olhos, podendo aparecer manchas vermelhas na pele. A dengue também pode causar dor nas articulações, mas geralmente é menos intensa do que na chikungunya. A presença de sinais de alarme como dor abdominal intensa, vômitos persistentes, acúmulo de líquidos, sangramento de mucosas, letargia ou irritabilidade, hepatomegalia maior que 2 cm, aumento do hematócrito, hipotensão postural ou sinais de choque podem sugerir dengue grave;
- **malária**: história de exposição em áreas de transmissão, febre, calafrios, mialgia, insuficiência renal, icterícia, alteração do nível de consciência, hepato ou esplenomegalia;
- **leptospirose**: cefaleia intensa, mialgia generalizada mais intensa em panturrilhas, hiperemia/hemorragia conjuntival, icterícia, oligúria, manifestações respiratórias; considerar história de exposição a águas contaminadas;
- **artrite séptica**: leucocitose, edema e derrame articular, acometimento de grandes articulações;
- **Zika**: febre baixa, *rash* cutâneo frequentemente pruriginoso, cefaleia, artralgia em extremidades distais, mialgia e conjuntivite não purulenta. Entretanto, na chikungunya são observadas temperaturas mais elevadas e artralgia mais intensa, com acometimento também da coluna axial;
- **febre reumática**: poliartrite migratória de grandes articulações, história de faringoamigdalite. Considerar os critérios de Jones para a febre reumática e evidência de infecção prévia pelo e*streptococos* (cultura positiva de orofaringe, positividade em testes rápidos para detecção de antígenos estreptocócicos ou títulos elevados de anticorpos antiestreptocócicos).

- **lúpus eritematoso sistêmico (LES)**: sintomas articulares semelhantes, além de outros sintomas sistêmicos, como erupções cutâneas, fadiga e febre. A presença de sintomas multissistêmicos e de autoanticorpos pode sugerir LES;
- **Mayaro**: o vírus Mayaro também pertence ao gênero *Alphavirus* da família *Togaviridae*, assim como o vírus da chikungunya. As manifestações clínicas das duas enfermidades são semelhantes , mas aquelas produzidas pelo CHIKV costumam ser bem mais intensas. Quadros clínicos prolongados, com meses de duração, também podem ser causados pelo Mayaro;
- **febre do Nilo Ocidental**: febre, cefaleia, dores no corpo, náuseas, vômitos e, às vezes, erupção cutânea. Em casos raros pode causar doença neurológica grave, como encefalite ou meningite;
- **sífilis secundária**: podem aparecer sintomas polimórficos, incluindo *rash* cutâneo (incluindo palmas das mãos e plantas dos pés), febre, linfadenopatia generalizada e mal-estar. Lesões mucocutâneas e a presença de lesões genitais ou histórico de sífilis devem levar à consideração de testes diagnósticos para sífilis;
- **sepse bacteriana**: caracterizada por febre, hipotensão, taquicardia, alterações do estado mental e, potencialmente, falência de múltiplos órgãos. A sepse requer diagnóstico e tratamento rápidos. A presença de uma fonte de infecção, como pneumonia, infecção do trato urinário ou infecção da pele, pode ser indicativa desta sepse;
- **febre maculosa brasileira**: causada pela bactéria *Rickettsia rickettsii*, transmitida por carrapatos. Os sintomas incluem febre alta, dor de cabeça, *rash* (que geralmente começa nas extremidades e se espalha para o tronco), mialgia, podendo evoluir para complicações hemorrágicas, neurológicas, renais e respiratórias. A história de exposição a áreas com carrapatos e a evolução do *rash* são importantes para o diagnóstico.

Quadro 2 – Diagnóstico diferencial: dengue versus Zika versus chikungunya

Sinais/sintomas	Dengue	Zika	Chikungunya
Febre	Febre alta	Sem febre ou febre baixa (≤38 °C)	Febre alta
Duração	4 a 7 dias	1 a 2 dias subfebril	2 a 3 dias
Exantema	Surge a partir do 3º ao 6º dia	Surge no 1º ou no 2º dia	Surge no 2º ao 5º dia
Mialgia (frequência)	+++	++	++
Artralgia (frequência)	+	++	+++
Artralgia (intensidade)	Leve	Leve/moderada	Moderada/intensa
Edema da articulação (frequência)	Raro	Frequente	Frequente
Edema da articulação (intensidade)	Leve	Leve	Moderado a intenso
Conjuntivite	Raro	50% a 90% dos casos	30%
Cefaleia	+++	++	++
Linfonodomegalia	+	+++	++
Discrasia hemorrágica	++	Ausente	+
Risco de morte	+++	+	+++
Acometimento neurológico	+	+++	+++
Leucopenia	+++	++	++
Linfopenia	Incomum	Incomum	Frequente
Trombocitopenia	+++	+	++

Fonte: adaptado de Brito e Cordeiro (2016).

4

Atendimento ao paciente com chikungunya

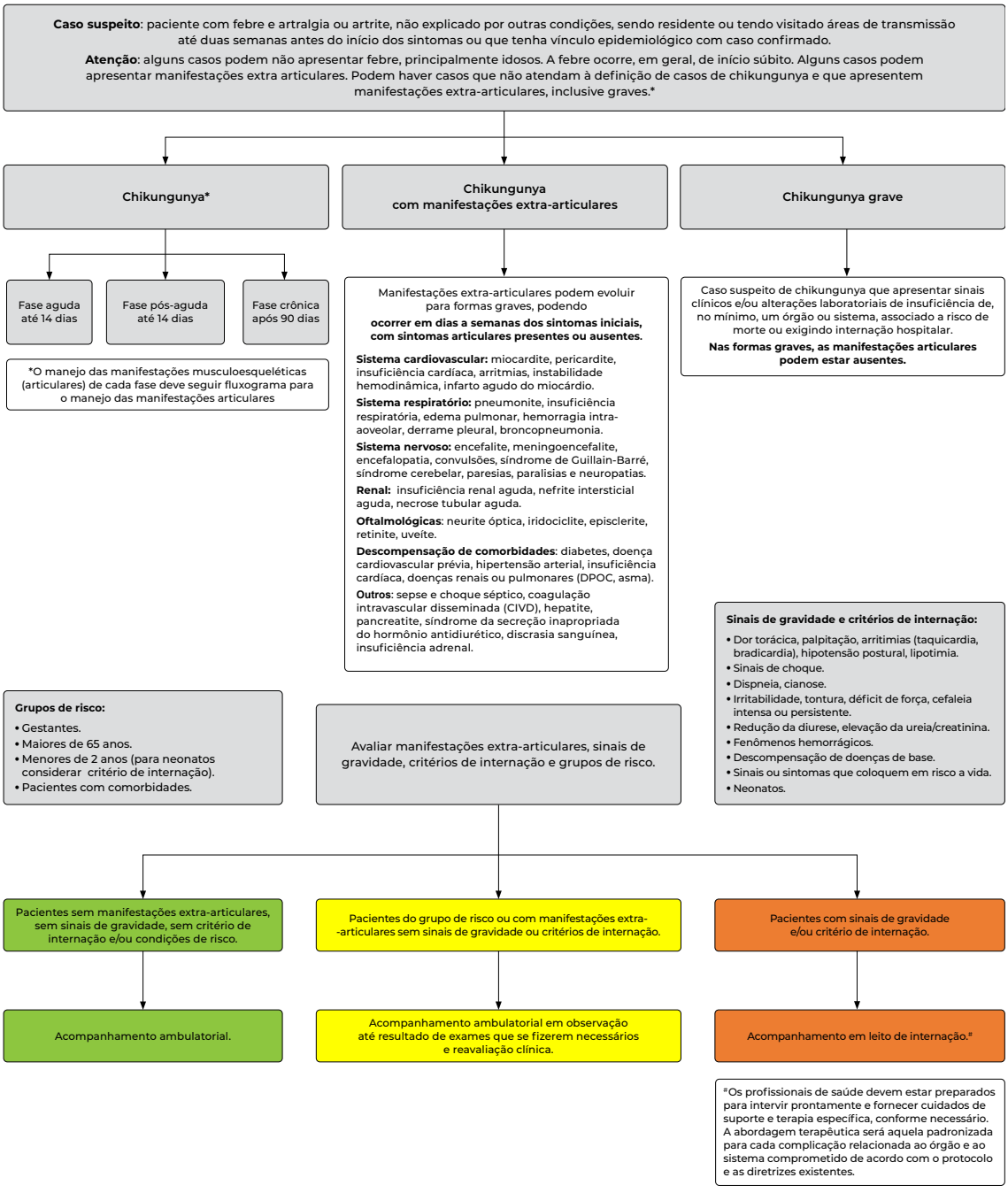
4.1 Definição de caso suspeito

Paciente com febre e artralgia ou artrite, não explicadas por outras condições, sendo residente ou tendo visitado áreas de transmissão até duas semanas antes do início dos sintomas ou que tenha vínculo epidemiológico com caso confirmado (Figura 7).

Além das definições anteriores, cabem algumas observações:

- em alguns casos os pacientes podem não apresentar febre, principalmente se forem idosos;
- o início da febre, em geral, ocorre subitamente;
- alguns casos podem apresentar manifestações extra-articulares. Podem haver casos que não atendam à definição de casos de chikungunya e apresentem manifestações extra-articulares, inclusive graves.

Figura 7 – Fluxograma 1 – Classificação de casos e de risco do paciente com suspeita de chikungunya



Deve-se consultar o manual sobre as observações e contraindicações de cada medicamento.

Fonte: DEDT/SVSA/MS.

4.2 Anamnese e exame físico

Queixa principal

Iniciar a anamnese identificando a queixa principal do paciente. Isso pode incluir a descrição dos sintomas mais incômodos ou preocupantes que o paciente está enfrentando em relação à chikungunya.

História da doença atual (HDA)

A seguir, explorar a história da doença atual (HDA) com detalhes:

- **início dos sintomas**: identificar a data de início dos sintomas da chikungunya;
- **sintomas iniciais**: pedir ao paciente para descrever os sintomas iniciais, como febre, dor nas articulações, erupções cutâneas e outros;
- **duração e progressão**: perguntar a duração dos sintomas e se houve alguma mudança ao longo do tempo;
- **intensidade dos sintomas**: avaliar a intensidade dos sintomas relatados pelo paciente.

Interrogatório sistemático ou sintomatológico (IS)

Realizar um interrogatório sistemático ou sintomatológico para investigar outros sintomas e detalhes relacionados à chikungunya:

- **febre**: caracterizar a febre, incluindo intensidade, duração (em dias) e sintomas associados, como calafrios, sudorese excessiva etc.;
- **queixas articulares**: investigar as queixas articulares, incluindo características da dor (duração, intensidade, localização das articulações primariamente afetadas, progressão para outras articulações e periodicidade das dores), caso haja queixas de dor lombar, procurar indícios que possam diferenciá-la de outras causas;
- **sintomas respiratórios**: investigar sintomas respiratórios que possam estar associados às complicações da chikungunya;
- **aparelho cardiovascular**: dor ou desconforto torácico, palpitações, dispneia, ortopneia, lipotimia, dispneia paroxística noturna (DPN) e edema são sintomas que podem indicar comprometimentos extra-articulares graves;
- **sintomas neurológicos**: investigar sintomas neurológicos como convulsões, paresia, parestesia, tontura, alteração do nível de consciência e cefaleia;
- **manifestações cutâneas**: pesquisar alterações na pele como erupções cutâneas, prurido, descamação, hiperpigmentação, lesões por fotossensibilidade, lesões simulando eritema nodoso, úlceras orais, bolhas e vesículas;

- **queixas oculares**: perguntar sobre sintomas oculares como dor ocular, diminuição da acuidade visual, turvação visual, moscas volantes e olho vermelho;
- **queixas digestivas**: investigar a presença de dor abdominal, diarreia e vômitos.

Antecedentes

Obter informações a respeito dos antecedentes pessoais e familiares do paciente:

- **antecedentes pessoais**: registrar informações sobre comorbidades e condições médicas preexistentes (como história de convulsão febril, diabetes, asma, insuficiência cardíaca, doenças reumatológicas, anemia falciforme, talassemia e hipertensão arterial sistêmica), bem como uso de medicamentos;
- **antecedentes familiares**: perguntar a respeito da presença de doenças semelhantes na família.

Antecedentes epidemiológicos

Investigar os antecedentes epidemiológicos para avaliar a exposição do paciente:

- **exposição**: perguntar sobre a exposição recente a áreas de risco para a transmissão do vírus chikungunya, picadas de mosquitos ou exposição a carrapatos;
- **história de viagem**: obter informações a respeito da procedência do paciente e do histórico de viagens para áreas endêmicas/epidêmicas de chikungunya. Verificar a exposição a áreas de transmissão de malária, Mayaro ou outras doenças transmitidas por mosquito. Verificar a exposição a áreas com transmissão de febre maculosa brasileira.

Hábitos de vida

Explorar os hábitos de vida do paciente como tabagismo, consumo abusivo de álcool, drogas psicoativas de abuso.

Medicação em uso

Interrogar sobre o uso de medicamentos tanto para doenças crônicas como para a chikungunya (anti-inflamatórios não esteroidais, corticoesteroides, analgésicos).

História psicossocial

Finalmente, considerar a história psicossocial do paciente, incluindo condições socioeconômicas, ocupacionais e culturais que possam influenciar a experiência do paciente com a chikungunya, como acesso a cuidados de saúde e suporte emocional.

Certificar-se de conduzir a anamnese de maneira completa e organizada, usando este roteiro como guia. Isso ajudará a coletar informações relevantes para orientar o diagnóstico e o tratamento da chikungunya de forma eficaz.

Exame físico

O exame físico é uma etapa fundamental para a avaliação clínica inicial e o monitoramento de casos suspeitos ou confirmados de chikungunya. Durante o exame, é importante observar sinais e sintomas que possam indicar complicações dos aparelhos respiratório e cardiovascular. O exame deve ser conduzido de forma sistematizada, dando especial atenção aos seguintes aspectos:

Sinais vitais:

- pressão arterial: aferição da pressão arterial em duas posições (ortostático e sentado/decúbito) para verificar o *status* hemodinâmico do paciente. Deve-se estar atento a sinais de hipotensão ou hipotensão postural, que podem indicar choque;
- cardiorrespiratório: a avaliação das frequências cardíaca e respiratória é importante tanto para a avaliação inicial do paciente quanto para o monitoramento de eventuais complicações primárias quanto à descompensação de comorbidades prévias durante a evolução. Taquipneia, dispneia, taquicardia, bradicardia ou arritmias podem sugerir sinais de agravamento ou de complicações cardíacas e pulmonares;
- temperatura axilar: registrar a temperatura axilar para verificar se há febre. A febre persistente ou a febre alta podem ser um sinal de agravamento.

Exames dos órgãos e dos aparelhos:

- **pele**: verificar se há presença de cianose, que pode indicar complicações respiratórias ou cardíacas. Examinar a pele em busca de lesões maculares, papulares, vesiculares e bolhosas. Prestar atenção a sinais de petéquias, equimoses ou sangramento subcutâneo, que podem sugerir agravamento ou complicações hemorrágicas;
- **aparelho respiratório**: realizar a ausculta pulmonar para identificar sons anormais, como crepitações, roncos ou estertores. Esses sons podem indicar complicações respiratórias, como pneumonia ou edema pulmonar;
- **aparelho circulatório**: fazer a ausculta cardíaca para identificar sopros, arritmias ou outros sinais de complicações cardíacas;
- Observação: deve-se estar particularmente vigilante durante o exame físico para identificar sinais de complicações do aparelho respiratório, como pneumonia, e complicações do aparelho circulatório, como sinais de miocardite, arritmias e insuficiência cardíaca.
- **exame neurológico**: realizar um exame neurológico completo, especialmente se houver queixas neurológicas na anamnese. Deve-se estar atento a sinais de comprometimento neurológico grave, como convulsões, paresia, parestesia ou alteração do nível de consciência;
- **exame oftalmológico**: fazer um exame oftalmológico se o paciente apresentar queixas oculares. Observar sinais de uveíte, retinite ou outras complicações oculares que possam indicar agravamento;

- **sistema musculoesquelético**: avaliar as articulações cuidadosamente em busca de sinais de agravamento ou complicações articulares. Avaliar as articulações quanto ao aspecto da pele, à mobilidade ativa e passiva, ao aumento do volume, à presença de derrame articular, à crepitação e à limitação dos movimentos. Avaliar a dor quanto à intensidade e à geração de incapacidade de movimento das articulações Nos casos crônicos, deve-se estar atento às atrofias musculares, às deformidades e à presença de nódulos.

Observação: caso sejam identificados sinais de gravidade e potencialmente fatais, tomar medidas imediatas para estabilizar o paciente e considerar a possibilidade de encaminhamento para tratamento intensivo ou especializado, conforme necessário. Registrar todas as observações no prontuário do paciente e usar essas informações para orientar as decisões de tratamento e monitoramento.

Considerações sobre anamnese e exame físico do neonato

Os neonatos de mães infectadas ao final da gestação têm risco de 50% de transmissão vertical no período intraparto. O recém-nascido é assintomático nos primeiros dias, com surgimento de sintomas a partir do quarto dia de vida (variando de três a sete dias) (Ferreira, 2021).

Sinais e sintomas no neonato:

- febre;
- síndrome álgica;
- recusa da mamada;
- exantemas;
- descamação;
- hiperpigmentação cutânea;
- edema de extremidades.

Em recém-nascidos, as lesões vesico-bolhosas e esfoliativas são frequentemente descritas, e na aspiração do conteúdo das lesões bolhosas pode se detectar a presença do vírus.

Outras manifestações relatadas na literatura incluem meningoencefalite, encefalite, síndromes hemorrágicas, diarreia e desordens hemodinâmicas, recusa alimentar ou má alimentação. As infecções perinatais podem levar a sequelas neurológicas, com retardo do desenvolvimento neuropsicomotor ou óbito (Sreekanth *et al.*, 2021, Kumar *et al.*, 2019, Torres *et al.*, 2016).

4.3 Exames complementares

As alterações laboratoriais de chikungunya durante a fase aguda são inespecíficas. A leucopenia é frequente, porém se diferencia de outras doenças virais em que se espera linfocitose. Na chikungunya a linfopenia é mais frequentemente encontrada.

Apesar de ser mais frequente em arboviroses como dengue, a trombocitopenia pode ocorrer na chikungunya, levando a risco de complicações hemorrágicas. A velocidade de hemossedimentação e a proteína C-reativa, marcadores de processo inflamatório, encontram-se geralmente elevadas e podem permanecer assim nas diferentes fases da doença. A elevação de enzimas musculares como creatinofosfoquinase (CPK), mioglobina e aldolase é frequente e expressiva em casos de rabdomiólise associado a chikungunya. Elevações discretas das enzimas hepáticas (AST e AST) podem ocorrer, lembrando que a TGO pode estar elevada também devido à lesão muscular (Brito; Cordeiro; Rosa, 2020).

Uma atenção especial deve ser dada a algumas alterações em exames associadas às formas de chikungunya grave. No hemograma, a contagem de plaquetas < que 100.000/mm^3 e leucocitose aumentaram respectivamente em 7,4 e 2,8 vezes o risco de internação ($p<0,01$ em ambos). Aumento nos valores de proteína C-reativa, ureia, creatinina, AST e ALT séricas também foi associado a um risco maior para internação (Hsu *et al.*, 2019). Além do risco de hospitalização, resultados alterados no hemograma podem ser preditores de mortalidade, como plaquetopenia (*Odds Ratio* (OR)=10,1; IC=3,9-26,3), leucopenia (OR=7,4; IC=2,4-23,0); leucocitose (OR=14,1; IC=5,4-36,5); neutrofilia (neutrófilos >7.500/mm^3; OR=14,1; IC=5,4-26,5); e linfopenia (linfócitos <1.000/mm^3; OR=14,2; IC=5,2-38,4). Entre os marcadores séricos associados à mortalidade estão proteína C-reativa > 3mg/dL (OR=12,4; IC=2,9-52,6); glicemia > 125 (OR=13,5; IC=1,3-135,0); ureia > 45 (OR=17,8; IC=5,5-57,3); creatinina > 1,3 (OR=17,8; IC=5,8-54,2)(Oliveira *et al.*, 2022).

Exames de imagem como raio x simples de tórax ou tomografia podem ajudar a identificar complicações cardíacas ou pulmonares. Outros exames que podem contribuir com a investigação vão depender da suspeita clínica, podendo incluir eletrocardiograma, tomografia de crânio, entre outros. Considerando a necessidade de prescrição de alguns medicamentos na fase pós-aguda ou crônica, outros exames podem ser necessários, como, por exemplo: ureia, creatinina, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), glicemia de jejum e hemograma, entre outros.

5 Manejo clínico

O manejo do paciente com suspeita de chikungunya deve envolver os diferentes espectros clínicos da doença, com abordagem da doença febril aguda, suas manifestações extra-articulares, eventuais complicações e o manejo das manifestações musculoesqueléticas nas diferentes fases da doença. Sistemas de acolhimento com classificação de risco devem ser utilizados nos diferentes níveis de atenção para facilitar o fluxo adequado e assegurar o atendimento dos pacientes suspeitos de chikungunya durante um surto/epidemia. A equipe de acolhimento deve estar atenta para a identificação da presença de dor articular incapacitante, manifestações extra-articulares e sinais de gravidade. Também deve estar atenta ao diagnóstico diferencial de dengue, outras arboviroses e outras doenças febris agudas, de acordo com o perfil epidemiológico local/regional.

O espectro clínico da doença cronologicamente envolve três fases: aguda (até 14 dias), pós-aguda (15 a 90 dias) e crônica (após três meses). A doença musculoesquelética representa a manifestação clínica mais frequente da doença, e o manejo envolve as diferentes fases: aguda, pós-aguda e crônica. Além disso, nas fases pós-aguda e crônica, a abordagem terapêutica depende da identificação do padrão de manifestação articular, que pode ser predominantemente não inflamatória/musculoesquelética (mecânica) ou inflamatória com artrite e manifestações periarticulares (tenossinovite), podendo também apresentar tendinite, entesite, fasceíte, capsulite e periostite.

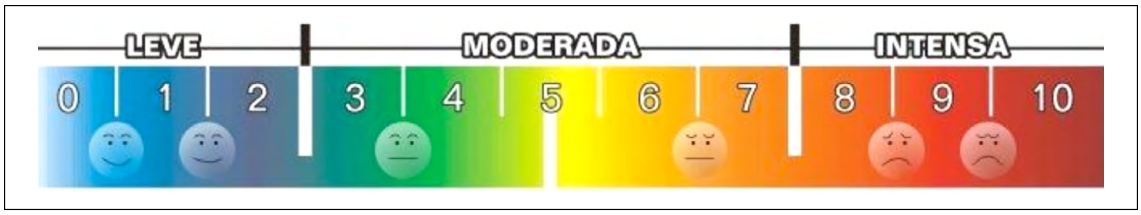
5.1 Fase aguda

Esta fase é caracterizada por febre acompanhada de intensa poliartralgia e/ou artrite. A febre é geralmente alta e contínua, com vários episódios ao dia, mais intensa nos primeiros três dias, mas podendo persistir por até sete dias. As complicações extra-articulares da chikungunya abrangem uma gama de manifestações que afetam órgãos e sistemas diversos, e pela sua relevância serão tratadas num tópico à parte (item 5.4).

É importante que o médico identifique os diferentes padrões clínicos, constatando se há dor articular (artralgia) associada ou não a edema (artrite). Nesta fase, o objetivo é o alívio da dor aguda, com a utilização de analgésicos. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) não são recomendados em razão do risco de sangramento aumentado nesses pacientes ou de lesão renal. Além disso, a dengue pode ter quadro semelhante ao da chikungunya na fase inicial, e os AINEs também são contraindicados (Anexo A, Fluxograma 2).

Na avaliação inicial dos quadros dolorosos é necessário aplicar a escala visual analógica (EVA) de dor, transformando um dado subjetivo em um dado objetivo que permita avaliar a resposta terapêutica e a condução adequada do caso (Figura 8).

Figura 8 – Escala analógica visual (EVA)



Fonte: Corradi-Perini; Esperandio; Souza, 2016.

A dor na fase aguda deve ser tratada de forma efetiva, devendo as drogas desta fase serem prescritas em doses fixas e nunca "se necessário". Recomenda-se repouso para alívio das dores e melhor recuperação. Os opioides prescritos na dor intensa são potentes analgésicos e seguros, desde que sejam monitorados e os pacientes alertados dos eventuais eventos adversos. Os principais efeitos colaterais dos opioides são sonolência no idoso, náuseas e constipação intestinal (Brito *et al.*, 2020a).

Quadro 3 – Tratamento medicamentoso na fase aguda da chikungunya

Medicamento	Apresentação	Dose	Observações	Contraindicações
Dipirona	▪ Comprimidos de 500 mg ▪ Solução oral (gotas) de 500 mg/ml (1 ml = 20 gotas = 500 mg; 1 gota = 25 mg)	**> 15 anos:** ▪ 1 a 2 comprimidos ou ▪ 20 a 40 gotas de 6/6 horas **Crianças > 3 meses:** 10 a 25 mg/kg a cada 6 horas	▪ Crianças menores de 3 meses ou com menos de 5 kg não devem utilizar a dipirona oral. ▪ Crianças ente 3 e 11 meses ou com menos de 9kg não devem usar dipirona intravenosa.	▪ Função da medula óssea prejudicada ▪ Doenças do sistema hematopoiético ▪ Broncoespasmo ou outras reações anafilactoides com analgésicos ▪ Porfiria hepática aguda intermitente ▪ Deficiência congênita da glicose-6-fosfato--desidrogenase (G6PD) (risco de hemólise) ▪ Gravidez e lactação
Paracetamol	▪ Comprimidos de 500 mg ▪ Solução oral de 200 mg/ml (1ml = 15 gotas = 200 mg; 1 gota = 13 mg)	**Adultos e adolescentes > 12 anos:** ▪ 1 comprimido a cada 4 a 6 horas ou 2 comprimidos a cada 6 horas. Máximo 4.000 mg/dia (8 comprimidos/dia) **Crianças < 12 anos:** ▪ 10 a 15 mg/kg/dose a cada 4 a 6 horas		▪ Hipersensibilidade ao paracetamol ou a qualquer outro componente de sua fórmula

Continua

Conclusão

Medicamento	Apresentação	Dose	Observações	Contraindicações
Codeína	▪ Comprimidos de 30 ou 60 mg ▪ Solução oral de 3mg/ml	**Adultos:** ▪ 30 a 60 mg, 3 a 4 vezes ao dia. Dose máxima 360 mg/dia **Crianças e adolescentes:** ▪ 0,5 a 1 mg/kg/dose a cada 4 a 6 horas Dose máxima de 60 mg/dia	Idoso: dose inicial de 15 mg de 4/4 horas	▪ Diarreia associada à colite pseudomembranosa causada por uso de cefalosporinas, lincomicina ou penicilina ▪ Diarreia causada por envenenamento ▪ Dependência de drogas (incluindo alcoolismo)
Tramadol	▪ Comprimido de 50 ou 100 mg ▪ Solução oral de 100 mg/ml (1 ml = 40 gotas = 100 mg) ▪ Ampola de 50 mg/ml	**Adultos e adolescentes > 12 anos:** ▪ 50 a 100 mg a cada 4 a 6 horas Dose máxima de 400 mg ao dia **Crianças > 1 ano:** ▪ 1-2 mg/kg, dose única	▪ Cápsulas não devem ser utiliizadas em < 12 anos devido à alta dosagem	▪ Hipersensibilidade a cloridrato de tramadol ou a qualquer componente da fórmula ▪ Intoxicações agudas por álcool, hipnóticos, analgésicos, opioides e outros psicotrópicos
Ciclobenzaprina	▪ comprimidos de 5 mg e 10 mg	▪ 10 a 40mg ao dia Dose máxima: 60 mg/dia	▪ Liberado para maiores de 15 anos. ▪ Uso preferencial a noite devido à sonolência.	▪ Hipersensibilidade a ciclobenzaprina ▪ Gravidez e lactação ▪ Glaucoma ou retenção urinária ▪ Arritmia cardíaca, bloqueio, insuficiência cardíaca congestiva, fase aguda de infarto agudo do miocárdio e hipertireodismo.

Fonte: DEDT/SVSA/MS.

Criança: até 12 anos incompletos.

5.2 Fase pós-aguda

A fase pós-aguda corresponde àquela em que existe uma persistência dos sintomas no período entre 15 e 90 dias. Uma avaliação clínica e, eventualmente, com métodos de imagem se faz necessária para definir o padrão clínico predominante:

a) dor musculoesquelética localizada ou difusa não inflamatória;

b) artrite/tenossinovite (doença articular ou periarticular associada a edema);

c) dor neuropática.

Na **dor musculoesquelética localizada ou difusa não inflamatória**, os pacientes necessitam ser medicados com AINEs, devendo o quadro ser reavaliado após 10 dias. Se o paciente apresentar boa resposta, o tratamento pode ser mantido por até quatro semanas, com posterior redução gradual até a retirada. Analgésicos isolados ou associados a opioides por quatro semanas devem ser prescritos para pacientes com contraindicação ou risco para uso de AINEs (Anexo A, Fluxograma 2).

Na doença com **componente inflamatório (artrite/tenossinovite)**, o corticoide após o período de 14 dias é indicado. A prednisona deve ser prescrita 0,5 mg/kg/dia (dose máxima 40 mg), isolado ou associado a analgésico comum ou opioide fraco. Após quatro semanas, caso o paciente apresente uma boa resposta, a dose deve ser retirada lentamente (desmame), reduzindo um quarto da dose a cada sete dias (tempo total de uso – oito semanas). A suspensão abrupta ou a retirada rápida podem levar a efeito rebote, com recidiva das manifestações. As contraindicações ao uso do corticoide devem ser respeitadas.

É importante reforçar que o paciente pode apresentar associação de padrões, como artrite ou dor musculoesquelética não inflamatória associadas a dor neuropática (Anexo A, Fluxograma 2). Cerca de 30% dos pacientes podem apresentar componente de dor neuropática associada a dor articular. Caso não haja resposta aos analgésicos habituais, será necessário associar outra classe terapêutica ao tratamento após confirmação clínica do quadro. O “Questionário para dor neuropática (DN4)” deve ser aplicado (Anexo B), sendo composto por questões realizadas por entrevista e questões de exame físico, totalizando dez respostas.

Se quatro ou mais respostas forem positivas, provavelmente o paciente apresenta um quadro de dor com componente neuropático. Nestes casos devem ser utilizados antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina) ou anticonvulsivantes (gabapentina, pregabalina, carbamazepina). O início da ação é mais lento, ocorrendo após duas semanas de uso.

Exames laboratoriais antes do início das terapias medicamentosas e de controle devem ser solicitados em usuários de AINEs e corticoides. Estes incluem hemograma, glicemia de jejum, ureia, creatinina, transaminases.

Quadro 4 – Tratamento medicamentoso na fase pós-aguda de chikungunya

Medicamento	Apresentação	Dose	Observações	Contra-Indicações
Ibuprofeno	▪ Comprimidos de 200, 300 ou 600 mg ▪ Suspensão oral (gotas) de 50 mg/ml	**Adultos:** ▪ 200 a 600 mg, 3 a 4 vezes ao dia ou ▪ 40 gotas (200 mg) a 120 gotas (600 mg) Dose máxima de 3.200 mg/dia **Crianças a partir de 6 meses:** ▪ 1 a 2 gotas/kg 3 a 4 vezes ao dia, não exceder 40 gotas/dose Dose máxima: 160 gotas/dia	Não deve ser utilizado em menores de 6 meses e no terceiro trimestre da gravidez.	▪ Úlcera péptica ativa ▪ Sangramento gastrintestinal ▪ Úlcera gastroduodenal ▪ Uso concomitante com bebidas alcoólicas
Naproxeno	▪ Comprimidos de 250 e 500 mg	**Adultos:** ▪ 250 mg 2 vezes ao dia ou 500 mg 1 vez ao dia	Não há indicação para uso em crianças	▪ Hipersensibilidade ao naproxeno ▪ Asma, rinite, pólipos nasais ou urticária pelo uso de ácido acetilsalicílico ou outros anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), ▪ Insuficiência cardíaca grave ▪ Sangramento ativo ou antecedente de sangramento gastrintestinal ou perfuração relacionados a uso anterior de AINEs; ▪ Doença ativa ou antecedente de úlcera péptica ▪ Depuração de creatinina inferior a 30mL/min

Continua

Continuação

Medicamento	Apresentação	Dose	Observações	Contra-Indicações
Prednisona	▪ Comprimidos de 5 e 20 mg	**Adultos:** ▪ 5 a 60 mg por dia **Dose pediátrica:** ▪ 0,14 a 2mg/kg de peso por dia		▪ Infecções sistêmicas por fungos ▪ Reações alérgicas ou alguma reação incomum à prednisona/corticosteroides
Prednisolona	▪ Solução oral de 1 e 3 mg/ml	**Adultos:** ▪ 5 a 60 mg/dia **Dose pediátrica:** ▪ 0,2-0,5 mg/kg por dia		Idem prednisona
Amitriptilina	▪ Comprimido de 25 mg ou 75 mg	**Adultos:** ▪ 25 a 100 mg/dia Dose máxima 150 mg/dia **Adolescentes >12 anos:** ▪ 25 mg ou 0,1 a 2 mg/kg/dia	Não deve ser utilizado por mulheres grávidas	▪ Uso em associação com IMAO ▪ Pacientes que recebem cisaprida devido à possibilidade de reações adversas cardíacas durante a fase de recuperação aguda após infarto do miocárdio

Continua

Continuação

Medicamento	Apresentação	Dose	Observações	Contra-Indicações
Gabapentina	▪ Cápsulas de 300 ou 400 mg	**Dose inicial:** ▪ 300 mg 3 vezes ao dia A dose pode ser aumentada até a dose máxima de 3.600 mg/dia **Crianças:** ▪ Entre 3 e 12 anos, dose inicial = 10 a 15 mg/kg/dia, 3 vezes ao dia ▪ Acima de 12 anos = 300 mg 3 vezes ao dia Dose otimizada = 25-40 mg/kg/dia e para maiores de 12 anos até 1.200 mg	Não deve ser utilizado por mulheres grávidas	▪ Pacientes com hipersensibilidade à gabapentina ou a outros componentes da fórmula

Continua

Conclusão

Medicamento	Apresentação	Dose	Observações	Contra-Indicações
Carbamazepina	▪ Comprimidos de 200 ou 400 mg ▪ Suspensão oral 20mg/ml	**Adultos e adolescentes> 12 anos:** ▪ dose inicial de 200 a 400 mg ao dia, com elevação gradual de acordo com a melhora da dor, geralmente 200 mg de 2 a 4 vezes ao dia Dose máxima de 1.200 mg/dia		▪ Bloqueio atrioventricular ▪ Histórico de depressão da medula óssea ▪ Histórico de porfirias hepáticas ▪ Uso em associação com inibidores da monoamino-oxidase (IMAO)
Ciclobenzaprina	▪ comprimidos de 5 mg e 10 mg	▪ Dose: 10 a 40mg ao dia Dose máxima: 60 mg/dia	▪ Liberado para maiores de 15 anos. ▪ Uso preferencial a noite devido à sonolência.	▪ Hipersensibilidade a ciclobenzaprina ▪ Gravidez e lactação ▪ Glaucoma ou retenção urinária ▪ Arritmia cardíaca, bloqueio, insuficiência cardíaca congestiva, fase aguda de infarto agudo do miocárdio e hipertireodismo.

Fonte: DEDT/SVSA/MS.

Criança: até 12 anos incompletos

*Outros antiinflamatórios não hormonais pode ser utilizados em substituição aos citados na tabela

5.3 Fase crônica

Corresponde à fase em que as queixas musculoesqueléticas persistem nos pacientes com por um período superior a 90 dias. Nesta fase, o uso de analgésicos, opioides, AINEs e corticoides pode ser instituído nos casos refratários ou recidivantes, ou ainda como ponte enquanto se aguarda o início da ação das drogas de fase crônica (Anexo A, Fluxograma 2).

Nesta fase, alguns exames podem ajudar a embasar os encaminhamentos. A radiografia simples, por exemplo, pode ser solicitada para avaliar dano articular. A ultrassonografia musculoesquelética e a ressonância magnética podem ser úteis para identificar lesões articulares, periarticulares, edemas de origem vascular, lesões de ligamentos e tendões, presença de erosões, bem como para avaliar a intensidade da inflamação.

Além disso, recomenda-se que os pacientes sejam testados com sorologia para chikungunya e testes específicos para diagnóstico diferencial com outras doenças. A droga de escolha nesta fase é preferencialmente a hidroxicloroquina (HCQ). Os pacientes devem ser avaliados após oito semanas, e em caso de resposta clínica favorável deve-se manter a droga por mais três meses. Na falha do HCQ, deve ser prescrito o Metrotexato (MTX). Para os casos de falha do MTX, o médico deve encaminhar o caso para o reumatologista (Anexo A, Fluxograma 2).

O MTX foi considerado para o tratamento da chikungunya crônica em manual da Opas (2011) e recomendado nas diretrizes da França para o manejo de chikungunya (2015), assim como no consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia (2017) e no protocolo sugerido por grupo de especialistas brasileiros (Marques *et al.*, 2017; Pan American Health Organization, 2011; Simon *et al.*, 2015; Brito *et al.*, 2020a). O uso foi recomendado para doença moderada ou intensa com acometimento de mais de cinco articulações; edema e dor moderada a intensa (Brito *et al.*, 2020a). Há também outros artigos na literatura que discutem e avaliam o uso do MTX em pacientes com chikungunya e consideram também a boa resposta dessas medicaçãoes em outras doenças reumatológicas crônicas que apresentam fenótipos de dor e edema articular semelhantes aos quadros de chikungunya (Amaral *et al.*, 2019; Amaral; Bilsborrow; Schoen, 2020; Amaral; Bingham; Schoen, 2020; Amaral; Sutaria; Schoen, 2018; Brito *et al.*, 2020a)

Com as terapias sugeridas, os sintomas tendem a regredir na maioria dos pacientes, ficando um percentual pequeno para avaliação médica, que irá ampliar a investigação clínica e o diagnóstico diferencial, realizar exames laboratoriais e de imagem específicos e decidir as terapêuticas a serem ajustadas ou instituídas. Alguns pacientes com quadro articular inflamatório crônico, com falha terapêutica, podem até necessitar de imunobiológicos (seguindo as recomendações para o tratamento da artrite reumatoide ou da espondiloartrite).

Os médicos devem estar atentos aos efeitos adversos próprios de cada classe terapêutica prescrita nesta fase do tratamento e à necessidade de monitorização clínica e laboratorial específica antes e durante o uso dos medicamentos. Para a prescrição das drogas imunossupressoras, são necessários exames específicos, como pesquisa de hepatite B (HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBC), hepatite C (Anti HCV) e HIV. Teste de Mantoux e raio-x de tórax são recomendados para pacientes que estiverem usando corticoides em doses altas e em uso prolongado de terapia biológica.

O tratamento fisioterápico é recomendado em todas as fases da doença, bem como outras práticas integrativas complementares (acupuntura, atividade física e educação domiciliar do paciente).

É importante lembrar que essa divisão cronológica da terapêutica em períodos é o ideal, porém alguns pacientes podem chegar ao atendimento médico na fase crônica (após três meses do início dos sintomas) sem ter recebido a terapêutica de fase subaguda. Neste caso, apesar do tempo dos sintomas, a terapia deve seguir de acordo com a fase correspondente.

Quadro 5 – Tratamento medicamentoso da fase crônica no adulto

Medicamento	Apresentação	Dose	Observações	Contraindicações
Hidroxicloroquina	▪ Comprimido de 400 mg	6 mg/kg/dia Dose máxima: 400 mg/dia	PCDT de artrite reumatoide	▪ Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, à classe ou aos componentes ▪ Retinopatia
Metotrexato	▪ Comprimido de 2,5 mg	7,5 a 25 mg 1 vez na semana via oral **Dose da criança**: 0,5 mg/kg/semana via oral ou SC Dose máxima: 25 mg/semana	PCDT de atrite reumatoide	▪ Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, à classe ou aos componentes ▪ Tuberculose sem tratamento ▪ Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico ▪ Infecção fúngica que ameace à vida ▪ Infecção por herpes zóster ativa, hepatites B ou C agudas ▪ Gestação, amamentação e concepção (homens e mulheres) ▪ Elevação de aminotransferases/transaminases (igual ou três vezes acima do limite superior da normalidade) ▪ Taxa de depuração de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73m de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica

Fonte: DEDT/SVSA/MS.

Criança: até 12 anos incompletos

Analgésicos, aintiiflamatórios e drogas para dor neuropática podem também ser utilizadas na fase crônica de acordo com a manifestação clínica do paciente.

5.4 Chikungunya com manifestações extra-articulares e graves

Apesar de os sintomas mais comuns da chikungunya serem febre, dor articular intensa e erupções cutâneas, é fundamental compreender que esta infecção viral pode se manifestar de maneira muito mais complexa, com envolvimento de diversos órgãos e sistemas do corpo. Portanto, são fundamentais a identificação precoce e o manejo adequado das manifestações extra-articulares e graves, anteriormente denominadas de complicações "atípicas". Essas complicações, embora menos comuns, não são raras e têm grande relevância clínica, pois podem ameaçar a vida do paciente, exigindo intervenção imediata.

O diagnóstico dos sinais de agravamento depende de uma anamnese bem feita, de exame físico detalhado e de exames como hemograma, perfil hepático e renal, coagulograma, glicemia, marcadores de necrose miocárdica, raio-x de tórax e eletrocardiograma, que podem contribuir para a identificação de casos de chikungunya grave.

Abordagem terapêutica

É importante ressaltar que não existem antivirais específicos disponíveis para o tratamento da chikungunya. Portanto, o tratamento de suporte desempenha um papel fundamental na abordagem das manifestações extra-articulares. Os profissionais de saúde devem estar preparados para intervir prontamente e fornecer cuidados de suporte e terapia específica, conforme necessário (Anexo A, Fluxograma 1). A abordagem terapêutica será aquela padronizada para cada complicação relacionada com o órgão e o sistema comprometido de acordo com o protocolo e as diretrizes existentes. A abordagem terapêutica pode incluir:

- **suporte hemodinâmico**: a instabilidade hemodinâmica associada à chikungunya pode ser consequência do acometimento cardíaco ou secundária a resposta inflamatória sistêmica induzida pelo vírus ou por infecções bacterianas secundárias. Podem ser administrados fluidos intravenosos e drogas vasoativas. No entanto, é importante diferenciar os mecanismos fisiopatológicos subjacentes para uma terapia mais efetiva e para evitar iatrogenia;
- **tratamento das complicações cardíacas**: isto abrange o tratamento de miocardite, pericardite, arritmias cardíacas, doenças isquêmicas do coração e monitoramento contínuo do ritmo cardíaco;
- **suporte respiratório**: em situações de insuficiência respiratória pode ser necessário fornecer oxigênio suplementar, suporte ventilatório por métodos não invasivos ou mesmo intubação com ventilação mecânica;
- **abordagem neurológica**: casos de comprometimento neurológico requerem avaliação neurológica especializada e, em alguns casos, tratamento específico, como imunoglobulina intravenosa para a síndrome de Guillain-Barré;
- **suporte renal**: em casos de insuficiência renal aguda, a diálise pode ser necessária para manter a função renal;

- **tratamento de complicações hemorrágicas**: inclui o manejo da coagulação intravascular disseminada (CIVD) e de outras complicações hemorrágicas, podendo envolver a administração de concentrados de fatores de coagulação;
- **gerenciamento de comorbidades**: a descompensação das comorbidades preexistentes, como diabetes, doenças cardiovasculares ou doença renal crônica, é uma importante causa de morte entre pacientes de chikungunya. Portanto, os pacientes devem receber manejo adequado de suas condições subjacentes para evitar a descompensação.

Em casos de chikungunya grave, o monitoramento contínuo do paciente desempenha um papel crucial, e isso envolve a avaliação regular dos sinais vitais, incluindo pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória e saturação de oxigênio. Além disso, é importante a observação de sintomas e sinais que possam indicar agravamento, com avaliação constante dos sinais neurológicos, como nível de consciência, e detecção precoce de novos sintomas cardíacos, respiratórios, neurológicos ou hematológicos. Além disso, é importante realizar exames laboratoriais frequentes para avaliar as funções renal e hepática, a coagulação e os níveis de eletrólitos.

A importância de uma equipe multidisciplinar é evidente na abordagem terapêutica das complicações graves da chikungunya, pois isso garante uma avaliação abrangente e a aplicação das terapias apropriadas. O tratamento deve ser adaptado com base na resposta do paciente e na progressão ou na regressão das complicações. A equipe de saúde deve estar preparada para tomar decisões rápidas e realizar intervenções terapêuticas conforme necessário.

6

Pacientes com condições especiais: gestantes, neonatos, crianças e pacientes com comorbidades

6.1 Gestantes

As manifestações clínicas em gestantes se manifestam de forma semelhante como na população em geral . A diferença é que há um risco maior de agravamento e o incômodo pode ser para controle dos sintomas devido a restrição de uso de medicações na gravidez. Apesar disso, a infecção pelo CHIKV não modifica substancialmente o curso da gravidez. Não há evidências de que infecções durante a gestação tenham efeitos teratogênicos. No entanto, mães infectadas por chikungunya no período perinatal podem transmitir o vírus aos recém-nascidos (RN) no momento do parto (Fritel *et al.*, 2010)

O risco de transmissão vertical é de 50% quando a gestante é infectada até uma semana antes do parto, período de viremia. Ao que tudo indica, a cesariana não altera o risco de transmissão, e o vírus não é transmitido pelo aleitamento materno.

É importante o acompanhamento pré-natal das gestantes com suspeita de chikungunya. Caso sejam verificadas situações que indiquem risco de sofrimento fetal ou viremia próxima ao período do parto, é necessário o acompanhamento em leito de internação.

6.2 Neonatos

O risco de transmissão vertical do CHIKV é de 50% quando a gestante é infectada no último trimestre da gestação, no período perinatal. O recém-nascido é assintomático nos primeiros dias. O surgimento de sinais e sintomas acontece a partir do quarto dia (variando de três a sete dias) e incluem: febre, irritabilidade, síndrome álgica, edema de extremidades e lesões cutâneas, como descamação, lesões vesiculobolhosas e hiperpigmentação nas axilas, nas regiões perioral e genital (Ferreira, 2021).

As lesões cutâneas mais frequentes em RN são erupção maculopapular generalizada ou eritema, que apareceram de dois a três dias após o início da febre. Essas manifestações têm início no tronco e depois se espalham para outras regiões, como a face, as palmas das mãos e as plantas dos pés. As lesões vesiculobolhosas são geralmente simétricas, flácidas, com

líquido seroso claro e ausência de qualquer eritema perilesional (Sociedade Cearense de Pediatria, 2017). As lesões dermatológicas assemelham-se a queimaduras e atingem grandes áreas do corpo. Em geral, esses casos têm evolução benigna se devidamente manejados, não deixam cicatrizes ou mudanças na pigmentação (Bandyopadhyay; Ghosh, 2010).

As formas graves são frequentes nesta faixa etária, como o surgimento de complicações neurológicas, hemorrágicas e acometimento miocárdico (miocardiopatia hipertrófica, disfunção ventricular, pericardite). Os quadros neurológicos, também reconhecidos como sinal de gravidade nesta faixa etária, incluem meningoencefalites, edema cerebral, hemorragia intracraniana, convulsões e encefalopatias. Atraso a longo prazo no neurodesenvolvimento ocorre em 50% dos neonatos infectados que tiveram os sintomas de acometimento do sistema nervoso central. (Sreekanth *et al.*, 2021, Kumar *et al.*, 2019, Torres *et al.*, 2016, Gérardin *et al.*, 2014).

6.3 Pacientes pediátricos

Crianças menores podem não apresentar os sintomas típicos descritos nos adultos, podendo a febre ser acompanhada de hiperalgesia difusa ou de *rash* cutâneo, o que torna difícil o diagnóstico diferencial com outras doenças febris exantemáticas comuns nesta faixa etária. Assim como nos adultos, o tratamento da chikungunya na faixa etária pediátrica é de suporte e manejo dos sintomas.

A avaliação inicial da dor na criança inclui uma história e exame físico detalhados, e assim como no adulto, a avaliação da intensidade da dor requer o uso de ferramentas de medição apropriadas para cada idade. A medição da dor deve ser realizada em intervalos regulares durante a implementação de seu manejo, o que permite acompanhar seu padrão e a eficácia do tratamento ao longo do tempo, permitindo o ajuste da medicação se necessário (Anexo A, Fluxograma 3). Os principais indicadores comportamentais e as manifestações clínicas de dor por faixa etária estão nos Quadros 6 e 7.

Quadro 6 – Principais indicadores comportamentais de dor

Dor aguda	Dor crônica
▪ Expressão facial ▪ Movimento do corpo e postura corporal ▪ Incapacidade de ser consolado ▪ Choro ▪ Gemido	▪ Postura anormal ▪ Medo de ser movimentado ▪ Falta de expressão facial ▪ Falta de interesse no ambiente ▪ Tranquilidade indevida ▪ Aumento da irritabilidade ▪ Mau humor ▪ Perturbações do sono ▪ Raiva ▪ Alterações do apetite ▪ Baixo desempenho escolar

Fonte: DEDT/SVSA/MS.

Quadro 7 – Manifestações clínicas de dor por faixa etária

Faixa etária	Manifestação clínica de dor
Recém-nascido e criança que não verbaliza	Apresentação de sinais típicos faciais de dor e sofrimento físico: sobrancelhas cerradas, protuberância entre as sobrancelhas e os sulcos verticais na testa, olhos ligeiramente fechados, bochechas levantadas, nariz alargado e abaulado, aprofundamento da dobra nasolabial, boca aberta e quadrada. Sinais autonômicos vitais inespecíficos, que também podem refletir outros processos, como febre, hipoxemia e disfunção cardíaca ou renal.
1-3 anos	Manifestação de agressividade verbal, choro intenso, comportamento regressivo, resistência física – o paciente empurra para longe apósa aplicação de estímulo doloroso e protege a área dolorosa do corpo –, dificuldade para dormir.
Pré-escolares	Verbalização da intensidade da dor; a criança vê a dor como punição, agita braços e pernas, tenta empurrar um estímulo para longe antes que ele seja aplicado, não coopera, precisa de contenção física, agarra-se a um dos pais, solicita apoio emocional, compreende que não pode haver ganhos secundários associados à dor, apresenta dificuldade para dormir.
Escolares	Verbalização da dor; a criança usa uma medida objetiva de dor, pode ser influenciada por crenças culturais e pesadelos como experiência relacionada à dor, exibe comportamentos protelando atividades, expressa rigidez muscular (punhos cerrados, dentes cerrados, contração de membros; rigidez, olhos fechados, testa enrugada), tem dificuldade para dormir, exterioriza comportamentos idênticos aos do pré-escolar.
Adolescentes	Localização e verbalização da dor; o paciente nega dor na presença de seus pares, exibe mudanças nos padrões de sono e/ou de apetite, pode ser influenciado por crenças culturais, apresenta tensão muscular, exposição e controle do corpo, mostra comportamento regressivo na presença da família, tem dificuldade para dormir.

Fonte: DEDT/SVSA/MS.

6.4 Pacientes idosos

O manejo e os cuidados especiais com pacientes idosos diagnosticados com chikungunya requerem uma abordagem detalhada e personalizada. Idosos têm risco maior para agravamento e frequentemente apresentam comorbidades e fragilidades que podem tornar a infecção por chikungunya mais desafiadora. Portanto, a avaliação clínica cuidadosa deve adotar medidas específicas para diminuir o risco de morte e garantir o bem-estar desses pacientes (Godaert *et al.*, 2017, 2018).

Estudos realizados na ilha francesa de Martinica mostraram que dos pacientes idosos confirmados para chikungunya que procuraram assistência 16% não apresentaram febre, 32% não apresentaram dor articular, 20% apresentaram formas graves e 30% apresentaram formas consideradas “atípicas” (Godaert *et al.*, 2017). Assim, os critérios de definição de caso suspeito devem ser flexibilizados para este grupo etário para não se perder a oportunidade de diagnóstico e tratamento.

Nesse contexto, é importante estar alerta para a suspeita clínica, especialmente em momento de epidemia. Além disso, deve-ser manter a monitorização frequente da pressão arterial, da frequência cardíaca, da glicemia e de outros parâmetros, uma vez que os idosos são mais suscetíveis a complicações cardiovasculares e metabólicas (Godaert *et al.*, 2017).

Alguns exames complementares que possam indicar agravamento devem ser incluídos na abordagem inicial e no seguimento, tais como glicemia, hemograma, perfil hepático e renal, marcadores de necrose miocárdica, radiografia de tórax, eletrocardiograma, entre outros (seção 4.2 – “Exames complementares”). Na suspeita de complicações deve-se considerar a hospitalização, o monitoramento cardiológico e dos parâmetros vitais. A hidratação adequada é de extrema importância e deve ser cuidadosa nos idosos, que podem ter maior risco de complicações renais e desidratação, mas são vulneráveis também à hiper-hidratação.

As dores articulares podem levar a dificuldades significativas de mobilidade. Por conseguinte, o manejo da dor deve ser personalizado, levando em consideração potenciais comorbidades e medicações em uso. Além disso, a fisioterapia pode ser benéfica para melhorar a mobilidade e prevenir a atrofia muscular.

O manejo e os cuidados especiais com pacientes idosos com chikungunya envolvem uma abordagem clínica personalizada, com ênfase em uma avaliação atenta para identificação precoce de agravamento, controle da dor, hidratação adequada e prevenção de complicações. A colaboração entre profissionais de saúde e familiares é essencial para garantir o melhor resultado possível para os idosos afetados pela doença.

6.5 Pacientes com comorbidades

Pacientes com comorbidades – como diabetes, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares ou doenças respiratórias crônicas – podem apresentar complicações mais frequentes quando infectados por chikungunya. Tais complicações podem ser descompensação das doenças de base ou quadros mais graves relacionados a outros órgãos e sistemas, podendo levar à morte (Hsu *et al.*, 2019). Em vista disso, uma abordagem clínica diligente é necessária, especialmente durante epidemias. Essa abordagem inicial deve sempre incluir um exame físico detalhado, podendo incorporar exames complementares que contribuam para identificar descompensação das doenças preexistentes ou outros sinais de gravidade (seção 4.2 – “Exames complementares”).

Pacientes com diabetes devem sempre ter sua glicemia avaliada, uma vez que as descompensações dessa doença são causas importantes de internação e mortalidade (Cavalcanti *et al.*, 2018; Oliveira *et al.*, 2022). Da mesma forma, pacientes com hipertensão arterial devem continuar a tomar seus medicamentos regularmente e monitorar sua pressão arterial. Em casos de doenças cardiovasculares preexistentes, como insuficiência cardíaca, a prudência é essencial para prevenir complicações. Na suspeita de qualquer sinal de agravamento, a internação deve ser considerada.

O manejo da dor e da febre deve ser meticulosamente planejado, levando em consideração as comorbidades e as medicações em uso. A hidratação adequada é de extrema importância, especialmente em pacientes com comorbidades, que podem ser mais vulneráveis tanto à desidratação como à hiper-hidratação. Quando indicados, anti-inflamatórios e analgésicos específicos para cada paciente devem ser prescritos de forma individualizada, evitando interações medicamentosas indesejadas.

O acompanhamento regular por profissionais de saúde de pacientes com chikungunya é essencial. Pacientes com comorbidades requerem uma abordagem personalizada, com foco em uma avaliação clínica criteriosa para controle das comorbidades, prevenção de complicações, hidratação adequada, manejo da dor e da febre. A colaboração estreita entre pacientes, profissionais de saúde e familiares é indispensável para garantir o melhor resultado possível para esses indivíduos.

7

Confirmação laboratorial

Em regiões onde ocorrem epidemias por outros arbovírus, com sinais e sintomas semelhantes aos apresentados durante a infecção pelo vírus chikungunya, o diagnóstico específico é importante, especialmente em casos nos quais a conduta terapêutica deve ser diferenciada. O diagnóstico laboratorial da infecção pelo vírus chikungunya (CHIKV) pode ser realizado por métodos diretos, que identificam material viral, ou indiretos, que identificam anticorpos produzidos contra o vírus.

Métodos diretos

- Pesquisa de vírus (isolamento viral por inoculação em células e camundongos recém-nascidos).
- Pesquisa de genoma do vírus da chikungunya por reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR).
- Pesquisa de antígenos virais por meio de imuno-histoquímica (IHQ), geralmente associado ao estudo anatomopatológico.

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 quatro vezes no título do Teste de Neutralização por Redução de Placas (PRNT) em amostras pareadas de fases convalescentes, sendo a primeira coleta a partir do sexto dia do início dos sintomas e a segunda coleta após 15 dias da primeira coleta.

A pesquisa do RNA viral por técnicas moleculares RT-PCR (*Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction*) e qRT-PCR (*Real Time RT-PCR*), que proporcionam um diagnóstico precoce e sensível, requer que o material seja coletado até o quinto dia de sintomas. Em casos de óbito, a extensão desse prazo pode ser discutida com as autoridades da vigilância em saúde.

A técnica Elisa (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) é mais usada para identificação de anticorpos. Esses testes sorológicos permitem a detecção de anticorpos específicos do tipo IgM e IgG e devem ser coletados a partir do sexto dia de sintomas.

Estudos recentes demostraram que os casos com manifestação neurológica associados à chikungunya possuem uma persistência viral mais prolongada, podendo, nessas situações, a pesquisa de RT-PCR e sorologia IGM ser realizada no líquor e no soro até 60 dias do início dos sintomas (Ferreira *et al.* 2020).

Outra estratégia para confirmação sorológica é a sorologia pareada. Neste caso, duas amostras devem ser coletadas: a primeira na fase aguda da doença e a segunda no mínimo 15 dias após a primeira. O aumento de quatro vezes nos títulos dos anticorpos é considerado positivo. Observa-se nos testes sorológicos reação cruzada com outros *Alphavirus*, entre eles o vírus Mayaro (Pezzi *et al.*, 2019). Assim, em regiões onde esses vírus circulam poderão ser necessários testes adicionais para diferenciação entre essas infecções.

Conforme as orientações técnicas vigentes, os testes rápidos imunocromatográficos (*point-of-care test*) de qualquer tipo correspondem a testes de triagem, não sendo reputados como ferramentas para o encerramento de casos de chikungunya e outras arboviroses por critério laboratorial. O teste imunocromatográfico é considerado triagem, e quando o resultado for positivo deverá ser confirmado pela técnica de ELISA, por exemplo.

As amostras clínicas utilizadas para o diagnóstico são geralmente sangue (virológico) ou soro (sorológico), mas nos casos neurológicos com características meningoencefalíticas, o líquido cefalorraquidiano também pode ser coletado para os testes laboratoriais (virológico e sorológico). Nos casos fatais, a detecção do vírus pode ser feita por isolamento, por RT-PCR ou imuno-histoquímica utilizando fragmentos de órgãos e tecidos.

Em caso de óbito, devem-se obter fragmentos de vísceras, acondicionados separadamente em frascos estéreis, sem adição de conservantes ou aditivos, devidamente identificados (local do fragmento de víscera, data da coleta e nome do paciente) e congelados imediatamente em *freezer* (-70 °C) ou em nitrogênio líquido. Os tubos deverão ser de plástico, previamente esterilizados, com tampa de rosca, devidamente rotulados, lacrados com fita adesiva, envolvidos por gaze ou saco plástico, antes de serem colocados no gelo seco.

As amostras destinadas ao isolamento viral e à pesquisa de RNA devem ser mantidas em *freezer* -70 °C até o uso. Amostras para sorologia podem ser mantidas a -20 °C. O descongelamento repetido dessas amostras deve ser evitado. O transporte para os laboratórios deve ser feito sob refrigeração, gelo seco no caso das amostras para isolamento viral e pesquisa de RNA e gelo reciclável para amostras destinadas à sorologia. Evitar o congelamento de sangue total, o soro e/ou plasma devem ser separados antes do congelamento. Mais detalhes sobre os fluxos de exames podem ser encontrados no *Guia de vigilância em Saúde*, 6ª edição (Brasil, 2023).

8

Definições, classificações de casos e ações de vigilância

Todo caso suspeito de chikungunya deve ser notificado ao serviço de vigilância epidemiológica, conforme fluxo estabelecido em cada município. Conforme Anexo da Portaria n.º 204, de 17 de fevereiro de 2016, a chikungunya é agravo de notificação compulsória, e os casos suspeitos devem ser notificados e registrados no Sistema de Notificação de Agravos de Notificação (Sinan Online).

Os óbitos suspeitos são de notificação imediata – em até 24 horas. Dessa forma, o profissional deve comunicar à Secretaria Municipal de Saúde (SMS) em até, no máximo, 24 horas após a ocorrência de suspeita de óbito por chikungunya. Caso a SMS não disponha de estrutura e fluxos para receber as notificações de emergências epidemiológicas nesse período, principalmente nos finais de semana, feriados e período noturno, a notificação deverá ser feita à Secretaria Estadual de Saúde (SES).

Caso a SES não disponha de estrutura para receber as notificações de emergências epidemiológicas, o profissional pode ligar gratuitamente para o Disque-Notifica (0800-644-6645), serviço de atendimento telefônico destinado aos profissionais de saúde. O atendimento funciona 24 horas por dia durante todos os dias da semana. Essa notificação também poderá ser feita por meio do correio eletrônico (e-mail) do Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde (Cievs) nacional, o E-notifica (notifica@saude.gov.br). Reforça-se que a notificação realizada pelos meios de comunicação não isenta o profissional ou o serviço de saúde de realizar o registro dessa notificação nos instrumentos estabelecidos.

8.1 Definição de caso suspeito e confirmado

8.1.1 Caso suspeito

Paciente com febre e artralgia ou artrite não explicadas por outras condições, sendo residente ou tendo visitado áreas de transmissão até duas semanas antes do início dos sintomas ou que tenha vínculo epidemiológico com caso confirmado.

Considerações:

- alguns casos podem não apresentar febre, principalmente idosos;
- a febre, quando presente, ocorre, em geral, subitamente;

- alguns casos podem apresentar manifestações extra-articulares. Podem existir casos que não atendam à definição de casos de chikungunya e apresentem manifestações extra-articulares, inclusive graves.

8.1.2 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;
- 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).

8.1.3 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, vigilância entomológica e controle vetorial, bem como informações ambientais.

8.1.4 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 com base no resultado de duas sorologias não reagentes ou exame por PRNT.

É importante salientar que mesmo para pacientes com prognóstico desfavorável/fechado deve-se priorizar a coleta de amostras, principalmente para métodos diretos, ainda em vida. Após a confirmação laboratorial dos primeiros casos de uma área, os demais casos de chikungunya podem ser confirmados por critério clínico-epidemiológico, exceto para recém-nascidos, gestantes, manifestações atípicas, casos graves e óbitos, que devem ocorrer preferencialmente por critério laboratorial.

Por se tratar de um evento potencialmente epidêmico, durante o surgimento dos primeiros casos todos os esforços devem ser realizados com o intuito de alcançar o diagnóstico laboratorial. No entanto, uma vez estabelecida a transmissão sustentada, nem todos os pacientes necessitarão de confirmação laboratorial. Deve-se reservar a investigação laboratorial, nesse contexto, para os casos graves ou com manifestações atípicas, bem como para pacientes considerados mais vulneráveis à evolução para formas clínicas de maior gravidade, tais como portadores de comorbidades, gestantes em final de gestação (pelo risco de transmissão para o bebê), idosos e recém-nascidos.

Além desses casos, nas fases subaguda e crônica, o diagnóstico específico poderá auxiliar o clínico no diagnóstico diferencial com outras doenças. Durante surtos, orienta-se que a taxa de positividade das provas laboratoriais seja monitorada considerando-se as famílias dos Alphavirus (chikungunya) e dos 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. É importante seguir as recomendações do serviço de vigilância epidemiológica e considerar a confirmação clínico-epidemiológica nas áreas com transmissão.

8.2 Classificação de gravidade

Na versão atual do Sinan e da ficha de investigação ainda não constam as classificações quanto à gravidade dos casos. Serão incluídos nas próximas versões campos para classificar a gravidade, conforme apresentados a seguir.

8.2.1 Chikungunya

Caso de chikungunya que não apresente manifestações consideradas “extra-articulares”.

8.2.2 Chikungunya com manifestações extra-articulares

Caso de chikungunya acompanhado de outras manifestações extra-articulares: neurológicas, cardiovasculares, dermatológicas, oftalmológicas, hepáticas, renais, respiratórias, hematológicas etc.

8.2.3 Chikungunya grave

Caso de chikungunya acompanhado de insuficiência de, no mínimo, um órgão ou sistema, ameaçando a vida do paciente e exigindo internação hospitalar.

8.3 Fases da doença causada pelo chikungunya

O espectro clínico da doença envolve cronologicamente três fases: uma fase aguda (até 14 dias), uma fase pós-aguda (15 a 90 dias) e uma fase crônica (após três meses).

8.3.1 Fase aguda

Os sinais e/ou sintomas articulares duram até duas semanas.

8.3.2 Fase pós-aguda

Os sinais e/ou sintomas articulares persistem por mais de duas semanas até o final do terceiro mês. A evolução pode ser contínua desde o início dos sintomas ou apresentar períodos intermitentes sem sintomas.

8.3.3 Fase crônica

Paciente que tenha tido doença causada pelo CHIKV e apresente manifestações articulares como dor, edema ou rigidez articular por mais de três meses após a fase aguda. O vírus também pode causar artrite crônica, que deve ser estudada e confirmada. É necessário descartar outras causas de artrite, como as de etiologia inflamatória.

9 Investigação de óbitos por chikungunya

A chikungunya pode evoluir para casos graves e, em algumas situações, levar a óbito. A investigação de óbitos por chikungunya envolve vários aspectos, desde a coleta de dados até as análises clínica e epidemiológica.

A investigação de óbitos relacionados à doença é de extrema importância. Ela desempenha um papel fundamental na compreensão da gravidade da epidemia e dimensiona a real gravidade da doença. Em muitos países, incluindo os desenvolvidos, há uma subnotificação significativa de óbitos relacionados à chikungunya. Isso ocorre muitas vezes devido a dificuldades na identificação da causa da morte. A falta de reconhecimento dos óbitos relacionados à chikungunya pode levar a uma subestimação da verdadeira carga da doença e prejudicar o planejamento e a alocação de recursos para seu controle.

A coleta de dados e a investigação adequada de óbitos são cruciais para avaliar o impacto da chikungunya na saúde pública e na sociedade como um todo. Além disso, essa investigação ajuda a compreender a extensão das manifestações graves da doença e a identificar os grupos populacionais mais vulneráveis.

Os óbitos relacionados à infecção pelo chikungunya podem ser decorrentes de causas diretas e indiretas, e nestes casos devem ser considerados como chikungunya na causa básica durante o preenchimento da declaração de óbito. Diferentemente dos casos de dengue, em que a quase totalidade dos óbitos ocorre na fase aguda, nos casos de chikungunya os óbitos ocorrem na fase aguda, porém cerca de metade dos óbitos ocorre na fase pós-aguda, e é preciso estar atento a este fato para uma notificação adequada e para a melhoria do monitoramento da gravidade desta doença.

9.1 Materiais biológicos para investigação de óbitos por chikungunya

Durante a investigação de óbitos por chikungunya, a coleta adequada de materiais biológicos é fundamental para confirmar a relação entre a doença e o óbito. Os seguintes materiais devem ser coletados:

- **amostras de sangue**: a coleta de sangue é um passo crucial na investigação. O sangue é usado para realizar testes laboratoriais que podem detectar o vírus da chikungunya e confirmar a infecção. Isso é feito por meio de técnicas de PCR (reação em cadeia da polimerase) e sorologia;

- **urina**: a coleta de amostras de urina também é importante, pois o vírus da chikungunya pode ser detectado nesse fluido. Testes de PCR em amostras de urina podem confirmar a presença do vírus;
- **outros fluidos biológicos**: dependendo da disponibilidade e do contexto clínico, outros fluidos biológicos, como líquido cefalorraquidiano (LCR) em casos de manifestações neurológicas, podem ser coletados para análise;
- **coleta de tecidos**: os tecidos podem ser processados para detectar a presença de antígenos ou material genético do vírus, por meio de testes de imuno-histoquímica e RT-PCR, ou avaliar as alterações patológicas associadas.

A coleta dessas amostras deve ser realizada de maneira apropriada, seguindo as diretrizes e os protocolos de biossegurança. É importante que profissionais de saúde treinados conduzam a coleta para garantir a integridade das amostras. A coleta *post mortem* de amostras pode ser realizada no próprio hospital ou durante a autópsia. Algumas experiências com uso de autópsia minimamente invasiva têm demonstrado ser este um método eficaz e com melhor adesão que a autópsia convencional. A cooperação entre profissionais de saúde, laboratórios e Serviços de Verificação de Óbitos (SVOs) é fundamental para garantir que as amostras sejam obtidas e manuseadas adequadamente.

9.2 Cooperação com hospitais, Núcleos Hospitalares de Epidemiologia (NHE) e Serviços de Verificação de Óbitos (SVOs)

No contexto brasileiro, especialmente durante períodos epidêmicos de chikungunya, a busca ativa de óbitos desempenha um papel importante na identificação e na investigação de casos relacionados à doença. Isso envolve a cooperação estreita entre a vigilância epidemiológica, os hospitais e os Núcleos Hospitalares de Epidemiologia (NHE) locais. A busca ativa de óbitos é uma estratégia proativa para identificar casos suspeitos de chikungunya que podem não ter sido prontamente reconhecidos como tal. Deve-se levar em consideração que uma proporção significativa de pacientes com chikungunya grave confirmada laboratorialmente pode não apresentar febre ou dor articular, ou ambos. Isso ocorre mais frequentemente em idosos, mas também pode ocorrer em pacientes jovens (Godaert *et al.*, 2017).

Durante a investigação de óbitos por chikungunya, é fundamental a coleta adequada de materiais para diagnóstico específico. Isso inclui amostras de sangue, urina e outros fluidos biológicos que serão analisadas pelos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacens). Os testes laboratoriais, como PCR, sorologia e imuno-histoquímica, são essenciais para confirmar a infecção por chikungunya como causa do óbito. Além disso, a autópsia realizada pelos SVOs é de extrema importância. Os Núcleos de Vigilância Epidemiológica (NEHs) podem contribuir muito com os SVOs na investigação de óbitos por chikungunya, fornecendo informações detalhadas sobre as manifestações clínicas da doença e suas complicações.

9.3 Importância da investigação de óbitos para a saúde pública

A investigação de óbitos por chikungunya é uma parte integrante da vigilância epidemiológica e do controle da doença. Ela contribui para a compreensão da epidemiologia da chikungunya, a identificação de surtos e de grupos de maior risco. Além disso, a investigação de óbitos desempenha um papel fundamental na avaliação do impacto real da chikungunya na saúde pública.

A cooperação entre profissionais de saúde, laboratórios, autoridades de saúde pública e SVOs é essencial para garantir que a investigação de óbitos seja conduzida de maneira abrangente e eficaz. Essa colaboração não apenas ajuda a determinar as causas dos óbitos relacionados à chikungunya, mas também a orientar medidas de controle e intervenções específicas para reduzir o impacto da doença.

10
Considerações finais

A chikungunya é uma doença febril cuja característica clínica mais marcante é a artralgia. No entanto, as manifestações extra-articulares podem levar a desfechos fatais e devem ser identificadas precocemente para que óbitos sejam evitados. Por apresentar manifestações clínicas muito parecidas com as da dengue, possibilitando confusão diagnóstica, deve-se evitar o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) na fase aguda da doença.

Para deter o agravamento dos casos, a equipe de saúde precisa estar alerta aos sinais de manifestações extra-articulares, que incluem lesões em órgãos e sistemas vitais e descompensações das doenças de base preexistentes. Por conseguinte, é fundamental o monitoramento constante dos grupos de maior risco. Além disso, metade dos casos evolui para a fase crônica da doença, necessitando de acompanhamento no longo prazo.

A organização dos serviços de saúde é fundamental para uma resposta adequada diante do aumento do número de casos. É necessário promover a assistência adequada ao paciente, organizar as ações de prevenção e controle e fortalecer a integração das diferentes áreas e serviços. O serviço também precisa estar preparado para a alta demanda de pacientes durante a ocorrência de surtos/epidemias.

Atividades preparatórias devem ser realizadas para capacitar a equipe de saúde para o manejo dos casos e para a avaliação da necessidade de insumos, materiais, equipamentos e medicamentos a fim de prestar o correto atendimento aos pacientes. Também é necessário disponibilizar o fluxograma com a classificação de risco e manejo do paciente com suspeita de chikungunya em todas as unidades de saúde.

A atenção aos pacientes suspeitos de chikungunya, na grande maioria dos casos, tem como característica a utilização de tecnologias de cuidado que dispensam instalações e equipamentos de maior complexidade e custo. Nas unidades de saúde, o acolhimento começa com a disponibilidade de cadeiras de rodas para facilitar o deslocamento daqueles que apresentem comprometimento articular mais intenso. Especial atenção também deve ser dada à altura das macas para exame físico ou hidratação dos pacientes. O acolhimento com a classificação de risco deve estar implantado em todas as unidades de saúde, e as equipes de atenção básica devem ser a porta de entrada preferencial dos pacientes.

11

Documentos oficiais

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Portaria no 1.319/GM/MS, de 23 de julho de 2002**. [...] Criar, no âmbito do Sistema Único de Saúde, os Centros de Referência em Tratamento da Dor Crônica. Brasília, DF: MS, 2022. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/MatrizesConsolidacao/comum/4449.html. Acesso em: 4 mar. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria no 19, de 3 de janeiro de 2002**. [...] Instituir, no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Assistência à Dor e Cuidados Paliativos [...]. Brasília, DF: MS, 2022. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2002/prt0019_03_01_2002.html. Acesso em: 4 mar. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria no 1.083, de 2 de outubro de 2012**. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da dor crônica. Brasília, DF: MS, 2012. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2012/prt1083_02_10_2012.html. Acesso em: 4 mar. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria no 710, de 27 de junho de 2013**. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas artrite reumatoide. Retificada em 6 de março de 2014 e 10 de junho de 2014. Revogada pela Portaria no 996, de 30 de setembro de 2015. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0710_27_06_2013.html. Acesso em: 4 mar. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Dengue**: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. Brasília, DF: MS, 2016. Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/30/dengue- manejo-adulto-crianca-5d.pdf. Acesso em: 19 jan. 2017.

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. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/preparacao_resposta_virus_chikungunya_brasil.pdf. Acesso em: 4 mar. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Diretrizes nacionais para a prevenção e controle de epidemias de dengue**. Brasília, DF: MS, 2009. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_nacionais_prevencao_controle_dengue.pdf. Acesso em: 4 mar. 2024.

Referências

AMARAL, J. K. *et al.* The clinical features, pathogenesis and methotrexate therapy of chronic chikungunya arthritis. **Viruses**, v. 11, n. 3, p. 289, mar. 2019.

AMARAL, J. K.; BILSBORROW, J. B.; SCHOEN, R. T. Chronic chikungunya arthritis and rheumatoid arthritis: what they have in common. **The American Journal of Medicine**, v. 133, n. 3, p. e91–e97, 1 mar. 2020.

AMARAL, J. K.; BINGHAM, C. O. I.; SCHOEN, R. T. Successful methotrexate treatment of chronic chikungunya arthritis. **JCR: Journal of Clinical Rheumatology**, v. 26, n. 3, p. 119, abr. 2020.

AMARAL, J. K.; SUTARIA, R.; SCHOEN, R. T. Treatment of chronic chikungunya arthritis with methotrexate: a systematic review. **Arthritis Care & Research**, v. 70, n. 10, p. 1501–1508, 2018.

BANDYOPADHYAY, D.; GHOSH, S. K. Mucocutaneous manifestations of chikungunya fever. **Indian Journal of Dermatology**, v. 55, n. 1, p. 64–67, 2010.

BARRETO, F. K. A. *et al.* Seroprevalence, spatial dispersion and factors associated with flavivirus and chikungunha infection in a risk area: a population-based seroprevalence study in Brazil. **BMC Infectious Diseases**, v. 20, n. 1, p. 1-14, 1 dez. 2020.

BARTHOLOMEEUSEN, K. *et al.* Chikungunya fever. **Nat. Rev. Dis. Primers**, v. 9, n. 1, p. 17, 2023.

BEESOON, S. *et al.* Chikungunya fever, Mauritius, 2006. **Emerging Infectious Disease**, v. 14, n. 2, p. 337-338, 2008.

BONIFAY, T. *et al.* Prevalence and risk factors of post chikungunya rheumatic musculoskeletal disorders: a prospective follow-up study in French Guiana. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 37, n. 11, p. 2159-2164, 2018.

BRAGA, C. *et al.* Seroprevalence of Dengue, Chikungunya and Zika at the epicenter of the congenital microcephaly epidemic in Northeast Brazil: A population-based survey. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 17, n. 7, 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Portaria no 204, de 17 de fevereiro de 2016**. Define a 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, nos termos do anexo, e dá outras providências. Brasília, DF: MS, 2016. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0204_17_02_2016.html. Acesso em: 4 mar. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde e Ambiente. **Guia de vigilância em saúde**: volume 2. 6. ed. Brasília, DF: MS, 2023. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_v2_6ed.pdf. Acesso em: 4 mar. 2024.

BRITO, C. A. A. Alert: Severe cases and deaths associated with Chikungunya in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 50, n. 5, p. 585–589, 2017.

BRITO, C. A. A. *et al.* Classification of chikungunya cases: a proposal. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, p. e20200529, 25 nov. 2020b.

BRITO, C. A. A. *et al.* Update on the treatment of musculoskeletal manifestations in chikungunya fever: a guideline. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, p. e20190517, 31 jul. 2020a.

BRITO, C. A. A.; CORDEIRO, M. T. One year after the Zika virus outbreak in Brazil: from hypotheses to evidence. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 49, n. 5, p. 537-543, Sep./Oct. 2016.

BRITO, C. A. A.; CORDEIRO, M. T.; ROSA, J. F. S. T. Chikungunya. *In*: FOCACCIA, R. **Tratado de infectologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2020. p. 575-597.

BRITO, C. A. A.; TEIXEIRA, M. G. Increased number of deaths during a chikungunya epidemic in Pernambuco, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 112, n. 9, p. 650–651, 2017.

CAVALCANTI, L. P. G *et al.* Chikungunya case classification after the experience with dengue classification: how much time will we lose? **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 102, n. 2, 2020.

CAVALCANTI, L. P. G. *et al.* Is the recent increment in attributable deaths to type-2 diabetes (T2D) associated with the latest chikungunya outbreak in a major epidemic area in Brazil? **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 51, n. 1, p. 63-65, 2018.

CERBINO-NETO, J. *et al.* Events preceding death among chikungunya virus infected patients: a systematic review. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 53, 2020.

CORRADI-PERINI, C.; ESPERANDIO, M. R. G.; SOUZA, W. (org.). **BIOHCS**: bioética e cuidados paliativos. Curitiba, PR: Editora Prismas, 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/332241604_BIOHCS_Bioetica_e_Cuidados_Paliativos/citations. Acesso em: 4 mar. 2024.

CROSBY, L. *et al.* Severe manifestations of chikungunya virus in critically ill patients during the 2013-2014 Caribbean outbreak. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 48, n. Jul, p. 78-80, 2016.

DIAS, J. P. *et al.* Seroprevalence of chikungunya virus in 2 urban areas of Brazil 1 year after emergence. **Emerging Infectious Diseases**, v. 24, n. 4, p. 617-624, 2018.

ECONOMOPOULOU, A. *et al.* Atypical chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Réunion. **Epidemiology and Infection**, v. 137, n. 4, p. 534-41, abr. 2009.

FERREIRA, F. C. P. A. D. M. *et al.* Vertical transmission of chikungunya virus: A systematic review. **PLoS One**, v. 16, n. 4, 2021.

FERREIRA, M. L. B. *et al.* Neurological disease in adults with Zika and chikungunya virus infection in Northeast Brazil: a prospective observational study. **Lancet Neurol.**, v. 19, n. 10, p. 826-839, 2020.

FREITAS, A. R. R. *et al.* Excess deaths associated with the 2014 chikungunya epidemic in Jamaica. **Pathogens and Global Health**, v. 00, n. 00, p. 1–5, 2019.

FREITAS, A. R. R. *et al.* Excess mortality profile during the Asian genotype chikungunya epidemic in the Dominican Republic, 2014. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 112, p. 443–449, 2018.

FREITAS, A. R. R. *et al.* Excess mortality related to chikungunya epidemics in the context of co-circulation of other arboviruses in Brazil. **PLOS Currents Outbreaks**, p. 140491, 13 nov. 2017.

FREITAS, A. R. R.; ALARCÓN-ELBAL, P. M.; DONALISIO, M. R. Excess mortality in Guadeloupe and Martinique, islands of the French West Indies, during the chikungunya epidemic of 2014. **Epidemiology and Infection**, p. 1–7, 28 ago. 2018.

FREITAS, A. R. R.; CAVALCANTI, L. P. G.; GÉRARDIN, P. Chikungunya: time to change the paradigm of a non-fatal disease. **InterAmerican Journal of Medicine and Health**, v. 3, p. 3–3, 9 mar. 2020.

FREITAS, A. R. R.; DONALISIO, M. R.; ALARCÓN-ELBAL, P. M. Excess mortality and causes associated with chikungunya, Puerto Rico, 2014–2015. **Emerging Infectious Diseases**, v. 24, n. 12, p. 2352–2355, dez. 2018.

FRITEL, X. *et al.* Chikungunya virus infection during pregnancy, Reunion, France, 2006. **Emerging Infectious Diseases**, v. 16, n. 3, p. 418–25, mar. 2010.

FRUTUOSO, L. C. V. *et al.* Estimated mortality rate and leading causes of death among individuals with chikungunya in 2016 and 2017 in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, p. e20190580, 9 abr. 2020.

GÉRARDIN, P. *et al.* Neurocognitive outcome of children exposed to perinatal mother-to-child chikungunya virus infection: The CHIMERE Cohort Study on Reunion Island. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 7, p. e2996, jul. 2014.

GODAERT, L. *et al.* Atypical clinical presentations of acute phase chikungunya virus infection in older adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 65, n. 11, p. 2510–2515, 2017.

GODAERT, L. *et al.* Prognostic factors of inhospital death in elderly patients: a time-to-event analysis of a cohort study in Martinique (French West Indies). **BMJ Open**, v. 8, n. 1, p. 1–6, 2018.

GUPTA, A. *et al.* Clinical profile, intensive care unit course, and outcome of patients admitted in intensive care unit with chikungunya. **Indian J. Crit. Care Med.**, v. 22, n. 1, p. 5–9, 2018.

HEATH, C. J. *et al.* The identification of risk factors for chronic chikungunya arthralgia in Grenada, West Indies: a cross-sectional cohort study. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 5, n. 1, 1 jan. 2018.

HSU, C. H. *et al.* Risk factors for hospitalization of patients with chikungunya virus infection at sentinel hospitals in Puerto Rico. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 13, n. 1, 2019.

HUITS, R. *et al.* Chikungunya virus infection in Aruba: Diagnosis, clinical features and predictors of post-chikungunya chronic polyarthralgia. **PLoS ONE**, v. 13, n. 4, p. 1–21, 2018.

JOSSERAN, L. *et al.* Chikungunya disease outbreak , Reunion Island. **Emerging Infectious Diseases**, v. 12, n. 12, p. 1994–1995, 2006.

KOELTZ, A.; LASTERE, S.; JEAN-BAPTISTE, S. Intensive care admissions for severe chikungunya virus infection, French Polynesia. **Emerging Infectious Diseases**, v. 24, n. 4, p. 794–796, abr. 2018.

KUMAR, S. *et al.* Experience of perinatal andneonatal chikungunya virus (CHIKV) Infecti on in a Terti ary Care Beonatal Centre during Outbreak in North India in 2016: a case series. **J. Trop. Pediatr.**, v. 65, n. 2, p. 169-175, 2019.

LIMA, S. T. S. *et al.* Fatal outcome of chikungunya virus infection in Brazil. **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. 7, p. e2436–e2443, 1 out. 2021.

MANIMUNDA, S. P. *et al.* Chikungunya epidemic-related mortality. **Epidemiology & Infection**, v. 139, n. 9, p. 1410-2, 15 set. 2011.

MANIMUNDA, S. P. *et al.* Outbreak of chikungunya fever, Dakshina Kannada District, South India, 2008. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 83, n. 4, p. 751–4, out. 2010.

MARQUES, C. D. L. *et al.* Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis and treatment of chikungunya fever. Part 2 — Treatment. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, p. s438–s451, 2017.

MAVALANKAR, D. *et al.* Increased mortality rate associated with chikungunya epidemic, Ahmedabad, India. **Emerging Infectious Diseases**, v. 14, n. 3, p. 412–415, 2008.

MEHTA, R. *et al.* The neurological complications of chikungunya virus: A systematic review. **Reviews in Medical Virology**, v. 28, n. 3, p. e1978, maio 2018.

OLIVEIRA, A. F. R. **Incidência de dor neuropática e associações clínico-laboratoriais em pacientes acometidas por febre de chikungunya e manifestações reumatológicas**: um estudo de coorte. 2018. Artigo (Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica) – Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Faculdade Pernambucana de Saúde, Recife, 2018.

OLIVEIRA, R. M. A. B. *et al.* Chikungunya death risk factors in Brazil, in 2017: a case-control study. **PLOS One**, v. 17, n. 4, p. e0260939, 7 abr. 2022.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Preparedness and response for chikungunya virus**: introduction in the Americas. Washingtn, D. C.: PAHO, 2011.

PEREIRA, A. B. C. *et al.* Musculoskeletal manifestations observed in patients diagnosed with chikungunya virus in 2 municipalities of the Brazilian Amazon Region. **J. Clin. Rheumatol**., v. 26, 7S, p. s195-s198, 2020. Suppl. 2.

PEZZI, L. *et al.* GloPID-R report on Chikungunya, O'nyong-nyong and Mayaro virus, part I: biological diagnostics. **Antiviral Research**, v. 166, p. 66–81, 1 jun. 2019.

RAJAPAKSE, S.; RODRIGO, C.; RAJAPAKSE, A. Atypical manifestations of chikungunya infection. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 104, n. 2, p. 89–96, 2010.

RAMON-PARDO, P.; CIBRELUS, L.; YACTAYO, S. Chikungunya: case definitions for acute, atypical and chronic cases. **Weekly Epidemiological Record**, v. 90, n. 33, p. 410–414, 2015.

RENAULT, P. *et al.* A major epidemic of chikungunya virus infection on Réunion Island, France, 2005-2006. **American Journal of Tropical Medicine and Hygene**, v. 77, n. 4, p. 727–731, 2007.

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL. Brasília: SBMT, v. 50, n. 3, 2017. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rsbmt/i/2017.v50n3/. Acesso em: 16 dez. 2024.

ROLLÉ, A. *et al.* Severe sepsis and septic shock associated with chikungunya virus infection, Guadeloupe, 2014. **Emerging Infectious Disease**, v. 22, n. 5, p. 891–894, 2016.

SCHILTE, C. *et al.* Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 7, n. 3, p. e2137, jan. 2013.

SHARMA, P. K. *et al.* Severe Sepsis and Septic Shock Associated with Chikungunya Fever in an Adolescent. **Journal of Tropical Pediatrics**, n. January, p. 1–3, 2018.

SHARP, T. M. *et al.* Clinical characteristics, histopathology, and tissue immunolocalization of chikungunya virus antigen in fatal cases. **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. 2, p. e345–e354, 15 jul. 2021.

SIMON, F. *et al.* French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations). November 2014. **Médecine et Maladies Infectieuses**, v. 45, n. 7, p. 243–63, jul. 2015.

SOCIEDADE CEARENSE DE PEDIATRIA. Departamento Científico de Infectologia da Sociedade Cearense de Pediatria. **Documento científico**: epidemia de febre chikungunya no Ceará: orientações para reconhecimento das manifestações cutâneas observadas nas crianças, referenciamento e medidas de proteção individual. Fortaleza, CE: Socep, 2017. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2018/06/documento_cientifico_chikungunya_socep_abril_2017.pdf. Acesso em: 4 mar. 2024.

SOUZA, W. M. *et al.* Chikungunya: a decade of burden in the Americas. **Lancet Regional Health**, v. 30, 2024.

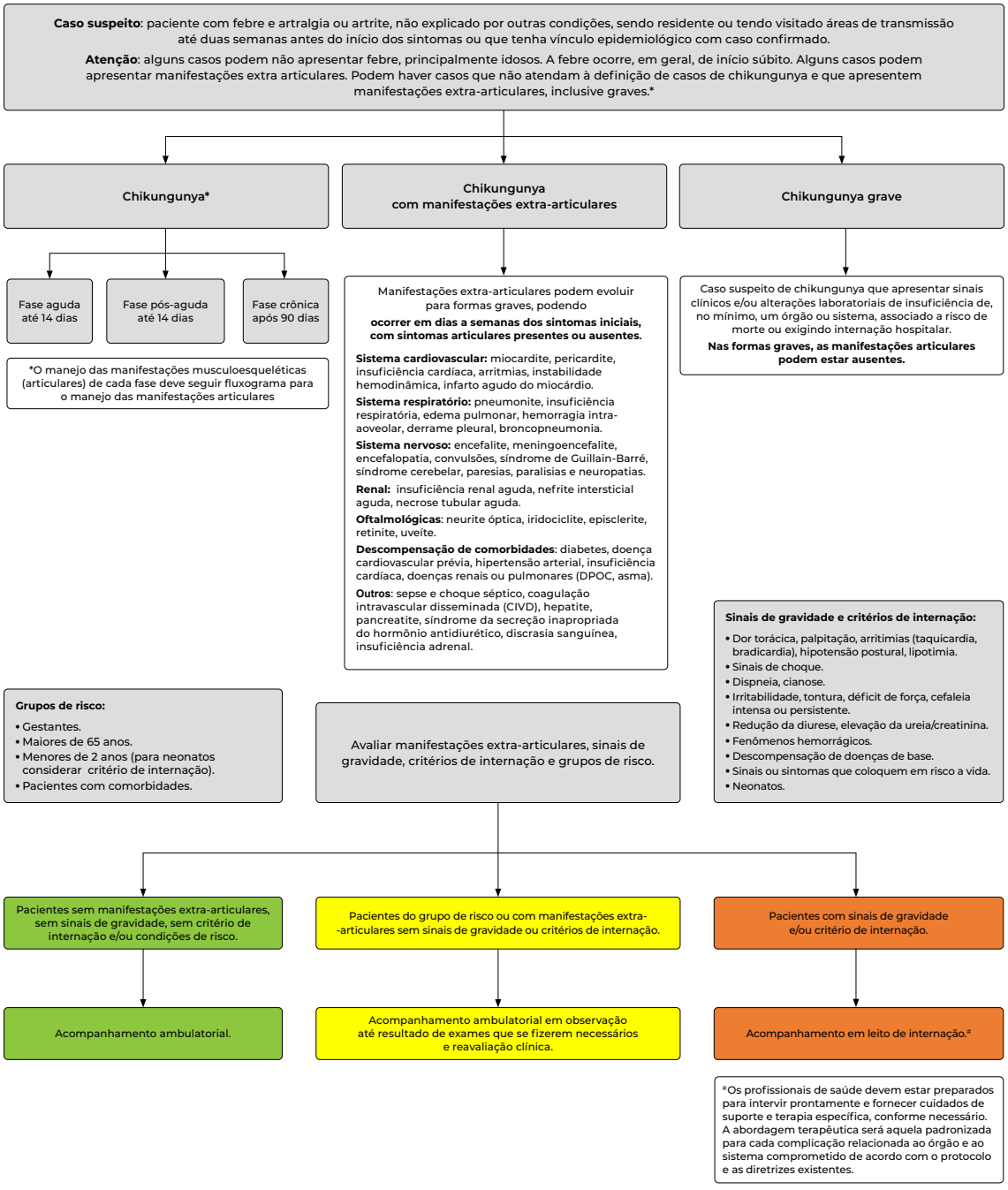
SREEKANTH, R. *et al.* Neonatal chikungunyaencephalitis. **Trop. Doct.**, v. 52, n. 1, p. 199-201, 2022.

TORRES, J. R. *et al.* Congenital andperinatal complicati ons of chikungunya fever: a Latin American experience. **Int. J. Infect. Dis.**, v. 51, p. 85-88, 2016.

Anexos

Anexo A – Fluxogramas

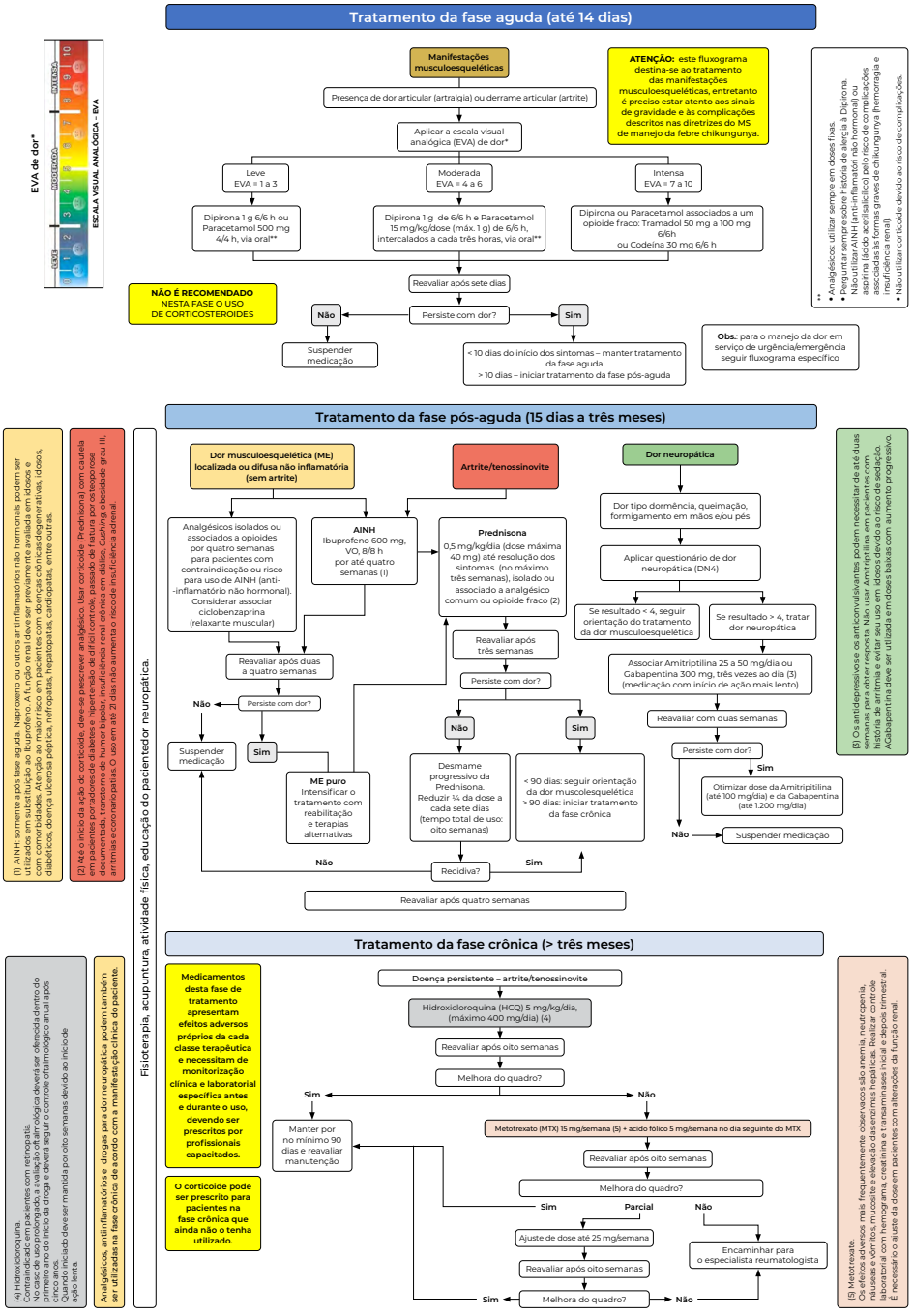
Fluxograma 1 – Classificação de casos e de risco do paciente com suspeita de chikungunya



Deve-se consultar o manual sobre as observações e contraindicações de cada medicamento.

Fonte: DEDT/SVSA/MS.

Fluxograma 2 – Manejo das manifestações musculoesqueléticas da chikungunya no adulto

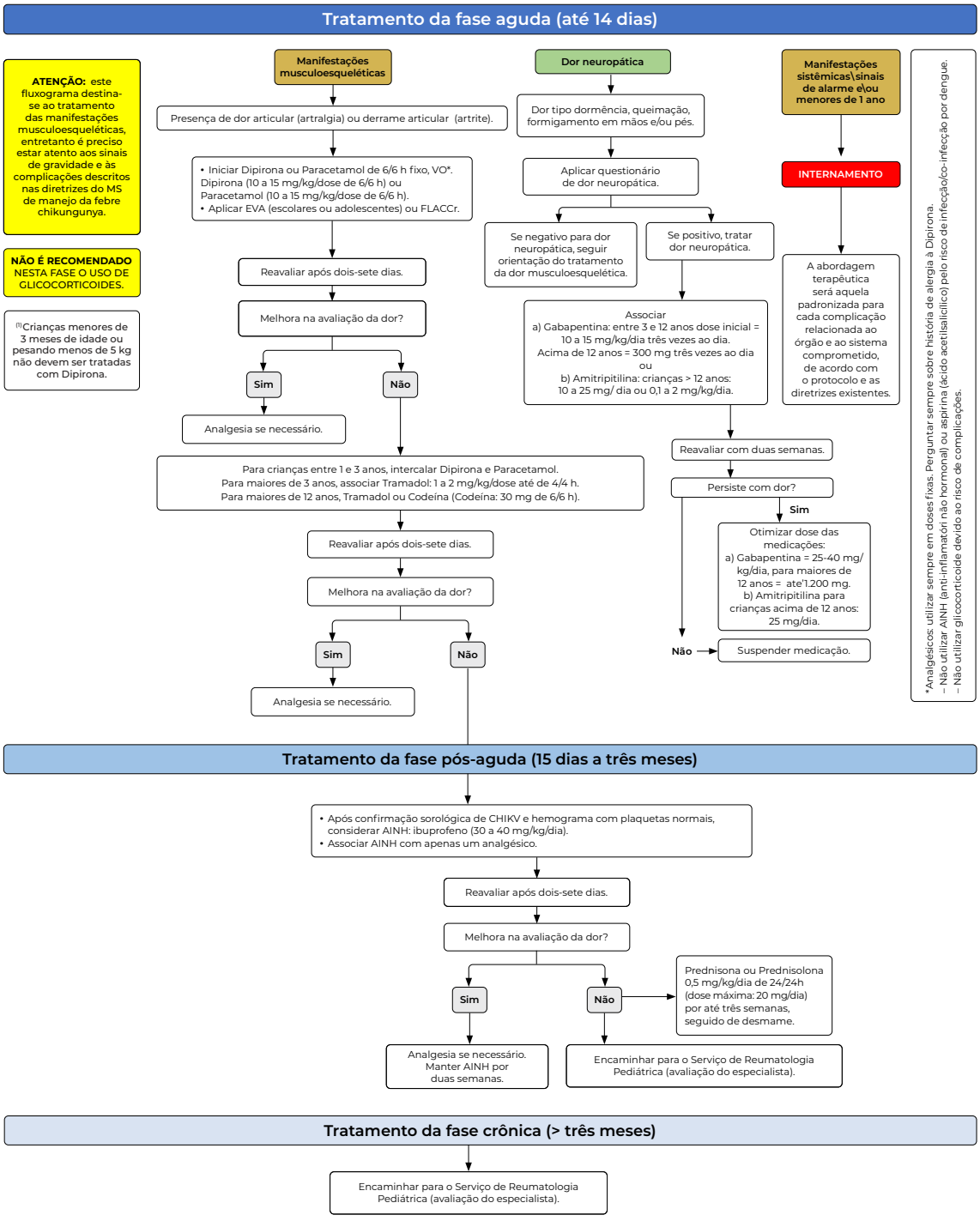


Deve-se consultar o manual sobre as observações e contraindicações de cada medicamento.

Fonte: adaptado de Brito *et al.* (2020)[1].

[1]BRITO, C. A. A. *et al.* Update on the treatment of musculoskeletal manifestations in chikungunya fever: a guideline. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, 31 jul. 2020.

Fluxograma 3 – Manejo das manifestações musculoesqueléticas da chikungunya na criança



Deve-se consultar o manual sobre as observações e contraindicações de cada medicamento.

Fonte: DEDT/SVSA/MS.

Anexo B – Questionário de dor neuropática DN4

Por favor, nas quatro perguntas a seguir, complete o questionário marcando uma resposta para cada número.

ENTREVISTA DO PACIENTE

Questão 1: A sua dor tem uma ou mais das seguintes características?

		Sim	Não
1-	Queimação		
2-	Sensação de frio ou dolorosa		
3-	Choque elétrico		

Questão 2: Há presença de um ou mais dos seguintes sintomas na mesma área da sua dor?

		Sim	Não
4-	Formigamento		
5-	Alfinetada e agulhada		
6-	Adormecimento		
7-	Coceira		

EXAME DO PACIENTE

Questão 3: A dor está localizada numa área onde o exame físico pode revelar uma ou mais das seguintes características?

		Sim	Não
8-	Hipoestesia ao choque		
9-	Hipoestesia à picada de agulha		

Questão 4: Na área dolorosa a dor pode ser causada ou aumentada por:

		Sim	Não
10-	Escovação		

ESCORE

0- Para cada item negativo 1- Para cada item positivo

Dor neuropática: escore total a partir de 4/10.

( ) Dor nociceptiva ( ) Dor neuropática

Disponível em: https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S152659000900769X-fx1_lrg.jpg.

Fonte: SANTOS, J. G. *et al.* Translation to Portuguese and validation of the douleur neuropathique 4 questionnaire. **J. Pain**, v. 11, n. 5, p. 484-490, 2010. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2009.09.014. Acesso em: 20 fev. 2024.

Conte-nos o que pensa sobre esta publicação. **Clique aqui** e responda à pesquisa.

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
bvsms.saude.gov.br

Ouv SUS 136 Ouvidoria-Geral do SUS

SUS

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Governo Federal

MINISTÉRIO DA SAÚDE

GUIA PRÁTICO DE ARBOVIROSES URBANAS

ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE

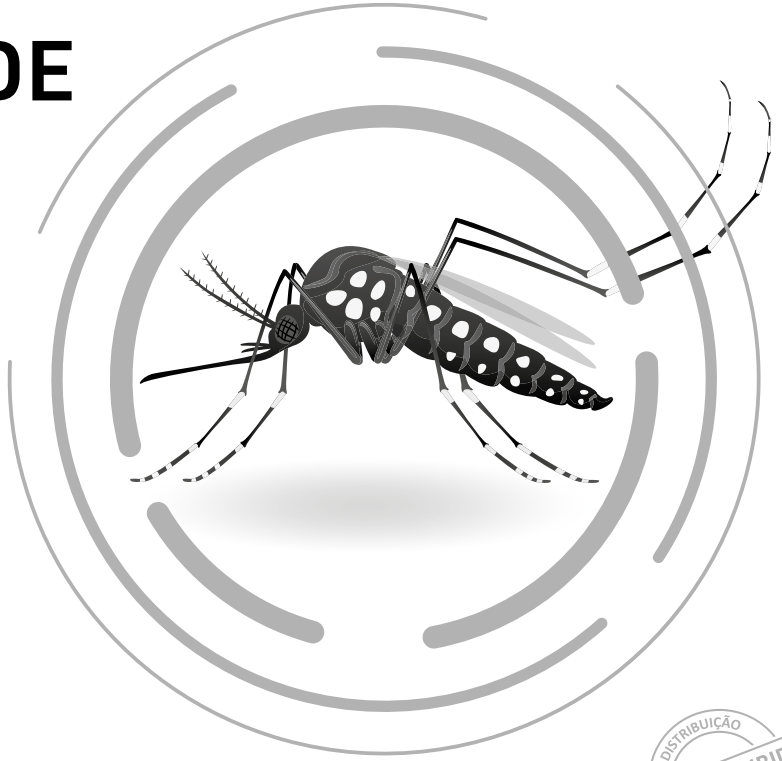
DISTRIBUIÇÃO GRATUITA
VENDA PROIBIDA

Brasília — DF
2024

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Atenção Primária à Saúde
Departamento de Estratégias e Políticas de Saúde Comunitária

GUIA PRÁTICO DE ARBOVIROSES URBANAS

ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE



DISTRIBUIÇÃO GRATUITA
VENDA PROIBIDA

Brasília — DF
2024

2024 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.

1ª edição — 2024 — versão eletrônica

Elaboração, distribuição e informações:
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Atenção Primária à Saúde
Departamento de Estratégias e Políticas de Saúde Comunitária
Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Anexo, 4.º andar
CEP: 70058-900 — Brasília/DF
Site: www.gov.br/saude
E-mail: desco@saude.gov.br

Ministra de Estado da Saúde:
Nísia Verônica Trindade Lima

Secretário de Atenção Primária à Saúde:
Felipe Proenço de Oliveira

Edição geral:
Ana Luiza Ferreira Rodrigues Caldas

Coordenação-geral:
José Eudes Barroso Vieira

Elaboração:
Aline Gonçalves Pereira

Colaboração:
José Eudes Barroso Vieira
Lilian Silva Gonçalves
Maykeline dos Santos Leite
Rodrigo Nogueira Angerami
Thais Barbosa de Oliveira
Thais de Sá Batista

Revisão técnica:
Aline Gonçalves Pereira
Ana Luiza Ferreira Rodrigues Caldas
José Eudes Barroso Vieira

Coordenação editorial:
Júlio César de Carvalho e Silva

Capa, projeto gráfico e diagramação:
Sandra Castro de Araujo

Fotografia:
Thais de Sá Batista

Normalização:
Daniel Pereira Rosa — Editora MS/CGDI

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Estratégias e Políticas de Saúde Comunitária.
Guia prático de arboviroses urbanas : Atenção Primária à Saúde [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Departamento de Estratégias e Políticas de Saúde Comunitária. – Brasília : Ministério da Saúde, 2024.
84 p. : il.

Modo de Acesso: World Wide Web: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_pratico_arboviroses_urbanas_aps.pdf
ISBN 978-65-5993-620-5

1. Infecções por Arbovirus. 2. Atenção Primária à Saúde. 3. Guia de Prática Clínica. I. Título.

CDU 614.2

Catalogação na fonte — Coordenação-Geral de Documentação e Informação — Editora MS — OS 2024/0095

Título para indexação:
Practical Guide to Arboviroses Urban — Primary Health Care

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO 6

BOAS PRÁTICAS DE CUIDADOS — ORGANIZAÇÃO DO PROCESSO DE TRABALHO NA APS 7

- Organização do processo de trabalho sobre arboviroses 8
- Abordagem comunitária e orientação familiar 9

CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO 11

ARBOVIROSES 12

CASO SUSPEITO/CONFIRMADO DE DENGUE 13

- Episódios de cuidado para suspeita ou diagnóstico de dengue 14
- Manifestações clínicas 15
- Como fazer a Prova do Laço 15
- Classificação de risco e manejo clínico de dengue na APS 17
- Sinais de alarme 21
- Choque 22
- Recuperação 22
- Hidratação oral 23
- Hidratação venosa 23
- Tratamento medicamentoso 25

Apoio diagnóstico 28
Exames adicionais 30
Diagnóstico diferencial 31
Registro clínico — Método SOAP 33
Fatores de risco para complicações 35
Gestação e dengue 36
Dengue em crianças 38
Dengue grave 39
Hemorragias graves 39

NOTIFICAÇÃO COMPULSÓRIA 40

CASO SUSPEITO/CONFIRMADO DE CHIKUNGUNYA 41
Episódios de cuidado para suspeita ou diagnóstico de chikungunya 41
Fase aguda ou febril 42
Fase pós-aguda 47
Fase crônica 48
Diagnóstico diferencial 48
Tratamento medicamentoso 51
Apoio diagnóstico 53

NOTIFICAÇÃO COMPULSÓRIA 54

CASO SUSPEITO/CONFIRMADO DE ZIKA 55
Episódios de cuidado para suspeita ou diagnóstico de zika 55
Diagnóstico diferencial 56
Possíveis complicações 57
Tratamento medicamentoso 59
Apoio diagnóstico 60

NOTIFICAÇÃO COMPULSÓRIA 62

MONITORAMENTO DOS CASOS NO E-SUS APS 63

REFERÊNCIAS 64

APÊNDICES 67
Apêndice A – Materiais de uso em salas de atendimento e hidratação 67
Apêndice B – Equipamentos 68
Apêndice C – Materiais para coleta 68
Apêndice D – Materiais de apoio 69
Apêndice E – Cálculo para organização das ações assistenciais 69

ANEXO — FLUXOGRAMA PARA MANEJO DOS CASOS DE DENGUE 81

APRESENTAÇÃO

O Guia Prático de Arboviroses Urbanas na Atenção Primária à Saúde (APS) tem como propósito oferecer direcionamentos específicos para o diagnóstico, o tratamento e a prevenção de condições clínicas das principais arboviroses urbanas manejadas neste nível de atenção, levando em consideração as particularidades dos territórios brasileiros.

No Brasil, a Estratégia Saúde da Família (ESF), organizada por território e orientada para a comunidade, é o modelo prioritário para apoiar a população no enfrentamento das medidas de mitigação e contenção das principais condições de saúde pública. É na APS o local onde ocorre a maioria dos cuidados em saúde e onde podem ser estabelecidas relações de confiança entre profissionais e pacientes, e cuidado de longo prazo.

No entanto, para reduzir a morbimortalidade, além do potencial da ESF, é necessário ter uma APS organizada e estruturada com profissionais qualificados e aptos a atender às necessidades de saúde locais. Atividades de educação permanente com e para os profissionais são medidas imprescindíveis, assim como ações de promoção da saúde e de prevenção de agravos e doenças.

É relevante considerar que grande parte da população, que vive e convive nos territórios brasileiros, tem as Unidades Básicas de Saúde (UBS) como referência de assistência à saúde. Além disso, considerando que abordagens adequadas e precoces podem prevenir o agravamento das condições de saúde, é fundamental determinar estratégias para qualificar e reforçar a resposta da APS frente às necessidades de saúde dos territórios.

Este guia visa aprimorar a capacidade de resolução dos profissionais de saúde em relação às arboviroses, proporcionando atendimento de qualidade e uma resposta oportuna e abrangente. Dada a sua relevância para fortalecer a eficácia das equipes nos territórios, é essencial que este guia seja divulgado amplamente e se torne conhecido por todas as pessoas envolvidas nos processos de produção de saúde nos serviços da APS.

ATENÇÃO! Os padrões apresentados aqui podem ser utilizados como fundo em postagens, apresentações, ou como imagem principal em documentos, como elementos que ajudem a enriquecer o protagonismo das atividades ofertadas pela APS.

BOAS PRÁTICAS DE CUIDADOS — ORGANIZAÇÃO DO PROCESSO DE TRABALHO NA APS

Gestores e profissionais de saúde devem coordenar os processos e fluxos de trabalho para assegurar a continuidade do acesso às ações e serviços oferecidos nas unidades de saúde, especialmente nas linhas estratégicas, como hipertensão, diabetes, pré-natal, tuberculose, pessoas convivendo com HIV/Aids, entre outras. Quando viável, é aconselhável considerar a ampliação do horário de funcionamento das unidades de saúde, com uma equipe mínima alinhada às necessidades locais, à estrutura das unidades e aos materiais e insumos disponíveis. A implementação da classificação de risco para pessoas com suspeita de arboviroses é fundamental no processo de acolhimento, seguindo os protocolos e fluxogramas específicos do Ministério da Saúde para Dengue, Zika e Chikungunya, além das normativas adequadas às realidades locais.

Para garantir um trabalho resolutivo, é essencial que a colaboração e o trabalho em equipe sirvam como base para todo o processo. Isso implica estabelecer estratégias de comunicação ágeis e horizontais, como aplicativos de mensagens, discussões de casos em reuniões de equipe, prontuário eletrônico, e-mail, entre outros. Reconhecer os papéis e funções de cada profissional na equipe, compartilhar tarefas e organizar a agenda são passos elementares. Valorizar os conhecimentos individuais de cada membro da equipe pode contribuir para otimizar o plano de cuidado e equilibrar a carga de trabalho, evitando centralização excessiva em um único profissional.

O território de abrangência das unidades de saúde está em constantes movimentos e transformações. Portanto, explorar o território significa percorrer suas diversas áreas, incluindo ruas, ladeiras e vielas, para incorporar as percepções ambientais, condições de vida e moradia da população local como elementos essenciais no planejamento e na organização do acesso. Além disso, a realização de diagnósticos situacionais nas áreas de abrangência é uma ferramenta essencial para identificar casos, especialmente aqueles que apresentam maior concentração em determinada área e exigem estratégias específicas. Assim, é fundamental não negligenciar os indicadores de vigilância em saúde e reconhecer o potencial dos Agentes Comunitários de Saúde (ACS), que em conjunto aos Agentes de Combate às Endemias (ACE) são fundamentais para sinalizar prioridades e promover estratégias de busca ativa de casos suspeitos nos territórios com alta incidência de arboviroses.

ORGANIZAÇÃO DO PROCESSO DE TRABALHO SOBRE ARBOVIROSES

- Ampliar o acesso aos serviços ofertados pelas unidades de saúde da APS, com funcionamento em horário estendido.
- Organizar as agendas dos profissionais, de modo a contemplar atendimentos programados e de demanda espontânea.
- Assegurar a oferta de hidratação oral na sala de espera a todas as pessoas acolhidas com suspeita de dengue, mantendo uma atenção contínua e permanente.
- Sinalizar o ambiente interno das unidades de saúde, de forma a direcionar visualmente os fluxos de atendimento.
- Implementar o acolhimento com classificação de risco das pessoas com suspeita de arboviroses, conforme protocolos e fluxogramas de classificação de risco para as arboviroses (dengue, zika, chikungunya, febre amarela, oroupuche e mayaro).
- Garantir o acesso venoso e iniciar a reposição volêmica para os casos classificados como grupos C e D, conforme avaliação e prescrição médica, antes de encaminhá-los para as unidades de referência.
- Quando possível, proporcionar suporte preferencial para a coleta de exames específicos e inespecíficos na própria unidade; na impossibilidade, encaminhar o paciente de maneira segura e responsável ao laboratório de referência.
- Garantir o retorno dos exames específicos e inespecíficos em tempo hábil para a condução do caso, respeitando os respectivos prazos, além de reclassificar/estadiar o paciente a cada retorno programado pela equipe de saúde.
- Quando viável, realizar hidratação venosa precoce nas UBS; na impossibilidade, estabelecer um fluxo de referência local por meio de encaminhamento rápido e seguro.
- Implementar estratégia e instrumento de contrarreferência para situações que requerem encaminhamento do paciente, conforme o estadiamento clínico.
- Assegurar a estabilização hemodinâmica de todos os pacientes antes de encaminhá-los às unidades de referência.
- Promover o acompanhamento contínuo dos pacientes até a alta no território.

- Estimular a participação da população em ações de combate às arboviroses.
- Afixar cartazes instrutivos com linguagem acessível, referente aos fluxogramas de atendimento às arboviroses, em locais visíveis e estratégicos na unidade de saúde.
- Mobilizar os equipamentos ou instituições parceiras do território, visando difundir informações como forma de alertar os sinais e sintomas das arboviroses e os cuidados preventivos na comunidade.
- Implementar e amplamente divulgar a todas as equipes os protocolos de manejo clínico e os fluxos assistenciais do Ministério da Saúde referentes às arboviroses.
- Implementar estratégias de educação permanente, fazendo uso dos recursos educacionais disponíveis na plataforma da Universidade Aberta do Sistema Único de Saúde (UNA-SUS) para treinamento e educação contínua das equipes, com ênfase nas arboviroses.
- Qualificar todos os profissionais que atuam na APS sobre o manejo clínico das arboviroses
- Qualificar todos os profissionais que atuam na APS sobre a detecção oportuna do surgimento dos sinais de alarme e de choque.

ABORDAGEM COMUNITÁRIA E ORIENTAÇÃO FAMILIAR

Gestores e profissionais de saúde devem colaborar estreitamente com lideranças locais, instituições parceiras e representações sociais na formulação de estratégias de promoção e prevenção das arboviroses. Não hesitem em realizar reuniões comunitárias, promovendo a participação da população nas decisões e incentivando sua contribuição para aprimorar o acesso e enfrentar as arboviroses em seu território.

O diálogo contínuo com a comunidade pode estabelecer vínculos e confiança, facilitando o compartilhamento de informações e a criação de redes solidárias no coletivo. É essencial levar em conta as potencialidades culturais e os hábitos da comunidade, para garantir que as ações e serviços de saúde estejam alinhados com as particularidades do território, assegurando coerência e eficácia no cuidado.

A mobilização social e a educação em saúde da comunidade são fortes mecanismos de prevenção contra a dengue e outras arboviroses. Além disso, para o controle do vetor, a APS conta também com os ACE. A intersetorialidade entre as equipes de saúde e os ACE é fundamental para o sucesso do trabalho. Para o acompanhamento de casos na APS, as equipes podem realizar busca ativa de casos suspeitos, acompanhar as pessoas com diagnóstico de dengue e o respectivo monitoramento dos sinais de alarme, realizar busca ativa para coleta de sorologia quando necessário, dentre outras funções.

A melhor forma de prevenção é evitar a proliferação do mosquito *Aedes aegypti* com medidas simples, porém eficazes.

1. **Não deixar acumular água em vasos e similares.**
2. **Utilizar telas em janelas e portas, bem como mosquiteiros ou outras barreiras físicas.**
3. **Orientar uso de repelentes.**
4. **Observar sinais e sintomas de alarme.**
5. **Procurar serviço de saúde em caso de febre e/ou outros sintomas.**

CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO

As arboviroses configuram-se como um grande problema de saúde pública global, destacando-se dentre as principais categorias de Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN). Isto se deve ao fato de que a ocorrência dessas doenças pode ser determinada socialmente, por variáveis como status de desenvolvimento econômico de um país, condições de moradia, saneamento básico, controle ambiental oportuno de vetores e coleta de lixo adequada, por exemplo. Soma-se a isso a influência do acesso à saúde e à educação.

As arboviroses são virais e transmitidas por artrópodes, como mosquitos e carrapatos, e podem ser classificadas como (i) de ciclo predominantemente urbano: dengue, chikungunya, zika; e (ii) de ciclo predominantemente silvestre: febre amarela, febre do Mayaro e febre de Oropouche. Estima-se que ocorrem cerca de 50 a 100 milhões de casos de arboviroses de ciclo urbano e silvestre anualmente em países endêmicos. Nas Américas, a dengue, do grupo de arboviroses urbanas, ocupa a posição de maior incidência desde 1980. Países como Brasil, Argentina, Bolívia e Peru são responsáveis pelos maiores recordes de casos registrados pela Organização Pan-Americana da Saúde (Opas).

No Brasil, o cenário das arboviroses urbanas apresenta um comportamento endêmico, atingindo picos epidêmicos a cada 3 a 5 anos. Sob uma perspectiva histórica, o país teve epidemias importantes entre os anos de 2004, 2015, 2016 e 2019. Nesse contexto, as previsões epidemiológicas de ocorrência de casos podem subsidiar a realização antecipada do manejo ambiental, assim como de ações de educação em saúde, correlatas a ações intersetoriais no combate a essas doenças. No ano de 2023, o cenário de arboviroses no país apresentou picos epidêmicos em alguns estados do país, como Minas Gerais, Espírito Santo e Santa Catarina, apontando para uma previsibilidade de aumento de casos no ano de 2024. Some-se a isso a reintrodução e a circulação de sorotipos que não circulavam há vários anos e condições climáticas favoráveis à intensa proliferação vetorial.

A conjuntura epidemiológica aponta para a necessidade do fortalecimento e organização da Rede de Atenção à Saúde (RAS) para atender ao cenário ascendente de casos. Nesse contexto, a APS, como ordenadora da rede e coordenadora do cuidado, desempenha um papel fundamental diante do manejo clínico oportuno e adequado na prevenção da ocorrência do agravamento de quadros clínicos e na redução de encaminhamentos a outros níveis de atenção à saúde.

ARBOVIROSES

A dengue destaca-se como a arbovirose urbana mais prevalente nas Américas, com ênfase no Brasil, tornando-se uma enfermidade febril de relevância significativa para a saúde pública nos últimos anos. Seu agente causador, o vírus Dengue (DENV), é um arbovírus transmitido pela picada da fêmea do mosquito *Aedes aegypti*, apresentando quatro sorotipos distintos (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4).

A chikungunya, por sua vez, é provocada pelo vírus Chikungunya (CHIKV), transmitido pelos mosquitos do gênero *Aedes*: *A. aegypti* e *A. albopictus*. Quanto ao vírus Zika (ZIKV), trata-se de um arbovírus com genoma composto por RNA de sentido positivo, cujos modos de transmissão incluem não apenas o vetor, mas também transfusão de sangue, transplante de órgãos, transmissão sexual e transmissão vertical. No país, as manifestações neurológicas associadas a infecções por arbovírus tornaram-se uma realidade, destacando-se casos de encefalite, meningoencefalite, mielite e síndrome de Guillain-Barré (SGB).

O período de maior proliferação do vetor coincide com os meses mais chuvosos de cada região, geralmente abrangendo o período de novembro a maio. A estagnação de água propicia à reprodução do mosquito, resultando em uma disseminação mais intensa das doenças. A prevenção, portanto, requer a eliminação constante de recipientes que possam acumular água, uma vez que os ovos do mosquito podem permanecer viáveis no ambiente por até um ano.

Apesar de todos os grupos etários apresentarem igual suscetibilidade a essas doenças, pessoas idosas e aquelas com doenças crônicas, como diabetes e hipertensão arterial, enfrentam um maior risco de desenvolver casos graves e complicações que podem levar a piores desfechos. Assim, a atenção e medidas preventivas direcionadas a esses grupos específicos são fundamentais para enfrentar o desafio apresentado por essas arboviroses.

É importante ressaltar que as arboviroses compartilham sinais clínicos semelhantes, o que pode dificultar a identificação inicial e a implementação de manejo clínico oportuno e qualificado. Essa semelhança de sintomas pode, consequentemente, aumentar a propensão a desfechos negativos, incluindo casos graves e, eventualmente, resultar em óbito.

CASO SUSPEITO/CONFIRMADO DE DENGUE

As infecções por dengue podem se apresentar de maneira assintomática ou sintomática, variando desde sintomas leves até casos graves com risco de hemorragia e óbito. Em situações suspeitas de dengue, os profissionais de saúde devem garantir o acesso oportuno e assistência qualificada, adotando uma abordagem centrada no paciente, contínua e coordenada no cuidado, evitando o agravamento e, consequentemente, o óbito.

Figura 1 – Febre com surgimento abrupto e alta

Fonte: Thais de Sá Batista.

EPISÓDIOS DE CUIDADO PARA SUSPEITA OU DIAGNÓSTICO DE DENGUE

ATIVIDADES	• Suspeitar ou realizar o diagnóstico. • Colher as informações sobre os sintomas e a data de início. • Explorar vulnerabilidades socioeconômicas. • Investigar fatores de risco. • Realizar exame físico. • Realizar Prova do Laço. • Solicitar exame laboratorial. • Classificar o risco. • Fortalecer a capacidade de autocuidado. • Realizar notificação do caso no Sistema de Informação de Agravos e Notificação (Sinan).
ERROS COMUNS NO REGISTRO CLÍNICO	• Ausência do registro da realização do exame físico, anamnese, avaliação e plano de cuidado, no método SOAP. • Ausência de registro em prontuário clínico. • Ausência de registro de CID-10 e/ou CIAP ativos. • Ausência de registro de solicitação de exames e resultados. • Ausência do registro de realização da Prova do Laço. • Ausência de classificação de risco. • Ausência do registro de notificação do caso no Sistema de Informação de Agravos e Notificação (Sinan).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Apresenta-se por febre elevada (> 38°C), surgindo abruptamente e geralmente persistindo por um período de 2 a 7 dias seguido de duas ou mais das seguintes manifestações:

- Febre;
- Cefaleia/dor retro-orbital;
- Náuseas/vômitos;
- Mialgia/artralgia; e
- Exantema.

Geralmente, observa-se uma recuperação gradual na maioria das pessoas, acompanhada pela melhora do estado geral e o retorno do apetite.

COMO FAZER A PROVA DO LAÇO

A Prova do Laço deve ser realizada em todas as pessoas com suspeita de dengue que não manifestam sangramento espontâneo. Em caso de resultado negativo, deve ser repetida durante as avaliações subsequentes.

Técnica

- A pessoa deve estar em uma posição confortável e sentada.
- Medir a pressão arterial e calcular o valor médio por meio da fórmula:

$$\frac{\text{Pressão Arterial Sistólica + Pressão Arterial Diastólica}}{2}$$

- Após o cálculo, insuflar o manguito até atingir o valor médio, mantendo-o por 5 minutos em adultos e 3 minutos em crianças.
- Desenhar um quadrado de 2,5 x 2,5cm no antebraço e contar o número de petéquias formadas dentro dessa área. Se a Prova do Laço se apresentar positiva antes do tempo preconizado para adultos e crianças, ela pode ser interrompida. Deve-se atentar para a possibilidade de surgimento de petéquias em todo antebraço, dorso das mãos e dedos.
- A prova será considerada positiva se houver a presença de 20 ou mais petéquias em adultos, e 10 ou mais em crianças.
- A Prova do Laço frequentemente pode ser negativa em pessoas obesas e durante choque.

Figura 2 – Técnica da Prova do Laço

Fonte: Thais de Sá Batista.

CLASSIFICAÇÃO DE RISCO E MANEJO CLÍNICO DE DENGUE NA APS

Quadro 1 – Classificação de risco e manejo clínico de dengue no Grupo A na APS

GRUPO A	PROFISSIONAL
Caso suspeito de dengue	Enfermeira(o) OU Médica(o)
Ausência de sinais de alarme, hemorragia espontânea	
Prova do Laço negativa	
Ausência de condições clínicas especiais e/ou risco social ou comorbidades	
MANEJO CLÍNICO	
Solicitar exames de apoio diagnóstico, conforme o conforme fluxograma anexo.	
Orientar repouso, alimentação e hidratação oral por até 24 a 48 horas após o primeiro dia sem febre	
Prescrever antitérmicos e analgésicos, se necessário	
Entregar cartão de acompanhamento e prescrição	
Informar ao Agente Comunitário de Saúde	
Notificar o caso de dengue no Sinan	
RETORNO	
Reavaliação no primeiro dia sem febre ou no quinto dia de doença	
Imediato na presença de sinais de alarme	

Fonte: elaboração própria com base nos protocolos: Brasil, 2024 e Subpav/SMS-Rio, 2024.

Quadro 2 – Classificação de risco e manejo clínico de dengue no Grupo B na APS

GRUPO B	PROFISSIONAL
Caso suspeito de dengue	Enfermeira(o) OU Médica(o)
Ausência de sinais de alarme	
Condição clínica especial OU risco social OU comorbidades OU Prova do Laço positiva	
MANEJO CLÍNICO	
Solicitar hemograma e exame específico (RT-PCR até o quinto dia de sintoma, sorologia após o quinto dia)	
Manter em observação e reavaliar, podendo ser considerada a remoção de ambulância para internação	
Hidratação oral enquanto aguarda resultados, conforme o Grupo A — se intolerância à via oral, iniciar hidratação intravenosa (2 a 4ml/kg/h) e restaurar via oral quando possível	
Acompanhamento ambulatorial com realização de hemograma diário	
Seguir manejo do Grupo A	
Notificar o caso de dengue no Sinan	
RETORNO	
Imediato na presença de sinais de alarme	
Reavaliação diária até 48 horas sem febre	

Fonte: elaboração própria com base nos protocolos: Brasil, 2024 e Subpav/SMS-Rio, 2024.

Quadro 3 – Classificação de risco e manejo clínico de dengue no Grupo C na APS

GRUPO C	PROFISSIONAL
Caso suspeito de dengue	Enfermeira(o) OU Médica(o)
Sinais de alarme presentes (dor abdominal intensa e contínua, vômitos persistentes, acúmulo de líquidos, hipotensão postural, hepatomegalia, sangramento de mucosa, letargia ou irritabilidade, aumento progressivo do hematócrito) e sinais de gravidade ausentes	
Apresenta comorbidades de difícil controle OU descompensadas OU com dificuldade de seguimento e retorno	
MANEJO CLÍNICO	
Solicitar ambulância para encaminhamento IMEDIATO à leito de internação (período mínimo de 48 horas)	
Iniciar reposição volêmica imediata: hidratação venosa com soro fisiológico, 10ml/kg na primeira hora. Fazer reavaliação clínica e manter hidratação venosa 10ml/kg por mais 1 hora.	
Informar ao Agente Comunitário de Saúde	
Notificar o caso de dengue no Sinan	

Fonte: elaboração própria com base nos protocolos: Brasil, 2024 e Subpav/SMS-Rio, 2024.

ATENÇÃO! Se não houver melhora clínica e laboratorial, conduzir como Grupo B.

Quadro 4 – Classificação de risco e manejo clínico de dengue no Grupo D na APS

GRUPO D	PROFISSIONAL
Caso suspeito de dengue	Médica(o)
Presença de sinais de choque hipovolêmico, desconforto respiratório, sangramento grave ou comprometimento grave de órgãos	
MANEJO CLÍNICO	
Solicitar UTI móvel para encaminhamento IMEDIATO à leito de UTI (período mínimo de 48 horas)	
Reposição volêmica imediata: hidratação venosa com soro fisiológico, 20ml/kg em até 20 minutos. Fazer reavaliação clínica a cada 15 minutos. Paciente precisa ser continuamente monitorado.	
Repetir até 3 vezes, se necessário	
Explorar história e exame físico, se necessário com apoio do acompanhante	
Informar ao Agente Comunitário de Saúde	
Notificar o caso de dengue no Sinan	

Fonte: elaboração própria com base nos protocolos: Brasil, 2024 e Subpav/SMS-Rio, 2024.

Observação: É essencial realizar uma avaliação clínica contínua de todas as pessoas hospitalizadas, registrando sinais vitais, produção de urina e equilíbrio hídrico, juntamente com a observação atenta aos sinais de alerta. A progressão do paciente em relação à manifestação da doença é determinante para as decisões clínicas, intervenções laboratoriais, necessidade de hospitalização e opções terapêuticas, considerando a possibilidade de transições rápidas entre diferentes estágios ao longo da evolução da doença.

SINAIS DE ALARME

A redução ou desaparecimento da febre geralmente ocorre entre o terceiro e o sétimo dia após o início da doença. Durante esse intervalo, é importante estar atento em relação ao surgimento de sinais de alarme, pois eles podem indicar uma possível evolução para formas graves da doença, demandando, assim, uma abordagem clínica diferenciada e uma maior observação da condição da pessoa.

Os sinais de alarme são denominados assim devido à indicação de extravasamento de plasma e/ou hemorragias, podendo resultar em um estado de choque hipovolêmico e, em casos extremos, levar ao óbito. A forma grave da doença manifesta-se por meio de dor abdominal intensa e persistente, náuseas, vômitos persistentes e sangramento nas mucosas. Os sinais de alarme são predominantemente caracterizados por:

- 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 2cm abaixo do rebordo costal;
- Letargia e/ou irritabilidade;
- Sangramento de mucosa (nariz, boca); e
- Aumento progressivo do hematócrito.

ATENÇÃO! É essencial realizar um monitoramento constante dos sinais de alarme, implementando intervenções oportunas, quando necessário.

CHOQUE

O estado de choque hipovolêmico pode resultar no óbito em um intervalo de 12 a 24 horas, ou, inversamente, possibilitar uma recuperação veloz, após terapia antichoque adequada. Nesse caso, a pessoa deve ser manejada e encaminhada para tratamento intensivo. Dessa forma, é fundamental que os profissionais de saúde estejam vigilantes e monitorem as alterações hemodinâmicas, uma vez que nesses casos a progressão para óbito pode ser rápida. Os sinais e sintomas de choque incluem:

- Pulso rápido e fraco;
- Hipotensão arterial;
- Pressão arterial (PA) convergente (diferença entre PAS e PAD ≤ 20mmHg em crianças — em adultos, o mesmo valor indica choque mais grave);
- Extremidades frias;
- Enchimento capilar lento;
- Pele úmida e pegajosa;
- Oligúria; e
- Manifestações neurológicas, como agitação, convulsões e irritabilidade (em algumas pessoas).

RECUPERAÇÃO

É o período em que ocorre a reabsorção gradual do conteúdo extravasado e uma progressiva melhora clínica. Os profissionais de saúde devem permanecer vigilantes quanto a possíveis complicações relacionadas à hiper-hidratação. Durante esse período, observa-se uma melhora no débito urinário, podendo ocorrer aumento ou normalização do mesmo. A bradicardia é mantida, com alterações no eletrocardiograma. Além disso, pode-se manifestar um *rash* cutâneo (exantema), acompanhado ou não de prurido generalizado. Infecções bacterianas podem surgir nesse período ou no final do curso clínico, sendo que em algumas pessoas essas infecções podem adquirir um caráter grave, contribuindo para o desfecho de óbito.

HIDRATAÇÃO ORAL

- **Adultos:** Recomenda-se o volume de hidratação de 60ml/kg/dia, sendo ⅓ com sais de reidratação oral. Para fins de cálculo utiliza-se a fórmula "Peso da pessoa x Volume de hidratação oral". Exemplo: Paciente adulto com 70kg = 70 × 60 = 4.200ml/dia. Orientar ingerir nas primeiras 4 a 6 horas do atendimento: 1,4 litro de líquidos e distribuir o restante nos outros períodos (2,8 litros); e manter a hidratação durante todo o período febril e por até 24 a 48 horas após a efervescência da febre.
- **Criança < 13 anos de idade:** Recomenda-se ⅓ do volume em forma de soro de reidratação oral (SRO). Para os 2/3 restantes, orientar a ingestão de líquidos caseiros (água, suco de frutas, chás etc.).

Quadro 5 – Quantidade do volume de hidratação oral por peso em crianças

PESO	VOLUME DE HIDRATAÇÃO ORAL
Até 10kg	130ml/kg/dia
Acima de 10 a 20kg	100ml/kg/dia
Acima de 20kg	80ml/kg/dia

Fonte: Brasil, 2024.

HIDRATAÇÃO VENOSA

A hidratação venosa deve ser indicada conforme a classificação ou intolerância à via oral. A(O) enfermeira(o) poderá prescrever a hidratação venosa com Soro Fisiológico 0,9% para pessoas adultas classificadas no grupo B, que apresentem intolerância a hidratação oral e pessoas adultas classificadas no grupo C, desde que não tenham comorbidades associadas.

Quadro 6 – Hidratação venosa em pessoas com suspeita/diagnóstico de dengue, conforme estadiamento clínico

PESO	VOLUME DE SF 0,9% NA 1ª E 2ª HORA	GOTEJAMENTO	VOLUME DE SF 0,9% NAS 6 HORAS SEGUINTES	GOTEJAMENTO
46-50kg	500ml por hora	167gts/min	1250ml em 6 horas	69gts/min
51-55kg	550ml por hora	183gts/min	1375ml em 6 horas	76gts/min
56-60kg	600ml por hora	200gts/min	1500ml em 6 horas	83gts/min
61-65kg	650ml por hora	217gts/min	1625ml em 6 horas	90gts/min
66-70kg	700ml por hora	233gts/min	1750ml em 6 horas	97gts/min
71-75kg	750ml por hora	250gts/min	1875ml em 6 horas	104gts/min
76-80kg	800ml por hora	267gts/min	2000ml em 6 horas	111gts/min
81-85kg	850ml por hora	283gts/min	2125ml em 6 horas	118gts/min
86-90kg	900ml por hora	300gts/min	2250ml em 6 horas	125gts/min
91-95kg	950ml por hora	317gts/min	2375ml em 6 horas	132gts/min
96-100kg	1000ml por hora	333gts/min	2500ml em 6 horas	139gts/min

Fonte: Brasil, 2024.

Nota: Referência para hidratação venosa: a) 1ª e 2ª hora SF 0,9% 10ml/kg; b) 3ª a 8ª hora SF 0,9% 25ml/kg dividido pelas 6 horas.

HIDRATAÇÃO EM IDOSOS

Os profissionais devem estar atentos à sobrecarga de fluídos em pessoas idosas, especialmente quando há presença de comorbidades, a fim de prevenir o risco de lesão renal e redução da função miocárdica. A hidratação deve ser minuciosamente acompanhada, na busca de sinais de edema pulmonar (crepitação à ausculta).

HIDRATAÇÃO EM PESSOAS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Durante a hidratação venosa de pessoas com insuficiência cardíaca deve-se monitorar:

- **Pressão arterial:** Deve ser avaliada a cada quatro horas, conforme a gravidade do paciente (considera-se hipotensão arterial PAS < 100mmHg);
- **Perfusão periférica:** A redução é caracterizada por pulso rápido e fino, extremidades frias, sudorese fria, redução do enchimento capilar > 2 segundos e, em casos mais graves, alteração do nível de consciência;
- **Presença de congestão pulmonar:** Presença de dispneia, ortopneia e uso de musculatura respiratória acessória, juntamente com estertores pulmonares crepitantes ao exame físico. Na radiografia de tórax, são visualizados infiltrado pulmonar (intersticial ou alveolar) e linhas de Kerley;
- **Débito urinário:** Pode ser mensurado a cada quatro a seis horas, e o valor total indexado por hora e pelo peso ideal. Pacientes considerados críticos pela dengue (hematócrito em queda, choque) ou pelo grave comprometimento da doença de base (insuficiência respiratória, edema agudo de pulmão) devem ter cateter vesical de demora e aferição horária da diurese.

HIDRATAÇÃO EM GESTANTES

A gestante que manifestar qualquer sinal de alarme ou de choque e que necessitar de reposição volêmica deve receber um volume equivalente ao prescrito para a população em geral, de acordo com o estadiamento clínico. Entretanto, é importante que os profissionais estejam vigilantes na prevenção da hiper-hidratação.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

A terapêutica medicamentosa é frequentemente utilizada para reduzir a febre, aliviar dores no corpo e dor de cabeça, sintomas comuns da dengue. Deve-se evitar o uso de anti-inflamatórios quando uma pessoa está com suspeita ou diagnóstico de dengue. Em situações de pessoas com o uso de AAS (aspirina) é necessária a avaliação plaquetária para a tomada de decisão de permanência ou suspensão. Isso ocorre porque esses medicamentos podem aumentar o risco de sangramentos, e a dengue, em casos mais graves, pode levar a uma diminuição nas plaquetas, o que já representa um risco de hemorragia.

Quadro 7 – Prescrição medicamentosa do analgésico Dipirona para pessoas com suspeita/diagnóstico de dengue, conforme quadro clínico

ANALGÉSICO	POSOLOGIA		PRESCRITOR
Dipirona Sódica 500mg	Adultos	Via oral, 1 comprimido de 6 em 6 horas	Enfermeira(o) E Médica(o)
		Via oral, 20 gotas de 6 em 6 horas	
Dipirona Sódica 500mg/ml	Crianças	Via oral, 10mg/kg/dose de 6 em 6 horas (respeitar a dose máxima por peso e idade).	

Fonte: Brasil, 2024.

- **Gotas:** 500mg/ml (1ml = 20 gotas)
- **Solução:** oral 50mg/ml
- **Solução injetável:** 500mg/ml
- **Comprimidos:** 500mg por unidade

Quadro 8 – Prescrição medicamentosa do analgésico Paracetamol para pessoas com suspeita/diagnóstico de dengue, conforme quadro clínico

ANALGÉSICO	POSOLOGIA		PRESCRITOR
Paracetamol 500mg	Adultos	Via oral, 1 comprimido de 4 em 4 horas	Enfermeira(o) E Médica(o)
		Via oral, 2 comprimidos de 6 em 6 horas	
		Via oral, 40 gotas de 4 em 4 horas	
		Via oral, 60 gotas de 6 em 6 horas	
Paracetamol 200mg/ml	Crianças	Via oral, 10mg/kg/dose de 6 em 6 horas	

Fonte: Brasil, 2024.

Nota: Em situações excepcionais, para pacientes com dor intensa, pode-se utilizar, nos adultos, a associação de paracetamol (500mg) e fosfato de codeína (7,5mg) de 6 em 6 horas — não utilizar doses maiores que a recomendada no quadro acima.

Quadro 9 – Prescrição medicamentosa do antiemético cloridrato de metoclopramida para pessoas com suspeita/diagnóstico de dengue, conforme quadro clínico

ANTIEMÉTICO	POSOLOGIA		PRESCRITOR
Cloridrato de metoclopramida 10mg	Adultos	Via oral, 1 comprimido de 8 em 8 horas	Enfermeira(o) E Médica(o)
Cloridrato de metoclopramida 4mg/ml	Crianças	Via oral, 0,5mg/kg/dose até 3 doses diárias (não ultrapassar 15mg/dia)	

Fonte: Brasil, 2024.

ATENÇÃO! O uso do cloridrato de metoclopramida em crianças < 1 ano de idade é contraindicado, devido ao risco de reações extrapiramidais (Bassoli *et al.*, 2020), mas o uso do cloridrato de metoclopramida também pode causar fortes reações extrapiramidais tanto em crianças como em adultos.

- **Gotas:** 4mg/ml
- **Solução oral:** 5mg/5ml
- **Supositório:** 5mg e 10mg por unidade
- **Comprimido:** 10mg por unidade
- **Injetável:** 10mg/2ml

Quadro 10 – Prescrição medicamentosa de Antipruriginosos para pessoas com suspeita/diagnóstico de dengue, conforme quadro clínico

ANTIPRURIGINOSOS	POSOLOGIA		PRESCRITOR
Maleato de dexclorfeniramina 2mg	Adultos	Via oral, 1 comprimido de 6 em 6 horas	Enfermeira(o) E Médica(o)
Loratadina 10mg	Adultos	Via oral, 1 comprimido uma vez ao dia	
	Crianças acima de 12 anos ou com peso corporal acima de 30kg	Via oral, 1 comprimido uma vez ao dia	
Loratadina 1mg/ml	Crianças	• Peso corporal abaixo de 30kg: 5ml (5mg) de loratadina solução uma vez por dia — não administrar mais de 5ml em 24 horas. • Peso corporal acima de 30kg: 10ml (10mg) de loratadina solução uma vez por dia — não administrar mais de 10ml em 24 horas.	
Dicloridrato de hidroxizina 2mg/ml	Crianças	Via oral, 0,7mg/kg, de 8 em 8 horas	

Fonte: adaptado de Brasil, 2024.

O prurido na dengue pode ser extremamente incômodo, mas é autolimitado, durando em torno de 36 a 72 horas. A resposta à terapêutica antipruriginosa usual nem sempre é satisfatória, e o uso de medicamentos pode mascarar os sinais neurológicos, portanto recomenda-se banhos frios, pasta d'água etc.

APOIO DIAGNÓSTICO

As unidades de saúde, sempre que possível, devem facilitar a coleta de hemograma com contagem de plaquetas de maneira oportuna, seguindo os prazos específicos de cada grupo, conforme a classificação de risco inicial, e avaliando a possível ocorrência de hemoconcentração. Além disso, deve-se incluir a coleta de PCR e monitorar os resultados enviados ao laboratório de saúde pública de referência.

Quadro 11 – Tipos de exames para pessoas com suspeita/diagnóstico de dengue, conforme quadro clínico, classificação de risco inicial e monitoramento

EXAMES COMPLEMENTARES	PERÍODO	SOLICITANTE
Hemograma completo ou hemoglobina	1º dia de sintomas e conforme a classificação de risco	Enfermeira(o) E Médica(o)
Detecção de antígeno NS1	Entre o 1º e 5º dia de início dos sintomas	
Sorologia IgM para dengue	A partir do 6º dia de início dos sintomas	
Sorologia IgG para dengue	A partir do 6º dia de início dos sintomas	
RT-PCR para dengue	Entre o 1º e 5º dia de início dos sintomas	

Fonte: adaptado de Brasil, 2024.

Observação: Se a unidade de saúde não possuir laboratório próprio, o gestor deverá criar fluxo para laboratório de referência e implementar um formulário de solicitação a ser utilizado por esse laboratório. Em situações em que houver uma referência laboratorial designada para a coleta, é imprescindível estabelecer um fluxo seguro para o transporte dos materiais coletados. As coletas devem ser realizadas e/ou solicitadas durante todo o horário de funcionamento da unidade de saúde.

Quadro 12 – Valores de referência do eritrograma

IDADE	SANGUE DO CORDÃO	1º DIA	3º DIA	15 DIAS
Eritrócitos (M/µL)	5,1 ± 1,0	5,6 ± 1,0	5,5 ± 1,0	5,2 ± 0,8
Hemoglobina (g/dL)	16,8 ± 3,5	18,8 ± 3,5	17,5 ± 3,5	17,0 ± 3,0
Hematócrito (%)	54 ± 10	58 ± 10	56 ± 10	52 ± 8
VCM (fL)	106 ± 5	103 ± 6	102 ± 6	98 ± 6

(continua)

(conclusão)

IDADE	≅ 3 MESES	≅ 6 MESES	≅ 1 A 2 ANOS	≅ 5 ANOS
Eritrócitos (M/µL)	4,5 ± 0,5	4,5 ± 0,5	4,5 ± 0,5	4,5 ± 0,5
Hemoglobina (g/dL)	11,5 ± 1,5	11,3 ± 1,5	4,5 ± 0,5	12,3 ± 1,2
Hematócrito (%)	37 ± 4	35 ± 4	36 ± 4	37 ± 4
VCM (fL)	82 ± 6	76 ± 6	78 ± 6	80 ± 6
IDADE	**≅ 10 ANOS**	**MULHERES ADULTAS***	**HOMENS ADULTOS***	**> 70 ANOS***
Eritrócitos (M/µL)	4,6 ± 0,5	87 ± 7	5,3 ± 0,8	89 ± 9
Hemoglobina (g/dL)	13,2 ± 1,5	13,6 ± 2,0	15,3 ± 2,5	13,5 ± 2,5
Hematócrito (%)	40 ± 4	42 ± 6	46 ± 7	41 ± 6
VCM (fL)	87 ± 7	89 ± 9	89 ± 9	89 ± 9

Fonte: Brasil, 2024 e Failace, 2003, com adaptações.

Nota: VCM entre 1 e 15 anos pode ser estimado pela fórmula 76 + (0,8 x idade). *Adultos brancos; 5% abaixo em negros.

EXAMES ADICIONAIS

Exames complementares podem ser solicitados, quando necessários, conforme avaliação do caso, incluindo dosagem de albumina sérica e transaminases, glicose, ureia, creatinina, eletrólitos, gasometria, tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), ecocardiograma, radiografia de tórax (PA, perfil e incidência de Laurell) e ultrassonografia de abdômen.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Devido à ampla variedade de manifestações clínicas da dengue e sua situação epidemiológica, esta doença apresenta sintomas semelhantes a diversas outras. O principal foco no diagnóstico diferencial baseia-se nas seguintes arboviroses:

Quadro 13 – Diagnóstico diferencial entre dengue, zika, chikungunya, covid-19, oropouche e febre amarela

SINAIS E SINTOMAS	DENGUE	ZIKA	CHIKUNGUNYA	OROPOUCHE	FEBRE AMARELA	COVID-19
Febre (duração)	2 a 7 dias	Sem febre ou febre baixa (≤ 38°C) 1 a 2 dias subfebril	Febre alta (> 38,5°C) 2 a 3 dias	Febre alta (39°C a 40°C) 5 a 7 dias	Febre alta (39°C a 40°C)	(≥ 37,8°C)
Cefaleia	+++	++	++	+++	+++	Pode estar ausente
Mialgias (frequência)	+++	++	++	+++	+++	Pode estar ausente
Artralgia (frequência)	+	++	+++	+++	Raro	Ausente
Artralgia (intensidade)	Leve	Leve/moderada	Moderada/ intensa	Leve	Leve	Ausente
Edema da articulação (frequência)	Raro	Frequente	Frequente	Raro	Ausente	Ausente
Edema da articulação (intensidade)	Leve	Leve	Moderado a intenso	Leve	Ausente	Ausente

(continua)

(conclusão)

SINAIS E SINTOMAS	DENGUE	ZIKA	CHIKUNGUNYA	OROPOUCHE	FEBRE AMARELA	COVID-19
Exantema	Surge do 3º ao 6º dia	Surge no 1º ou 2º dia	Surge do 2º ao 5º dia	Surge do 3º ao 6º dia	Raro	Incomum
Tosse	Ausente*	Ausente	Ausente**	Ausente	Ausente	Moderado a intenso
Perda do olfato e paladar	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Frequente
Coriza	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Frequente
Náusea/Vômito	+++	+	++	+++	+++	Ausente
Conjuntivite	Raro	50% a 90% dos casos	30%	Ausente	Ausente	Ausente
Dor retro orbital	Frequente	Incomum	Incomum	++	Ausente	++
Linfonodomegalia	+	+++	++	+	Incomum	Incomum
Discrasia hemorrágica	++	Ausente	+	Incomum	++	Ausente
Acometimento neurológico	+	+++	++	+	+	+

Fonte: elaboração própria, baseado em Brito e Cordeiro, 2016 *apud* Brasil, p. 702, 2022.

*Pode estar presente em casos graves, com presença de congestão pulmonar. **Pode estar presente em casos que evoluam com pneumonite.

Observação: Devido à similaridade do espectro clínico das arboviroses citadas no Quadro 13 e do risco de evolução para quadros graves da dengue, nos casos em que não for possível confirmar tal diagnóstico, considerar manejo conforme classificação de risco e conduta para dengue.

REGISTRO CLÍNICO — MÉTODO SOAP

O registro clínico é um instrumento que serve como suporte para comunicar o estado de saúde de uma pessoa, possibilitando a apresentação organizada de aspectos relevantes do cuidado em saúde. Para esse fim, utiliza-se o método SOAP (Subjetivo, Objetivo, Avaliação e Plano), cujas características reconhecidas como pontos fortes incluem o registro de forma longitudinal e a estruturação sistemática e racional. A sigla SOAP corresponde a quatro blocos de informações detalhadas a seguir.

- **(S) Subjetivo:** Registra os dados dos sentimentos e percepções da pessoa em relação à sua saúde, ou seja, para além das queixas.
- **(O) Objetivo:** Traduz o ponto de vista do profissional de saúde, com registro do exame físico, os sinais e sintomas identificados e resultados de testes de diagnóstico.
- **(A) Avaliação:** Identifica o problema com base nas duas etapas anteriores.
- **(P) Plano:** Registro das medidas terapêuticas, solicitações de exames complementares ao diagnóstico, encaminhamento, orientações realizadas e agendamento da próxima consulta para reavaliação.

REGISTRO CLÍNICO
SUBJETIVO
• Registrar informações como a data de início dos sintomas e queixas, sua duração e intensidade.
• Explorar rede de apoio familiar e comunitária e vulnerabilidades socioeconômicas.
• Documentar casos semelhantes na família, vizinhança e local de trabalho, e obter informações sobre deslocamentos nos últimos 14 dias, como viagens.
• Registrar histórico de doenças prévias ou comorbidades.
• Coletar dados sobre o histórico vacinal da pessoa.

REGISTRO CLÍNICO
OBJETIVO
• Realizar a anamnese e o exame físico (inspeção, palpação, percussão e ausculta). • Verificar temperatura corporal e peso. • Aferir a pressão arterial. • Avaliar o ritmo e preenchimento do pulso, frequência cardíaca e respiratória. • Avaliar o estado hemodinâmico: pulso e pressão arterial, determinar a pressão arterial média e a de pulso ou diferencial, e enchimento capilar. • Verificar a presença de derrames pleurais, taquipneia, respiração de Kussmaul. • Verificar o estado de hidratação. • Pesquisar a presença de dor abdominal, ascite, hepatomegalia. • Investigar a presença de exantema, petéquias ou sinal de Herman (“mar vermelho com ilhas brancas”). • Identificar o estado de consciência com a escala de Glasgow. • Realizar a Prova do laço. • Buscar manifestações hemorrágicas espontâneas ou provocadas (Prova do Laço frequentemente é negativa em pessoas obesas e no choque). • Identificar possíveis alterações que possam ser consideradas como sinais de alerta. • Manter uma atenção especial ao diagnóstico diferencial. • Classificar risco do caso. • Realizar a notificação do caso suspeito/confirmado no Sinan.

REGISTRO CLÍNICO
AVALIAÇÃO
• CIAP (A77) — Dengue e outras doenças virais NE • CID (A90) — Dengue (dengue clássico) • CID (A91) — Febre hemorrágica devida ao vírus do dengue
PLANO DE CUIDADO
• Fortalecer a capacidade de autocuidado. • Orientar sobre a importância de hidratação e fracionar os líquidos durante o dia. • Prescrever analgésicos, se necessário, e hidratação. • Explicar sobre os sinais de alerta e de agravamento da doença. • Programar retorno para reavaliação do caso. • Programar visita domiciliar do ACS, para monitoramento dos casos suspeitos e confirmados de dengue.

FATORES DE RISCO PARA COMPLICAÇÕES

São fatores de risco para complicações as condições de 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 além da faixa etária e gestação em curso. Em relação ao tratamento, o principal consiste na hidratação da pessoa, seja por via oral ou endovenosa, a depender do estágio clínico, orientação de sinais de alarme e gravidade, sintomáticos, repouso e reavaliação para acompanhamento do quadro.

GESTAÇÃO E DENGUE

Os aspectos clínicos da dengue em gestantes assemelham-se aos observados em adultos, contudo, a gravidade da condição durante a gestação é notavelmente maior. O risco de mortalidade na gravidez é três vezes superior em comparação com a população em geral, sendo particularmente acentuado quando a infecção por dengue ocorre no terceiro trimestre. Assim, é essencial que os profissionais de saúde estejam atentos ao aumento dos riscos de sangramentos (abortamento, parto e pós-parto), desenvolvimento de dengue grave e aumento do risco de pré-eclâmpsia. O atendimento precoce e adequado é determinante no risco de agravamento e desfecho de óbito na gestante, especialmente quando enquadrado às condições clínicas especiais e/ou risco social ou comorbidades. A transmissão vertical da dengue tem um risco reduzido. Contudo, quando os sintomas da dengue começam de 10 dias antes a até 10 horas após o parto, existe um risco potencial de transmissão, devido ao curto período para a produção e transmissão de anticorpos maternos ao feto. Nestas circunstâncias, é necessário avaliar o recém-nascido ainda na maternidade.

MANEJO DA DENGUE EM GESTANTES

Todas as gestantes devem ser avaliadas e classificadas, de acordo com o fluxo dos grupos A, B, C e D. Ressalta-se que, normalmente, as gestantes serão classificadas, no mínimo, como grupo B acompanhado de avaliação e coleta de hemograma diários.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

- Síndromes febris — enteroviroses, influenza, covid-19, outras infecções por vírus respiratórios, hepatites virais, malária, febre tifoide, outras arboviroses.
- Síndromes exantemáticas febris — rubéola, sarampo, escarlatina, eritema infeccioso, exantema súbito, enteroviroses, mononucleose infecciosa, parvovirose, citomegalovirose, farmacodermias, doença de Kawasaki, púrpura de Henoch-Schonlein, outras arboviroses.
- Síndromes hemorrágicas febris — hantavirose, febre amarela, leptospirose, riquetsioses e púrpuras.
- Síndromes dolorosas abdominais — apendicite, obstrução intestinal, abscesso hepático, pneumonia, infecção urinária, colecistite aguda, outras causas de abdome agudo.

- Síndromes de choque — meningococcemia, sepse, febre purpúrica brasileira, síndrome do choque tóxico e choque cardiogênico.
- Síndromes meníngeas — meningites virais, bacteriana e encefalite.
- Diagnósticos diferenciais específicos.
- Pré-eclâmpsia, incluindo síndrome HELLP.

SITUAÇÕES ESPECÍFICAS

Em situações envolvendo gestantes que utilizam AAS, é fundamental avaliar a relação entre o risco trombótico e o risco de sangramento.

Quadro 14 – Avaliação plaquetária para pessoas com suspeita/diagnóstico de dengue e conduta recomendada

CONTAGEM DE PLAQUETAS	CONDUTA
Superior a 50.000/mm³	Manter o uso de AAS e contagem de plaquetas diariamente.
Entre 30.000 e 50.000/mm³	Encaminhar gestante para internação, com manutenção do AAS e monitoramento de plaquetas diariamente.
Abaixo de 30.000/mm³	Encaminhar gestante para internação, com suspensão do AAS e contagem de plaquetas diariamente.

Fonte: Brasil, 2024.

Nota: Gestantes com sangramentos moderados ou graves, deve-se suspender o uso de AAS.

BOAS PRÁTICAS DE CUIDADO ÀS GESTANTES

- A amamentação deve ser mantida e estimulada.
- Orientar sobre os sinais e sintomas de dengue, assim como o reconhecimento de gravidade.

- Orientar sobre os fluxos de atendimento e maternidade de referência.
- Registrar o diagnóstico e exames no cartão de pré-natal, cartão de dengue e prontuário eletrônico.
- Organizar, diariamente, o acompanhamento da gestante no domicílio pelo agente comunitário de saúde de referência.
- Manter a continuidade do cuidado preferencialmente pela equipe de referência, seja na unidade ou no atendimento domiciliar.
- Coordenar o cuidado, caso a gestante seja transferida para internação, especialmente no pós-alta.

DENGUE EM CRIANÇAS

Os sintomas clínicos da dengue em crianças se caracterizam por uma síndrome febril, acompanhada de sinais e sintomas inespecíficos, como apatia ou sonolência, falta de apetite, vômitos e diarreia. Em crianças com menos de 2 anos, a expressão da dor se revela por meio de choros intensos, adinamia e irritabilidade. Adicionalmente, observa-se um exantema maculopapular que afeta a face, tronco e membros, podendo surgir junto com o início da febre ou mais tarde, após dois dias do início dos sintomas.

Os profissionais de saúde devem fornecer orientações para a hidratação no domicílio, iniciando precocemente e de forma generosa, utilizando soro de reidratação oral (equivalente a ⅓ das necessidades basais) administrado regularmente, independentemente da vontade da criança. Além disso, complementar a hidratação oral com líquidos caseiros, como água, sucos de frutas naturais, chás e água de coco, enquanto evitam o consumo de refrigerantes, beterraba e açaí. Para crianças com menos de 2 anos, a recomendação é oferecer 50 a 100ml (¼ a ½ copo) de cada vez, enquanto para crianças com mais de 2 anos, a quantidade sugerida é de 100 a 200ml (½ a 1 copo) a cada administração.

VACINA DA DENGUE

Recomenda-se a vacinação contra a dengue para crianças e adolescentes com idades entre 10 e 14 anos, devido à maior incidência de hospitalizações nessa faixa etária causada pela dengue. Não é recomendada a administração de outras vacinas concomitantemente à da dengue. O esquema vacinal é composto por duas doses com intervalo de três meses entre elas.

DENGUE GRAVE

Os casos de dengue grave manifestam-se por sangramento grave, é uma consequência do extravasamento de plasma, podendo levar a disfunção em diversos órgãos (coração, pulmões, fígado, outro) e resultar em condições de choque ou acúmulo de líquidos, causando desconforto respiratório associado a derrame pleural, aumento do volume abdominal decorrente de ascite, sangramento grave ou sinais de disfunção orgânica em órgãos (coração, pulmão, rins, fígado, sistema nervoso central). O extravasamento pode ser identificado pelo aumento do hematócrito, sendo um marcador significativo de gravidade. Essa manifestação normalmente ocorre entre o quarto e o quinto dia, procedida por sinais de alarme — no intervalo de três a sete dias de convalescença.

HEMORRAGIAS GRAVES

A hemorragia geralmente ocorre em pessoas com histórico prévio de úlcera péptica ou gastrite. Outra circunstância frequente envolve pessoas que utilizaram ácido acetilsalicílico (AAS), anti-inflamatórios não esteroides (Aine) e anticoagulantes. Nessas situações, não há necessariamente associação com trombocitopenia e hemoconcentração. Vale ressaltar que hemorragias massivas, sem choque prolongado, se enquadram nos critérios de dengue grave.

NOTIFICAÇÃO COMPULSÓRIA

A dengue é uma doença de notificação compulsória e desempenha um papel importante no monitoramento epidemiológico, na detecção de surtos e epidemias, na alocação apropriada de recursos e na implementação de estratégias preventivas para mitigar a propagação da doença. É responsabilidade de todos os profissionais de saúde preencherem as informações na ficha de notificação compulsória ao suspeitar ou confirmar o caso, independentemente de serem provenientes de estabelecimentos públicos ou privados.

ATENÇÃO! TODO CASO SUSPEITO OU CONFIRMADO DE DENGUE É DE NOTIFICAÇÃO COMPULSÓRIA.

CASO SUSPEITO/CONFIRMADO DE CHIKUNGUNYA

As infecções por Chikungunya apresentam sintomas semelhantes ao quadro clínico da dengue, caracterizado por febre aguda de início, dores articulares e musculares, cefaleia, náusea, fadiga e exantema. Uma das manifestações clínicas que diferenciam entre a dengue e a chikungunya são as fortes dores articulares. Outra diferença consiste na queda de temperatura não está associada à piora dos sintomas, como ocorre nos casos de dengue. O período de incubação antecede o início da fase aguda ou febril, que dura até o décimo dia. A doença por Chikungunya pode evoluir em três fases: aguda, pós-aguda e crônica.

EPISÓDIOS DE CUIDADO PARA SUSPEITA OU DIAGNÓSTICO DE CHIKUNGUNYA

ATIVIDADES	• Suspeitar ou realizar o diagnóstico. • Colher as informações sobre os sintomas e a data de início. • Explorar vulnerabilidades socioeconômicas. • Investigar fatores de risco e uso de medicamentos. • Realizar exame físico. • Realizar Prova do Laço. • Solicitar exame laboratorial. • Classificar o risco. • Fortalecer a capacidade de autocuidado. • Realizar notificação do caso no Sinan.

ERROS COMUNS NO REGISTRO CLÍNICO	• Ausência do registro da realização do exame físico, anamnese, avaliação e plano de cuidado, no método SOAP. • Ausência de registro em prontuário clínico. • Ausência de registro de CID-10 e/ou CIAP ativos. • Ausência de registro de solicitação de exames e resultados. • Ausência do registro de realização da Prova do Laço. • Ausência de classificação de risco. • Ausência do registro de notificação do caso no Sinan.

FASE AGUDA OU FEBRIL

Na fase aguda, as manifestações clínicas se caracterizam por uma elevação súbita da temperatura (> 38,5ºC) — contínua, intermitente ou bifásica com curta duração, acompanhada por intensa poliartralgia.

Figura 3 – Intensa dor articular

A poliartralgia está presente em 90% dos casos de chikungunya na fase aguda, podendo ser acompanhada por edema.

Fonte: Thais de Sá Batista.

Quadro 15 – Apresentação dos sinais e sintomas de chikungunya

SINAIS E SINTOMAS	CARACTERIZAÇÃO	ADICIONAIS
Típicos (duração de aproximadamente 7 dias)	Febre de início súbito + intensa poliartralgia + dores nas costas + cefaleia + fadiga	Não se aplica.
Osteomoleculares	Artralgia ou poliartralgia (> 90% das pessoas infectadas)	• Poliarticular • Simétrica (podendo haver assimetria) • Acomete grande e pequenas articulações • Pode haver edema (frequentemente associado à tenossinovite) • Dor ligamentar • Mialgia (de leve a moderada intensidade)

(continua)

(conclusão)

SINAIS E SINTOMAS	CARACTERIZAÇÃO	ADICIONAIS
Cutâneo (surge entre o 2º e o 5º dia)	• Exantema macular ou maculopapular (incluindo palmas das mãos, plantas dos pés, face) • Prurido localizado ou generalizado na região palmo-plantar • Dermatite esfoliativa • Lesões vesiculobolhosas (principalmente nas crianças) • Hiperpigmentação • Fotossensibilidade • Lesões simulando eritema nodoso • Úlceras orais	As manifestações gastrointestinais são mais comuns nas crianças, podendo haver linfonodomegalias cervicais associadas
Outros	• Dor retro-ocular • Conjuntivite • Calafrios • Faringite • Náuseas/vômitos • Diarreia • Dor abdominal	Não se aplica.

Fonte: Brasil, 2022.

Figura 4 – Exantema localizado nas palmas das mãos

Fonte: Thais de Sá Batista.

ATENÇÃO! Todos os profissionais de saúde devem estar vigilantes a situações de pessoas que apresentem comorbidades pré-existentes, pois esses casos frequentemente têm propensão a descompensar.

TRANSMISSÃO VERTICAL NA FASE AGUDA

Há uma estimativa de risco de transmissão vertical de aproximadamente 49% durante o período intraparto. Nos primeiros dias de vida, o recém-nascido é assintomático, mas gradualmente desenvolve sinais entre o terceiro e o sétimo dias, manifestando febre, síndrome álgica, recusa da mamada, exantema, descamação, hiperpigmentação cutânea e edema nas extremidades. Todos os recém-nascidos devem ser mantidos internados para observação por até sete dias, acompanhados da mãe. Cabe destacar que o vírus não é transmitido através do aleitamento.

FASE PÓS-AGUDA

Nesta etapa nota-se o desaparecimento da febre, podendo ocorrer uma melhora nas dores articulares. Contudo, há possibilidade de persistência ou intensificação desses sintomas, incluindo poliartrite distal, tenossinovite hipertrófica pós-aguda nas mãos e nos tornozelos. Quando ocorre o comprometimento articular, é possível observar edema de intensidade variável. Os sinais e sintomas que podem estar presentes nesta fase são:

- Astenia;
- Prurido generalizado;
- Exantema maculopapular;
- Lesões purpúricas, vesiculares e bolhosas; e
- Algumas pessoas podem desenvolver doença vascular periférica, fadiga e sintomas depressivos.

FASE CRÔNICA

A fase crônica se manifesta quando os sintomas persistem por mais de três meses desde o início da doença, sendo mais prevalente em pessoas com mais de 45 anos, especialmente naquelas que já apresentavam problemas articulares prévios e nos casos em que a fase aguda foi mais intensa. As principais características são: persistência ou recorrência do comprometimento articular acometido na fase aguda (dor, edema, limitação do movimento, deformidade, ausência de eritema). Podem ocorrer outras manifestações clínicas como:

- Fadiga;
- Cefaleia;
- Prurido;
- Alopecia;
- Exantema;
- Bursite/tenossinovite;
- Disestesia, parestesia, dor neuropática;
- Fenômeno de Reynaud;
- Alterações cerebelares, distúrbio do sono, alterações da memória, déficit de atenção;
- Alterações do humor, depressão; ou
- Turvação visual.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Artrite séptica
- Dengue

- Doenças autoimunes
- Febre reumática
- Leptospirose
- Malária
- Mayari
- Oropouche
- Sífilis
- Zika

REGISTRO CLÍNICO
SUBJETIVO
• Registrar informações como a data de início dos sintomas e queixas, duração e intensidade, e relacionar as manifestações articulares. • Explorar rede de apoio familiar e comunitária e vulnerabilidades socioeconômicas. • Questionar sobre procedência e história de viagens para área endêmica/epidêmica para chikungunya. • Registrar histórico de doenças prévias ou comorbidades. • Registrar uso de medicações (ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não hormonais). • Coletar dados sobre o histórico vacinal da pessoa.

REGISTRO CLÍNICO
OBJETIVO
• Realizar a anamnese e o exame físico (inspeção, palpação, percussão e ausculta). • Verificar temperatura corporal e peso. • Aferir a pressão arterial. • Avaliar o ritmo e preenchimento do pulso, frequência cardíaca e respiratória. • Avaliar o estado hemodinâmico: pulso e pressão arterial, determinar a pressão arterial média e a de pulso ou diferencial, e enchimento capilar. • Avaliar dor ocular, diminuição da acuidade visual, turvação visual, moscas volantes e olho vermelho. • Investigar características que a diferenciem de outras causas (p.ex.: comprometimento discal ou lombalgia mecânica comum). • Verificar o estado de hidratação. • Pesquisar a presença de dor abdominal, náuseas e vômitos. • Investigar a presença de exantema (localização e relação temporal com a febre), prurido, dermatite esfoliativa, hiperpigmentação, lesões por fotossensibilidade, lesões simulando eritema nodoso, úlceras orais, bolhas e vesículas. • Identificar a ocorrência de convulsões, paresia/parestesia, tontura, rebaixamento do nível de consciência e cefaleia. • Examinar mãos: observar presença de edema, forma e dimensão, paralisia, atrofia e contratura muscular (demais articulações dos membros — seguir os aspectos apontados acima no exame físico articular). • Realizar a Prova do Laço. • Identificar possíveis alterações que possam ser consideradas como sinais de alerta. • Manter uma atenção especial ao diagnóstico diferencial. • Classificar risco do caso. • Realizar a notificação do caso suspeito/confirmado no Sinan.

REGISTRO CLÍNICO
AVALIAÇÃO
• CID (A920) — Febre de Chikungunya
PLANO DE CUIDADO
• Fortalecer a capacidade de autocuidado. • Orientar sobre a importância da hidratação e fracionar os líquidos durante o dia. • Prescrever analgésicos, se necessário, e hidratação. • Explicar sobre os sinais de alerta e de agravamento da doença. • Programar retorno para reavaliação do caso. • Programar visita domiciliar do ACS para monitoramento dos casos suspeitos e confirmados de chikungunya.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Quadro 16 – Tipos de medicamentos para pessoas com suspeita/diagnóstico de dengue, conforme quadro clínico

MEDICAMENTO	POSOLOGIA	CUIDADOS ADICIONAIS	PRESCRITOR
Dipirona Sódica	Adultos: 20 gotas (500mg/ml — 1 ml = 20 gotas) OU 1 comprimido (500mg) de 6 em 6 horas Crianças: 1 gota/kg/dose de 6 em 6 horas	Não se aplica.	Enfermeira(o) E Médica(o)

(continua)

(continuação)

MEDICAMENTO	POSOLOGIA	CUIDADOS ADICIONAIS	PRESCRITOR
Paracetamol	Adultos: 55 gotas (200mg/ml — 1 ml = 20 gotas) OU 1 comprimido (500mg a 750mg) de 6 em 6 horas Crianças: 1 gota/kg/dose de 6 em 6 horas	Prestar atenção ao aumento do risco de hepatite devido à combinação de viremia, interações medicamentosas e comorbidades (como doença hepática, renal ou alcoolismo) quando administradas doses elevadas de paracetamol.	Enfermeira(o) E Médica(o)
Dipirona + Tramadol	Adultos: 1g, via oral, 4 vezes ao dia OU 50mg a 100mg, via oral, 2 a 4 vezes ao dia	Avaliar função renal e hepática, especialmente em pessoas idosas.	Médica(o)
Amitriptilina	Adultos: 25 a 50mg/ dia, via oral	Monitorar a pressão arterial, edema periférico e função renal. Utilize a medicação com cautela em pessoas com doença cardiovascular, diabetes mellitus, mania, insuficiência renal ou hepática, disfunção tireoidiana ou epilepsia. A retirada da medicação deve ocorrer gradualmente.	Médica(o)
Gabapentina	Adultos: 300mg, 2 a 3 vezes ao dia, via oral	Em crianças entre 3 e 12 anos existe o risco de eventos adversos neuropsiquiátricos (labilidade emocional, hostilidade, desordens do pensamento e hipercinesia). A retirada da medicação deve ocorrer gradualmente.	Médica(o)
Paracetamol + Codeína	Adultos: 500mg + 30mg, via oral, 2 a 4 vezes ao dia	Avaliar hepatotoxicidade.	Médica(o)
Pregabalina	Adultos: 50 a 150mg, 2 a 4 vezes ao dia, via oral	Usar com cautela em pessoas com insuficiência cardíaca e renal. Monitorar plaquetopenia e sintomas de dependência.	Médica(o)

(continua)

(conclusão)

MEDICAMENTO	POSOLOGIA	CUIDADOS ADICIONAIS	PRESCRITOR
Prednisona/ Prednisolona	Adultos: 5 a 20 mg/dia, preferencialmente dose única pela manhã	Avaliar a presença de fatores de risco para osteoporose, glaucoma (história familiar), diabetes mellitus. Monitorar a pressão arterial e a glicemia de jejum.	Médica(o)

Fonte: Marques *et al.*, 2017.

Observação: Os anti-inflamatórios não esteroides e os corticosteroides não devem ser prescritos durante a fase aguda da doença. O ácido acetilsalicílico também é contraindicado nesse estágio, devido ao risco de síndrome de Reye e hemorragias.

APOIO DIAGNÓSTICO

A solicitação de exames laboratoriais em casos suspeitos de Chikungunya deve estar atrelada à classificação de risco.

Quadro 17 – Tipos de exames para classificação de risco inicial e monitoramento dos casos suspeitos e diagnosticado de chikungunya

EXAMES COMPLEMENTARES	SOLICITANTE
Hemograma completo	Enfermeira(o) E Médica(o)
Transaminase/eletrólitos/creatinina (pessoas com sinais de gravidade e critérios de internação)	
RT-PCR	
IgM (fase aguda — a partir do 6º dia) OU (convalescença — 15 dias após o início dos sintomas)	
IgG (fase crônica)	

Fonte: Brasil, 2022.

NOTIFICAÇÃO COMPULSÓRIA

A chinkungunya é uma doença de notificação compulsória e desempenha um papel importante no monitoramento epidemiológico, na detecção de surtos e epidemias, na alocação apropriada de recursos e na implementação de estratégias preventivas para conter a propagação da doença. É responsabilidade de todos os profissionais de saúde preencherem as informações na ficha de notificação compulsória ao suspeitar ou confirmar o agravo, independentemente de serem provenientes de estabelecimentos públicos ou privados.

ATENÇÃO! TODO CASO SUSPEITO OU CONFIRMADO DE CHIKUNGUNYA É DE NOTIFICAÇÃO COMPULSÓRIA.

CASO SUSPEITO/CONFIRMADO DE ZIKA

A infecção causada pelo vírus Zika pode manifestar-se de maneira assintomática ou sintomática. O quadro clínico, em geral, se apresenta de forma leve e autolimitada, podendo, no entanto, resultar em complicações neurológicas e malformações. Os sinais e sintomas comuns na zika são:

- Febre;
- Hiperemia conjuntival/conjuntivite não purulenta;
- Artralgia/poliartralgia; e
- Edema periarticular.

EPISÓDIOS DE CUIDADO PARA SUSPEITA OU DIAGNÓSTICO DE ZIKA

ATIVIDADES	• Suspeitar ou realizar o diagnóstico. • Colher as informações sobre os sintomas e a data de início. • Explorar vulnerabilidades socioeconômicas. • Investigar fatores de risco e uso de medicamentos. • Realizar exame físico. • Realizar Prova do Laço. • Solicitar exame laboratorial. • Classificar o risco. • Fortalecer a capacidade de autocuidado. • Realizar notificação do caso no Sinan.

ERROS COMUNS NO REGISTRO CLÍNICO	• Ausência do registro da realização do exame físico, anamnese, avaliação e plano de cuidado, no método SOAP. • Ausência de registro em prontuário clínico. • Ausência de registro de CID-10 e/ou CIAP ativos. • Ausência de registro de solicitação de exames e resultados. • Ausência do registro de realização da Prova do Laço. • Ausência de classificação de risco. • Ausência do registro de notificação do caso no Sinan.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Dengue
- Chikungunya
- Eritema infeccioso (parvovírus B19)
- Rubéola
- Sarampo
- Riquetsioses
- Malária
- Leptospirose
- Outros: enteroviroses, sífilis secundária, reação de hipersensibilidade, síndrome da mononucleose, reações alérgicas e doenças autoimunes

POSSÍVEIS COMPLICAÇÕES

- Síndrome de Guillain-Barré
- Encefalite
- Meningoencefalite
- Parestesia
- Paralisia facial
- Mielite
- Trombocitopenia púrpura
- Danos oftalmológicos e cardíacos

REGISTRO CLÍNICO
SUBJETIVO
• Registrar informações como a data de início dos sintomas e queixas, sua duração, intensidade (apesar da artralgia estar presente, não é intensa). • Explorar rede de apoio familiar e comunitária e vulnerabilidades socioeconômicas. • Questionar sobre procedência e história de viagens para área endêmica/epidêmica para zika. • Registrar histórico de doenças prévias ou comorbidades. • Registrar uso de medicações (ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não hormonais). • Coletar dados sobre o histórico vacinal da pessoa.

REGISTRO CLÍNICO
OBJETIVO
• Realizar a anamnese e o exame físico (inspeção, palpação, percussão e ausculta). • Verificar temperatura corporal e peso. • Aferir a pressão arterial. • Avaliar o ritmo e preenchimento do pulso, frequência cardíaca e respiratória. • Avaliar o estado hemodinâmico: pulso e pressão arterial, determinar a pressão arterial média e a de pulso ou diferencial, e enchimento capilar. • Verificar o estado de hidratação. • Pesquisar a presença de dor abdominal, náuseas e vômitos, exantema, cefaleia e olhos vermelhos (sem secreção). • Examinar dor articular. • Realizar a Prova do Laço. • Identificar possíveis alterações que possam ser consideradas como sinais de alerta. • Manter uma atenção especial ao diagnóstico diferencial. • Classificar risco do caso. • Realizar a notificação do caso suspeito/confirmado no Sinan.
AVALIAÇÃO
• CID (A92.8) — Outras febres virais especificadas transmitidas por mosquitos

REGISTRO CLÍNICO
PLANO DE CUIDADO
• Fortalecer a capacidade de autocuidado. • Orientar sobre a importância de hidratação e fracionar os líquidos durante o dia. • Prescrever analgésicos, se necessário, e hidratação. • Explicar sobre os sinais de alerta e agravamento da doença. • Programar retorno para reavaliação do caso. • Programar visita domiciliar do ACS para monitoramento dos casos suspeitos e confirmados de zika.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Quadro 18 – Tratamento medicamentoso

MEDICAMENTO	POSOLOGIA	CUIDADOS ADICIONAIS	PRESCRITOR
Dipirona Sódica 500mg	Adultos: via oral, 20 gotas (500mg/ml — 1ml = 20 gotas) OU via oral, 1 comprimido de 6 em 6 horas Crianças: 1 gota/kg/dose de 6 em 6 horas	Não se aplica.	Enfermeira(o) E Médica(o)

(continua)

(conclusão)

MEDICAMENTO	POSOLOGIA	CUIDADOS ADICIONAIS	PRESCRITOR
Paracetamol 500mg – 750mg	Adultos: via oral, 55 gotas (200mg/ml — 1ml = 20 gotas) OU via oral, 1 comprimido (500mg a 750mg) de 6 em 6 horas Crianças: 1 gota/kg/dose de 6 em 6 horas	Deve-se prestar atenção ao aumento do risco de hepatite devido à combinação de viremia, interações medicamentosas e comorbidades (como doença hepática, renal ou alcoolismo) quando administradas doses elevadas de paracetamol.	Enfermeira(o) E Médica(o)
Dexclorfeniramina 2mg	Adultos: Via oral, 1 comprimido de 8 em 8 horas	Não se aplica.	Enfermeira(o) E Médica(o)
Dicloridrato de hidroxizina 2mg/ml	Crianças: Via oral, 0,7mg/kg, de 8 em 8 horas	Não se aplica.	Enfermeira(o) E Médica(o)

Fonte: Brasil, 2022.

Observação: Deve-se evitar os anti-inflamatórios não esteroidais até que o diagnóstico de dengue seja descartado.

APOIO DIAGNÓSTICO

Há poucas informações disponíveis sobre as alterações típicas associadas à infecção pelo vírus Zika (ZIKV), mas incluem leucopenia, trombocitopenia e um aumento leve na desidrogenase lática sérica. Além disso, há mudanças nos marcadores de atividade inflamatória, como proteína C reativa, fibrinogênio e ferritina. O manejo clínico das arboviroses na atenção primária é essencial, abrangendo doenças emergentes como dengue, zika, chikungunya e outras.

Quadro 19 – Tipos de exames para classificação de risco inicial e monitoramento dos casos suspeitos e diagnosticado de vírus Zika

EXAMES COMPLEMENTARES	SOLICITANTE
RT-PCR	Enfermeira(o) E Médica(o)
Sorologia IgM	

Fonte: Brasil, 2022.

NOTIFICAÇÃO COMPULSÓRIA

A zika é uma doença de notificação compulsória e desempenha um papel importante no monitoramento epidemiológico, na detecção de surtos e epidemias, na alocação apropriada de recursos e na implementação de estratégias preventivas para conter a propagação da doença. É responsabilidade de todos os profissionais de saúde preencherem as informações na ficha de notificação compulsória ao suspeitar ou confirmar o agravo, independentemente de serem provenientes de estabelecimentos públicos ou privados.

ATENÇÃO! TODO CASO SUSPEITO OU CONFIRMADO DE ZIKA É DE NOTIFICAÇÃO COMPULSÓRIA.

MONITORAMENTO DOS CASOS NO E-SUS APS

É imprescindível que gestores e profissionais de saúde realizem a gestão das ações e serviços ofertados pela APS. Para isso, orienta-se o monitoramento dos relatórios disponibilizados pelo e-SUS APS. O acompanhamento dessas atividades pode ser feito por meio de:

1. **Relatórios consolidados:** Apresentam o estado atual do registro para um determinado conjunto de informações, como cadastro domiciliar e territorial, cadastro individual e situação do território.
2. **Relatórios de produção:** Registram dados relativos aos serviços prestados em um determinado período, como os atendimentos domiciliares e o atendimento individual. Eles oferecem a possibilidade de filtrar informações conforme diferentes variáveis (sexo, faixa etária, condições avaliadas, CID10 e CIAP2, Sigtap, entre outros).
3. **Relatório operacional de risco cardiovascular:** Demonstra informações sobre a situação de saúde das pessoas que, de alguma forma, se enquadram num estado que apresente risco ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares. A presença de pessoas neste relatório, depende de alguns fatores de risco coletados nos instrumentos de registro do e-SUS APS, seja no Prontuário Eletrônico do Cidadão, seja na Coleta de Dados Simplificada, e podem ser realizados os filtros: "INE/Equipe" e "Microárea". Caso deseje listar todas as microáreas do seu território, basta deixar este campo em branco.

RELATÓRIOS GERENCIAIS

1. **Relatório de absenteísmo:** Apresenta, de forma clara, o comportamento das pessoas em relação aos agendamentos realizados previamente, as faltas delas e outras informações relevantes, utilizando a contagem de eventos da agenda em que a pessoa não compareceu ou não aguardou o atendimento.
2. **Relatório de atendimento:** É possível obter dados quantitativos sobre o número de atendimentos individuais e odontológicos distribuídos em um determinado período de tempo, com a finalidade de auxiliar os gestores na tomada de decisões estratégicas da unidade de saúde.
3. **Relatório de vacinação:** Demonstra os dados quantitativos sobre o número de doses de determinadas vacinas aplicadas, distribuídos em um determinado período de tempo, com a finalidade de auxiliar o gestor na tomada de decisões estratégicas da unidade de saúde.

REFERÊNCIAS

BARÇANTE, J. M. P.; CHEREM, J. The Mosquito Knows No Borders: regional challenges for global confrontation in the dengue battle. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 18, n. 1, 2024.

BRAR, R. *et al.* Maternal and Fetal Outcomes of Dengue Fever in Pregnancy: a large prospective and descriptive observational study. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 304, p. 91–100, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Dengue**: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. 4. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue_diagnostico_manejo_clinico_adulto.pdf. Acesso em: 15 abr. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Dengue**: manejo do paciente na APS. [Brasília, DF: MS, 20-]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/dengue/dengue_classificacao_risco_manejo_paciente.pdf. Acesso em: 15 abr. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Informe Semanal nº 07**: Dengue, Chikungunya e Zika: SE 01 a 12/2024 – 31 de janeiro de 2024. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/arboviroses/informe-semanal/informe-semanal-no-07-coe/view. Acesso em: 15 abr. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual sobre Medidas de Proteção à Saúde dos Agentes de Combate às Endemias**: Volume 1: Arboviroses Transmitidas pelo Aedes aegypti. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_protecao_agentes_endemias.pdf. Acesso em: 15 abr. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Monitoramento das Arboviroses Urbanas: semanas epidemiológicas 1 a 35 de 2023. **Boletim Epidemiológico**, Brasília, v. 54, p. 1-23, nov. 2023. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2023/boletim-epidemiologico-volume-54-no-13/view. Acesso em: 15 abr. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **O Agente Comunitário de Saúde no Controle da Dengue**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2009. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/agente_comunitario_saude_controle_dengue.pdf. Acesso em: 15 abr. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. **Diretrizes para a organização dos serviços de atenção à saúde em situação de aumento de casos ou de epidemia por arboviroses**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/chikungunya/diretrizes-para-a-organizacao-dos-servicos-de-atencao-a-saude-em-situacao-de-aumento-de-casos-ou-de-epidemia-por-arboviroses. Acesso em: 7 maio 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Dengue**: manual de enfermagem. 2. ed. Brasília, DF: MS, 2013. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/dengue/dengue_manual_enfermagem.pdf/view. Acesso em: 15 abr. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**. 5. ed. rev. atual. Brasília, DF: MS, 2022. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_5ed_rev_atual.pdf. Acesso em: 15 abr. 2024.

CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM. **Nota Técnica nº 001/2024 — Comitê de Operações de Emergência em Saúde COES/COFEN**. Competências e Atribuições do Enfermeiro para enfrentamento a epidemia de dengue em situação de emergência em saúde pública. [Brasília, DF]: Cofen, 2024. Disponível em: https://www.cofen.gov.br/nota-tecnica-no-001-2024-comite-de-operacoes-de-emergencia-em-saude-coes-cofen/. Acesso em: 26 de fevereiro de 2024.

DUARTE, G. *et al.* Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: Infecção pelo Vírus Zika. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, n. esp. 1, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1590/s1679-4974202100017.esp1. Acesso em: 8 fev. 2024.

FAILACE, R. **Hemograma**: manual de interpretação. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2003.

MARQUES, C. D. L. *et al.* Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para Diagnóstico e Tratamento da Febre Chikungunya. Parte 2 — Tratamento. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, p. 438–51, 2017. Suppl. 2. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.06.004. Acesso em: 8 fev. 2024.

MOHAPATRA, R. K. *et al.* Global health concern on the rising dengue and chikungunya cases in the American regions: Countermeasures and preparedness. **Health Science Reports**, v. 7, n. 1, p. 1831, 2024.

RATHORE, S. S. *et al.* Maternal and foetal-neonatal outcomes of dengue virus infection during pregnancy. **Tropical Medicine & International Health**, v. 27, n. 7, p. 619-629, 2022. Disponível: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tmi.13783. Acesso em: 28 fev. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Geographical expansion of cases of dengue and chikungunya beyond the historical areas of transmission in the region of the Americas**. Geneva: WHO, 2023. Disponível em: https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON448. Acesso em: 7 fev. 2024.

APÊNDICES

APÊNDICE A – MATERIAIS DE USO EM SALAS DE ATENDIMENTO E HIDRATAÇÃO

1. Álcool em gel
2. Cilindro de O_2
3. Equipamento de Proteção Individual (EPI)
4. Esfigmomanômetro (infantil, adulto e obeso)
5. Estetoscópio
6. Glicosímetro (com lanceta e fita)
7. Jarra para diluição de solução de reidratação oral
8. Luvas de procedimentos
9. Medicações (analgésicos, antieméticos e de urgência)
10. Oxímetro
11. Soro de reidratação oral
12. Suporte de soro
13. Termômetro clínico (preferencialmente digital ou infravermelho)
14. Verificar todos os insumos necessários para punção venosa:
    a. Algodão;
    b. Dispositivos de punção periférica de diversos calibres (*scalp* e cateter de punção periférica);
    c. Equipo (macro e microgotas);

d. Esparadrapo;

e. Garrote de látex;

f. Soro fisiológico 0,9%, soro glicosado 5% e soro Ringer Lactato.

APÊNDICE B – EQUIPAMENTOS

1. Aparelho de pressão
2. Braçadeira
3. Cadeira de coleta
4. Computador e impressora ou formulário impresso
5. Maca
6. Poltronas para hidratação

APÊNDICE C – MATERIAIS PARA COLETA

1. Agulhas hipodérmicas de diversos calibres
2. Álcool
3. Algodão
4. Luvas de procedimentos
5. *Scalp* de diferentes tamanhos
6. Seringas descartáveis de diversos ml
7. Tubo de coleta
8. Vacutainer (adaptador de agulha)

APÊNDICE D – MATERIAIS DE APOIO

1. Fluxos e protocolos assistenciais (se necessário, impressos)
2. Régua para delimitar a área na Prova do Laço
3. Roteiro para classificação de risco (se necessário, impresso)

APÊNDICE E – CÁLCULO PARA ORGANIZAÇÃO DAS AÇÕES ASSISTENCIAIS

ESTIMATIVA DE CASOS NOTIFICADOS DE DENGUE

Os gestores devem analisar três possíveis cenários de risco com base nas informações e monitoramento da vigilância epidemiológica local. Ao calcular a quantidade necessária de insumos, equipamentos e materiais, levar em conta a distribuição dos casos ao longo de seis meses, com uma incidência mais acentuada concentrada em três deles.

Quadro 1 – Cenários de risco

RISCO	PERCENTUAL DA POPULAÇÃO ACOMETIDA (%)
1	1
2	2
3	4

Fonte: Brasil, 2013.

A seguir, é apresentado um exemplo fictício do cálculo levando em consideração os níveis de risco em um município com população de 100 mil habitantes.

Tabela 1 – Cenário de Risco 1 com 1.000 casos de dengue em seis meses de transmissão

MÊS	TOTAL DE CASOS
1	130
2	140
3	200
4	200
5	200
6	130
TOTAL	**1.000**

Fonte: Brasil, 2013.

Tabela 2 – Cenário de Risco 2 com 2.000 casos de dengue em seis meses de transmissão

MÊS	TOTAL DE CASOS
1	260
2	280
3	400
4	400
5	400
6	260
TOTAL	**2.000**

Fonte: Brasil, 2013.

Tabela 3 – Cenário de Risco 3 com 4.000 casos de dengue em seis meses de transmissão

MÊS	TOTAL DE CASOS
1	520
2	560
3	800
4	800
5	800
6	520
TOTAL	**4.000**

Fonte: Brasil, 2013.

ESTIMATIVA DE PESSOAS COM NECESSIDADE DE HIDRATAÇÃO ENDOVENOSA (EV) — SALA DE OBSERVAÇÃO

Deve-se considerar 15% dos casos estimados de dengue. A seguir, é apresentado um exemplo fictício do cálculo levando em consideração o nível de risco, a quantidade de casos de dengue registrada e a necessidade de hidratação endovenosa em um município com população de 100 mil habitantes.

Tabela 4 – Cenário de Risco 3 com 4.000 casos registrados de dengue no período de seis meses de transmissão

MÊS	TOTAL DE CASOS	QUANTIDADE DE PESSOAS PARA HIDRATAÇÃO EV
1	520	78
2	560	84
3	800	120
4	800	120
5	800	120
6	520	78
TOTAL	**4.000**	**600**

Fonte: Brasil, 2013.

ESTIMATIVA DE PESSOAS COM NECESSIDADE DE INTERNAÇÃO EM ENFERMARIA (RETAGUARDA)

É necessário levar em conta o número de internações, correspondendo a 7% dos casos de dengue. Para cada leito mensal, há uma média de 7 internações, considerando uma taxa de ocupação de 4 dias. A seguir, é fornecido um exemplo fictício para estimar a quantidade de pessoas que precisarão de internação em enfermaria em um município com população de 100 mil habitantes, classificado como Risco 3 devido aos 4.000 casos de dengue registrados nos seis meses de transmissão.

Tabela 5 – Dimensionamento de internações — 280 internações durante o período de transmissão

MÊS	NÚMERO DE CASOS	Nº DE INTERNAÇÕES
1	520	36
2	560	40
3	800	56
4	800	56
5	800	56
6	520	36
TOTAL	**4.000**	**280**

Fonte: Brasil, 2013.

Tabela 6 – Dimensionamento de leitos — 1 leito / 7 internações

MÊS	NÚMERO DE CASOS	Nº DE INTERNAÇÕES	Nº DE LEITOS
1	520	36	5
2	560	40	6
3	800	56	8
4	800	56	8
5	800	56	8
6	520	36	5
TOTAL	**4.000**	**280**	**40**

Fonte: Brasil, 2013.

ESTIMATIVA DE PESSOAS COM NECESSIDADE DE INTERNAÇÃO EM TERAPIA INTENSIVA

Deve-se levar em consideração o índice de internações: 0,7% dos casos de dengue. Cada leito de terapia intensiva no mês registra, em média, 6 internações, considerando uma taxa de ocupação de 5 dias. A seguir, é apresentado um exemplo fictício para estimar a quantidade de pessoas que precisarão de internação em terapia intensiva em um município com população de 100 mil habitantes, classificado como Risco 3 devido aos 4.000 casos de dengue registrados nos seis meses de transmissão.

Tabela 7 – Dimensionamento de internações — 28 internações durante o período de transmissão

MÊS	NÚMERO DE CASOS	Nº DE INTERNAÇÕES
1	520	3
2	560	4
3	800	6
4	800	6
5	800	6
6	520	3
TOTAL	**4.000**	**28**

Fonte: Brasil, 2013.

Tabela 8 – Dimensionamento de leitos — 1 leito / 6 internações

MÊS	NÚMERO DE CASOS	Nº DE INTERNAÇÕES	Nº DE LEITOS
1	520	3	1
2	560	4	1
3	800	6	1
4	800	6	1
5	800	6	1
6	520	3	1
TOTAL	**4.000**	**28**	**6**

Fonte: Brasil, 2013.

PREVISÃO DE INSUMOS, MEDICAMENTOS E EQUIPAMENTOS PARA PESSOAS EM ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL E EM INTERNAÇÃO

a. Hemograma — deve-se considerar o número de casos estimados de dengue no período: 6 meses de transmissão X 2 exames por pessoa.

A seguir, é apresentado um exemplo fictício para estimar a quantidade de pessoas que precisarão realizar hemograma em um município com população de 100 mil habitantes, classificado como Risco 3 devido aos 4.000 casos de dengue registrados e necessidade de realização de 8.000 exames, nos seis meses de transmissão.

Tabela 9 – Estimativa do quantitativo de hemogramas

MÊS	NÚMERO DE CASOS	Nº DE HEMOGRAMAS
1	520	1.040
2	560	1.120
3	800	1.600
4	800	1.600
5	800	1.600
6	520	1.040
TOTAL	**4.000**	**8.000**

Fonte: Brasil, 2013.

b. Sais de reidratação oral — deve-se considerar o número de casos de dengue estimados no período X 2 X 3 (2 sachês por dia para 3 dias de hidratação).

A seguir, é apresentado um exemplo fictício para estimar a quantidade de pessoas que precisarão de hidratação oral em um município com população de 100 mil habitantes, classificado como Risco 3 devido aos 4.000 casos de dengue registrados e necessidade de 24.000 sachês de reidratação oral, nos seis meses de transmissão.

Tabela 10 – Estimativa do quantitativo de sachês de reidratação oral

MÊS	NÚMERO DE CASOS	Nº DE SACHÊS
1	520	3.120
2	560	3.360
3	800	4.800
4	800	4.800
5	800	4.800
6	520	3.120
TOTAL	**4.000**	**24.000**

Fonte: Brasil, 2013.

c. Soro fisiológico — deve-se considerar 15% de casos de dengue estimados no período X 8 frascos de 500ml.

A seguir, é apresentado um exemplo fictício para estimar a quantidade de pessoas que precisarão de hidratação endovenosa em um município com população de 100 mil habitantes, classificado como Risco 3 devido aos 4.000 casos de dengue registrados, com necessidade de 4.800 frascos de 500ml para hidratação oral de 600 pessoas, nos seis meses de transmissão.

Tabela 11 – Estimativa do quantitativo de soro fisiológico

MÊS	NÚMERO DE CASOS	Nº DE PESSOAS	QUANTIDADE DE SORO FISIOLÓGICO
1	520	78	624
2	560	84	672
3	800	120	960
4	800	120	960
5	800	120	960
6	520	78	624
TOTAL	**4.000**	**600**	**4.800**

Fonte: Brasil, 2013.

d. Poltronas para hidratação venosa — deve-se considerar 15% do número de casos de dengue atendidos por dia útil/mês. A seguir, é apresentado um exemplo fictício para estimar a quantidade de pessoas que precisarão de poltronas para hidratação endovenosa em um município com população de 100 mil habitantes, classificado como Risco 3 devido aos 4.000 casos de dengue registrados, nos seis meses de transmissão.

Tabela 12 – Estimativa do quantitativo de poltronas para hidratação venosa

MÊS	NÚMERO DE CASOS	Nº DE PESSOAS	QUANTIDADE DE POLTRONAS	SUPORTE DE SORO
1	520	78	4	4
2	560	84	4	4
3	800	120	6	6
4	800	120	6	6
5	800	120	6	6
6	520	78	4	4
TOTAL	**4.000**	**600**	**30**	**30**

Fonte: Brasil, 2013.

Observação: O suporte de soro pode ser utilizado, igualmente, em uma proporção de 1 para cada 2 poltronas.

e. Medicamentos — para o uso de dipirona ou paracetamol deve-se considerar o número de casos previstos no período X 3g (dose diária) X 3 dias (fase febril).

A seguir, é apresentado um exemplo fictício para estimar a quantidade de pessoas que precisarão de dipirona ou paracetamol em um município com população de 100 mil habitantes, classificado como Risco 3 devido aos 4.000 casos de dengue registrados, com necessidade de 36.000g do medicamento, nos seis meses de transmissão.

Tabela 13 – Estimativa do quantitativo de dipirona ou paracetamol

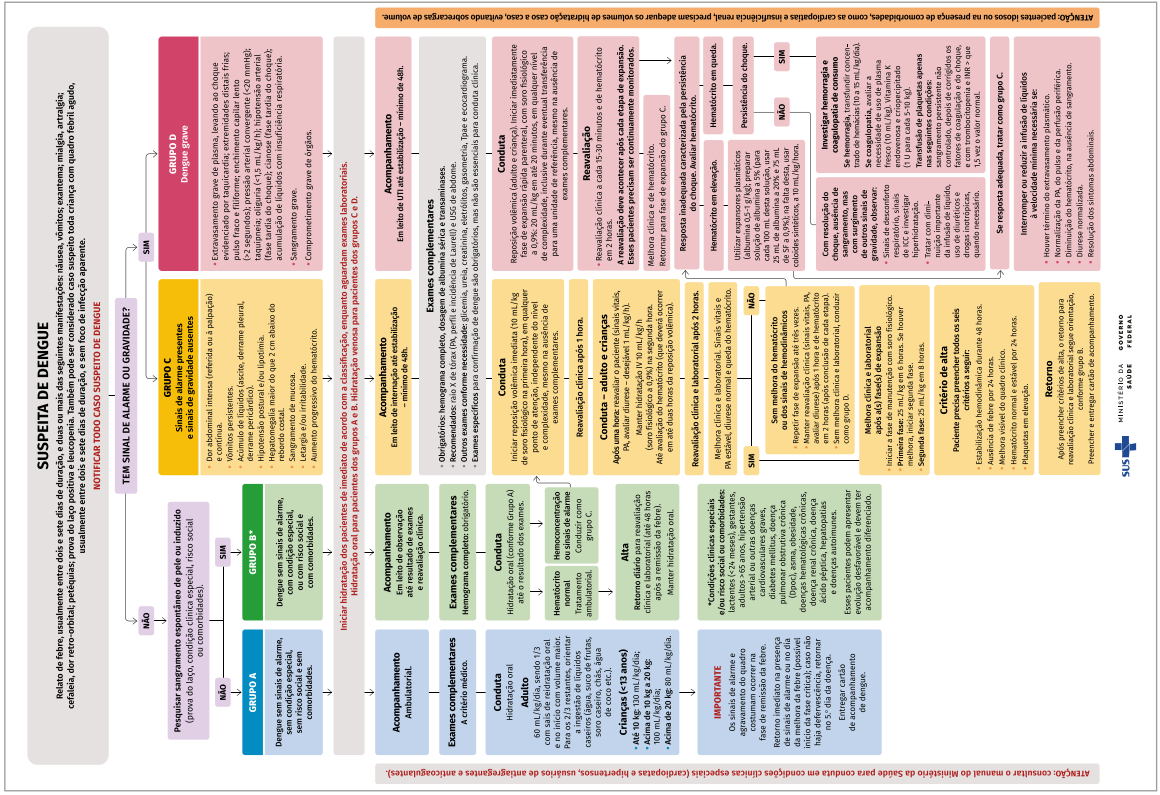
MÊS	NÚMERO DE CASOS	GRAMAS MEDICAMENTO
1	520	4.680
2	560	5.040
3	800	7.200
4	800	7.200
5	800	7.200
6	520	4.680
TOTAL	**4.000**	**36.000**

Fonte: Brasil, 2013.

REFERÊNCIAS

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, 2013. Disponível em: https://www.cosemssp.org.br/downloads/diretrizes-aumento-dengue.pdf. Acesso em: 7 maio 2024.

ANEXO — FLUXOGRAMA PARA MANEJO DOS CASOS DE DENGUE



Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. **Fluxograma — Manejo Clínico da Dengue**. Brasília, DF: MS, [2024]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/arboviroses/publicacoes/fluxograma-manejo-clinico-da--dengue/view. Acesso em: 23 abr. 2024.

Conte-nos o que pensa sobre esta publicação.
Clique aqui e responda a pesquisa.

SUS

MINISTÉRIO DA SAÚDE

GOVERNO FEDERAL

BRASIL

UNIÃO E RECONSTRUÇÃO

DISQUE SAÚDE 136

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
bvsms.saude.gov.br

MINISTÉRIO DA SAÚDE

INFORME TÉCNICO-OPERACIONAL

ESTRATÉGIA DE VACINAÇÃO CONTRA A **DENGUE** | 2024

Brasília DF 2024

DISTRIBUIÇÃO GRATUITA
VENDA PROIBIDA

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente
Departamento do Programa Nacional de Imunizações

INFORME TÉCNICO-OPERACIONAL

ESTRATÉGIA DE VACINAÇÃO CONTRA A **DENGUE** | 2024

Brasília DF 2024

DISTRIBUIÇÃO GRATUITA
VENDA PROIBIDA

2024 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: 1ª edição – 2024 – versão eletrônica

Elaboração, distribuição e informações:
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente
Departamento do Programa Nacional de Imunizações
Coordenação-Geral de Incorporação Científica e Imunização
SRTVN, quadra 701, lote D, Edifício PO 700, 7º andar
CEP: 70719-040 – Brasília/DF
E-mail: pni@saude.gov.br
Site: www.saude.gov.br/svsa

Ministra de Estado da Saúde:
Nísia Verônica Trindade Lima

Secretária de Vigilância em Saúde e Ambiente:
Ethel Leonor Noia Maciel

Edição-Geral:
Eder Fernandes Gatti – Departamento do Programa Nacional de Imunizações – DPNI/SVSA/MS
Alda Maria da Cruz – Departamento de Doenças Transmissíveis – DEDT/SVSA
Ana Catarina de Melo Araújo – Coordenação-Geral de Incorporação Científica e Imunização – Cgici/DPNI/SVSA
Jadher Percio – Coordenação-Geral de Farmacovigilância – CGFAM/DPNI/SVSA
Thayssa Neiva da Fonseca Victer – Coordenação-Geral de Gestão de Insumos e Rede de Frio – CGGI/DPNI/SVSA
Lívia Carla Vinhal Frutuoso – Coordenação-Geral de Vigilância de Arboviroses – Cgarb/DEDT/SVSA
Rodrigo Otávio Pereira Sayago Soares – Cgici/DPNI/SVSA

Organização:
Alessandro Igor da Silva Lopes, Ana Carolina Cunha Marreiros, Ana Catarina de Melo Araújo, Ana Goretti Kalume Maranhão, Ana Karolina Barreto Berselli Marinho, Brielly Rios de Sousa Mendes, Bruna Battaglia de Medeiros, Carla Dinamerica Kobayashi, Cibelle Mendes Cabral, Daniel Garkauskas Ramos, Daniela Sant'Ana de Aquino, Elder Marcos de Morais, Estefânia Caires de Almeida, Flávia Luíza Nogueira Pires, Hugo Rodrigues de Souza, Issac Negretto Schrastzaupt, Jadher Percio, Josineia Leite de Oliveira, Karla Calvette Costa, Leon Capovilla, Lívia Carla Vinhal Frutuoso, Ludmila Macêdo Naud, Marcela Lopes Santos, Martha Elizabeth Brasil da Nóbrega, Mônica Brauner de Moraes, Nayara Castelano Brito, Patrícia Gonçalves Carvalho, Paulo Henrique Santos Andrade, Roberta Mendes Abreu Silva, Sheila Nara Borges da Silva, Sirlene de Fátima Pereira, Thayssa Neiva da Fonseca Victer, Tiago Mendonça de Oliveira, Soniery Almeida Maciel, Vinicius Pereira Feijó, Virginia Kagure Wachira.

Editoria Técnico-Científica:
Paola Marchesini – CGEVSA/Daevs/SVSA
Antonio Ygor Modesto de Oliveira – CGEVSA/Daevs/SVSA/MS

Diagramação:
Sabrina Lopes – CGEVSA/Daevs/SVSA

Revisão:
Yana Palankof – CGEVSA/Daevs/SVSA

Normalização:
Delano de Aquino Silva – Editora MS/CGDI

Revisão textual:
Khamila Silva – Editora MS/CGDI
Tamires Felipe Alcântara – Editora MS/CGDI

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento do Programa Nacional de Imunizações.
Informe técnico-operacional : estratégia de vacinação contra a dengue – 2024 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento do Programa Nacional de Imunizações – Brasília : Ministério da Saúde, 2024.
39 p. : il.

Modo de acesso: World Wide Web:
http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/informe_tecnico_estrategia_vacinacao_dengue_2024.pdf
ISBN 978-65-5993-700-4

1. Aedes. 2. Dengue. 3. Vacinação. 4. Saúde Pública. I. Título.

CDU 614.47

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2024/0284

Título para indexação:
Technical-operational report of the dengue vaccination strategy in 2024

SUMÁRIO

1 | INTRODUÇÃO 5

2 | DENGUE 7

2.1 Novas tecnologias no controle da dengue 7

2.2 Vigilância epidemiológica e laboratorial da dengue 8

3 | VACINAÇÃO CONTRA A DENGUE 10

3.1 Fundamentos técnicos 10

3.2 Meta da vacinação 11

3.3 Esquema de vacinação 11

3.4 Estratégia de vacinação 11

3.5 Estratégia de vacinação de alta qualidade – microplanejamento na vacinação contra a dengue 12

4 | VACINA DENGUE 14

4.1 Especificações da vacina dengue (atenuada) 14

4.2 Instruções para reconstituição 15

4.2.1 Vacina com o diluente apresentado em seringa preenchida 16

4.2.2 Vacina com diluente em frasco 17

4.3 Administração simultânea com outras vacinas 18

4.4 Ações de vacinação extramuros 18

4.4.1 Estratégia de vacinação extramuros em áreas de difícil acesso 18

4.5 Precauções e interações medicamentosas 19

4.6 Contraindicações 20

5 | OPERACIONALIZAÇÃO DA CAMPANHA 21

5.1 Distribuição 21

5.2 Recomendações de transporte e armazenamento 21

5.3 Movimentação dos imunobiológicos nos estabelecimentos de saúde 22

5.4 Gerenciamento de resíduos provenientes da vacinação 22

6 | FARMACOVIGILÂNCIA: SEGURANÇA DA VACINAÇÃO **23**
6.1 Reações locais 23
6.2 Reações sistêmicas 23
6.3 Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização – SNV-Esavi 24
6.4 Erros de imunização 25
6.5 Sinais de segurança 25
6.6 Investigação de conglomerados e surtos 26
6.7 Comitês de farmacovigilância 27
6.8 Educação Permanente em Saúde – EPS 28
6.9 Comunicação efetiva 28
7 | REGISTRO E INFORMAÇÃO DA VACINAÇÃO CONTRA A DENGUE **30**
7.1 Registro das doses no SI-PNI 30
7.2 Registro das doses no e-SUS APS 31
7.3 Estabelecimentos de saúde com sistemas próprios 31
7.4 Exportação dos dados da vacinação contra a dengue 32
8 | CADASTRO NACIONAL DOS ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE – CNES **33**
9 | NOTIFICAÇÕES **34**
REFERÊNCIAS **35**

1 | INTRODUÇÃO

A vacinação é uma das principais e mais relevantes intervenções em saúde pública para a promoção da saúde, o controle e a eliminação de doenças imunopreveníveis. O Ministério da Saúde (MS), por intermédio do Departamento do Programa Nacional de Imunizações (DPNI), da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA), é responsável pela política de imunização do País, nos termos do Decreto n.º 11.798, de 28 de novembro de 2023.

O Calendário Nacional de Vacinação do Brasil contempla todas as vacinas preconizadas pela Organização Mundial da Saúde[1] (OMS) e atende todas as etapas de vida, igualando-se aos países desenvolvidos. Atualmente, o Sistema Único de Saúde (SUS) possui em seu rol de distribuição 48 imunobiológicos (vacinas, soros e imunoglobulinas), disponibilizando mais de 470 milhões de doses para a população brasileira no ano de 2023.

Para o desenvolvimento de novas vacinas, são considerados os principais problemas de saúde pública a fim de direcionar os esforços e os recursos na produção de imunobiológicos que terão grande impacto na carga de doenças e, consequentemente, na qualidade de vida da população. Nesse contexto, a dengue destaca-se como uma doença infecciosa febril aguda, transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti*, que pode evoluir para formas graves. Até o momento não há medicamentos específicos para o seu tratamento. Devido a essas características, a dengue atendeu aos critérios prioritários para a pesquisa e o desenvolvimento de tecnologias vacinais, sendo alvo de estudos intensivos para a criação de uma vacina eficaz.

O desenvolvimento de uma vacina segura e eficaz contra os quatro sorotipos virais da dengue (Denv-1, Denv-2, Denv-3 e Denv-4) representa um avanço no campo da imunização. Esse progresso constitui um passo essencial para a ampliação das medidas integradas e eficazes de prevenção e controle da doença. Tais medidas englobam a vigilância epidemiológica e laboratorial, o manejo clínico adequado e a comunicação efetiva com a população. A introdução de uma vacina abrangente contra a dengue complementa essas estratégias, fortalecendo a resposta da saúde pública ante essa doença.

Diante disso, em março de 2023, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) efetuou o registro da vacina dengue (atenuada), fabricada pela empresa IDT Biologika e fornecida pela Takeda Pharma Ltda[1]. Desde então, os serviços de vacinação privados passaram a oferecer o imunizante enquanto o produtor submetia a vacina ao processo de incorporação de novas tecnologias no SUS.

Para incorporar uma nova vacina no SUS, leva-se em consideração não somente seu impacto na morbimortalidade da doença, mas também se ela é custo-efetiva, ou seja, se traz benefícios à saúde e reduz os custos relacionados à doença em questão (tratamento,

hospitalização, dia de trabalho/estudo perdido do paciente e/ou de seus familiares, sua sobrevida), além de seu impacto orçamentário.

Dessa forma, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (Conitec) avaliou a incorporação da vacina dengue (atenuada), conforme o art. 15, § 1º, do Decreto n.º 7.646, de 21 de dezembro de 2011, em outubro de 2023. A vacina atendeu a todos os critérios sanitários, epidemiológicos e econômicos e, consequentemente, sua incorporação ao SUS foi aprovada nessa comissão em 21 de dezembro de 2023.

O avanço da vigilância da dengue, tanto no fortalecimento das ações de prevenção e controle da doença quanto no aprimoramento dos dados clínicos e epidemiológicos no Brasil, motivou as discussões com vários segmentos da sociedade científica, Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems), Câmara Técnica Assessora em Imunizações (CTAI), Organização Pan-Americana da Saúde (Opas), Organização Mundial da Saúde (OMS) e fabricante do imunobiológico no que se refere à operacionalização da estratégia de vacinação contra a dengue no País a fim de definir a melhor estratégia nos âmbitos epidemiológico, científico e social.

A vacinação contra a dengue envolve as três esferas gestoras do SUS, contando com recursos da União e das Secretarias Estaduais (SES) e Municipais de Saúde (SMS). Desse modo, este informe apresenta as diretrizes e as orientações técnicas e operacionais para a organização da vacinação contra a dengue no País e fundamenta o processo de trabalho das equipes estaduais e municipais, bem como orienta as ações de comunicação e de mobilização social.

2 | DENGUE

Segundo a OMS, a dengue é o arbovírus com o maior número de casos na região das Américas, com epidemias registradas a cada três a cinco anos[2]. O principal vetor é o *Aedes aegypti.* No Brasil, a primeira epidemia de dengue foi registrada no município de Boa Vista, estado de Roraima, em 1981[3]. Desde então, há registro contínuo de casos em todo o território nacional, com ocorrência de epidemias ocasionadas, em geral, pela introdução/reintrodução dos diferentes sorotipos. Atualmente, são conhecidos quatro sorotipos: Denv-1, Denv-2, Denv-3 e Denv-4, apresentando distintos genótipos e linhagens.

Em 2023, foi observado aumento de casos de dengue não apenas no Brasil, mas na região das Américas[4]. Alguns dos fatores que contribuem para esse fenômeno são: as mudanças climáticas, com aumento das temperaturas e da pluviosidade, que favorecem a proliferação do mosquito, conforme alerta da OMS[5]; a introdução e/ou circulação de um ou mais sorotipos do vírus no País; e o crescimento populacional desordenado[4].

A principal medida de controle e prevenção da transmissão da dengue é o controle vetorial. Desde o século XX, o controle do *Aedes aegypti* tem sido alvo de programas institucionais. Atualmente, além de ser vetor transmissor do vírus da dengue e potencialmente transmissor do vírus da febre amarela no ciclo urbano, outros arbovírus emergentes, como o chikungunya e o Zika, também têm o *Ae. aegypti* como vetor transmissor, o que requer intensificação das ações de controle e prevenção. Essas ações, junto com o diagnóstico oportuno e a assistência adequada aos casos, auxiliam na redução da morbimortalidade por dengue.

O *Ae. aegypti* está amplamente distribuído no território nacional, com registro de infestação em 5.296 (91,7%) municípios do País[6]. A elevada infestação pelo mosquito no Brasil é reflexo do crescimento desordenado dos centros urbanos e das fragilidades nos serviços de infraestrutura e de saneamento básico, tais como o abastecimento regular e contínuo de água e a coleta e a destinação adequada dos resíduos sólidos. Os impactos das mudanças climáticas criam condições favoráveis à proliferação do vetor e à transmissão, dificultando o controle da doença[7].

2.1 Novas tecnologias no controle da dengue

Em 2023, o MS discutiu com os estados e os municípios novas estratégias e tecnologias de vigilância e controle vetorial para reduzir a infestação pelo mosquito e o risco de infecção, tais como a estratificação de risco intramunicipal, o monitoramento entomológico por ovitrampas, a borrifação residual intradomiciliar, a utilização de estações disseminadoras de larvicidas e a liberação de mosquitos infectados pela bactéria *Wolbachia*. A atuação dos agentes comunitários de saúde (ACS) e dos agentes de combate às endemias (ACE), com o envolvimento da sociedade, é fundamental para o sucesso dessas novas estratégias, assim como das estratégias de rotina direcionadas ao controle vetorial.

A incorporação da vacina dengue (atenuada) no SUS, em conjunto com as demais ações de controle e prevenção do agravo, contribuirá para a redução da incidência, da hospitalização e das mortes pela doença no Brasil, cujo impacto na saúde pública é elevado, com prejuízos econômicos decorrentes dos gastos com a assistência aos pacientes e do absenteísmo no trabalho e com mortes prematuras.

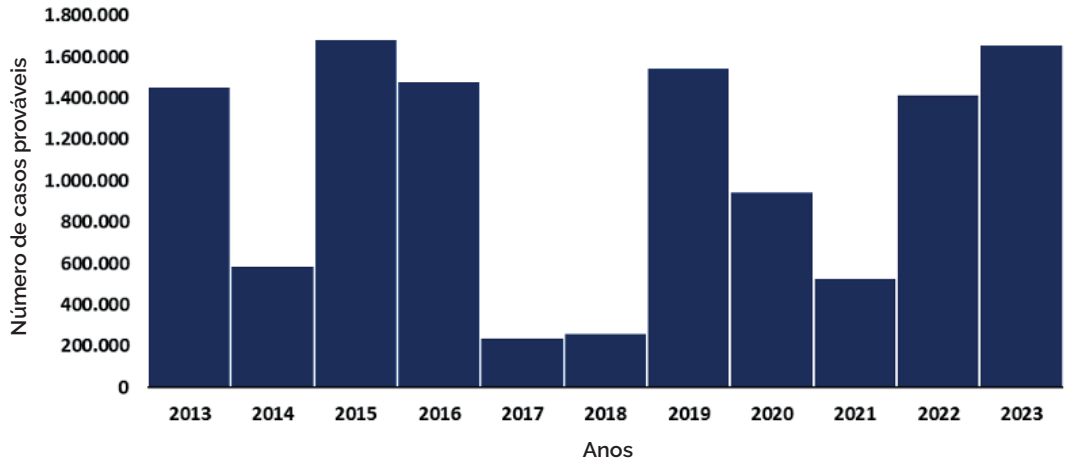
Por ser uma medida adicional às demais ações existentes para o controle e a prevenção da dengue, todos os cuidados individuais e comunitários que visam ao controle da proliferação do vetor *Ae. Aegypti* – transmissor da dengue e de outros arbovírus – devem ser mantidos.

Nesse contexto, o desenvolvimento de uma vacina segura e eficaz contra os quatro sorotipos virais da dengue configura-se, cada vez mais, como um passo necessário para ampliar as medidas efetivas relacionadas ao controle da doença. O controle da dengue é multissetorial e exige do poder público ações de infraestrutura e saneamento básico, além da mobilização da população para a redução dos focos de criadouros do mosquito.

2.2 Vigilância epidemiológica e laboratorial da dengue

No Brasil, entre 2013 e 2022, foram notificados 10,1 milhões de casos prováveis de dengue, com 5.970 óbitos[8, 9]. Em 2023, foram notificados 1.659.816 casos prováveis de dengue no País, com coeficiente de incidência de 816,9 casos/100 mil habitantes. No mesmo período, foram confirmados 1.094 óbitos, com taxa de letalidade de 4,6%.

FIGURA 1 – Casos prováveis de dengue, 2013 a 2023



Fonte: Sinan (on-line).

Ainda em 2023, foi detectada a circulação simultânea dos sorotipos Denv-1, Denv-2, Denv-3 e Denv-4. Apesar da predominância do sorotipo Denv 1, observou-se, a partir do segundo semestre de 2023, a inversão do sorotipo Denv-1 para Denv-2 nos estados da Região Centro-Oeste e nos estados do Tocantins, de Sergipe, da Paraíba e do Rio Grande do Norte, com identificação recente do genótipo III do sorotipo Denv-2, também conhecida como linhagem asiático-americana[9].

No monitoramento 2023/2024, entre as semanas epidemiológicas (SE) 27/2023 e 2/2024, foram registrados 305.190 casos prováveis de dengue, com coeficiente de incidência de 150,3 casos por 100 mil habitantes, encontrando-se acima dos limites do canal endêmico[10]. Quando comparado com o mesmo período do monitoramento 2022/2023, observa-se aumento de 38,2% no número de casos[8].

A taxa de hospitalização[i] por dengue no Brasil, no período de 2019 a 2023, considerando o intervalo de idade para o qual a vacina dengue (atenuada) foi licenciada no País (4 a 59 anos), demonstra que as maiores taxas ocorreram na população de 5 a 9 anos no Brasil e na Região Nordeste; de 10 a 14 anos na Região Norte; e de 55 a 59 anos nas Regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste. Entre a faixa etária recomendada pelo Grupo Estratégico Consultivo de Especialistas em Imunização (SAGE – do inglês, *Strategic Advisory Group of Experts of Immunization*) da OMS (6 a 16 anos), a maior taxa de hospitalização permaneceu de 5 a 9 anos no Brasil e na Região Nordeste, e de 10 a 14 anos para as demais regiões. Considerando o número absoluto de hospitalizações por dengue no período, a faixa etária com a maior proporção dos casos em que houve hospitalização é a de 10 a 14 (Figura 2).

FIGURA 2 – Proporção de hospitalização por dengue por faixa etária – Brasil e regiões, 2019-2023

Fonte: SIH/SUS, Sinan on-line, IBGE, dados extraídos em 2/1/2024; dados Cgarb/DEDT/SVSA/MS.

[i] Taxa de hospitalização: método de cálculo: n.º de internações hospitalares de residentes pagas pelo SUS para dengue/população total residente no período x 10.000. Fonte: SIH/SUS, Sinan on-line, IBGE, dados de 2019 a 2023, extraídos em 2 de janeiro de 2024.

3 | VACINAÇÃO CONTRA A DENGUE

3.1 Fundamentos técnicos

A faixa etária recomendada pela empresa fabricante em bula aprovada pela Anvisa contempla a população entre 4 e 60 anos de idade. Ressalta-se que os estudos que avaliaram a eficácia da vacina para os indivíduos de 17 a 60 anos de idade utilizaram o conceito de "ponte imunológica".

As recomendações para a introdução da vacina foram definidas pelo SAGE e reiteradas pela Opas/OMS por intermédio do Grupo Técnico Consultivo (TAG) sobre Imunização das Américas.

Assim, a introdução da vacina dengue (atenuada) está recomendada para as pessoas de 6 a 16 anos que vivem em ambientes com alta carga de dengue e alta intensidade de transmissão[11, 12].

Ainda, complementando as recomendações do SAGE, a introdução da vacina deve ser acompanhada de: avaliação e monitoramento da segurança e da eficácia da vacina, piloto acompanhado por um estudo de fase 4 (o acompanhamento da segurança e da efetividade da vacina). Adicionalmente, é recomendado que a introdução não seja implementada como uma estratégia nacional e que o esquema não seja incorporado em adolescentes em países que não tenham uma política de vacinação para essa etapa de vida. Além disso, a população e os profissionais de saúde devem estar informados sobre os possíveis benefícios e riscos[11].

A CTAI considerou as recomendações do SAGE e da Opas propondo a vacinação dentro da faixa etária de 6 a 16 anos de idade. No Brasil, a vacinação contra dengue está recomendada para a população de 10 a 14 anos, 11 meses e 29 dias de idade, baseando-se nas taxas de hospitalização por dengue nos últimos cinco anos.

Também foram definidos critérios para a escolha das regiões de saúde que foram contempladas pela vacinação, descritos no item 3.4. Tais decisões foram tomadas considerando-se o quantitativo de doses restrito, a capacidade de produção e de entrega do laboratório produtor.

As decisões foram tomadas a partir de reuniões tripartite entre o Ministério da Saúde, o Conass e o Conasems.

A ampliação dos territórios contemplados segue os mesmos critérios do momento da definição dessa priorização. Essa ampliação leva em consideração o quantitativo de doses registradas na Rede Nacional de Dados em Saúde, bem como o cronograma de entrega da empresa fabricante.

3.2 Meta da vacinação

A vacinação contra a dengue tem como objetivo a redução das hospitalizações e dos óbitos decorrentes das infecções pelos vírus da dengue na população-alvo para a vacinação. É fundamental o alcance de elevadas e homogêneas coberturas vacinais na população-alvo da estratégia (crianças e adolescentes entre 10 e 14 anos, 11 meses e 29 dias de idade), portanto o DPNI definiu a meta de 90% para o esquema completo da vacinação contra a dengue no País.

3.3 Esquema de vacinação

A vacina dengue (atenuada) está indicada para crianças e adolescentes de 10 a 14 anos, 11 meses e 29 dias de idade, independentemente de infecção prévia por dengue (soropositivos e soronegativos).

O esquema vacinal recomendado corresponde à administração de duas doses, com intervalo de três meses entre as doses.

Após a infecção pelo vírus da dengue, é recomendado aguardar seis meses para o início do esquema vacinal com a vacina dengue (atenuada). Caso a infecção ocorra após o início do esquema, não há alteração no intervalo entre D1 e D2, desde que a D2 não seja realizada com o período inferior a 30 dias do início da doença. Esse intervalo não prejudica a resposta imunológica para a complementação do esquema vacinal, não sendo necessário reiniciá-lo[13].

3.4 Estratégia de vacinação

Considerando as dimensões continentais do Brasil, a heterogeneidade de transmissão em cada região e o limitado quantitativo de doses da vacina disponível para o ano de 2024, foram selecionados municípios de grande porte (população maior ou igual a 100 mil habitantes) com alta transmissão de dengue nos últimos dez anos, incluindo os demais municípios das suas regiões de saúde de abrangência, independentemente do porte populacional, **ordenados** pela predominância do sorotipo Denv-2 (reemergência recente) e pelo maior número de casos no monitoramento 2023/2024 (SE-27/2023 à SE-2/2024)[ii].

Considerando a faixa etária de recomendação da vacinação pelo SAGE/OMS (6 a 16 anos)[10,11], as populações residentes das regiões de saúde selecionadas foram estratificadas em recortes distintos (6 a 16 anos, 9 a 14 anos, e 10 a 14 anos) e selecionadas dentro

[ii] Transmissão recente.

do limite de doses disponíveis, a fim de encontrar o melhor equilíbrio entre população beneficiada e extensão territorial coberta em função do número de doses de vacina estimadas para 2024, conforme a Tabela 1.

TABELA 1 – Cenário de recomendações por faixas etárias (SAGE/OMS)

Localidades	6 a 16 anos	9 a 14 anos	10 a 14 anos
Regiões de saúde	14	31	37
Municípios	225	444	521

Fonte: DPNI/SVSA.

O recorte da faixa etária de 10 a 14 anos foi eleito como o melhor cenário para iniciar a vacinação contra a dengue no Brasil, conforme decisão conjunta do Ministério da Saúde, do Conass e do Conasems, por reunir o maior número de regiões de saúde (37) e de municípios (521) e incluir pelo menos um estado de cada uma das cinco regiões geográficas do Brasil.

Municípios de alta transmissão: caracterizados pelo elevado contingente populacional (acima de 100 mil habitantes) e pela taxa de incidência anual média em dez anos (2013 e 2022) acima da mediana das taxas dos municípios de grande porte, além das capitais. Conforme esses critérios, há 176 municípios que isoladamente concentraram 48,2% dos casos prováveis de dengue no Brasil e 93,1% dos casos prováveis de dengue entre os municípios de grande porte no período de 2013 a 2022.

Está prevista a distribuição de 6,4 milhões de doses da vacina dengue (atenuada) para iniciar a vacinação da população-alvo em 2024. A operacionalização de envio das doses será realizada por meio de pautas automáticas, elaboradas proporcionalmente ao público-alvo e à ordem de prioridade epidemiológica municipal, conforme os quantitativos entregues pelo fabricante e o método de priorização segundo estabelecido pelo item 3.4, e informadas via ofício.

3.5 Estratégia de vacinação de alta qualidade – microplanejamento na vacinação contra a dengue

Para a operacionalização da vacinação contra a dengue, alguns aspectos precisam ser considerados:

1. Objetivos.
2. Metas.
3. População-alvo definida para a estratégia de vacinação.

Tendo em vista que cada território tem suas particularidades, é necessário definir ações estratégicas de vacinação a serem desenvolvidas para se chegar até às pessoas que precisam ser vacinadas.

Nesse contexto, recomenda-se adotar a metodologia do **microplanejamento**, que parte do reconhecimento da realidade local, considerando as características sociodemográficas, econômicas e sociais, bem como as necessidades dos municípios e das suas menores divisões, como a área de abrangência de uma equipe da Estratégia Saúde da Família (ESF) e da Unidade Básica de Saúde (UBS), fortalecendo a descentralização e a territorialização.

As ações do microplanejamento devem ser desenvolvidas por profissionais de saúde dos diferentes níveis de atenção. O Ministério da Saúde disponibilizou *o Manual de Microplanejamento para as Atividades de Vacinação de Alta Qualidade*, que pode ser acessado na página oficial do Ministério da Saúde[14].

4 | VACINA DENGUE

4.1 Especificações da vacina dengue (atenuada)

A vacina dengue (atenuada), sob o registro Anvisa 1.0639.0307, é uma solução injetável composta por diferentes sorotipos (1, 2, 3 e 4) do vírus da dengue (atenuada)[15], cujas especificações estão descritas a seguir (Quadro 1).

QUADRO 1 – Especificações da vacina dengue (atenuada), conforme registro na Anvisa, 2024

Especificações	Vacina dengue (atenuada)
Laboratório fornecedor	Takeda Pharma
Registro Anvisa	1.0639.0307
Indicação de uso	Uso adulto e pediátrico dos 4 aos 59 anos, 11 meses e 29 dias de idade
Forma farmacêutica	Solução injetável
Apresentações	1 Frasco-ampola com pó liofilizado, uma seringa preenchida com 0,5 mL de diluente e duas agulhas (tópico 4.2.1). 2 Frasco-ampola com pó liofilizado + frasco-ampola com 0,5 mL de diluente (tópico 4.2.2).
Via de administração	Subcutânea
Composição por dose	Cada dose de 0,5 mL contém: ■ Sorotipo 1 do vírus da dengue (vivo, atenuado)*: ≥3,3 log10 UFP**/dose. ■ Sorotipo 2 do vírus da dengue (vivo, atenuado)#: ≥2,7 log10 UFP**/dose. ■ Sorotipo 3 do vírus da dengue (vivo, atenuado)*: ≥4,0 log10 UFP**/dose. ■ Sorotipo 4 do vírus da dengue (vivo, atenuado)*: ≥4,5 log10 UFP**/dose.
Contraindicação	■ Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente listado na seção composição ou hipersensibilidade a uma dose anterior de vacina dengue (atenuada). ■ Indivíduos com imunodeficiência congênita ou adquirida, incluindo aqueles recebendo terapias imunossupressoras, tais como quimioterapia ou altas doses de corticosteroides sistêmicos dentro de quatro semanas anteriores à vacinação, assim como ocorre com outras vacinas vivas atenuadas. ■ Indivíduos com infecção por HIV sintomática ou infecção por HIV assintomática quando acompanhada por evidência de função imunológica comprometida. ■ Mulheres grávidas ou em período de amamentação.
Prazo de validade e conservação	Validade de 18 meses a partir da data de fabricação, sob refrigeração +2°C a +8°C.
Utilização após abertura do frasco	Após o preparo, a solução reconstituída com o diluente deve ser utilizada **imediatamente**. Caso não seja possível, a vacina deve ser utilizada em duas horas.

continua

conclusão

Especificações	Vacina dengue (atenuada)
Rótulo do frasco-ampola	
Temperatura de armazenamento	+2°C a +8°C

Fonte: bula da vacina dengue (atenuada), 2024. Imagens: Takeda. As imagens podem sofrer alterações.

*Produzido em células Vero por tecnologia de DNA recombinante. Genes de proteínas de superfície específicas do sorotipo introduzidos no arcabouço da dengue tipo 2. Esse produto contém organismos geneticamente modificados (OGMs).

#Produzido em células Vero por tecnologia de DNA recombinante.

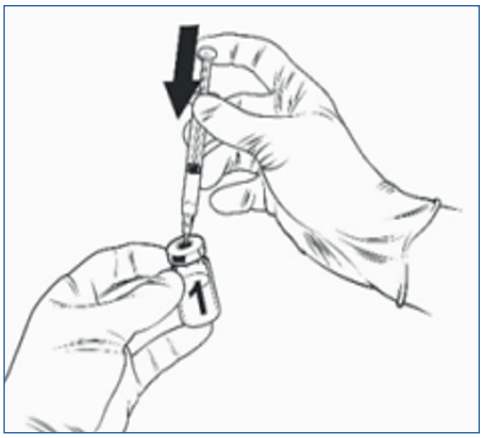
**UFP = unidades formadoras de placas. Excipientes: trealose di-hidratada, poloxaleno, albumina sérica humana, fosfato de potássio monobásico, fosfato de sódio dibásico di-hidratado, cloreto de potássio e cloreto de sódio. Diluente: cloreto de sódio e água para injetáveis.

4.2 Instruções para reconstituição

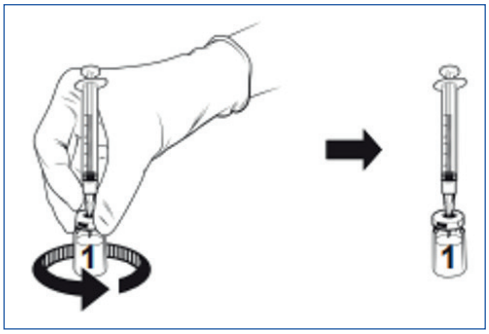
Para reconstituição, utilizar apenas o diluente fornecido com a vacina, uma vez que não contém conservantes ou outras substâncias antivirais. Considerando as características climáticas do País, a vacina deve ser reconstituída e realizada imediatamente após a retirada do frasco da vacina e do diluente da câmara refrigerada.

4.2.1 Vacina com o diluente apresentado em seringa preenchida

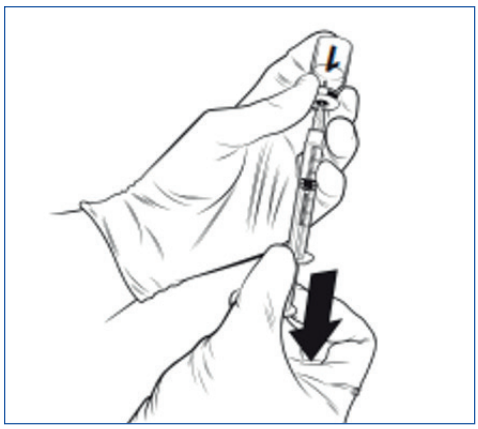
FIGURA 3 – Orientações para a preparação da vacina com o diluente apresentado em seringa preenchida



- Retirar os lacres de proteção do frasco-ampola da vacina e limpar a superfície da tampa de borracha no topo do frasco-ampola utilizando algodão seco.
- Encaixar uma agulha à seringa preenchida e inserir a agulha no frasco da vacina.
- Direcionar o fluxo do diluente para a lateral do frasco enquanto pressiona o êmbolo lentamente para reduzir a chance de formação de bolhas.



- Realizar a homogeneização do frasco em ambas as direções com o conjunto da seringa com agulha acoplada.
- Deixar o conjunto do frasco e da seringa assentar por cerca de 30 a 60 segundos, enquanto a solução fica límpida.
- Após a reconstituição, a solução resultante deve ser límpida, incolor a amarelo-pálido e essencialmente isenta de partículas estranhas. Descartar a vacina se houver partículas presentes e/ou se ela parecer descolorida.

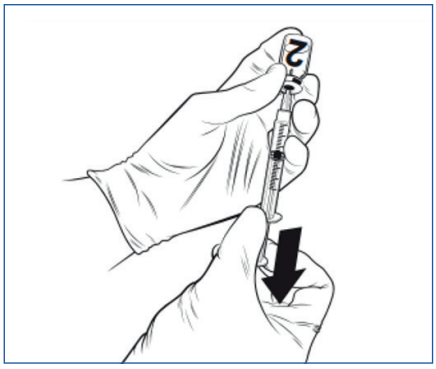
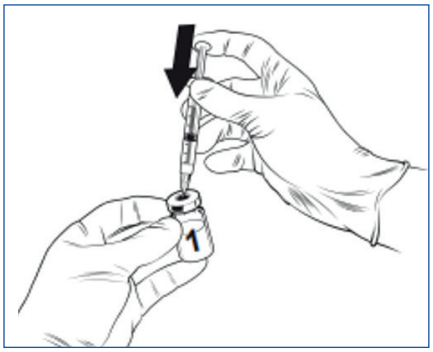
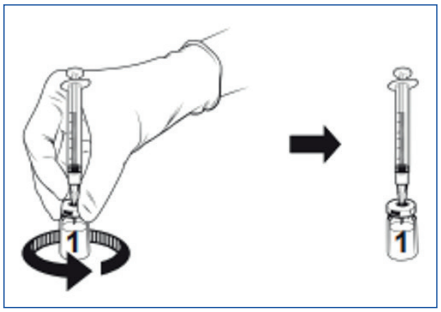
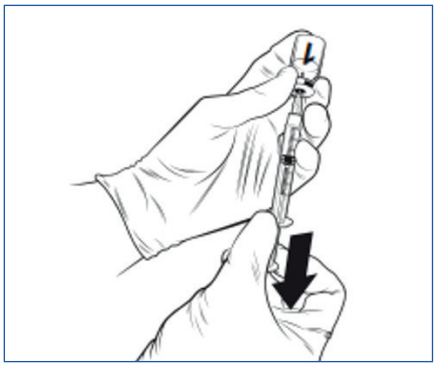


- Aspirar todo o volume da solução reconstituída.
- Trocar a agulha indicada para aplicação subcutânea.
- A vacina deve ser administrada imediatamente após a reconstituição.

Fonte: bula da vacina dengue (atenuada)/2024. O frasco 1 corresponde ao liófilo, enquanto a seringa contém o diluente.

4.2.2 Vacina com diluente em frasco

FIGURA 4 – Orientações para a preparação da vacina com o diluente apresentado em frasco

	■ Retirar as tampas de ambos os frascos e limpar a superfície na parte superior dos frascos com algodão seco. ■ Conectar uma agulha estéril a uma seringa estéril de 3 mL e inserir a agulha no frasco do diluente. ■ Pressionar lentamente o êmbolo completamente para baixo. ■ Virar o frasco para baixo, aspirar todo o conteúdo do frasco-ampola.
	■ Inserir o conjunto agulha e seringa com o diluente no frasco da vacina liofilizada. ■ Direcionar o fluxo do diluente em direção à lateral do frasco, pressionar lentamente o êmbolo para reduzir a possibilidade de formação de bolhas.
	■ Homogeneizar suavemente o frasco em ambas as direções com o conjunto da seringa com agulha acoplada. ■ Deixar o conjunto do frasco-ampola e da seringa assentar por cerca de 30 a 60 segundos, enquanto a solução fica límpida. ■ Após a reconstituição, a solução resultante deve ser límpida, incolor a amarelo-pálido e essencialmente isenta de partículas estranhas. Descartar a vacina se houver partículas presentes e/ou se ela parecer descolorida.
	■ Aspirar todo o volume da solução reconstituída. ■ Trocar a agulha indicada para aplicação subcutânea. ■ A vacina deve ser administrada imediatamente após a reconstituição.

Fonte: bula da vacina dengue (atenuada)/2024. O frasco 1 corresponde ao liófilo, enquanto o frasco 2 contém o diluente.

4.3 Administração simultânea com outras vacinas

Recomenda-se evitar a concomitância da vacina dengue (atenuada) com outras vacinas, conforme estas orientações:

a. Vacinas inativadas e outras: podem ser administradas a partir de 24 horas após a vacinação contra a dengue.

b. Vacinas atenuadas: podem ser administradas após 30 dias da vacinação contra a dengue.

c. Seguir as recomendações da Nota Técnica n.º 7/2024-CGFAM/DPNI/SVSA/MS[iii].

4.4 Ações de vacinação extramuros

Devido à detecção de sinais de anafilaxia durante o monitoramento da segurança da vacinação pelo Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação (Esavi), recomenda-se evitar a administração da vacina contra a dengue em ações de vacinação extramuros, incluindo aquelas realizadas em ambiente escolar, até que mais informações estejam disponíveis.

Entretanto orienta-se que todos os esforços sejam direcionados para a completude do esquema vacinal da população que não possui contraindicação e que se vacinou com a primeira dose da vacina dengue atenuada. O risco de anafilaxia na segunda dose, apesar de desconhecido, é pouco provável.

4.4.1 Estratégia de vacinação extramuros em áreas de difícil acesso

Durante o microplanejamento, diante das áreas de difícil acesso do País, quanto à vacinação extramuros para as comunidades quilombolas, ribeirinhas e rurais, o município/estabelecimento de saúde de vacinação deverá levar em conta a capacidade da equipe de saúde (enfermeiro e médico) de agir diante de uma emergência de um evento supostamente atribuível à vacinação com a vacina dengue (atenuada) com base nas orientações postas na Nota Técnica n.º 7/2024-CGFAM/DPNI/SVSA/MS[16].

No contexto dos territórios indígenas, em que muitas comunidades residem em regiões remotas e isoladas, a avaliação do benefício-risco torna-se crucial no planejamento da vacinação contra a dengue. Considerando o alerta de possível anafilaxia emitido pela Coordenação-Geral de Farmacovigilância (CGFAM) na nota mencionada, em áreas onde a dengue é inexistente, como em aldeias isoladas, a vacinação pode ser inicialmente adiada. No entanto, a proximidade das áreas indígenas de grandes centros urbanos promove o deslocamento de sua população com mais facilidade, devendo essa população ser vacinada conforme as orientações da Nota Técnica n.º 6/2024-Covisi/Cgas/Dapsi/Sesai/MS[17].

[iii] processo-25000031534202494 (www.gov.br).

4.5 Precauções e interações medicamentosas

- **Intercambialidade:** a combinação de doses de vacinas contra a dengue de diferentes produtores não é recomendada, pois ainda não há dados disponíveis de segurança e imunogenicidade para essa situação.
- **Doença febril aguda:** a vacinação contra a dengue deve ser adiada na presença de quadro clínico moderado a grave, com o intuito de não se atribuir à vacina as manifestações da doença. A presença de uma infecção leve, como um resfriado, não é motivo para adiar a vacinação.
- **Pessoas que tiveram febre amarela, chikungunya e vírus Zika** devem aguardar 30 dias após a recuperação.
- **Pessoas com condições crônicas médicas:** os dados disponíveis sobre a segurança da vacina nesses grupos são insuficientes ou limitados, devendo-se avaliar cada caso à luz do benefício-risco da vacinação.
- **Problema de coagulação (trombocitopenia etc.):** a aplicação dessa vacina requer cautela para evitar sangramentos no local da injeção em pessoas que apresentam qualquer problema de coagulação.
- **Reações de estresse à vacinação (REV):** essas reações podem se manifestar imediatamente antes, durante ou depois da vacinação como uma resposta psicogênica à injeção ou à agulha. As medidas preventivas devem ser tomadas para evitar lesões causadas por desmaios em pessoas com histórico de reações relacionadas à ansiedade.
- **Mulheres com potencial para engravidar (a partir da primeira menstruação):** a exemplo do que ocorre com outras vacinas atenuadas, deve-se evitar a gravidez por pelo menos um mês após a vacinação.
- **Falha vacinal (primária ou secundária):** uma resposta imunológica efetiva pode não ser alcançada em todas as pessoas vacinadas contra os quatro sorotipos do vírus da dengue, e essa imunidade pode diminuir ao longo do tempo. Atualmente, não se tem certeza se a diminuição da eficácia da vacina poderia resultar em um aumento da gravidade da dengue durante uma infecção subsequente à vacinação.
- **Via de administração:** essa vacina deve ser administrada exclusivamente por via subcutânea, NÃO devendo ser administrada por injeção intravascular, intradérmica ou intramuscular.
- **Anafilaxia:** trata-se de um evento raro e, assim como ocorre com todas as vacinas injetáveis, os serviços de vacinação devem estar sempre preparados para responder de forma rápida e oportuna às reações de hipersensibilidade pós-vacinação. Ver mais informações na Nota Técnica n.º 7/2024-CGFAM/DPNI/SVSA/MS[16].

- **Superdose**: nenhum caso de superdosagem foi relatado até o momento. É indicado obedecer às recomendações quanto à dosagem da vacina.
- **Tratamento com imunoglobulinas ou hemoderivados contendo imunoglobulinas (como sangue ou plasma, por exemplo)**: para pacientes em tratamento desse tipo de terapia, é recomendado esperar três meses para a vacinação contra a dengue. Quando não for possível cumprir esse prazo, considerar o mínimo de seis semanas após o término do tratamento antes de administrar a vacina dengue (atenuada) para evitar a neutralização dos vírus atenuados presentes na vacina.

4.6 Contraindicações

A vacina dengue (atenuada) não deve ser administrada nas seguintes situações:

- Indivíduos menores de 4 anos e com 60 anos e mais.
- Anafilaxia ou reação de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente listado na seção "composição da vacina" ou a uma dose anterior dessa vacina.
- Indivíduos com imunodeficiência congênita ou adquirida, incluindo aqueles recebendo terapias imunossupressoras, tais como quimioterapia ou altas doses de corticosteroides sistêmicos (por exemplo, 20 mg/dia ou 2 mg/kg/dia de prednisona por duas semanas ou mais), dentro de quatro semanas anteriores à vacinação, assim como ocorre com outras vacinas vivas atenuadas[iv].
- Indivíduos com infecção por HIV sintomática ou infecção por HIV assintomática, quando acompanhada por evidência de função imunológica comprometida.
- Gestantes.
- Mulheres que estejam amamentando (lactantes).

Atenção: Em situação de vacinação inadvertida em mulher que esteja amamentando crianças com até 6 meses, após a vacinação o aleitamento materno deve ser suspenso por 15 dias[18], com acompanhamento do serviço de banco de leite de referência.

[iv] Mais informações sobre a triagem da vacinação de imunodeprimidos podem ser encontradas no *Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais* (Crie), 6ª edição (2023). Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_centros_referencia_imunobiologicos_6ed.pdf.

5 | OPERACIONALIZAÇÃO DA CAMPANHA

5.1 Distribuição

As Secretarias Estaduais deverão receber as doses em suas Centrais Estaduais da Rede de Frio e planejar o encaminhamento das doses informadas pelo Ministério da Saúde via ofício aos respectivos munícipios indicados.

As doses serão distribuídas tão logo os lotes forem analisados pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) e tiverem laudo satisfatório para uso. O acompanhamento dos quantitativos, dos lotes e das validades poderá e deverá ser realizado via Sistema de Informação de Insumos Estratégicos (Sies).

A ordem de distribuição das doses nos municípios foi definida conforme abaixo:

1. Ranqueamento das regiões de saúde e do município de acordo com as informações no item 3.4.
2. Quantitativo de doses necessárias para a população-alvo conforme a disponibilidade de doses (previsão de entrega pelo fabricante).

É necessário o cálculo do quantitativo total de doses entregue em apenas uma remessa ao município a fim de evitar muitas doses no estoque central aguardando novas entregas.

Dessa maneira, é possível que uma região de saúde receba as doses em mais de uma remessa. O objetivo é disponibilizar as doses o mais brevemente possível de forma coordenada.

Os Anexos I e II apresentam a relação de regiões de saúde e de municípios, respectivamente, a serem incluídos na vacinação contra a dengue em 2024, na ordem de ranqueamento realizado conforme critérios de priorização e de parâmetros de ranqueamento.

5.2 Recomendações de transporte e armazenamento

No transporte, devem ser usadas caixas térmicas especialmente designadas para a conservação de vacinas. Elas precisam ter qualificação térmica que assegure homogeneidade térmica interna.

A temperatura recomendada para o transporte e o armazenamento situa-se entre +2°C e +8°C, sendo essencial registrar a temperatura na expedição e no momento do recebimento de cada caixa. Ao longo de todo o percurso, é imperativo realizar o monitoramento contínuo da temperatura, preferencialmente por meio de *dataloggers* que permitam a geração de relatórios eletrônicos.

Durante o recebimento, a conferência e a expedição da vacina, é crucial minimizar a exposição dos insumos à temperatura ambiente. Os equipamentos de refrigeração destinados à guarda e à conservação de vacinas devem seguir os padrões regulatórios exclusivos para o armazenamento de imunobiológicos estabelecidos pela Anvisa. Além disso, eles precisam estar equipados com instrumentos e dispositivos necessários para o controle e o monitoramento da temperatura, sendo recomendado o uso de registrador eletrônico que permita a extração de relatórios. A fonte primária de energia elétrica deve ser acompanhada de uma fonte alternativa capaz de efetuar o suprimento imediato de energia no caso de falhas da fonte primária. O monitoramento e o controle da temperatura durante o transporte e a armazenagem devem ser registrados. Salienta-se a importância da elaboração de planos de contingência (desde o estado até as unidades de saúde) com o intuito de preservar as vacinas em casos de exposição a temperaturas fora das recomendações. Ressalta-se que tais precauções são essenciais para garantir a integridade e a eficácia das vacinas, assegurando que sejam armazenadas e transportadas dentro dos parâmetros adequados.

5.3 Movimentação dos imunobiológicos nos estabelecimentos de saúde

A movimentação de imunobiológicos na sala de vacina – entrada e saída – será feita no módulo exclusivo do Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI), conforme modelo descrito a seguir. O quantitativo de doses aplicadas será calculado automaticamente pelo sistema de informação. Para isso, toda movimentação do imunobiológico deverá ser atualizada sempre que houver recebimento de vacina ou quando houver saída pelos seguintes motivos: utilização (número de doses por frasco aberto), transferência de doses, quebra do frasco, falta de energia elétrica, falha de equipamento, validade vencida, procedimento inadequado, falha de transporte e indisponibilidade. Tais procedimentos que visam controlar os estoques no município e no estabelecimento de saúde têm o objetivo de possibilitar o planejamento e a logística de distribuição das vacinas.

5.4 Gerenciamento de resíduos provenientes da vacinação

O gerenciamento e o manejo dos resíduos resultantes das atividades de vacinação devem estar em conformidade com as definições estabelecidas na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n.º 222, de 28 de março de 2018, e atualizações, que "regulamenta as boas práticas de gerenciamento dos resíduos de serviços de saúde e dá outras providências"[19], e na Resolução do Conama n.º 358, de 29 de abril de 2005, e atualizações, que "dispõe sobre o tratamento e a disposição final dos Resíduos dos Serviços de Saúde (RSS)"[20].

Cada serviço de saúde deve possuir seu Plano de Gerenciamento de Resíduos (PGRSS), mantendo esse material disponível no local de trabalho e os profissionais capacitados para o manejo e o descarte corretos.

6 | FARMACOVIGILÂNCIA: SEGURANÇA DA VACINAÇÃO

Até o momento, as informações disponíveis indicam uma boa tolerabilidade à vacinação contra a dengue. A maioria das reações locais e sistêmicas foi mais frequente após a primeira dose, variando de leve a moderada intensidade, tendo resolução entre um e três dias após a vacinação. Em até cinco anos após a vacinação, houve uma taxa de 5,0% de eventos adversos graves no estudo clínico de fase 3. No entanto, não houve evento adverso grave associado à vacinação contra a dengue. Os estudos publicados não identificaram sinais de segurança relevantes até o presente momento[21].

6.1 Reações locais

Dor no local da injeção foi o evento mais comum, seguida por vermelhidão e edema. Esses eventos foram mais frequentes após a primeira dose, variando de intensidade leve a moderada, tendo resolução em um a três dias. A dor no local da injeção começou com mais frequência no dia da injeção, enquanto a vermelhidão e o edema no local começaram no dia seguinte à administração da vacina. Adolescentes com 12 a 17 anos relataram manifestações locais com maior frequência, seguidos pelos adultos (maiores de 18 anos) e pelas crianças (de 4 a 11 anos)[22] com menor frequência.

6.2 Reações sistêmicas

Entre as reações sistêmicas, cefaleia foi o evento mais comum, seguida por mialgia, fadiga e astenia. As reações raras incluíram irritabilidade (em crianças), sonolência, perda de apetite e febre. Assim como para as manifestações locais, as reações sistêmicas tendem a ser mais frequentes após a primeira dose, começando no dia da injeção ou na data subsequente.

As definições de caso e as condutas ante as principais reações adversas (locais ou sistêmicas) podem ser encontradas no *Manual de Vigilância de Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (Esavi)*, 4ª edição. Disponível em: **https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vacinacao-imunizacao-pni/manual_eventos-_adversos_pos_vacinacao_4ed_atualizada.pdf**.

6.3 Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização – SNV-Esavi

A farmacovigilância pós-autorização de vacinas (fase 4 dos estudos clínicos) é realizada de forma contínua e sistemática pelo Ministério da Saúde. O Sistema Nacional de Vigilância (SNV) de Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (Esavi) possui três componentes: 1) vigilância epidemiológica (pessoas vacinadas), a cargo do Programa Nacional de Imunizações (PNI); 2) vigilância sanitária (produtos e insumos), efetuada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); e 3) controle de qualidade de imunobiológicos, realizada pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (INCQS/Fiocruz)[23].

O SNV-Esavi é operacionalizado por todas as esferas de gestão do SUS – federal, estadual e municipal – de acordo com suas atribuições administrativas. Esse sistema tem como objetivo descobrir e resolver problemas relacionados à vacinação ou à imunização de forma rápida e oportuna, com o objetivo de promover a vacinação segura e auxiliar na tomada de decisões em saúde pública no País[23].

Por ser uma vacina nova, e mesmo que as pesquisas tenham mostrado que ela é segura e eficaz, podem surgir eventos inesperados durante uma vacinação em massa. Com isso, todos os Esavi relacionados temporalmente à vacina dengue (atenuada), incluindo os erros de imunização, deverão ser notificados, priorizando-se os casos graves para investigação e avaliação de causalidade entre a vacina e o evento[23].

Mais informações sobre como realizar a notificação e a investigação de Esavi relacionados à vacina dengue atenuada, incluindo a seleção dos termos pelo dicionário MedDRA, podem ser encontradas nas seguintes notas técnicas:

- Nota Técnica n.º 7/2024-CGFAM/DPNI/SVSA/MS: dispõe sobre orientações para identificação, investigação e manejo da anafilaxia e de outras reações de hipersensibilidade supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização pela vacina dengue tetravalente (atenuada)[16].
- Nota Técnica n.º 8/2024-CGFAM/DPNI/SVSA/MS: trata-se de orientações para detecção, notificação, investigação, avaliação de causalidade e encerramento de Esavi suspeitos de dengue grave associada à vacina dengue tetravalente (atenuada)[24].
- Nota Técnica n.º 13/2024-CGFAM/DPNI/SVSA/MS: orientações técnicas referentes ao registro de imunobiológico e reação na notificação e na investigação dos Esavi temporalmente relacionados às vacinas dengue utilizadas no Brasil[25].

As definições de Esavi grave, não grave e inesperado, incluindo as orientações para investigação e avaliação de causalidade entre as vacinas e os eventos, podem ser encontradas no *Manual de Vigilância de Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (Esavi)*, 4ª edição.

A notificação dos casos de Esavi deve ser realizada no sistema de informações on-line e-SUS Notifica (módulo Esavi): **https://notifica.saude.gov.br/**.

Os Esavi graves, independentemente da existência de uma relação causal, devem ser notificados imediatamente (em até 24 horas), e a investigação epidemiológica deve ser iniciada em até 48 horas da notificação. A notificação pode ser realizada por qualquer profissional de saúde, sem levar em consideração o tipo de serviço de saúde (público, privado, filantrópico, civil ou militar) no qual o paciente foi atendido.

6.4 Erros de imunização

Os erros de imunização devem ser notificados no e-SUS Notifica (módulo Esavi). Serão priorizados o monitoramento, a supervisão e a avaliação, devido ao maior risco de Esavi relacionado, dos seguintes erros de imunização:

1. Administração de vacina dengue (atenuada) em idade não aprovada para uso pela Anvisa: menores de 4 anos e maiores de 60 anos.
2. Contraindicação à vacina.
3. Exposição à vacina durante a gravidez.
4. Utilização de vacina vencida.
5. Vacina de baixa qualidade administrada.

6.5 Sinais de segurança

Sinal de segurança é uma informação de alerta sobre a possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento ou vacina, sendo tal relação desconhecida ou previamente documentada de forma incompleta, ou, ainda, um evento conhecido para o qual houve mudança no padrão de intensidade ou frequência. Esses eventos podem ser identificados com base nas notificações desproporcionais de Esavi e no monitoramento de Eventos Adversos de Interesse Especial (EAIE)[26].

EAIE são agravos de preocupação científica em relação a um determinado produto ou classe de produtos específicos, ou mesmo a programas de imunização, implicando a necessidade de monitoramento contínuo para a detecção oportuna de sinais de segurança[26].

Foram identificados os seguintes EAIE para a vacina dengue (atenuada):

- Anafilaxia/choque anafilático.
- Doença exacerbada dependente de anticorpos (ADE, sigla em inglês), por meio dos casos de dengue grave pós-vacinação (vigilância integrada: imunização X dengue).
- Miocardite/pericardite.
- Síndrome de Guillain-Barré.
- Polineuropatia inflamatória.
- Encefalomielite disseminada aguda (Adem).
- Mielite transversa.
- Encefalites, mielites, encefalomielites.
- Dengue grave (hospitalizações e mortes)[27].

O monitoramento temporal, espacial e espaço-temporal dos EAIE será realizado com base no registro de hospitalizações e mortes nos respectivos sistemas de informação: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), Sistema de Internações Hospitalares do SUS (SIH) e Sistema de Informações de Mortalidade (SIM). Para uma vigilância ativa de EAIE, esses sistemas de informação serão relacionados com a base de dados que contém o registro de pessoas vacinadas contra a dengue, permitindo a identificação e o monitoramento de sinais de segurança de forma oportuna, se ou quando houver[28].

O monitoramento e a detecção de sinais de segurança será uma atribuição do Ministério da Saúde, contudo as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde podem implantar ferramentas próprias de monitoramento.

6.6 Investigação de conglomerados e surtos

Conglomerados de casos de Esavi são definidos como a presença de dois ou mais casos relacionados no tempo, no espaço e/ou por exposição em comum (mesma sala de vacinação, vacinador ou lote da vacina, por exemplo) e não são, necessariamente, considerados surtos, mas devem ser investigados, independentemente da gravidade do evento, pois podem estar associados a causas evitáveis. Surto, por sua vez, é uma situação em que há aumento acima do esperado na ocorrência de casos de um evento ou uma doença em uma área ou um grupo de pessoas em determinado período[26].

O monitoramento da ocorrência de Esavi, por meio de indicadores epidemiológicos, deve permitir a identificação de conglomerados e surtos. Outras fontes para a identificação dessas situações incluem a mídia, os profissionais de saúde, os produtores da vacina, entre outras.

As Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde devem estar preparadas para identificar, notificar e investigar essas situações, que podem indicar problemas de saúde pública, requerendo intervenções imediatas de controle, de prevenção e de comunicação de crise.

6.7 Comitês de farmacovigilância

O Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e Outros Imunobiológicos (Cifavi) terá uma reunião ordinária mensal com o objetivo de realizar a avaliação de causalidade dos Esavi graves previamente selecionados pela Coordenação-Geral de Farmacovigilância (CGFAM) e discutir aspectos da farmacovigilância nacional[29].

O Cifavi poderá agendar reuniões extraordinárias para discutir a segurança de novas vacinas, como a vacina dengue (atenuada). Os Esavi graves, os EAIE e os Esavi inusitados serão monitorados pela CGFAM e pela Anvisa, selecionados e apresentados nas reuniões extraordinárias (agendadas sob demanda) do Cifavi. Além disso, o Cifavi poderá sugerir recomendações com base em alertas de segurança identificados pela vigilância local ou pelas evidências internacionais, colaborando com a elaboração de documentos como notas técnicas de EAIE novo[29].

Os Comitês Estaduais de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos (Cefavi) serão de suma importância na vigilância dos Esavi, em especial aos relacionados a novas vacinas. Os Cefavi deverão realizar a avaliação de causalidade dos Esavi graves, EAIE, eventos novos ou inusitados relacionados à vacina dengue (atenuada), sendo responsáveis em especial pela comunicação e pelo feedback da população em seus respectivos estados.

Portaria GM/MS n.º 1.143, de 4 de junho de 2021 – institui o Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos – Cifavi: **https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/esavi/portarias/portaria-gm-ms-no-1-143-de-4-de-junho-de-2021/view**.

Nota Técnica n.º 319/2022-CGPNI/DEIDT/SVS/MS – orientações técnicas para constituição e funcionamento dos Comitês Estaduais de Farmacovigilância em vacinas no Brasil: **https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/esavi/notas-tecnicas/nota-tecnica-no-319-2022-cgpni-deidt-svs-ms/view**.

6.8 Educação Permanente em Saúde – EPS

A Educação Permanente em Saúde (EPS) é considerada aprendizagem no trabalho, em que o aprender e o ensinar se incorporam ao cotidiano das organizações e ao trabalho. Para atender às necessidades locais de farmacovigilância de vacinas, é fundamental a ampliação do quantitativo de profissionais de saúde capacitados para detectar, notificar, investigar, avaliar, compreender, prevenir e comunicar a ocorrência de Esavi/EAIE[30].

Nesse sentido, diversas ações de EPS deverão ser implementadas pelas três esferas de gestão do SUS – federal, estadual e municipal –, visando promover a vacinação segura. Essas ações devem incluir a sistematização de conhecimentos relativos à segurança da vacinação contra a dengue, envolvendo práticas de ensino (capacitações, seminários etc.) e a produção de diretrizes didáticas (informes, notas técnicas, guias, manuais etc.)[31].

As diretrizes elaboradas pela esfera federal sobre a segurança da vacinação são encontradas no site do Ministério da Saúde e estão disponíveis em: https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/esavi.

6.9 Comunicação efetiva

A confiança é um dos alicerces do PNI. Quando a população confia nas vacinas, nas autoridades de saúde e no sistema de saúde, é mais provável que as pessoas sigam as recomendações para vacinação e prevenção de doenças, agravos e eventos de interesse em saúde pública[32].

A ocorrência de Esavi grave pode levar à perda da confiança nas vacinas e, por conseguinte, gerar desconfiança em relação às autoridades de saúde e às instituições responsáveis pela vacinação no País, incluindo os Poderes Legislativo, Judiciário e Executivo, que participam desse processo conforme suas competências institucionais[33].

Embora o governo atual tenha adotado diversas medidas importantes para fortalecer a confiança da população nas vacinas, é fundamental a adoção dos princípios de comunicação de risco relacionados à segurança da vacinação (Quadro 2). Segundo a Opas/OMS, a partir da aplicação desses princípios, as informações sobre a segurança das vacinas podem ser ofertadas de forma mais efetiva ao público, dando às pessoas a oportunidade de tomar decisões esclarecidas e conscientes sobre a vacinação[34].

QUADRO 2 – Comunicação de crise efetiva sobre a segurança da vacinação

A comunicação deve:	A comunicação não pode compensar:
■ Informar o que se sabe (sobre a vacina, os Esavi etc.), identificar as lacunas ainda existentes e como elas poderão ser elucidadas. ■ Fornecer fatos e dados precisos sobre a segurança e a efetividade das vacinas. ■ Responder às preocupações, às dúvidas e aos rumores a respeito da vacinação em tempo oportuno. ■ Conquistar a confiança do público e fortalecer o PNI.	■ Os dados ou evidências ausentes, incipientes ou de baixa qualidade. ■ Os atributos do sistema de vigilância que apresentam limitações. ■ A falta de integração entre as instituições e os atores envolvidos no processo de vigilância. ■ A falta de liderança e de articulação. ■ A falta de acesso às vacinas e sua disponibilidade. ■ A politização das vacinas e a falta de confiança no governo.

Fonte: adaptado da Opas/OMS (2023).

A pandemia de covid-19 proporcionou diversas lições para o enfrentamento da desinformação, sobretudo em relação à segurança da vacinação. Duas estratégias destacaram-se nesse processo:

- *Prebunking*: refutação preventiva por meio da promoção de evidências técnicas e científicas de qualidade, incluindo orientações para a identificação, a verificação e a notificação de desinformações.
- *Debunking*: desmascaramento de desinformações com o uso de evidências técnicas e científicas de qualidade.

Diante disso, o Ministério da Saúde lançou o projeto Saúde com Ciência[v] em 2023. Trata-se de uma iniciativa interministerial voltada para a promoção e o fortalecimento das políticas públicas de saúde e a valorização da ciência. A iniciativa é coordenada pelo Ministério da Saúde e pela Secretaria de Comunicação Social da Presidência, contando também com a Advocacia-Geral da União; o Ministério da Justiça e Segurança Pública; o Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação; e a Controladoria-Geral da União. A estratégia prevê ações que visam identificar e compreender o fenômeno da desinformação, promover informações íntegras e responder, de maneira preventiva, aos efeitos negativos das redes de desinformação.

A CGFAM/DPNI contribui para o Saúde com Ciência na avaliação, na elaboração e na revisão das evidências para a refutação preventiva e o desmascaramento de desinformações relacionadas à segurança da vacinação.

[v] Saúde com Ciência: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-com-ciencia.

7 | REGISTRO E INFORMAÇÃO DA VACINAÇÃO CONTRA A DENGUE

O registro das doses aplicadas na vacinação contra a dengue ocorrerá nos sistemas e-SUS APS, SI-PNI e nos sistemas próprios ou proprietários que estejam integrados à Rede Nacional de Dados em Saúde (RNDS).

O registro será nominal e dar-se-á com a apresentação do Cartão Nacional de Saúde (CNS) ou o Cadastro de Pessoa Física (CPF) do cidadão que procurar as salas de vacina para receber a vacinação. Esses dados serão enviados à RNDS e disponibilizados nos relatórios para uso de profissionais e gestores das três esferas de governo e na carteira nacional de vacinação digital do cidadão, no aplicativo/página Meu SUS Digital (anteriormente Conecte SUS).

É muito importante atentar para o fato de que o documento de identificação utilizado, seja ele o CPF ou o CNS, precisa estar cadastrado no Cadastro Nacional de Usuários do Sistema Único de Saúde (CadSUS). Se o CPF e/ou o CNS forem válidos, mas não estiverem no CadSUS vinculados a determinado paciente, a dose será rejeitada pela RNDS com o erro ERR-EHR983 (paciente não encontrado). Por isso, é importante que o cadastro do paciente no sistema utilizado esteja validado no CadSUS.

Ressalta-se a importância de se avaliar sistematicamente o registro vacinal nos diferentes sistemas que alimentam a RNDS com dados de vacinação, obedecendo às regras presentes no Simplifier.Net[vi], conforme o Quadro 3.

QUADRO 3 – Especificações da vacina dengue (atenuada) conforme registro na Anvisa, 2024

Modelos de dados do Simplifier.Net (RNDS)			
Código da vacina	Tipos de vacina	Código das doses	Tipos de dose
104	Vacina dengue (atenuada)	1	D1
		2	D2

Fonte: DPNI/SVSA/MS (https://simplifier.net/RedeNacionaldeDadosemSaude/brimunobiologico/~overview).

7.1 Registro das doses no SI-PNI

Para os estabelecimentos que não pertencem à Atenção Básica (AB), o usuário com o perfil "Operador estabelecimento de saúde" deverá realizar a pesquisa do cidadão dentro do "Painel geral", visualizar a "Ficha do vacinado", clicar no botão "Registrar", para abrir a tela de "Registro da vacina", e concluir a ação com a estratégia "Rotina".

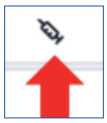
[vi] https://simplifier.net/redenacionaldedadosemsaude/~resources?category=CodeSy stem.

Todas as doses registradas na rotina deverão ser enviadas diretamente à RNDS.

7.2 Registro das doses no e-SUS APS

Para os estabelecimentos pertencentes à Atenção Primária à Saúde (APS), o operador deverá realizar os seguintes passos:

1. Realizar o login no sistema.
2. Ir para o módulo "Lista de atendimentos".
3. Na "Lista de atendimentos", em "Tipo de serviço", selecionar a opção "Vacina" e clicar no botão "Adicionar".
4. Para atender o cidadão, clicar no botão representado pelo ícone que remete a uma seringa.



5. Na tela do "Calendário de vacinação", selecionar "Imunobiológico/dose" e clicar.
6. Para registrar o imunobiológico, preencher os dados obrigatórios e clicar em "Salvar".
7. Após o registro de vacinação, aparecerá uma tela para o registro da aplicação da dose.

O registro de vacinação do imunobiológico vacina contra dengue no e-SUS APS, módulo Coleta de Dados Simplificada (CDS), deverá ser feito conforme a seguir:

1. Ao fazer login no sistema e-SUS APS, dirigir-se ao módulo CDS, menu "Vacinação".
2. Para registrar o imunobiológico, preencher pelo menos os dados obrigatórios e clicar em "Confirmar".

Todas as doses registradas na rotina deverão ser enviadas diretamente à RNDS.

7.3 Estabelecimentos de saúde com sistemas próprios

As salas de vacina que utilizam sistemas próprios podem realizar os registros de suas vacinações. O registro deverá seguir o modelo de informação de integração com a Rede Nacional de Dados em Saúde (RNDS), por meio do Portal de Serviços do DataSUS[vii],

[vii] https://servicos-datasus.saude.gov.br/.

para realização da interoperabilidade com modelo RIA rotina dos registros nominais . Deve-se seguir o modelo de registro do Quadro 3. **(Pergunta da revisora para a área: este trecho está confuso. O que é o modelo RIA?)**

Recomenda-se que os sistemas de registros de vacinas próprios ou proprietários estejam integrados ao CadSUS na consulta PDQ para verificação das informações do Cartão Nacional de Saúde dos cidadãos.

Todas as doses registradas na rotina deverão ser enviadas diretamente à RNDS.

7.4 Exportação dos dados da vacinação contra a dengue

É importante o acompanhamento diário dos dados vacinais com o objetivo de monitorar oportunamente o avanço desta ação, bem como a correção de possíveis erros de registro. Para isso, será disponibilizada a exportação dos dados e a visualização em *dashboards* por meio da página do Departamento de Avaliação e Disseminação de Informações Estratégicas em Saúde na plataforma LocalizaSUS e na guia do Calendário Nacional[viii].

Tendo em vista que as informações sobre residência do usuário estão relacionadas ao Cadastro Nacional de Usuários do Sistema Único de Saúde (Cadweb – CadSUS), torna-se fundamental a intensificação do trabalho para a atualização dos cadastros individuais no âmbito local. Os dados vacinais serão apresentados por local de residência do usuário e por local de ocorrência de aplicação da vacina.

[viii] https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_VACINACAO_CALENDARIO_NACIONAL_MENU_PRINCIPAL/SEIDIGI_DEMAS_VACINACAO_CALENDARIO_NACIONAL_MENU_PRINCIPAL.html.

8 | CADASTRO NACIONAL DOS ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE – CNES

Os estabelecimentos de saúde, públicos e privados, que realizam serviço de imunização devem estar cadastrados e com atualizações regulares no cadastro do sistema Cnes. A Portaria n.º 2.022, de 7 de agosto de 2017[35], regulamenta a metodologia de cadastramento e de atualização cadastral no quesito "Tipo de estabelecimentos de saúde". A Portaria n.º 1.883, de 4 de novembro de 2018[36], define o cadastramento dos estabelecimentos de saúde enquadrados como "Central de abastecimento" e dos estabelecimentos que realizam "Serviço de imunização" no Cnes e inclui no "Módulo básico" do Cnes o campo "Abrangência de atuação" com o intuito de enquadrar o estabelecimento de saúde em sua respectiva instância de atuação. Observa-se ainda o disposto na RDC n.º 197[37], supracitada, que dispõe sobre os requisitos mínimos para o funcionamento dos serviços de vacinação humana. Ressalta-se que todo trabalhador de saúde também deve estar cadastrado no Cnes em relação ao seu estabelecimento de saúde de atuação. Em especial, deve ser observada a completude do registro referente aos profissionais de saúde que realizam a imunização.

9 | NOTIFICAÇÕES

Reforçam-se as orientações contidas no Quadro 4.

QUADRO 4 – Orientação quanto a ações a serem tomadas em determinadas ocorrências

Ocorrência	Ação
Excursão de temperatura	Preencher o formulário RedCap: https://redcap.saude.gov.br/surveys/?s=4RJ3D7R7E7
Queixa técnica	Preencher o formulário Notivisa: https://notivisa.anvisa.gov.br/frmLogin.asp
Esavi – graves*, não graves**, inesperados*** e erros de imunização	Registro da notificação e investigação no e-SUS Notifica (módulo Esavi): https://notifica.saude.gov.br/

Fonte: DPNI/SVSA.

*Os Esavi graves, independentemente da existência de uma relação causal, devem ser notificados imediatamente (em até 24 horas), e a investigação epidemiológica deve ser iniciada em até 48 horas da notificação. A notificação pode ser realizada por qualquer profissional de saúde, sem levar em consideração o tipo de serviço de saúde (público, privado, filantrópico, civil ou militar) em que atua.

**Por se tratar de uma vacina nova no País, é importante a notificação dos Esavi não graves para melhor compreender a segurança da vacinação em massa contra a dengue.

***Se houver algum problema que não condiz com as informações da bula do imunobiológico, é importante notificar o caso imediatamente.

REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde. **Relatório de Recomendação**: Vacina TAK-003 tetravalente para a prevenção de infecção pelo vírus da dengue. Brasília, DF: MS, [202-]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br. Acesso em: 23 jan. 2024.

2. BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO. **Monitoramento das arboviroses urbanas**: semanas epidemiológicas 1 a 35 de 2023. Brasília, DF: MS, v. 54, n. 13, 22 nov. 2023. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2023/boletim-epidemiologico-volume-54-no-13. Acesso em: 24 jan. 2024.

3. OSANAI, C. H. *et al*. Surto de dengue em Boa Vista, Roraima (nota prévia). **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 25, n. 1, p. 53-53, 1983.

4. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Disease Outbreak News**: Dengue – Global situation. Geneva: WHO, 21 dez. 2023. Disponível em: https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON498. Acesso em: 23 jan. 2024.

5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Série Histórica de casos prováveis de dengue (2000-2023), atualizado em 02/01/2024 até a semana epidemiológica 52/2023**. Brasília, DF: MS, 2024. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/dengue/situacao-epidemiologica/serie-historica-casos-provaveis-de-dengue-2000-2023/view. Acesso em: 23 jan. 2024.

6. BRASIL. Ministério da Saúde. **Levantamento entomológico de municípios infestados por Aedes aegypti**. Brasília, DF: MS, 2023. Dados não publicados.

7. DALVI, A. P. R. *et al*. Sociodemographic and environmental factors associated with dengue, Zika, and chikungunya among adolescents from two Brazilian capitals. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 17, n. 3, e0011197, 2023. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0011197. Acesso em: 25 jan. 2024.

8. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Óbitos confirmados por Dengue (2000-2023), atualizado em 02/01/2024 até a semana epidemiológica 52/2023**. Brasília, DF: MS, 2024. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/dengue/situacao-epidemiologica/serie-historica-casos-de-obitos-dengue-2000-2023/view. Acesso em: 23 jan. 2024.

9. CRUZ, C. D. *et al*. Molecular epidemiology of American/Asian genotype DENV-2 in Peru. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 18, p. 220-228, ago. 2013. DOI: 10.1016/j.meegid.2013.04.029. Epub 2013 May 3. PMID: 23648427. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23648427/. Acesso em: 25 jan. 2024.

10. INFORME SEMANAL. **Arboviroses Urbanas – SE 2, 19 de janeiro de 2024**. Brasília, DF: MS, n. 5, 2024. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/arboviroses/informe-semanal/informe-semanal-n-05-arboviroses-urbanas-se-2/view. Acesso em: 23 jan. 2024.

11. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD / ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. **Aspectos destacados de la XI Reunión ad hoc del Grupo Técnico Asesor (GTA) sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación de la OPS – OPS/OMS**. Washington, DC: OPS, 2024. Disponível em: https://www.paho.org/es/noticias/11-1-2024-aspectos-destacados-xi-reunion-ad-hoc-grupo-tecnico-asesor-gta-sobre. Acesso em: 25 jan. 2024.

12. STRATEGIC ADVISORY GROUP OF EXPERTS. **Highlights from the Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization 25-29 September 2023**. Geneva: Sage, 2023. Disponível em: https://www.paho.org/es/noticias/11-1-2024-aspectos-destacados-xi-reunion-ad-hoc-grupo-tecnico-asesor-gta-sobre. Acesso em: 25 jan. 2024.

13. GUY, B. *et al*. When Can One Vaccinate with a Live Vaccine after Wild-Type Dengue Infection? **Vaccines (Basel)**, v. 8, n. 2, p. 174, 2020. DOI: 10.3390/vaccines8020174. PMID: 32283639; PMCID: PMC7349415. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7349415/. Acesso em: 28 jan. 2024.

14. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Secretaria de Saúde Indígena. **Manual de microplanejamento para as atividades de vacinação de alta qualidade**. Brasília, DF: MS, 2023. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/avaq/publicacoes/manual-de-microplanejamento-para-as-atividades-de-vacinacao-de-alta-qualidade/view. Acesso em: 25 jan. 2024.

15. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Bulário Anvisa. **Vacina dengue (atenuada)**. [Bula]. Takeda Pharma LTDA. Ministério da Saúde, registro 1.0639.0307. Aprovada pela Anvisa em: 2 mar. 2023. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=106390307. Acesso em: 24 jan. 2024.

16. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde em Meio Ambiente. **Nota Técnica n.º 7/2024-CGFAM/DPNI/SVSA/MS**. Dispõe de orientações para identificação, investigação e manejo da anafilaxia e outras reações de hipersensibilidade supostamente atribuíveis a vacinação ou imunização pela vacina dengue tetravalente (atenuada). Brasília, DF: MS, 2024.

Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2024/nota-tecnica-no-7-2024-cgfam-dpni-svsa-ms/view#:~:text=Dispõe sobre orientações para identificação,vacina dengue tetravalente (atenuada). Acesso em: 5 jun. 2024.

17. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Meio Ambiente. Secretaria de Saúde Indígena. **Nota Técnica n.º 6/2024-COVISI/CGGAS/DAPSI/SESAI/MS**. Orientações para a vacinação com a vacina dengue tetravalente (atenuada) no contexto de áreas indígenas. Brasília, DF: MS, 2024.

18. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Meio Ambiente. Departamento do Programa Nacional de Imunizações. Coordenação-Geral de Incorporação Científica e Imunizações. **Nota Técnica Conjunta n.º 11/2024-CGICI/DPNI/SVSA/MS**. Brasília, DF: MS, 2024. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2024/nota-tecnica-conjunta-no-11-2024-cgici-dpni-svsa-ms/view. Acesso em: 10 jun. 2024.

19. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução de Diretoria Colegiada – RDC n.º 222, de 28 de março de 2018. Regulamenta as boas práticas de gerenciamento dos resíduos de serviços de saúde e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, n. 61, p. 76, 28 mar. 2018. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2018/rdc0222_28_03_2018.pdf. Acesso em: 25 jan. 2024.

20. CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE. Resolução CONAMA n.º 358, de 29 de abril de 2005 e atualizações. Dispõe sobre o tratamento e a disposição final dos Resíduos dos Serviços de Saúde (RSS) e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, p. 63, 4 maio 2005. Disponível em: https://www.ibama.gov.br/sophia/cnia/legislacao/MMA/RE0358-290405.PDF. Acesso em: 25 jan. 2024.

21. TRICOU, V. *et al*. Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4·5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet Global Health**, v. 12, p. e257-e270, 2024. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(23)00522-3/fulltext. Acesso em: 7 jun. 2024.

22. PATEL, S. S. *et al*. Clinical Safety Experience of TAK-003 for Dengue Fever: a New Tetravalent Live Attenuated Vaccine Candidate. **Clinical Infectious Diseases**, v. 76, n. 3, p. e1350–e1359, 1 fev. 2023. Disponível em: https://academic.oup.com/cid/article/76/3/e1350/6593313. Acesso em: 7 jun. 2024.

23. 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. Brasília, DF: MS, 2020. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_vacinacao_4ed.pdf. Acesso em: 7 jun. 2024.

24. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento do Programa Nacional de Imunizações. Coordenação-Geral de Farmacovigilância. **Nota Técnica n.º 8/2024-CGFAM/DPNI/SVSA/MS**. Brasília, DF: MS, 2024. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2024/nota-tecnica-no-8-2024-cgfam-dpni-svsa-ms/view#:~:text=Trata-se de orientações para,vacina dengue tetravalente (atenuada). Acesso em: 6 jun. 2024.

25. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento do Programa Nacional de Imunizações. Coordenação-Geral de Farmacovigilância. **Nota Técnica n.º 13/2024-CGFAM/DPNI/SVSA/MS**. Brasília, DF: MS, 2024. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2024/nota-tecnica-no-13-2024-cgfam-dpni-svsa-ms.pdf/view#:~:text=Orientações técnicas referentes ao registro,vacinas dengue utilizadas no Brasil. Acesso em: 6 jun. 2024.

26. 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. Brasília, DF: MS, 2020. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_vacinacao_4ed.pdf. Acesso em: 10 jun. 2024.

27. COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES. **CIOMS Cumulative Glossary, with a focus on pharmacovigilance (Version 2.1)**. Geneva: CIOMS, 2023. Disponível em: https://cioms.ch/publications/product/cioms-cumulative-pharmacovigilance-glossary/. Acesso em: 5 jun. 2024.

28. COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES. **Definition and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance**: Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance. Geneva: CIOMS, 2012. Disponível em: https://cioms.ch/publications/product/definitions-and-applications-of-terms-for-vaccine-pharmacovigilance/. Acesso em: 5 jun. 2024.

29. BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS n.º 1.143, de 4 de junho de 2021**. Institui o Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos – CIFAVI. Brasília, DF: MS, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/esavi/portarias/portaria-gm-ms-no-1-143-de-4-de-junho-de-2021/view. Acesso em: 5 jun. 2024.

30. BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS n.º 198, de 19 de julho de 2004**. Brasília, DF: MS, 2004. Disponível em: https://www.gov.br/fazenda/pt-br/acesso-a-informacao/institucional/legislacao/portarias-ministeriais/2004/arquivos/portaria-no-198-de-19-de-julho-de-2004.pdf/view. Acesso em: 8 jun. 2024.

31. BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS n.º 1.996, de 19 de julho de 2007**. Dispõe sobre as diretrizes para a implementação da Política Nacional de

Educação Permanente em Saúde. Brasília, DF: MS, 2007. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2007/prt1996_20_08_2007.html. Acesso em: 8 jun. 2024.

32. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Comunicação sobre riscos relacionados à vacinação**. Washington, DC: OPAS, 2023. Disponível em: https://iris.paho.org/handle/10665.2/57690. Acesso em: 7 jun. 2024.

33. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Comunicação de crise relacionada à segurança das vacinas e da vacinação**: orientações técnicas. Washington, DC.: OPAS, 2021. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponível em: https://iris.paho.org/handle/10665.2/53257. Acesso em: 7 jun. 2024.

34. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE / ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Principais Mensagens e Respostas sobre a Segurança das Vacinas**: guia para profissionais da saúde. Washington, DC: OPAS, 2021. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/54505/OPASFPLIMCOVID-19210027_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 23 jan. 2024.

35. BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Portaria n.º 2.022, de 7 de agosto de 2017**. Altera o Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES), no que se refere à metodologia de cadastramento e atualização cadastral, no quesito Tipo de Estabelecimentos de Saúde. Brasília, DF: MS, 2017. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prt2022_15_08_2017_rep.html. Acesso em: 10 jun. 2024.

36. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria n.º 1.883, de 4 de novembro de 2018**. Defini o cadastramento dos estabelecimentos de saúde enquadrados como Central de Abastecimento e de estabelecimentos que realizam Serviço de Imunização no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES) e inclui no Módulo Básico do CNES o campo Abrangência de Atuação, com intuito de enquadrar o estabelecimento de saúde em sua respectiva instância de atuação. Brasília, DF: MS, 2018. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2018/prt1883_24_12_2018.html. Acesso em: 10 jun. 2024.

37. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Resolução de Diretoria Colegiada – RDC n.º 197, de 26 de dezembro de 2017**. Dispõe sobre os requisitos mínimos para o funcionamento dos serviços de vacinação humana. Brasília, DF, Anvisa, 2017. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2017/rdc0197_26_12_2017.pdf. Acesso em: 10 jun. 2024.

Conte-nos o que pensa sobre esta publicação.
CLIQUE AQUI E RESPONDA A PESQUISA.

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
bvsms.saude.gov.br

Ouv SUS 136
Ouvidoria-Geral do SUS

SUS

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Governo Federal

MINISTÉRIO DA SAÚDE

GUIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE

6ª edição

VOLUME 2

Brasília DF 2023

DISTRIBUIÇÃO GRATUITA
VENDA PROIBIDA

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente
Departamento de Articulação Estratégica
de Vigilância em Saúde e Ambiente

GUIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE

6ª edição

VOLUME 2

Brasília DF 2023

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 – 2023 – versão eletrônica

Elaboração, distribuição e informações:
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente
Departamento de Articulação Estratégica
de Vigilância em Saúde e Ambiente
Coordenação-Geral de Desenvolvimento da
Epidemiologia em Serviços
SRTV, quadra 701, via W 5 Norte, Edifício PO 700,
7º andar
CEP: 70723-040 – Brasília/DF
Site: www.saude.gov.br
E-mail: cgdep@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
Alda Maria da Cruz – SVSA/MS
Dráurio Barreira – SVSA/MS
Eder Gatti – SVSA/MS
Guilherme Loureiro Werneck – SVSA/MS
Letícia de Oliveira Cardoso – 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
Lúcia Rolim Santana de Freitas – SVSA/MS
Maryane Oliveira Campos – SVSA/MS
Olavo de Moura Fontoura – SVSA/MS
Paola Barbosa Marchesini – SVSA/MS
Sarah Yasmin Lucena Gomes – 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 – Editorial Nucom/SVSA/MS
Sabrina Lopes – Editorial Nucom/SVSA/MS

Normalização:
Daniel Pereira Rosa – Editora MS/CGDI
Delano de Aquino Silva – Editora MS/CGDI
Luciana Cerqueira Brito – Editora MS/CGDI

Revisão textual:
Editora MS/CGDI

Os quadros, as figuras e as tabelas constantes na obra, quando não indicados por fontes externas, são de autoria dos próprios colaboradores.

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde e Ambiente.

Guia de vigilância em saúde : volume 2 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde e Ambiente. – 6. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2023.

3 v. : il.

Modo de acesso: World Wide Web: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_v2_6ed.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 2022/0559

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*

Doenças 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.

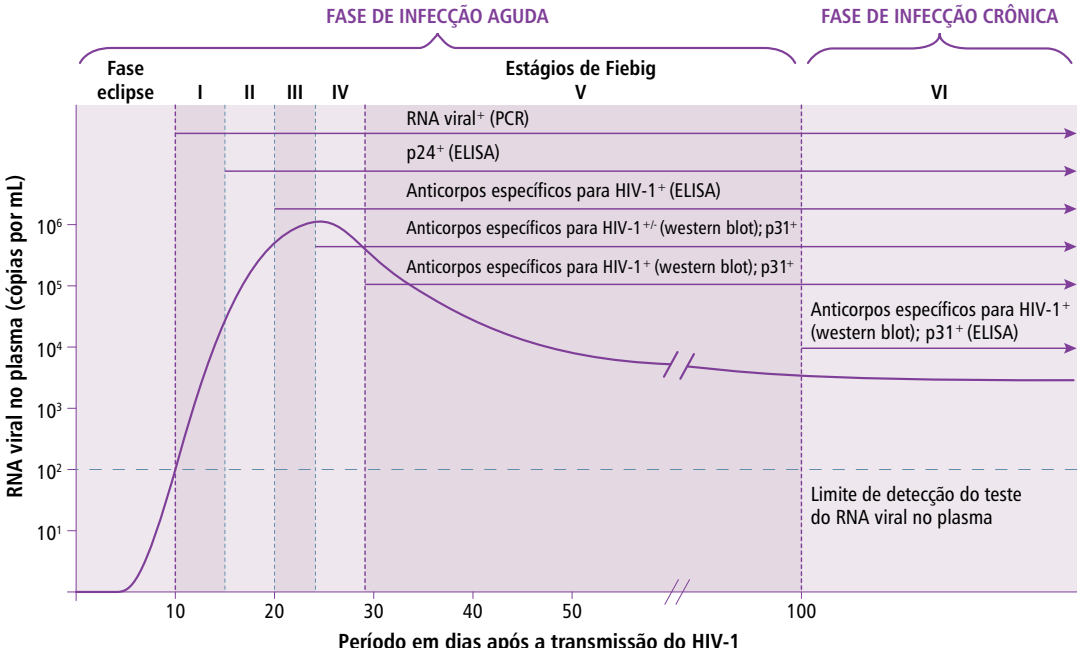
DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV EM CRIANÇAS COM IDADE SUPERIOR A 18 MESES, ADOLESCENTES E ADULTOS

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:** quando existirem dois resultados de cargas virais detectáveis, com resultado superior a 5.000 cópias/mL ou um exame de DNA pró-viral detectado ou sorologia 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, 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 (PVHIV), 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

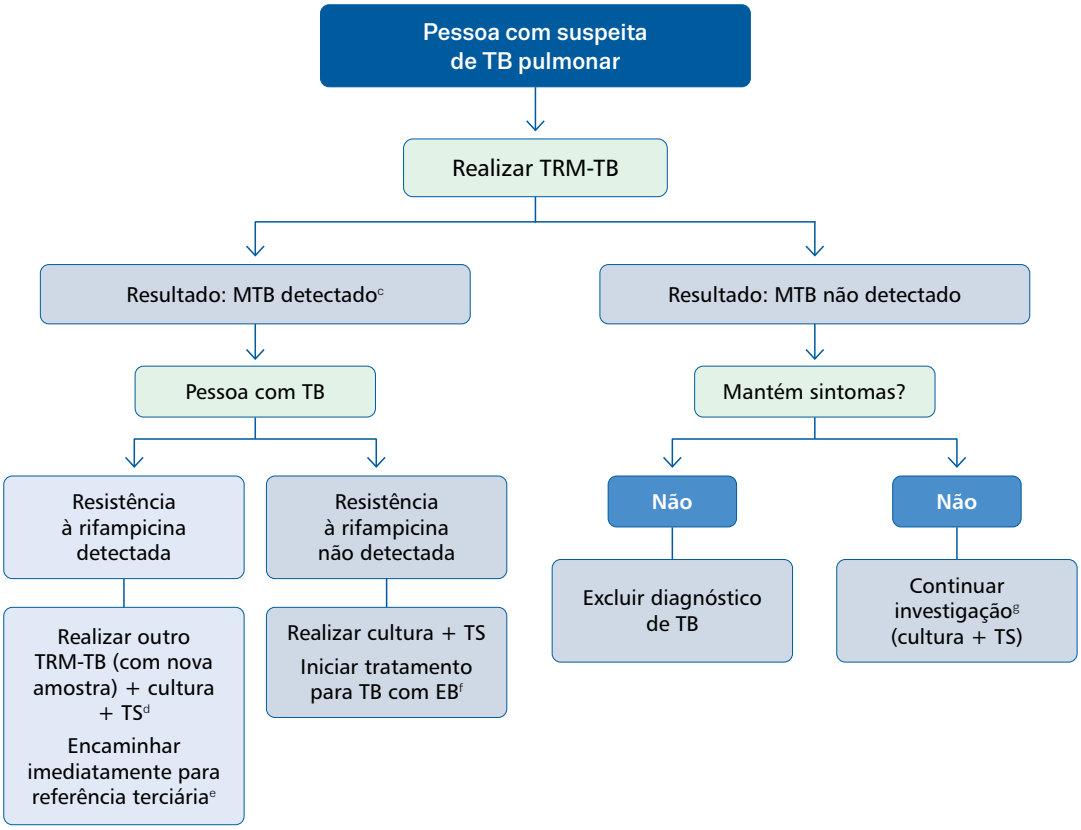
POPULAÇÃO	RESULTADO	INTERPRETAÇÃO
População geral, profissionais de saúde, população privada de liberdade, população em situação de rua, população indígena e contatos de tuberculose drogarresistente	MTB não detectado	Negativo
	MTB detectado (traços), resistência à rifampicina não avaliada	Inconclusivo
	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.

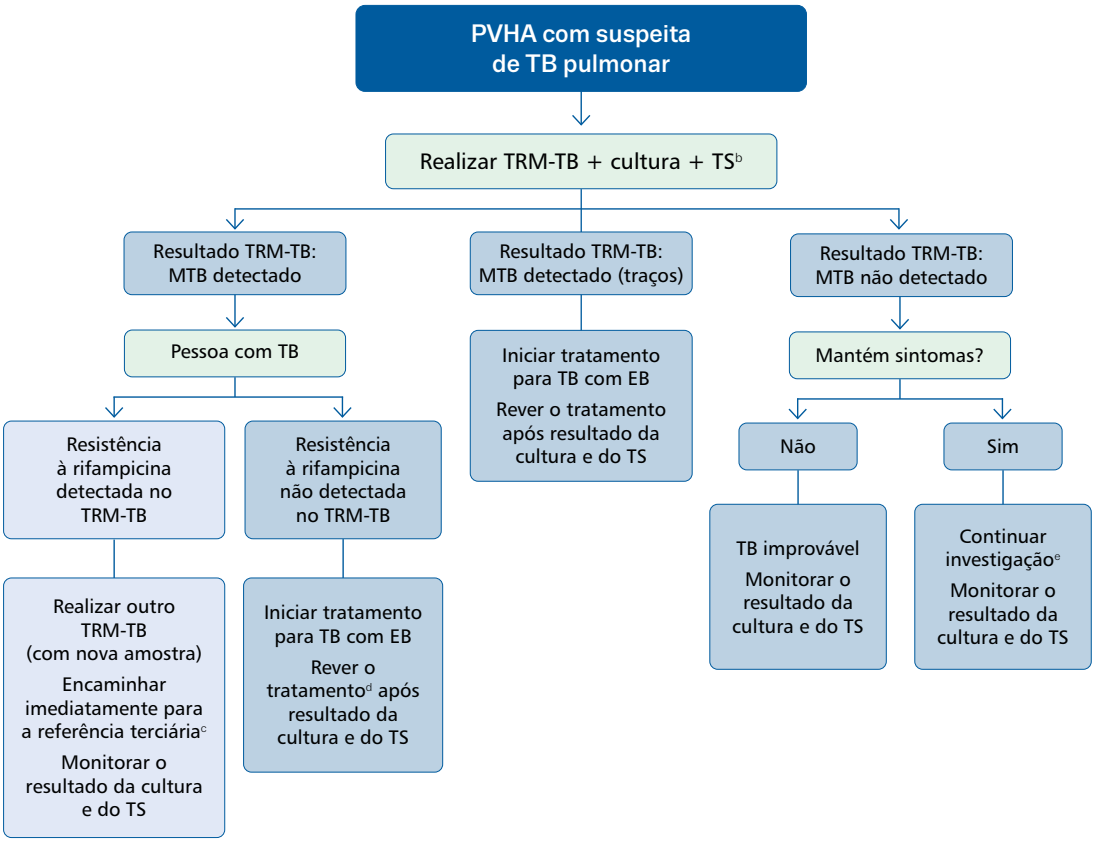
[e] Referência terciária: ambulatório especializado em tratamento de tuberculose drogarresistente. A pessoa deve chegar à referência terciária imediatamente. Nesse serviço, a avaliação médica e a conduta adequada deverão ser tomadas em até sete dias. O resultado da cultura com TS deverá ser encaminhado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

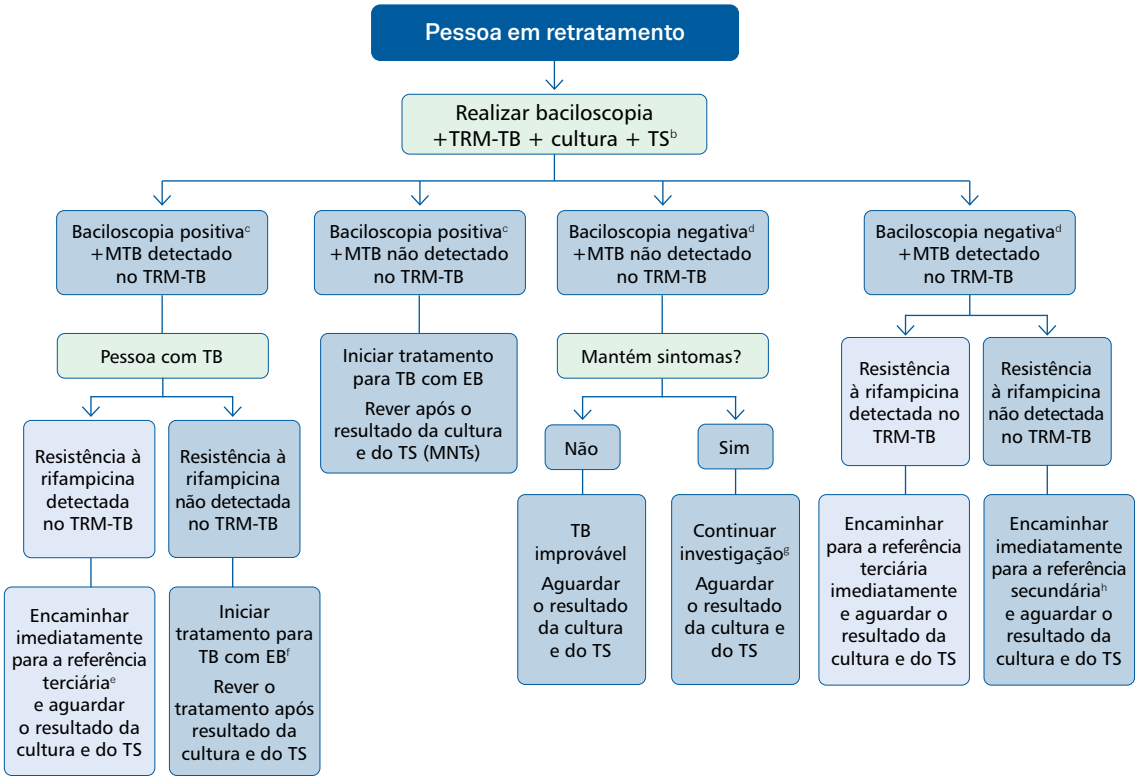
[c] Referência terciária: ambulatório especializado em tratamento de tuberculose drogarresistente. A pessoa deve chegar à referência terciária imediatamente. Nesse serviço, a avaliação médica e a conduta adequada deverão ser tomadas em até sete dias. O resultado da cultura com TS deverá ser encaminhado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

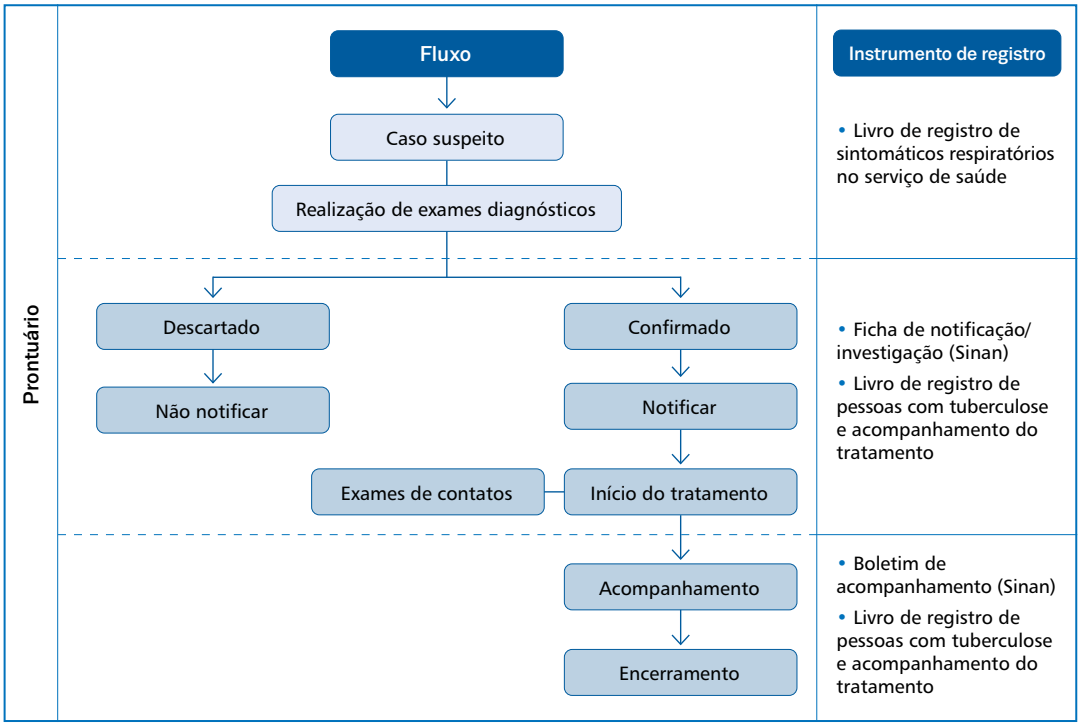
Uma vez confirmado o diagnóstico, a pessoa com TB deve ser acompanhada até o encerramento do tratamento. Para o acompanhamento, recomenda-se:

- 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

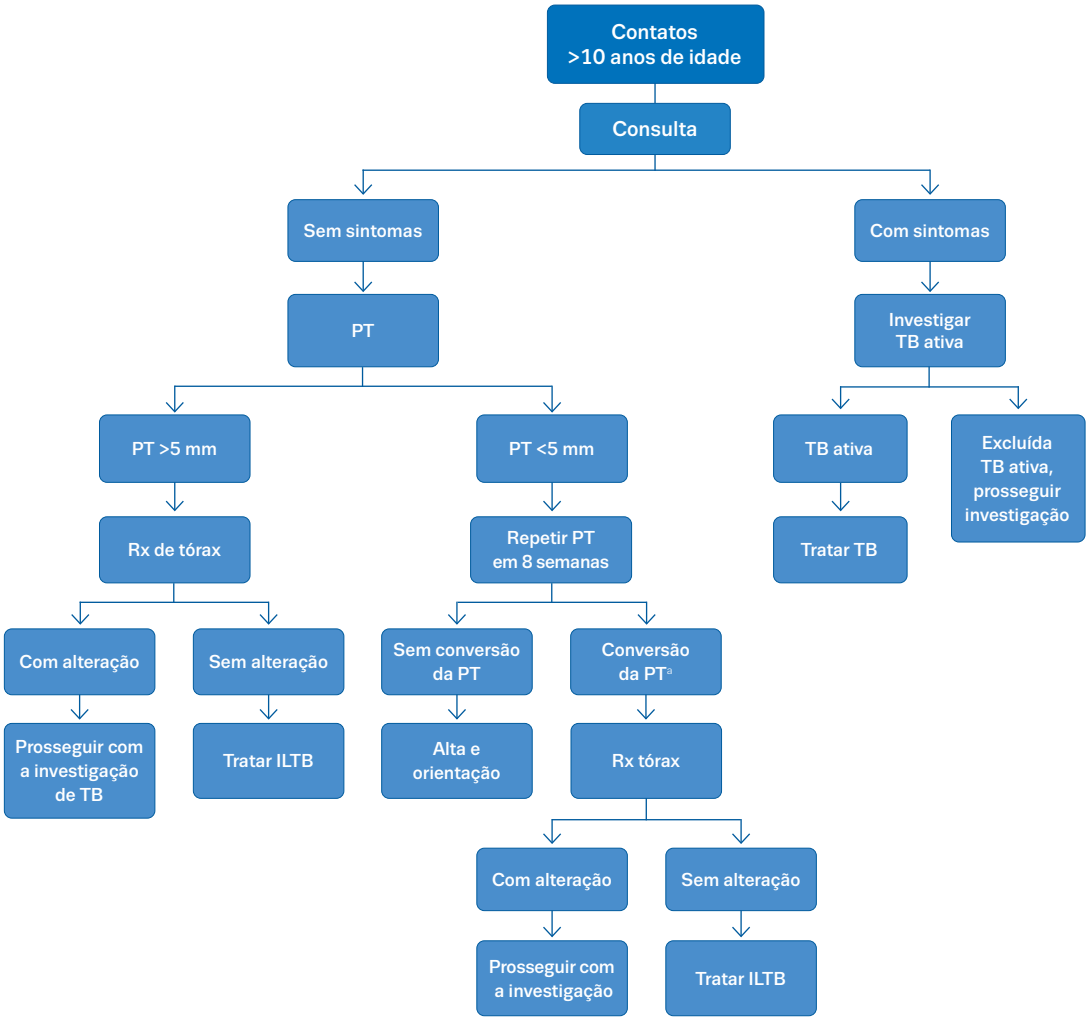
- Pessoas de todas as idades com sintomas sugestivos de TB.
- Crianças menores de 5 anos de idade.
- PVHA.
- Pessoas portadoras de condições consideradas de alto risco, com comprometimento imunológico conhecido ou suspeito.
- Contatos de casos-índice com TB DR (comprovada ou suspeita).

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

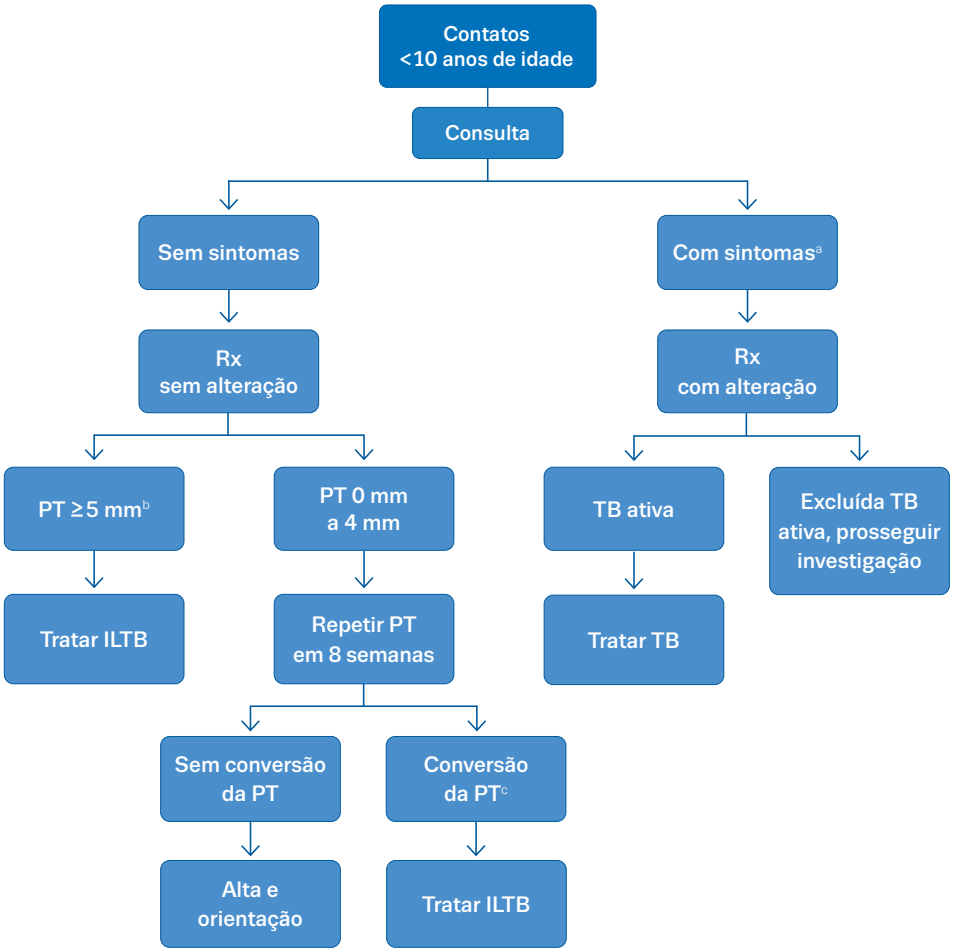


Fonte: Brasil, 2019b.

[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.

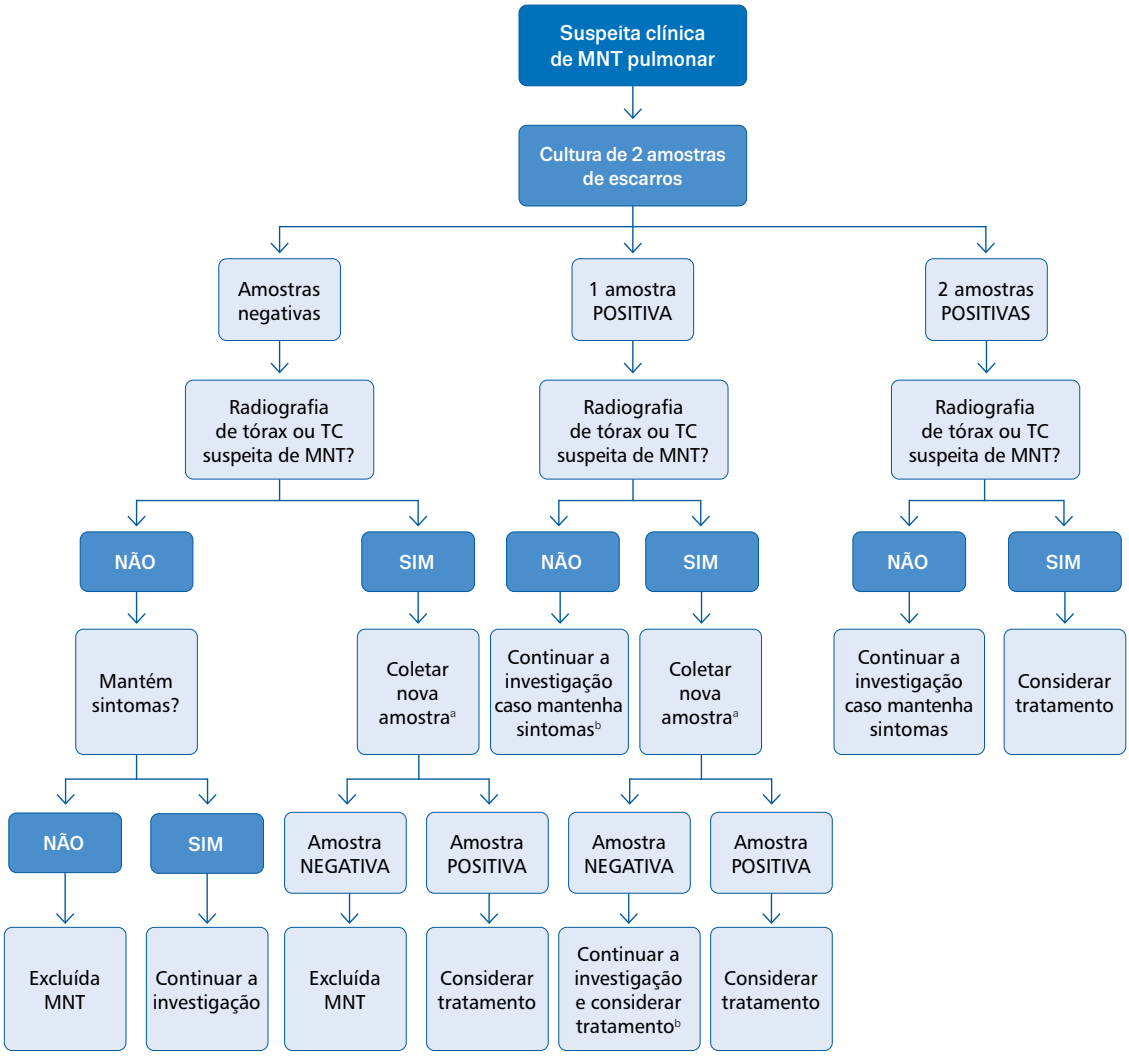
Em pessoas imunocompetentes que apresentam lesão por MNT semelhante à da TB acompanhada de critérios clínicos e laboratoriais, o tratamento não deve ser postergado.

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 *et 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 PVHIV, 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

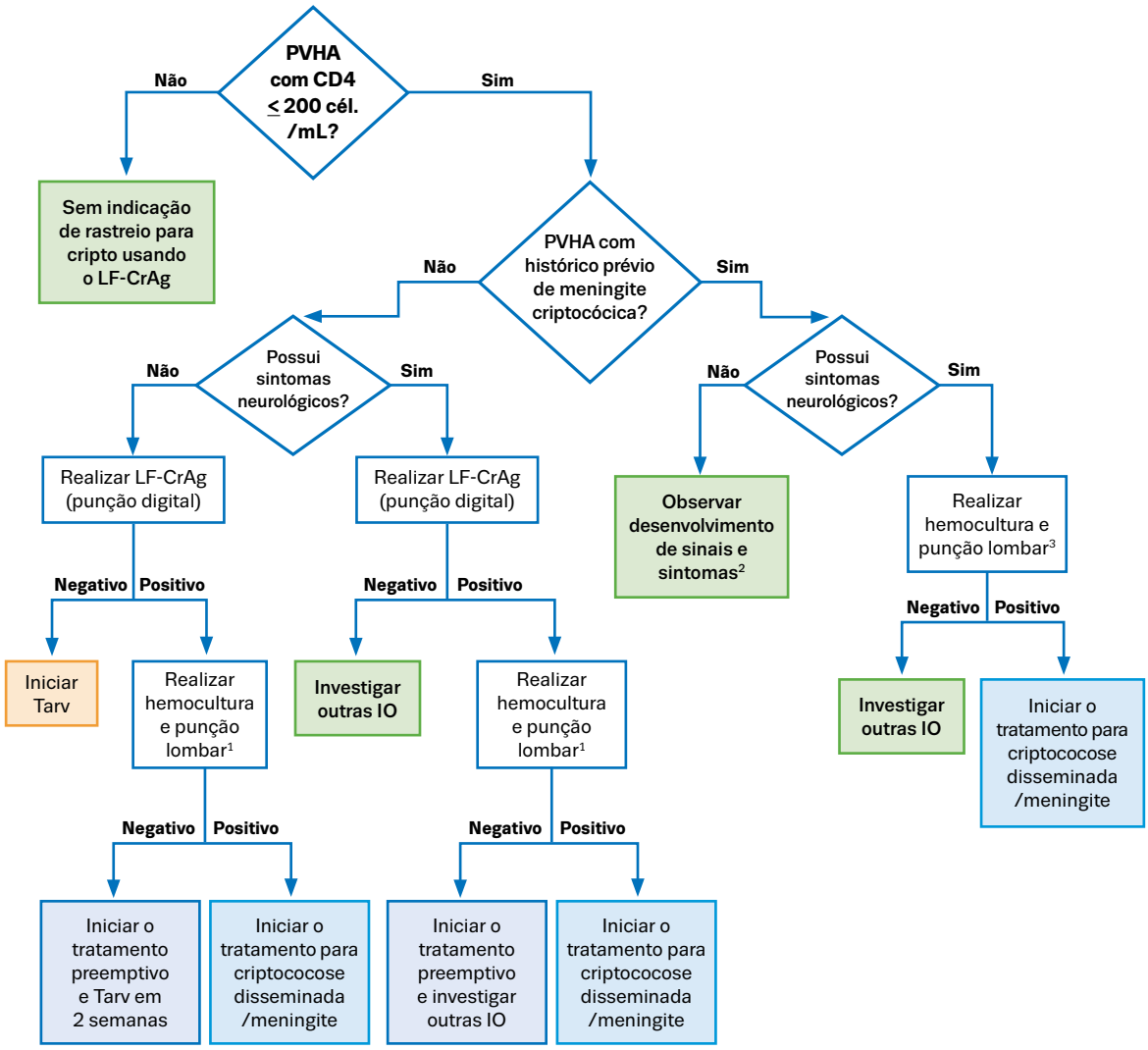
A estratégia de triagem e tratamento preemptivo da infecção criptocócica reduz o número de óbitos e é custo-efetiva (MFINANGA *et al.*, 2015; RAJASINGHAM *et al.*, 2019). Recomenda-se que PVHA, sem uso prévio de terapia ou experimentadas em Tarv, mas sem tratamento efetivo, com contagem de linfócitos 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.

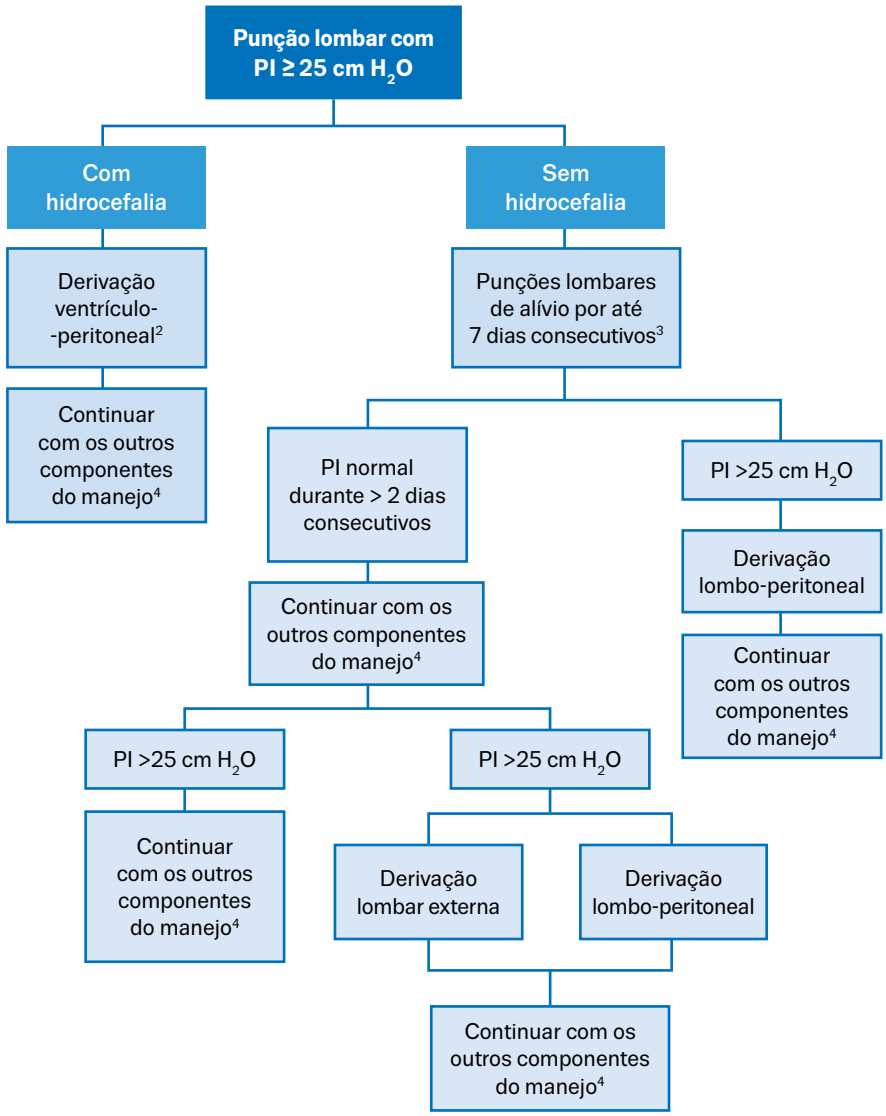
CONTROLE DA HIPERTENSÃO INTRACRANIANA

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).

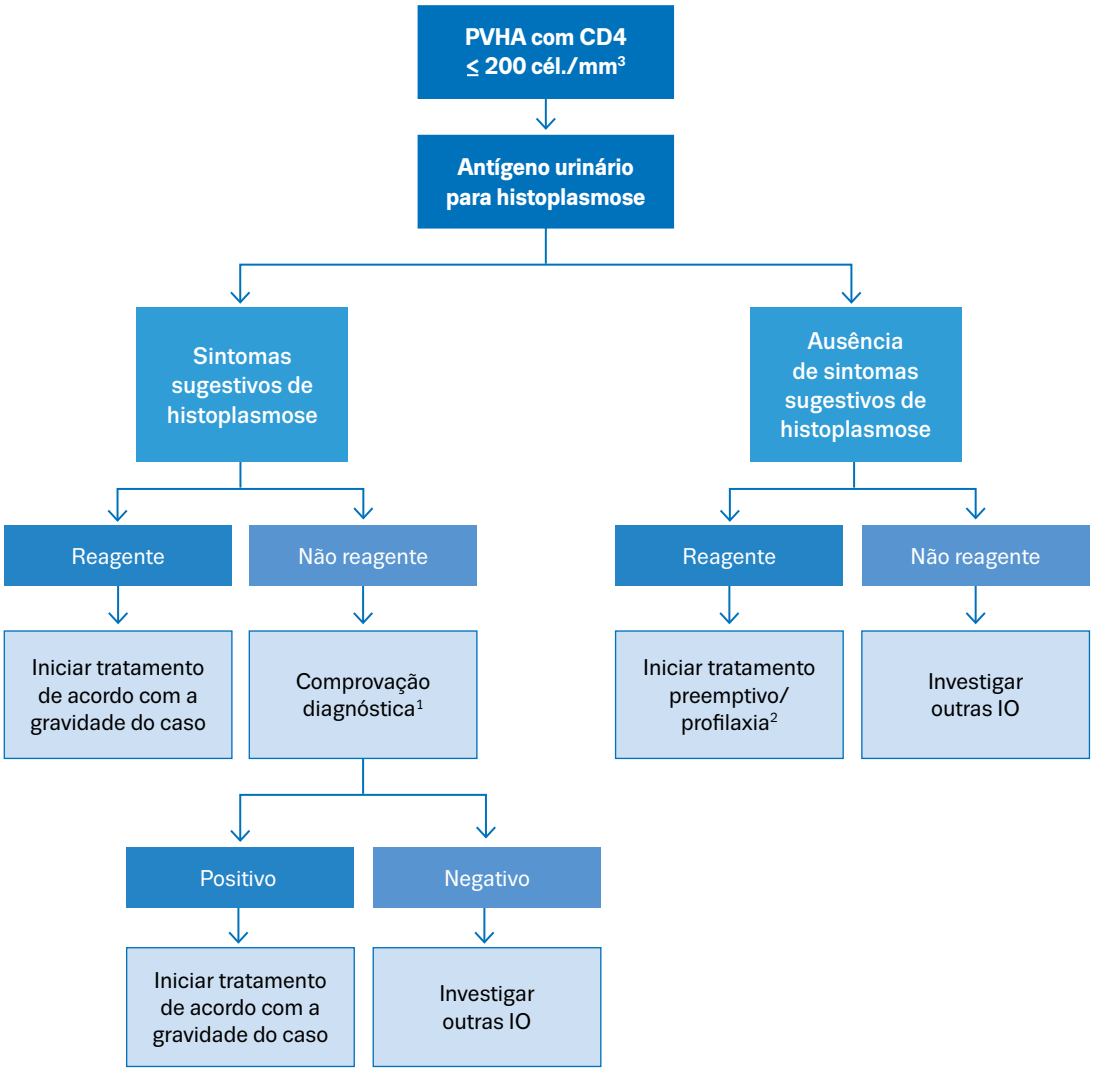
Incide geralmente em homens residentes em áreas endêmicas, a partir da quinta década de vida, e fumantes crônicos. Queixas de tosse produtiva, dispneia, febre, dor torácica, suores noturnos e perda de peso são frequentes e com pioras cíclicas. A semelhança da apresentação clínica e dos achados radiológicos 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; ALMEIDA *et al*., 2019b), com variação de sensibilidade entre 90% a 100%, respectivamente. A detecção de anticorpos em pessoas imunodeficientes, em especial as PVHIV, 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; ALMEIDA *et al*., 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 (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 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 (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 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 (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 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 (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 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 (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 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 (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 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 (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 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 (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 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; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 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.

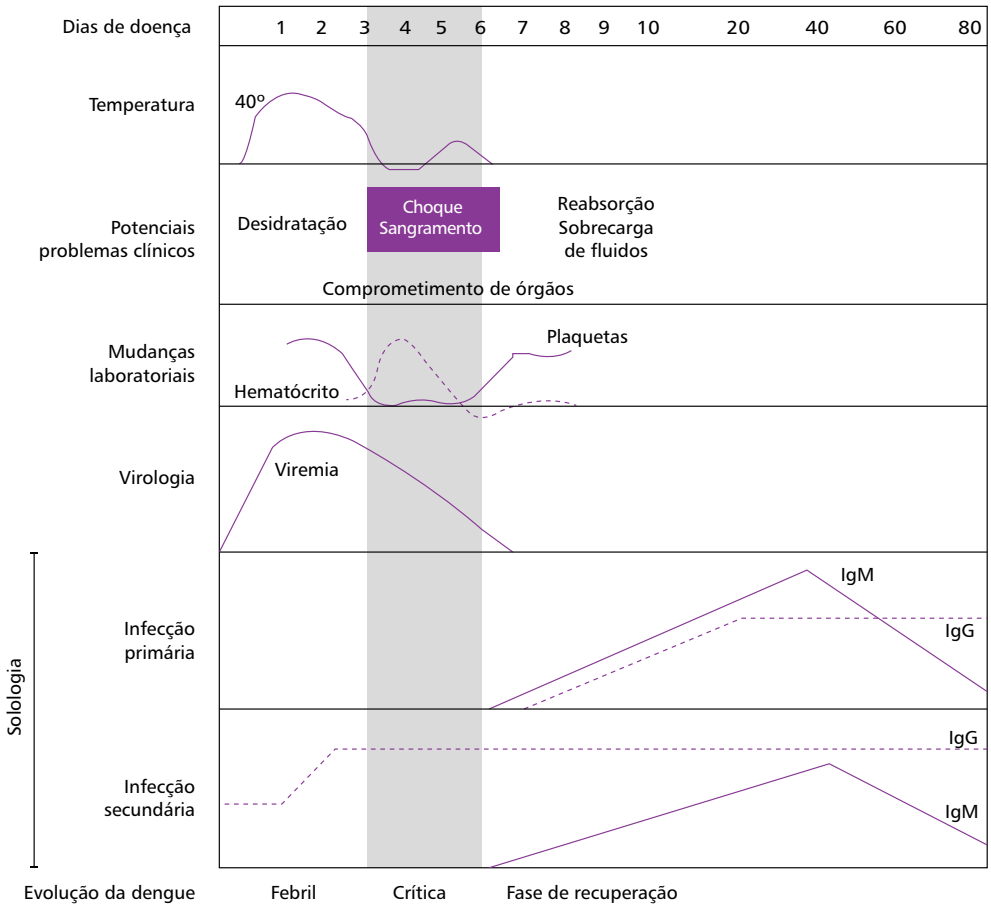
Fase crítica

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; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 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; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 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 (≤38,5ºC) 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; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 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 (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 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 (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 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; BRASIL, 2009).

AÇÕES E ATIVIDADES

As ações e as atividades realizadas no âmbito da Vigilância em Saúde são (BRASIL, 2002; BRASIL, 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 (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 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 (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 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 (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 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 (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 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 (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 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.		

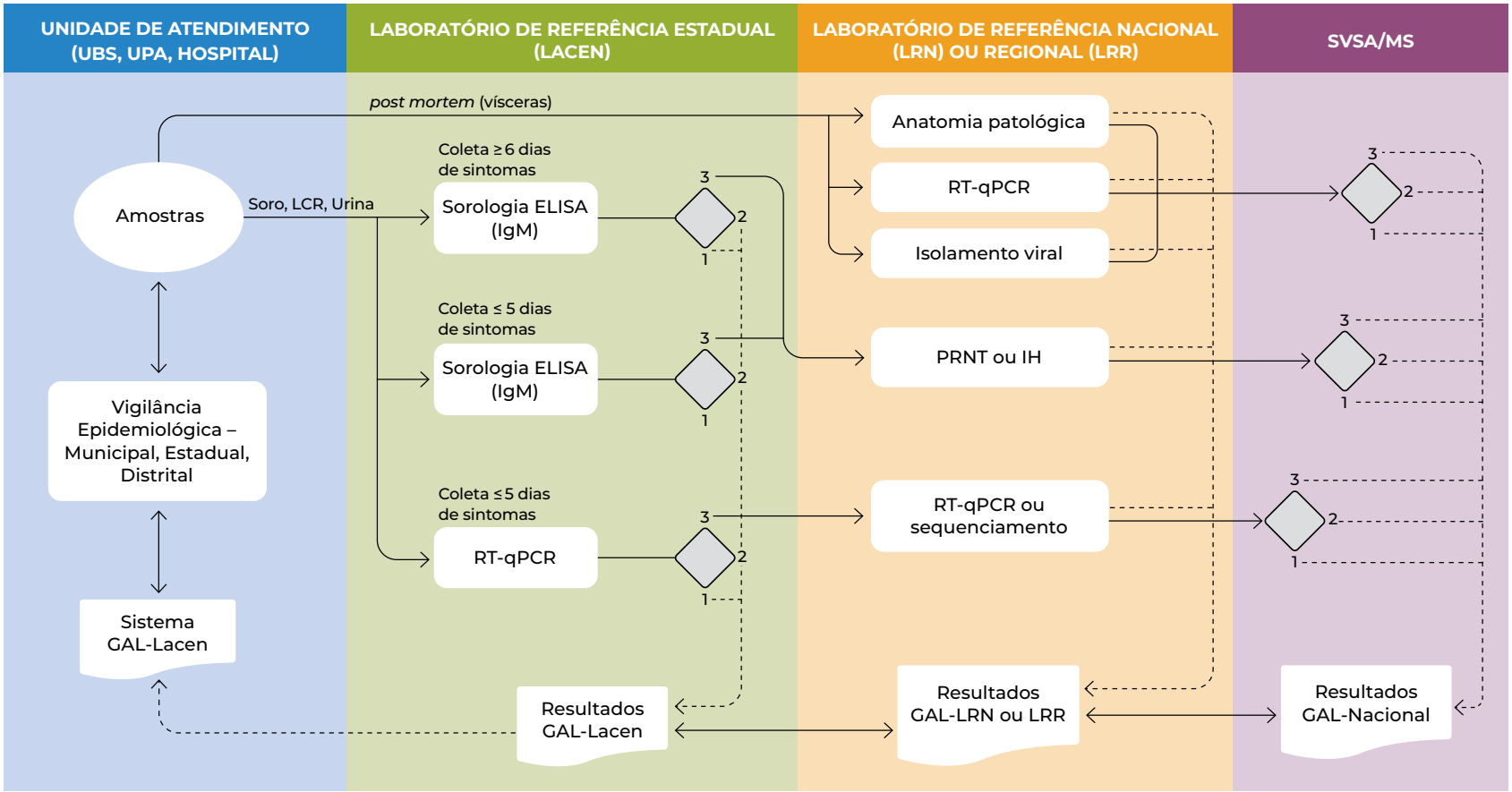
continua

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.

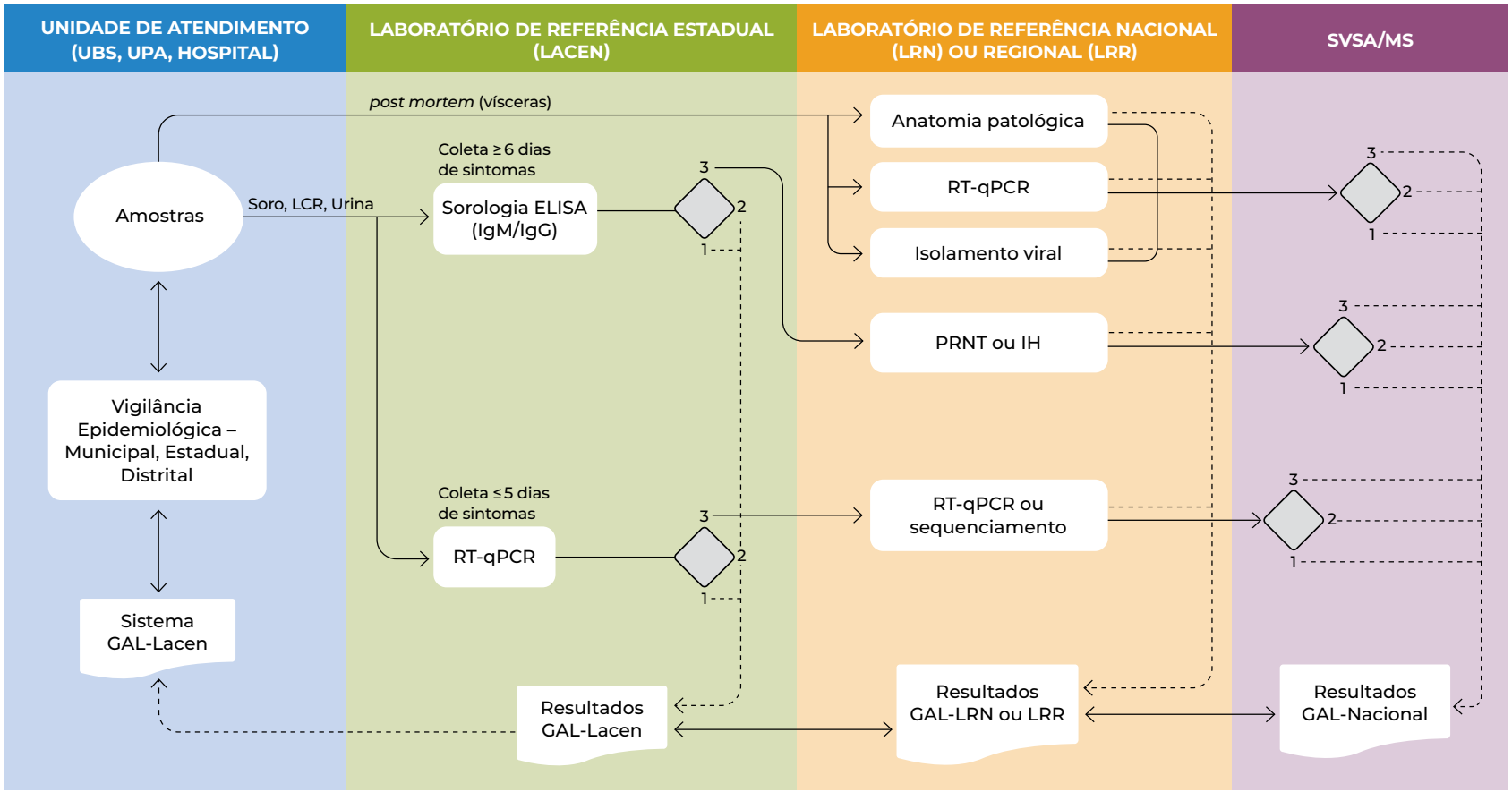
Fonte: CGLAB/Daevs/SVSA/MS.

ALGORITIMO DO FLUXO LABORATORIAL PARA DIAGNÓSTICO DE DENGUE



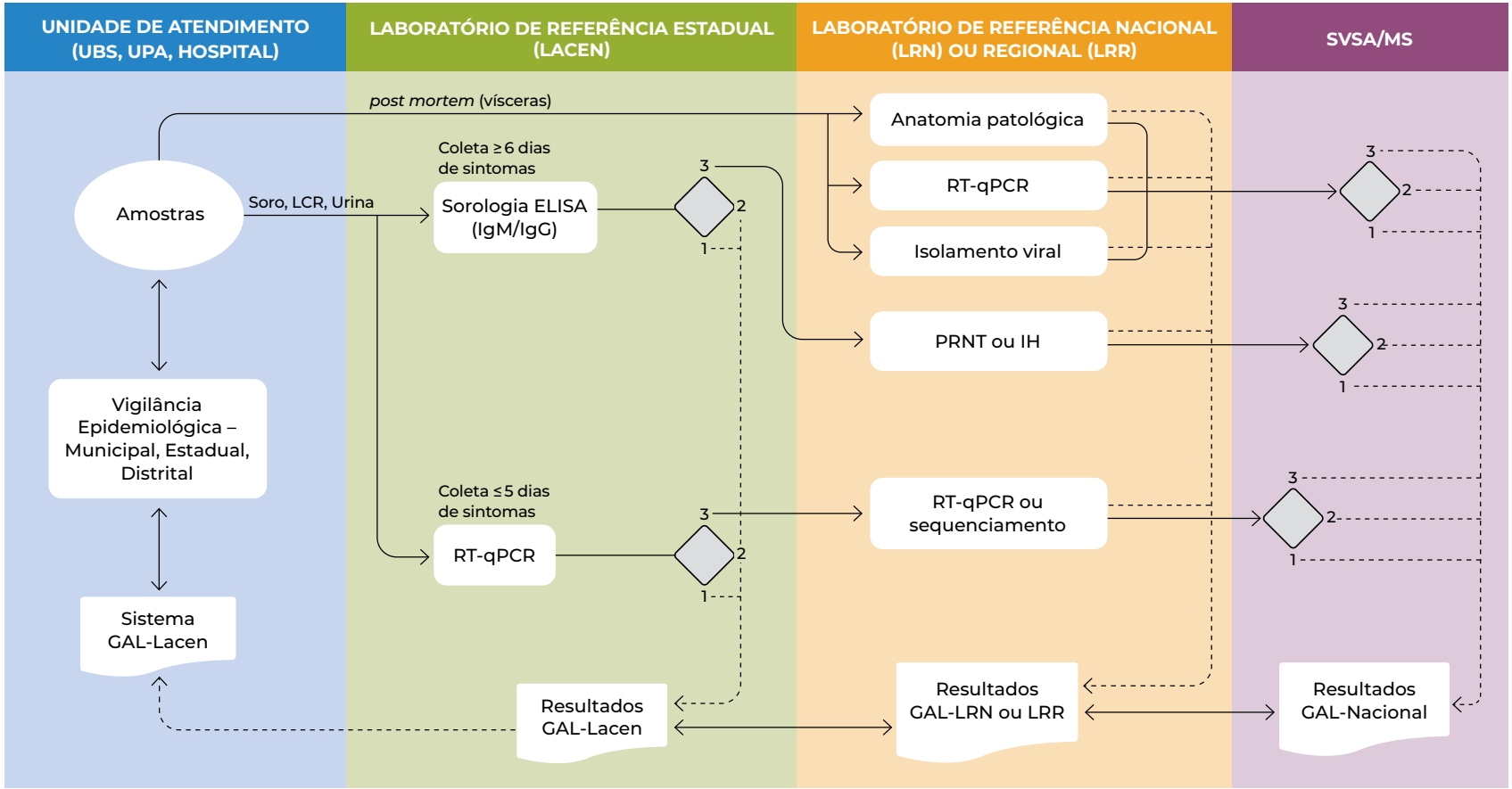
Fonte: CGLAB/Daevs/SVSA/MS.
Legenda:1-Resultado Reagente/Positivo/Detectável. 2-Resultado Não Reagente/Negativo/Não Detectável. 3-Resultado Inconclusivo/Indeterminado
→ Fluxo de envio de amostras
⇢ Fluxo de envio de informação (Liberação de Resultados)

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; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION; 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:** de 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 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 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

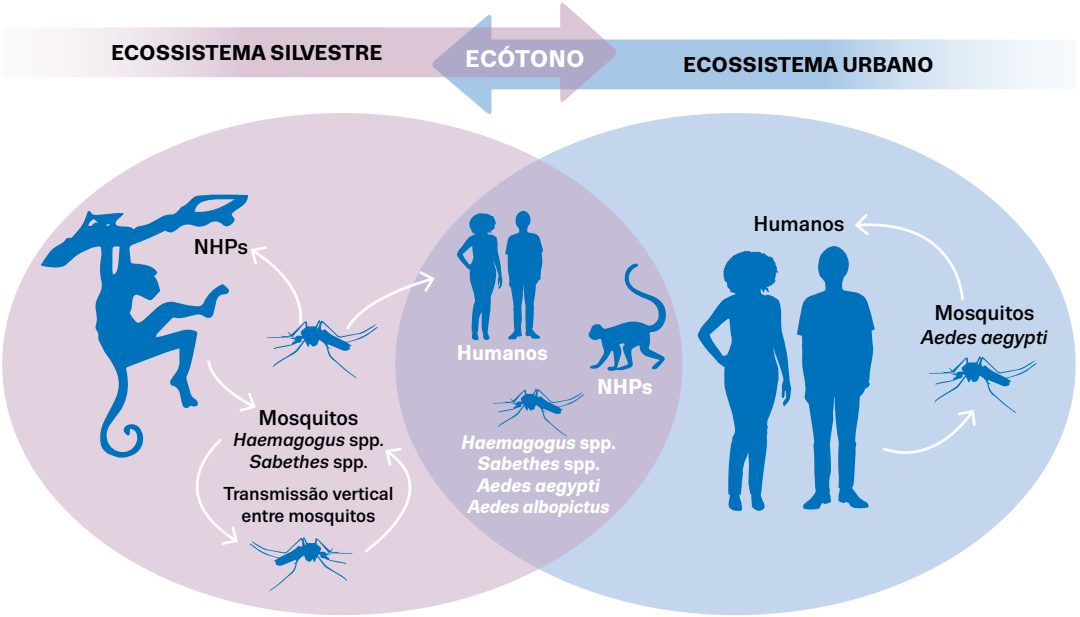
Não há transmissão de pessoa a pessoa. O vírus é transmitido pela picada dos mosquitos transmissores infectados. Apenas as fêmeas transmitem o vírus, pois o repasto sanguíneo provê nutrientes essenciais para a maturação dos ovos e, consequentemente, a completude do ciclo gonotrófico. Nos mosquitos, a 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 (WORLD HEALTH ORGANIZATION; ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 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 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

Algumas situações representam maior risco de ocorrência de reações adiversas.

Portanto, a recomendação da vacina deve estar precedida de uma avaliação criteriosa e individualizada do risco-benefício, sempre levando em consideração o cenário epidemiológico e as possíveis contraindicações para vacinação.

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.
- Gestantes, independentemente da idade gestacional: a vacinação está contraindicada. No entanto, na impossibilidade de adiar a vacinação, como em situações de emergência epidemiológica, vigência de surtos, epidemias ou viagem para área de risco de contrair a doença, o médico deverá avaliar o risco-benefício da vacinação.
- Mulheres que estejam amamentando crianças com até 6 meses de vida: a vacinação não está indicada, devendo ser adiada até a criança completar 6 meses. Na impossibilidade de adiar a vacinação, como em situações de emergência epidemiológica, vigência de surtos, epidemias ou viagem para área de risco de contrair a doença, o médico deverá avaliar a pertinência da vacinação. Importante ressaltar que, previamente à vacinação, o aleitamento materno deve ser suspenso por 28 dias (mínimo dez dias), com acompanhamento do serviço de Banco de Leite de referência. Em caso de mulheres que estejam amamentando e receberam a vacina de forma inadvertida, o aleitamento materno deve ser suspenso preferencialmente por 28 dias após a vacinação (com um mínimo de dez dias).
- 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).
- 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 reações adversas 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.

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 eventos passíveis de serem imputados às vacinas são apenas uma fração dos que ocorrem após as vacinações. Desse modo, quando um Esavi ocorre, torna-se fundamental que seja realizada uma avaliação apropriada da causalidade com a vacina, com investigação detalhada do caso, bem como revisão da literatura médica para identificação de evidências que corroborem ou afastem uma potencial associação causal, reações adversas.

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 (ex. 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 adversos neurológicos causados pela vacinação são variadas e assemelham-se àquelas comumente verificadas entre os indivíduos não vacinados. Febre, cefaléia, alterações do nível de consciência e rigidez de nuca podem estar presentes nos pacientes com meningoencefalite asséptica. 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. A paralisia flácida, simétrica e ascendente é um sintoma comumente encontrado nos pacientes com síndrome de Guillain-Barré. Convulsões, alterações da consciência e desordens motoras (hemiplegia, ataxia, entre outras) também podem estar presentes nos pacientes com encefalomielite aguda disseminada (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.

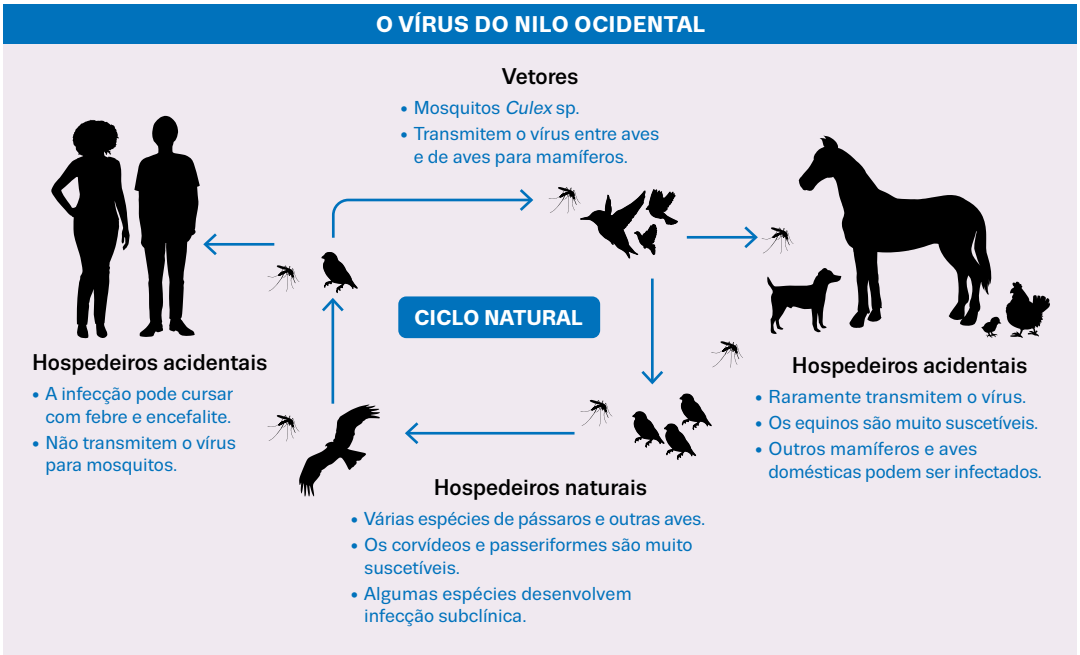
Visando instrumentalizar os serviços de saúde para Vigilância Entomológica e o controle para mitigação do incômodo e dos processos de transmissão viral, o Ministério da Saúde disponibiliza o *Guia de Vigilância do Culex quinquefasciatus* (BRASIL, 2011).

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.

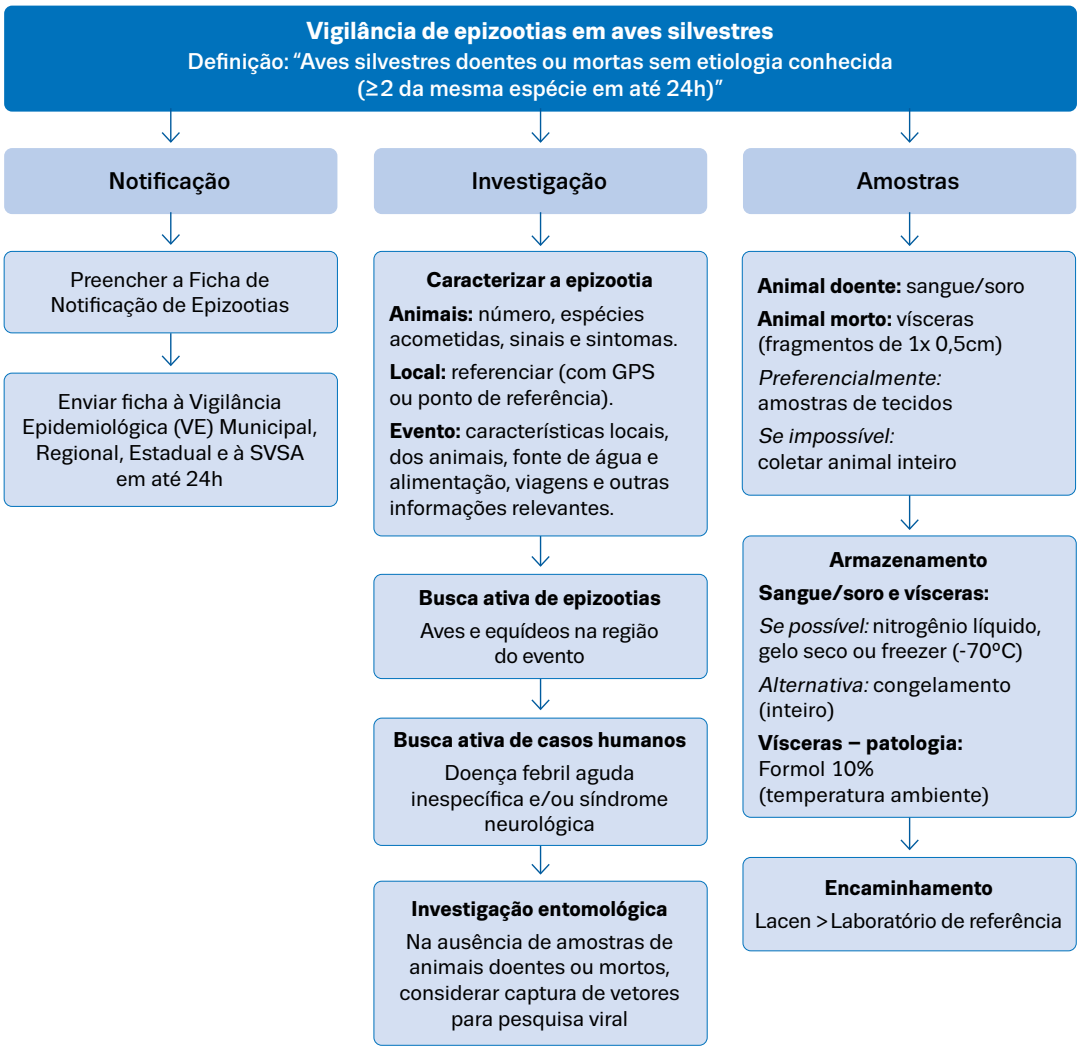
Todas as instituições dos diferentes setores e esferas da Administração Pública (federal, estadual e municipal) devem estar empenhadas em suas funções, visando identificar os animais e as áreas de ocorrência, para mitigação dos efeitos da transmissão nas populações humana e animal. A busca de áreas com 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

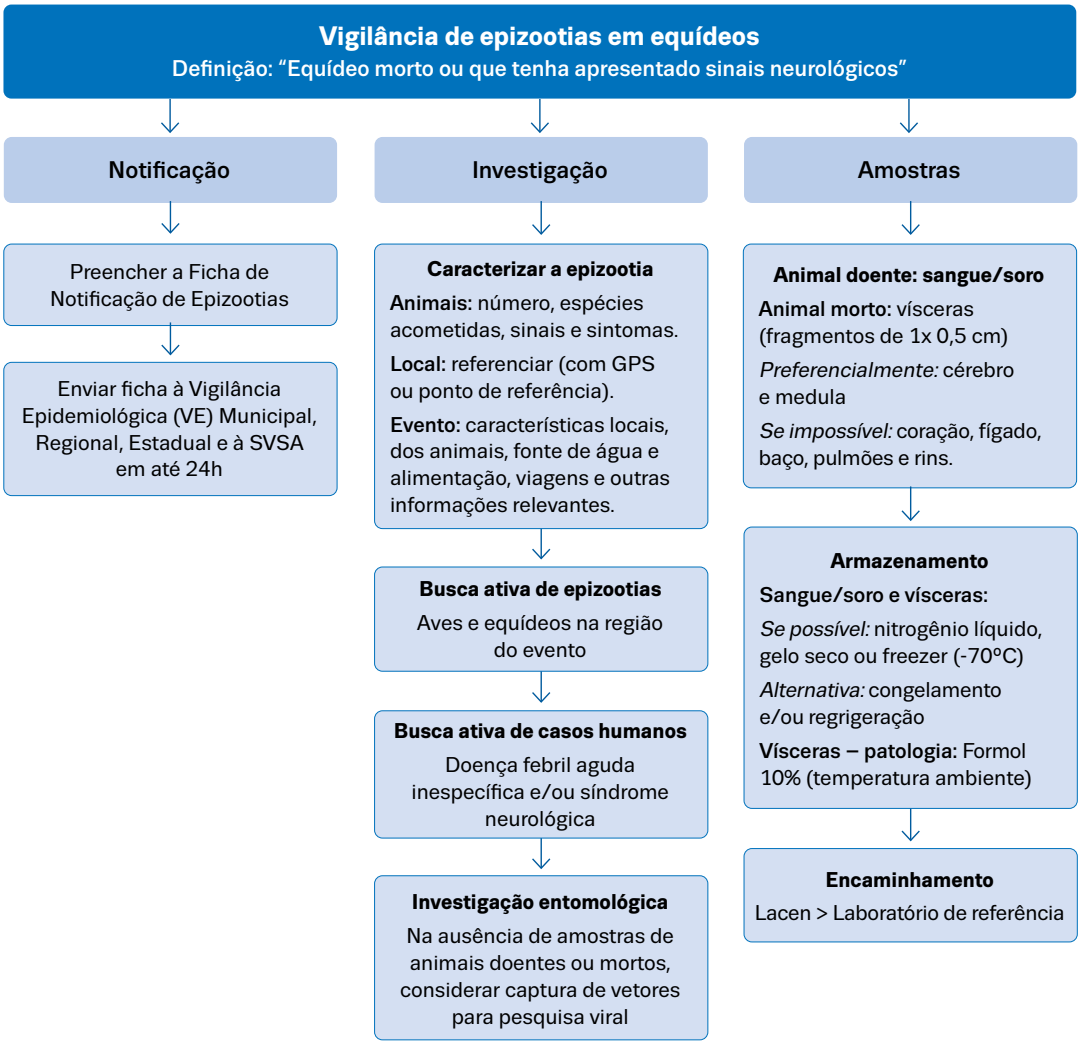
Fonte: Cgarb/DEDT/SVSA/MS.

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.

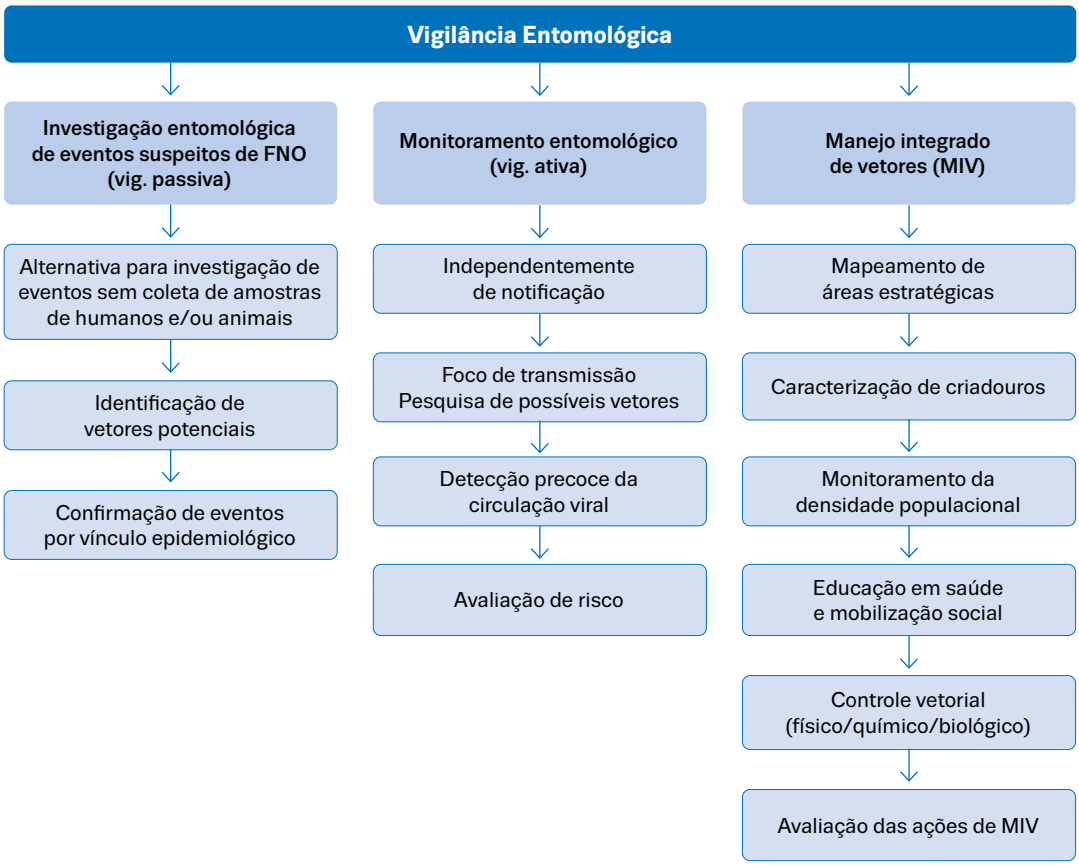
VIGILÂNCIA ENTOMOLÓGICA E CONTROLE VETORIAL

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

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.

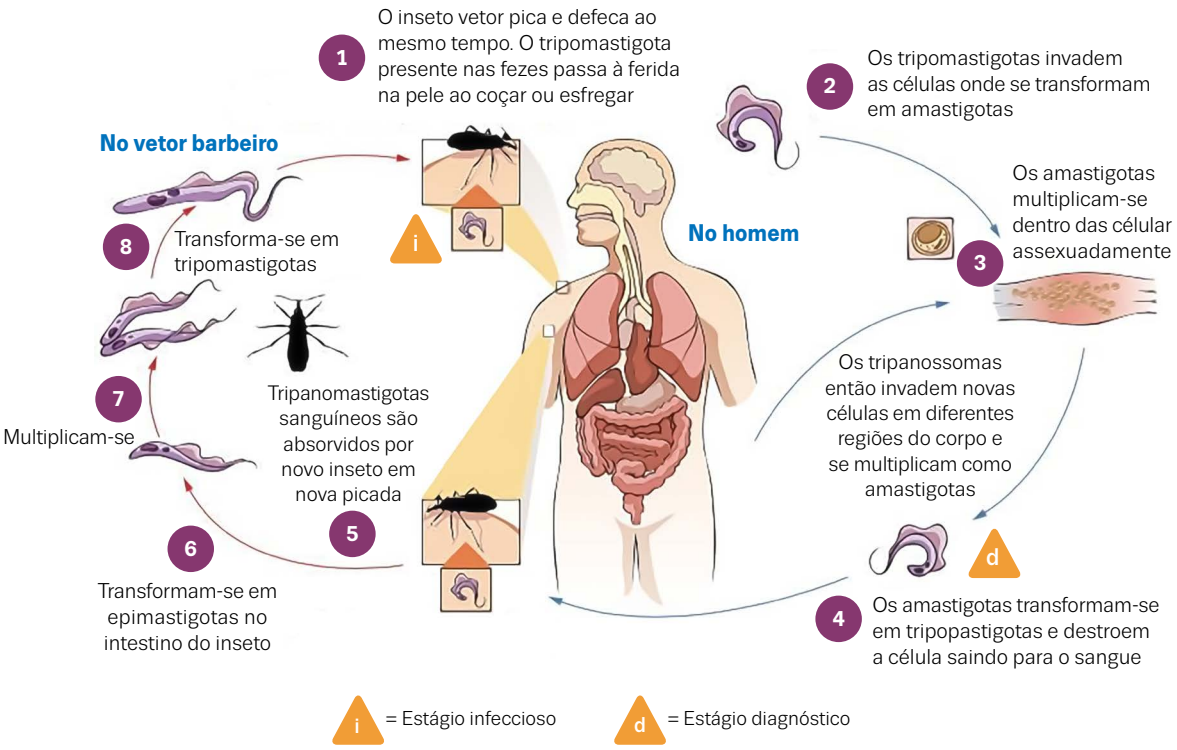
MODOS DE TRANSMISSÃO

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):

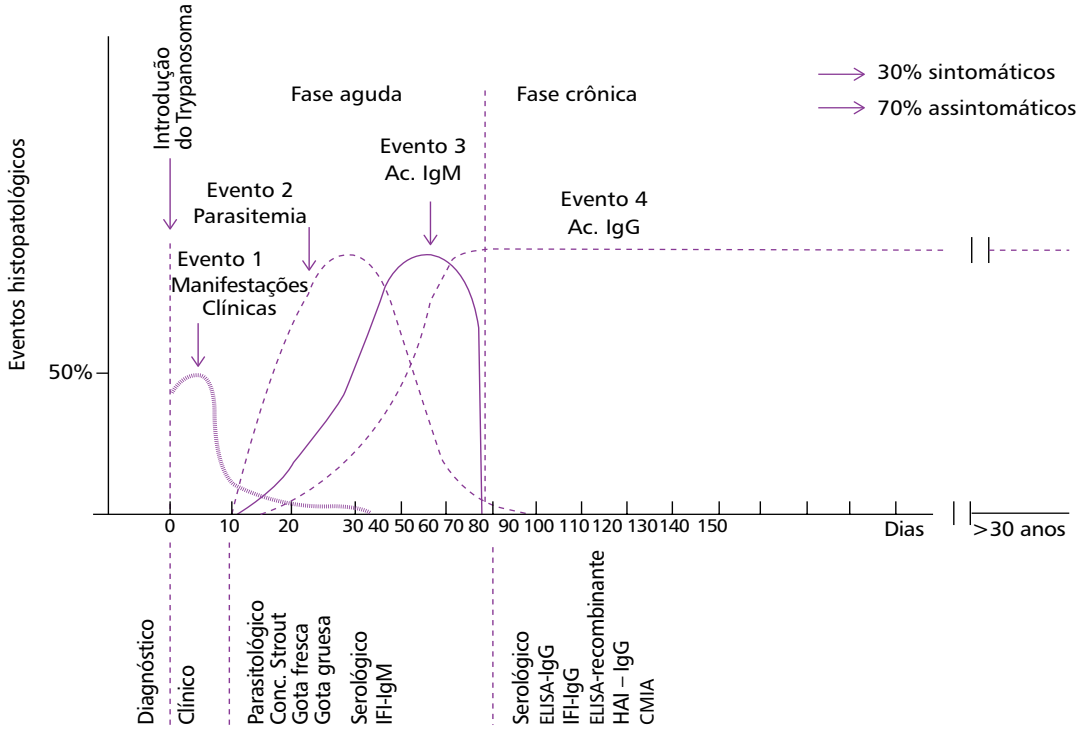
- **Forma indeterminada:** paciente assintomático e sem sinais de comprometimento do aparelho circulatório (clínica, eletrocardiograma e radiografia de tórax normais) e do aparelho digestivo (avaliação clínica e radiológica normais de esôfago e cólon). Esse quadro poderá perdurar por toda a vida do indivíduo 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.

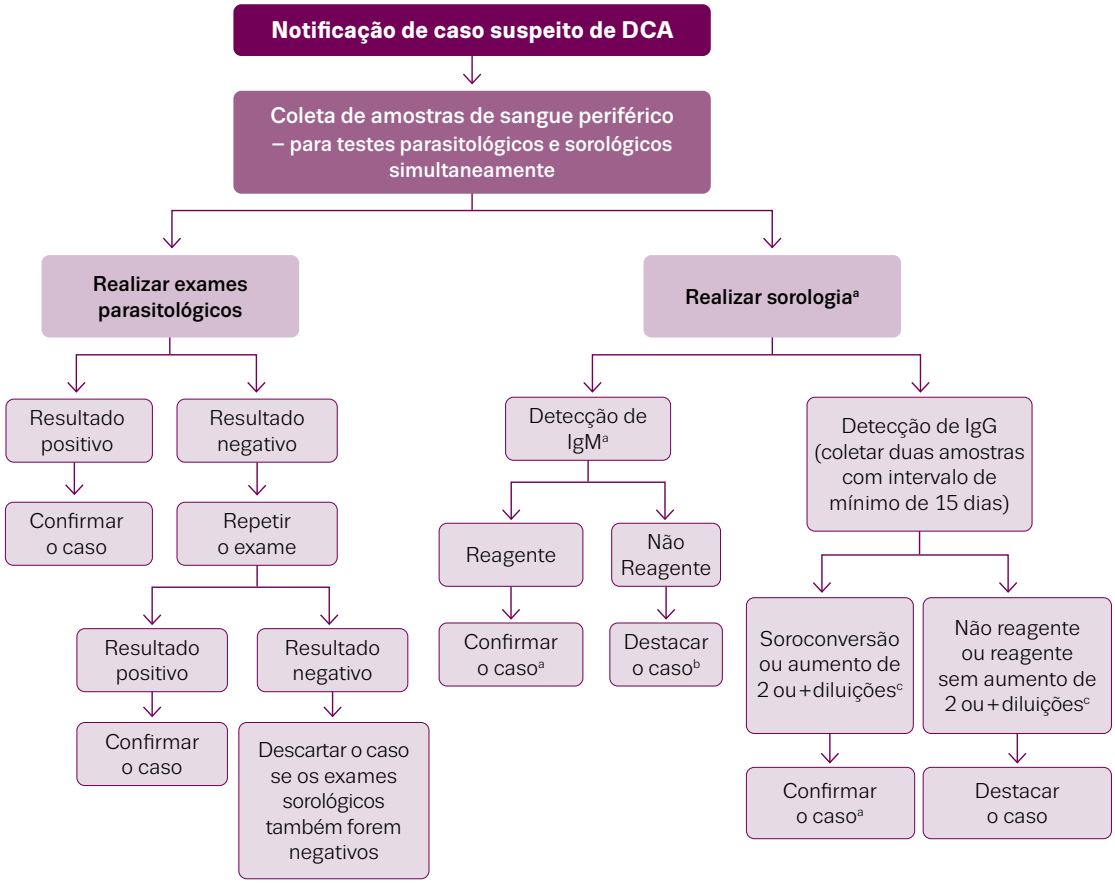
Métodos sorológicos

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.

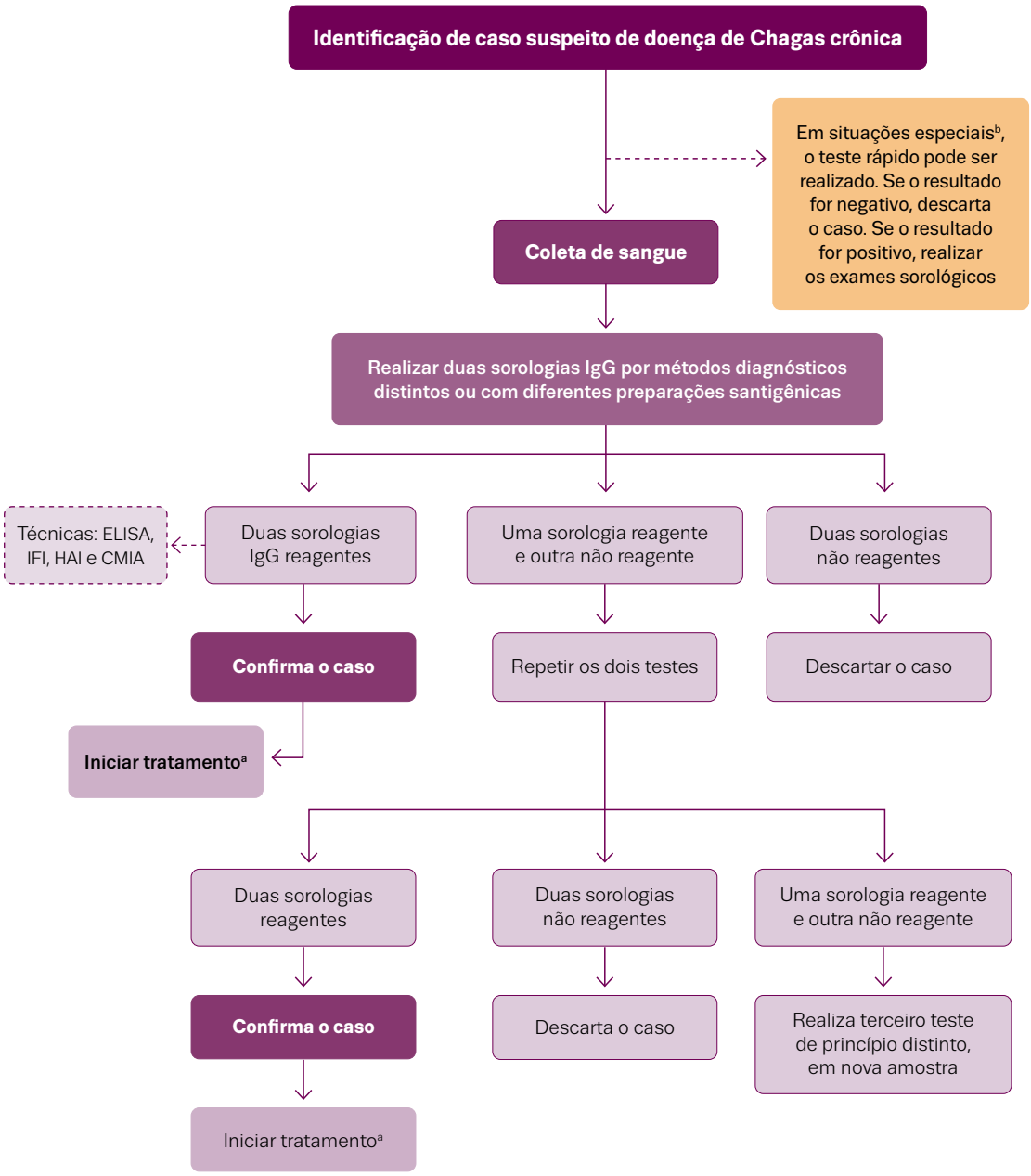
[b] Na detecção de IgM: descartar o caso somente após a avaliação da sorologia por IgG. Considerar sororreagente para IgM o título ≥1:40, e para IgG ≥1:80. Atentar que para IgM, recomenda-se o método de IFI, realizado pelo Laboratório de Referência Nacional (LRN), ou por Lacen habilitado pelo LRN

[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).

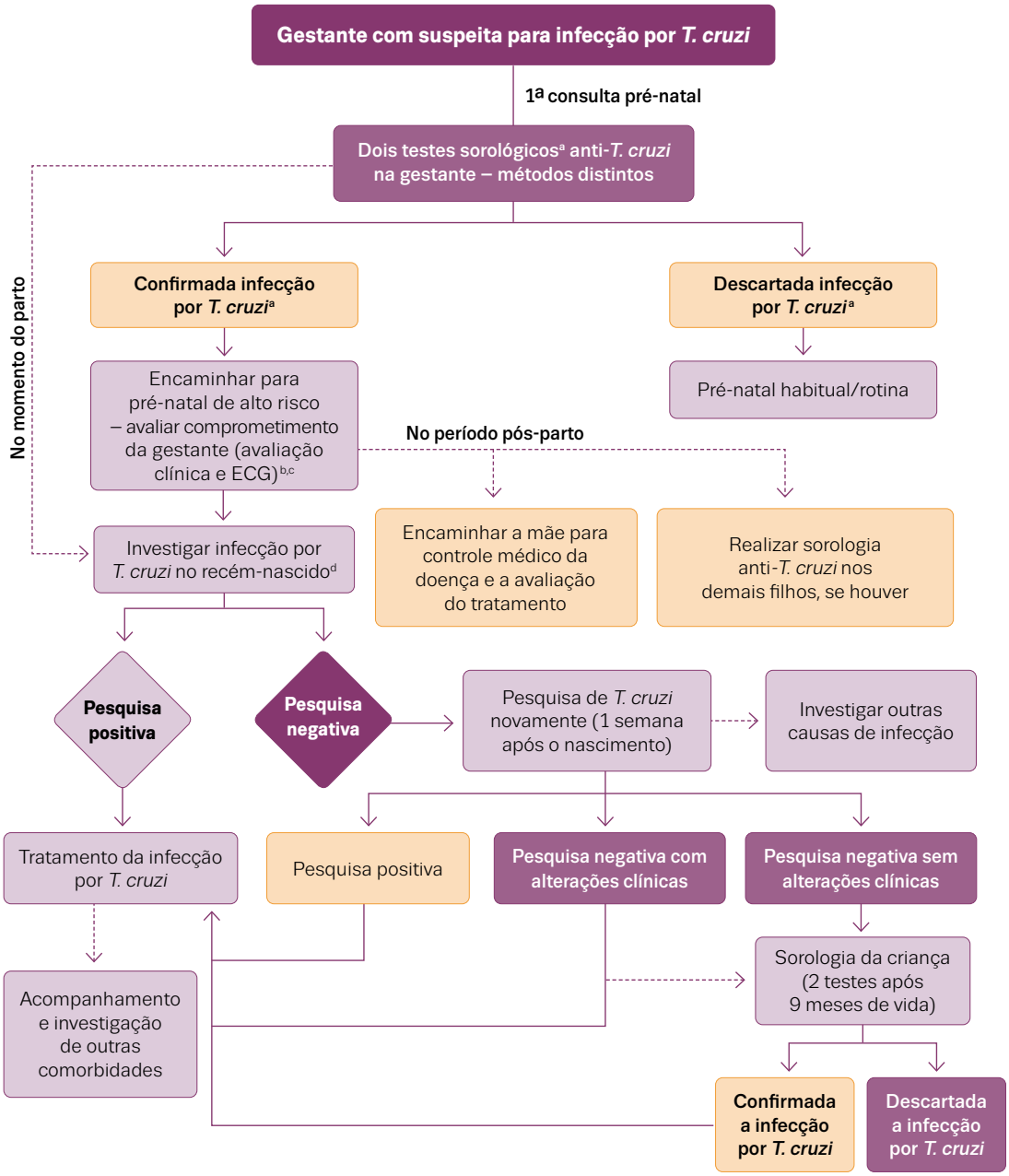
Deve-se atentar ao fato de que os métodos indiretos e moleculares podem ser positivos em ambas as fases da doença, avaliando-se criteriosamente os aspectos clínicos e epidemiológicos.

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 está em andamento a definição de fluxos para notificação dos casos confirmados nessa fase, a ser implantada na plataforma do e-SUS Notifica (Quadro 1), e as orientações estarão disponíveis em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/doenca-de-chagas assim que o módulo estiver disponível. 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				
			IMEDIATA (ATÉ 24 HORAS) PARA			SEMANAL	SISTEMA
	CASO SUSPEITO	CASO CONFIRMADO	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).

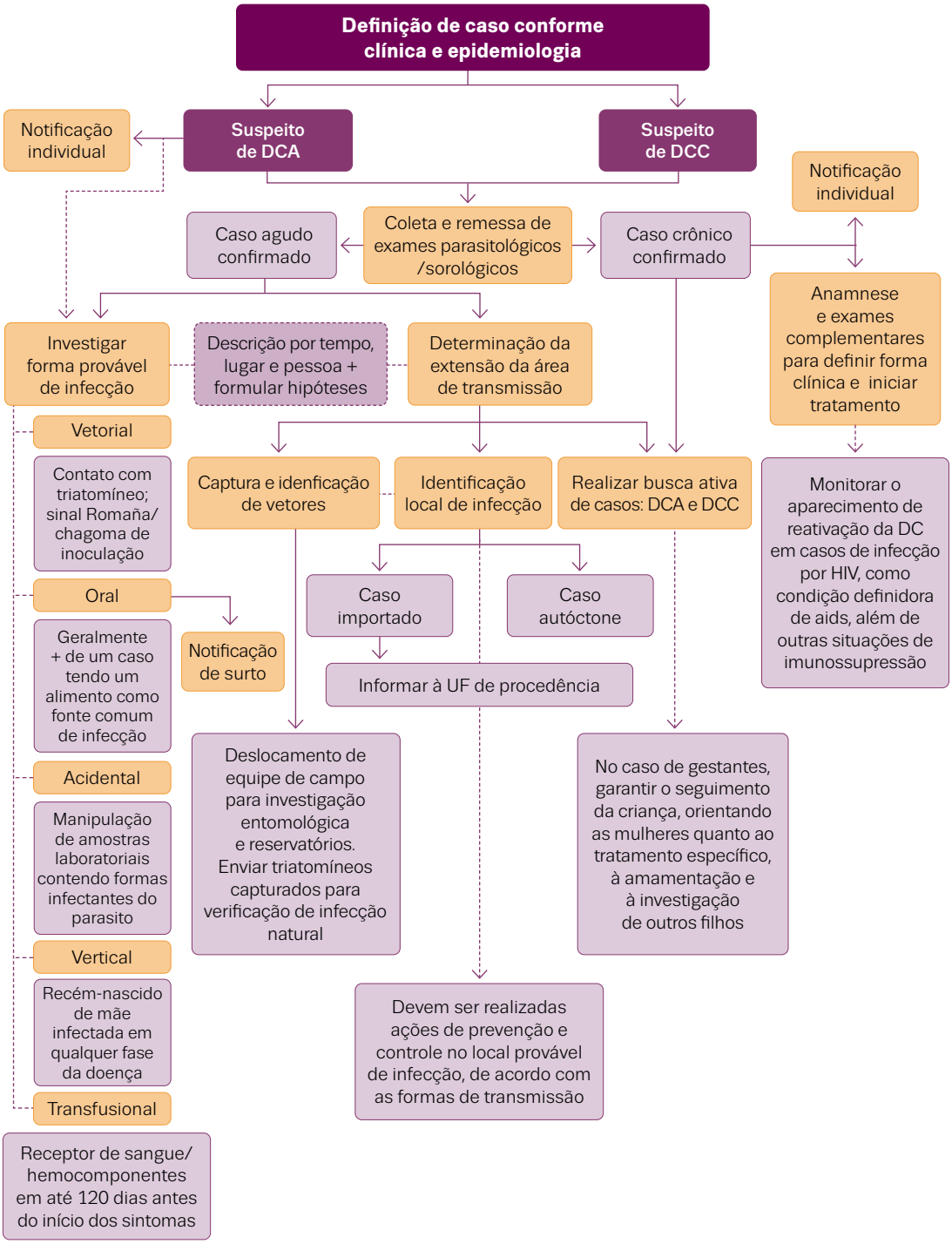
INVESTIGAÇÃO

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 (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 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 (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 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.

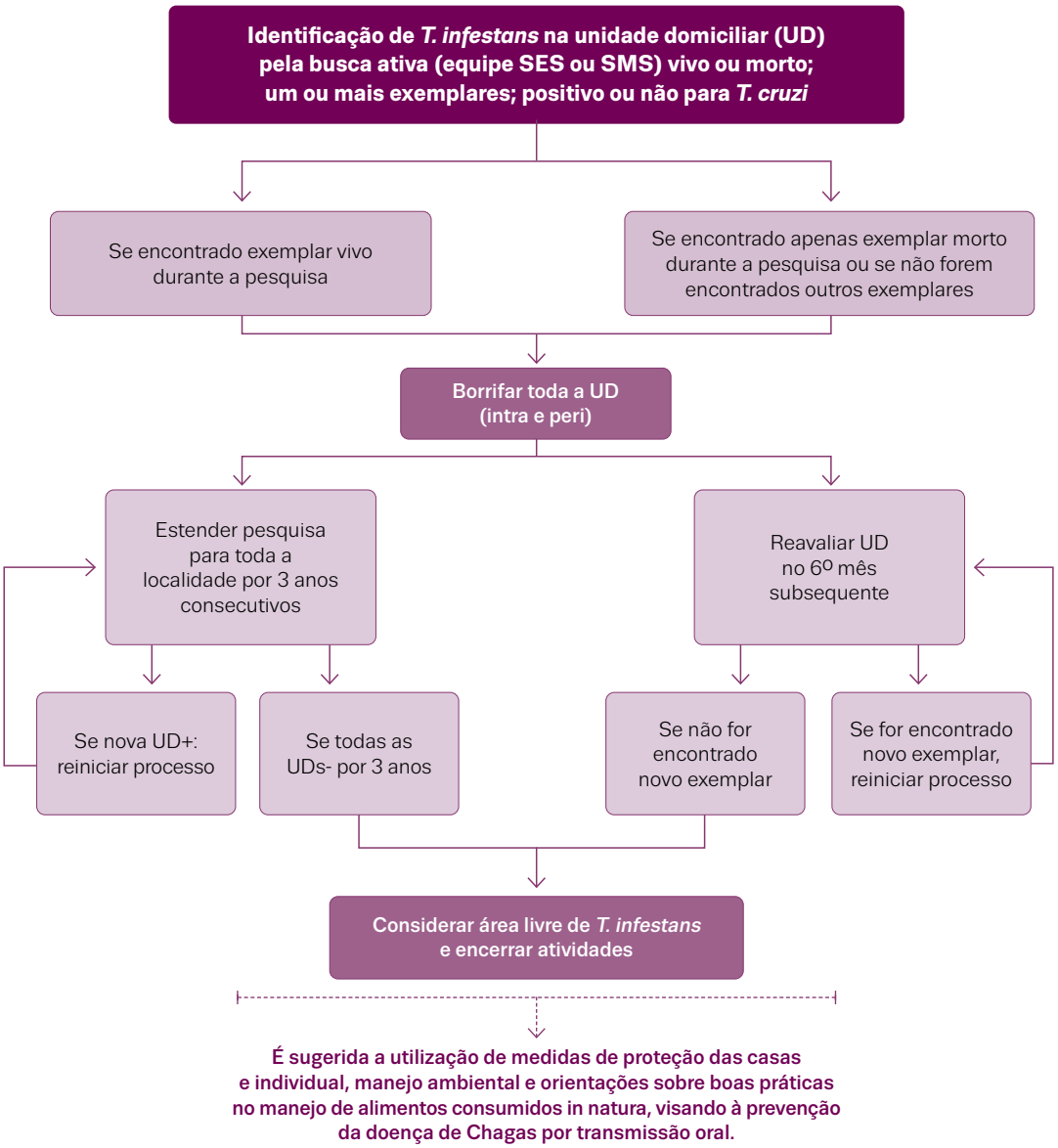
ROQUE, A. L. R.; JANSEN, A. M. Reservatórios do Trypanosoma cruzi e sua relação com os vetores. *In*: GALVÃO, C. (org.). **Vetores da doença de chagas no Brasil**. Curitiba: Sociedade Brasileira de Zoologia, 2014. p. 75-87. (Série Zoologia: guias e manuais de identificação). Disponível em: http://books.scielo.org/id/mw58j/pdf/galvao-9788598203096-07.pdf. 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*

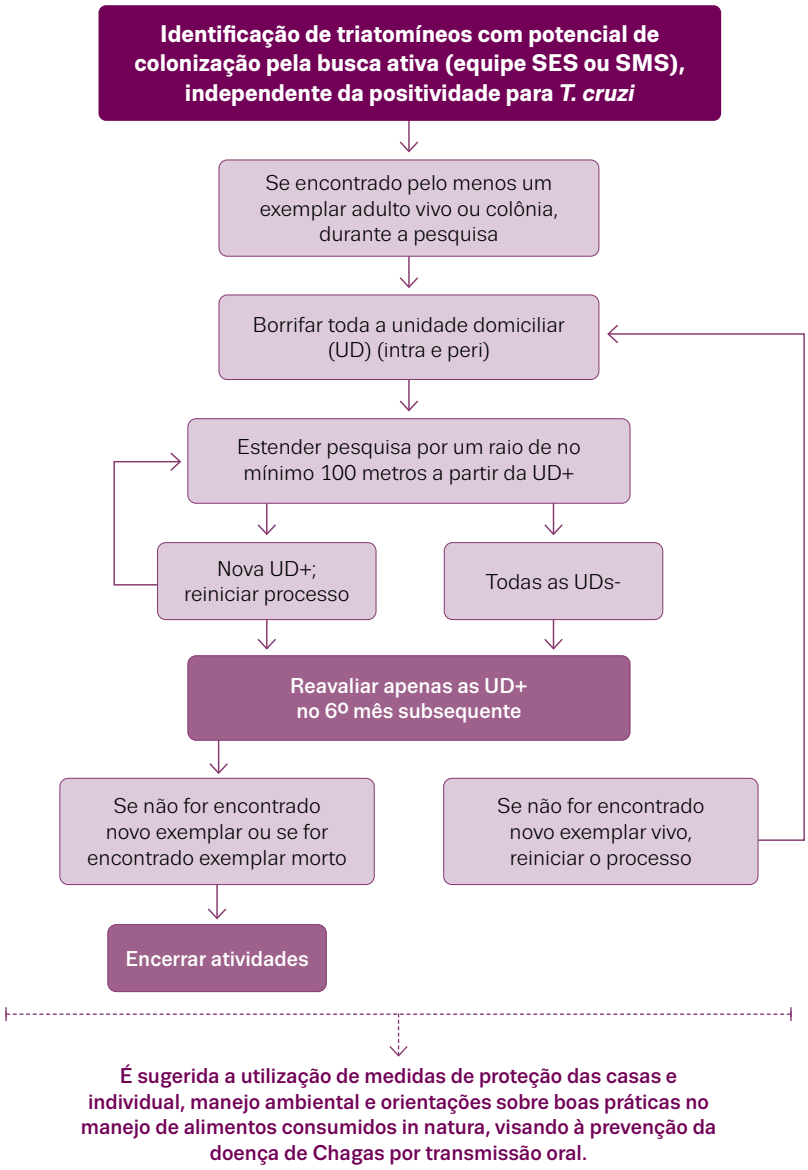


Fonte: DEDT/SVSA/MS.

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

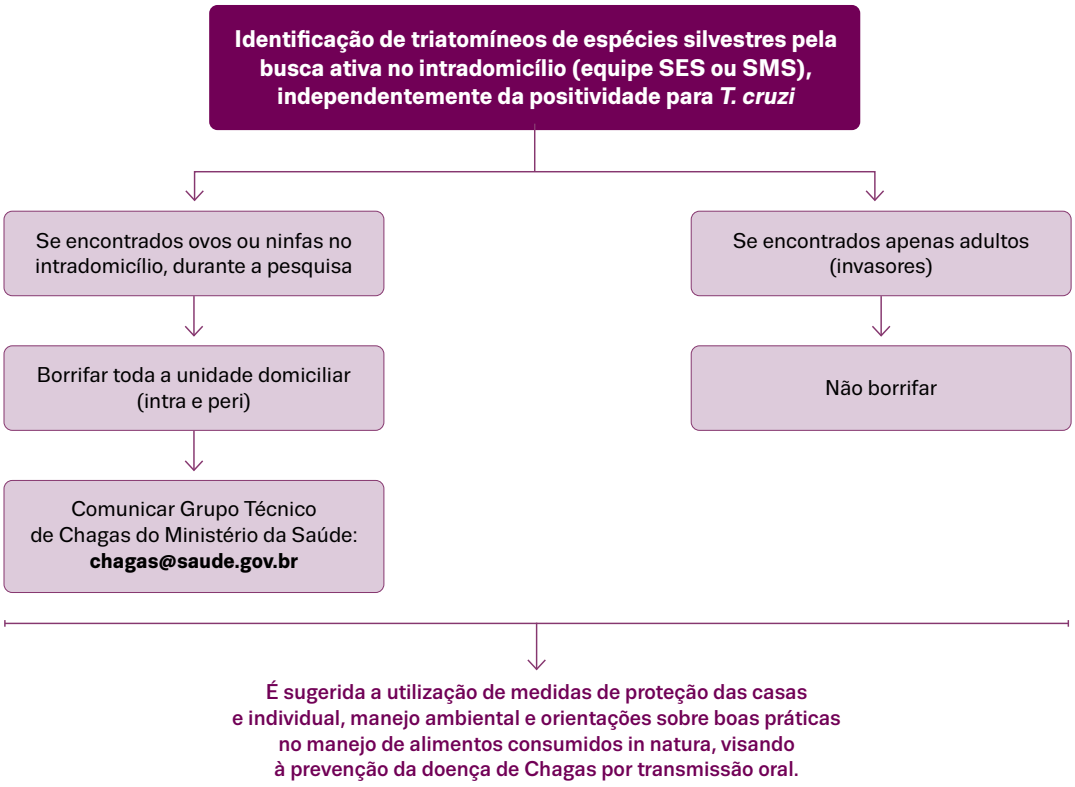
Espécies capturadas tanto em ecótopos silvestres como artificiais, com constituição frequente de colônias domiciliares: *Panstrongylus megistus, Triatoma brasiliensis, Triatoma maculata, Triatoma pseudomaculata, Triatoma rubrovaria, Triatoma sordida.*



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; BRASIL, 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; BRASIL, 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 (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 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; BRASIL, 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; PELISSARI *et al*., 2011; MEYERHOFF, 1999).

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; BRASIL, 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 (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 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; BRASIL, 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; RAITANARITHIKUL; 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 (24-48 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

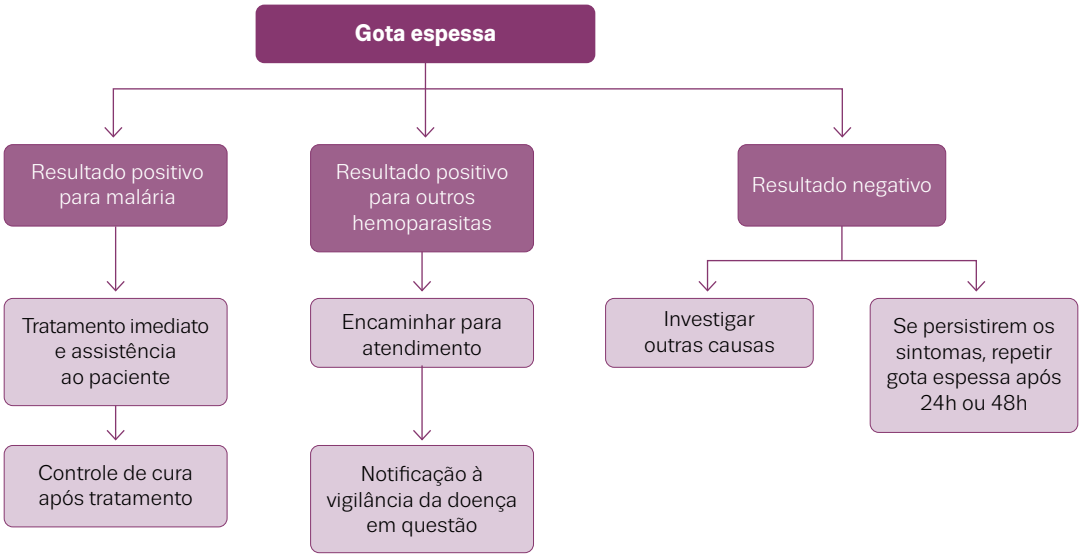
A malária é uma doença de notificação compulsória imediata, portanto todo caso suspeito deve ser notificado às autoridades de saúde em até 24 horas, pelo meio mais rápido disponível (telefone, fax, e-mail). A notificação também deve ser registrada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), 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

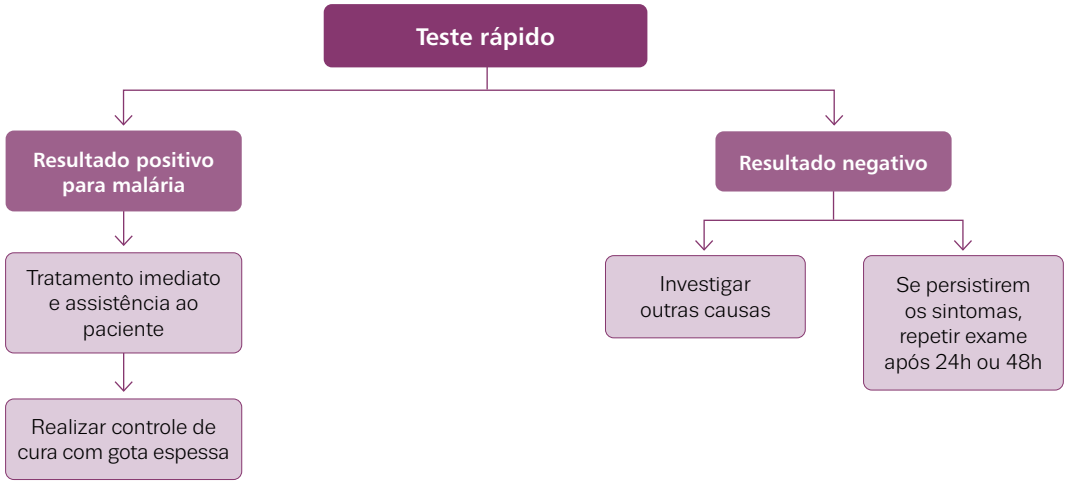
A primeira medida é realizar o diagnóstico do paciente por meio da gota espessa, esfregaço ou teste rápido (Figuras 1 e 2), em menos de 24 horas. O diagnóstico deve ser feito de acordo com as orientações do *Manual de Diagnóstico Laboratorial da Malária* (BRASIL, 2009b).

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



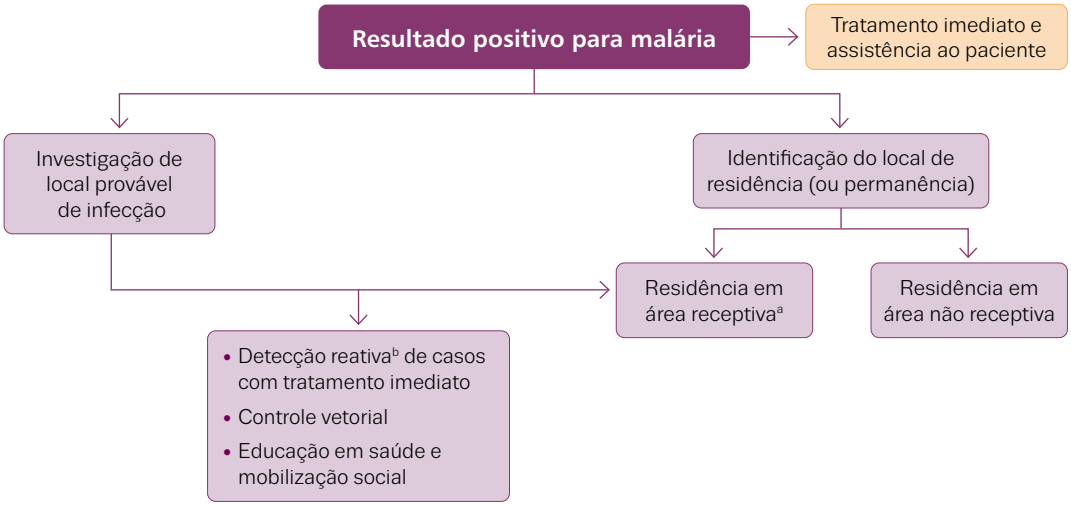
Fonte: DEDT/SVSA/MS.

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

Quando não há laboratório para a leitura da lâmina no município 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 diagnóstico e o início do tratamento em menos de 24 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; BRASIL, 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 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 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.

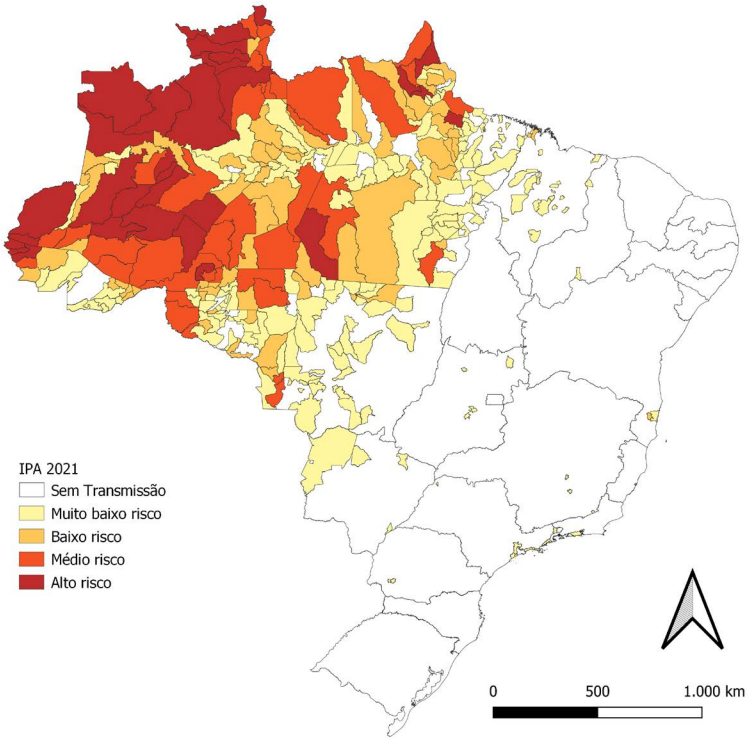
Independentemente do risco de transmissão, deve ser priorizada a microestratificação dos casos no território, para o melhor direcionamento das ações de diagnóstico e tratamento, controle vetorial e educação em saúde, com a otimização dos recursos disponíveis. Áreas que mantêm uma vigilância ativa e com 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 Mielorradiculopatia 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.

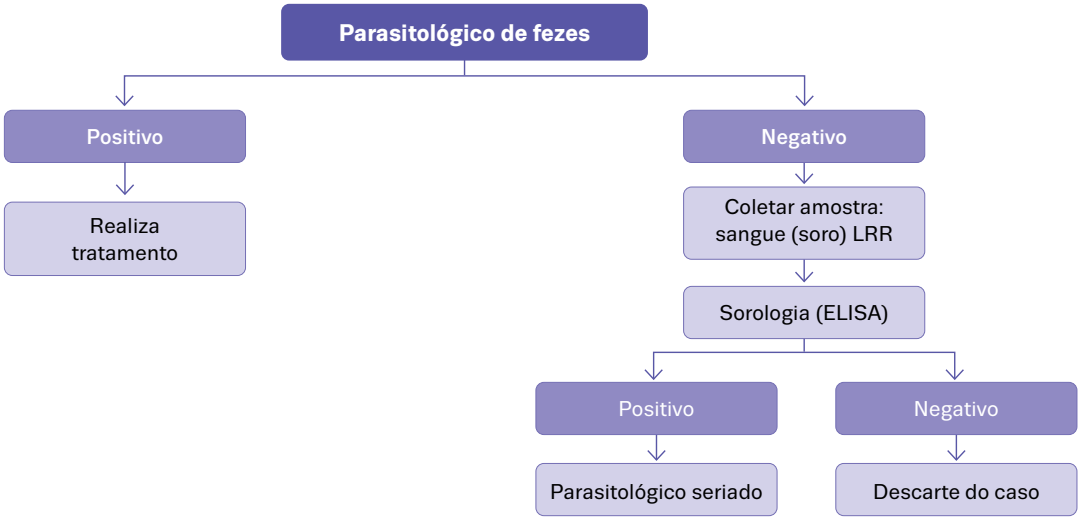
DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

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

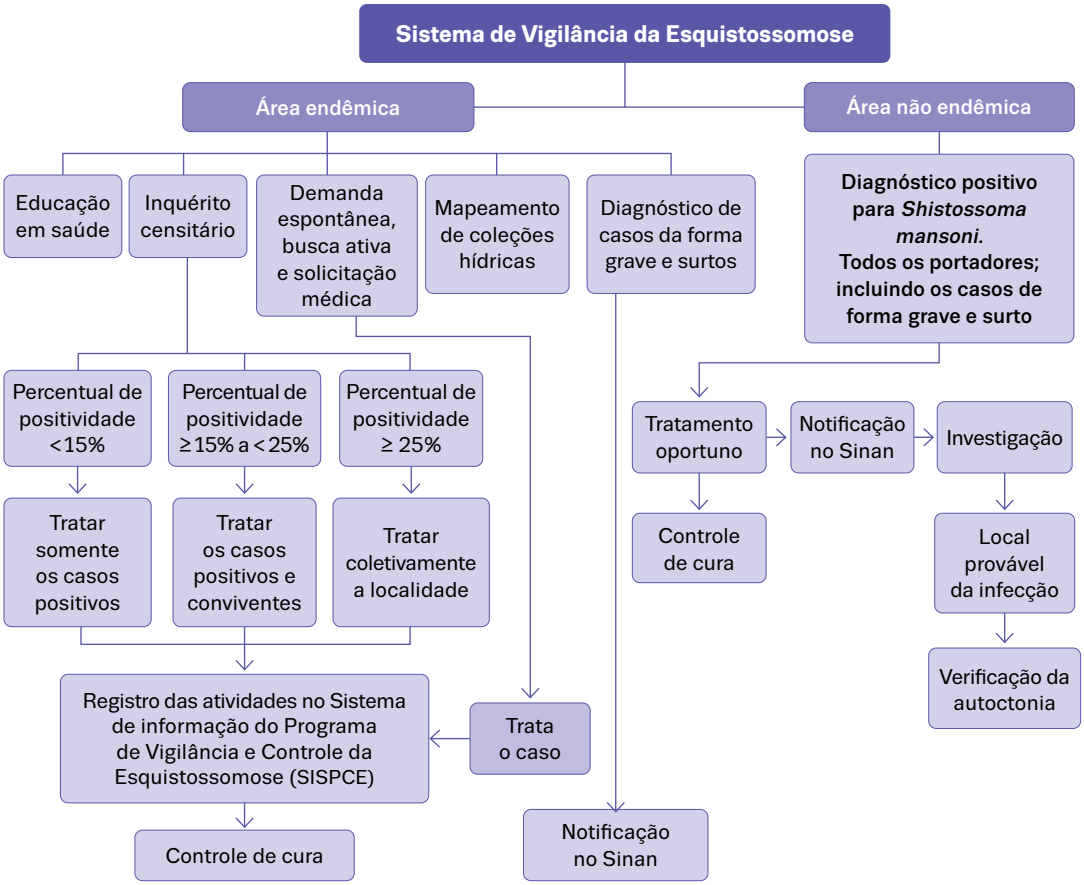
- Estimar a magnitude da morbidade e da mortalidade da esquistossomose.
- Identificar grupos e áreas de maior risco.
- Detectar precocemente casos e instituir tratamento oportuno.
- Adotar medidas de controle em tempo oportuno.
- Reduzir a prevalência e a intensidade da infecção, a ocorrência de formas 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

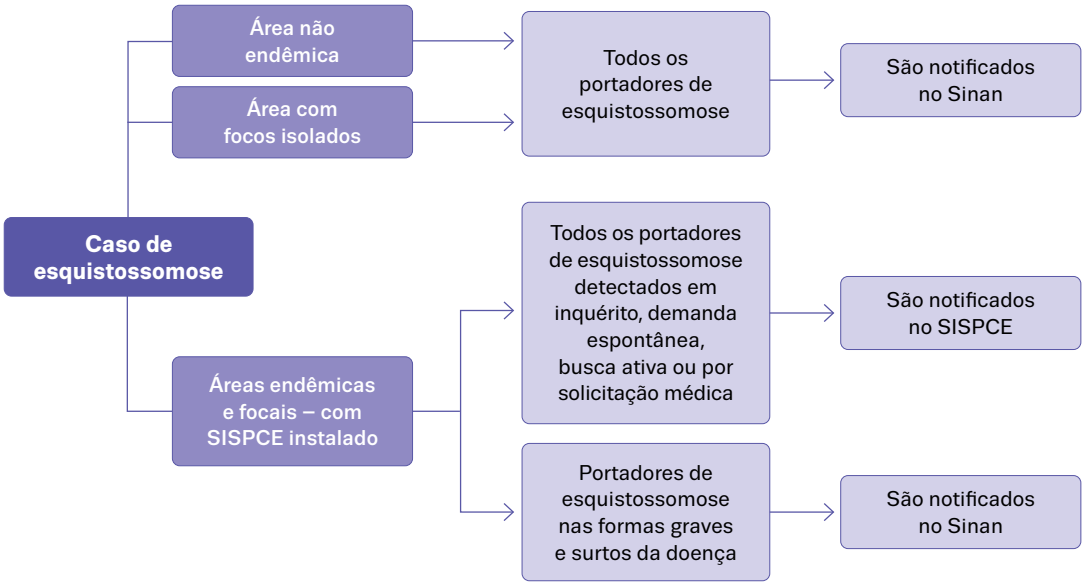
Caso suspeito ou notificado sem confirmação laboratorial.

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*" (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 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

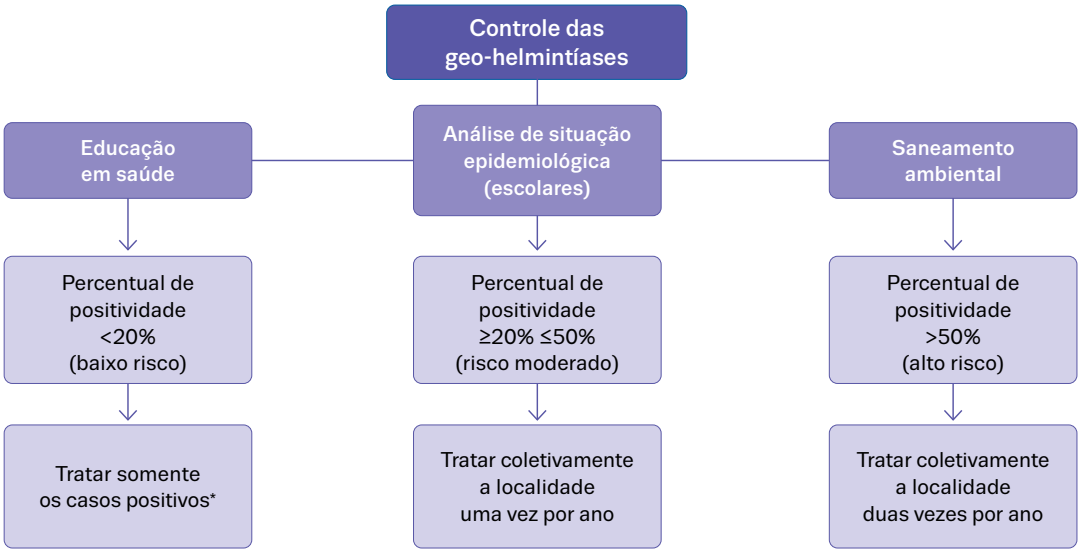
A estratégia de controle das geo-helmintíases recomendada é a utilização de medicação antiparasitária, medidas de educação em saúde e melhorias ambientais e de saneamento.

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.

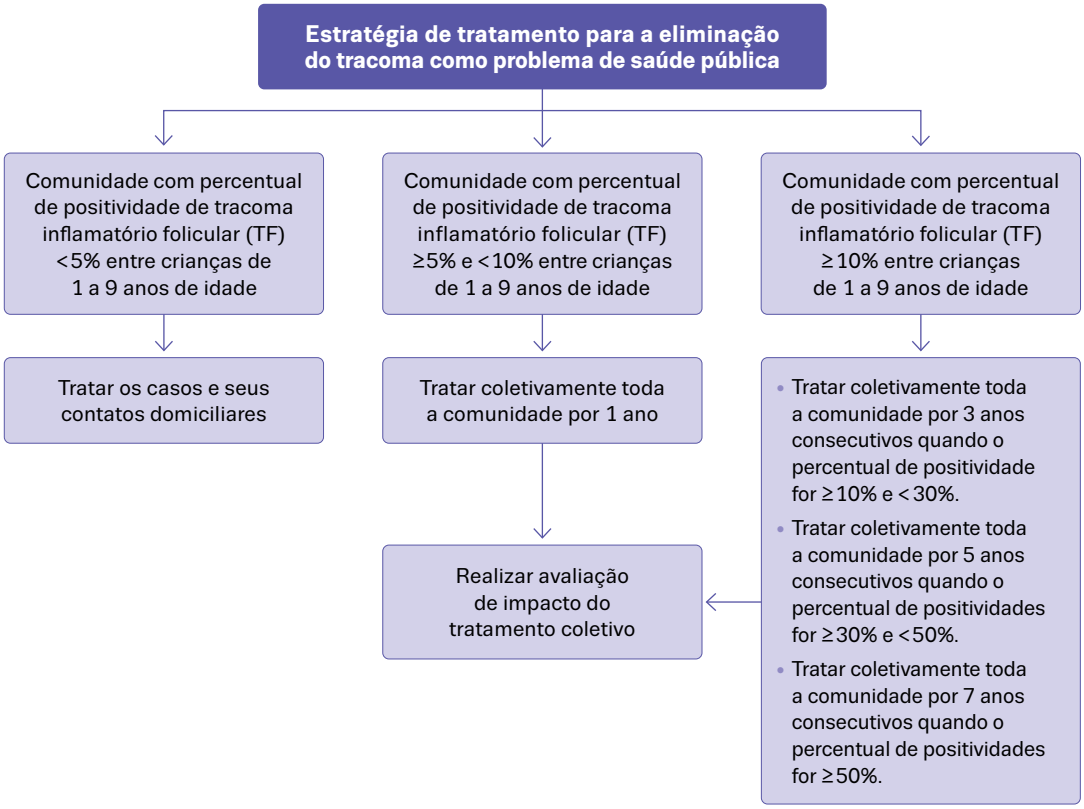
Pode-se realizar tratamento tópico, por meio de colírio de sulfa ou de azitromicina, pomada de tetraciclina, porém essas apresentações não se encontram disponíveis no mercado nacional.

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

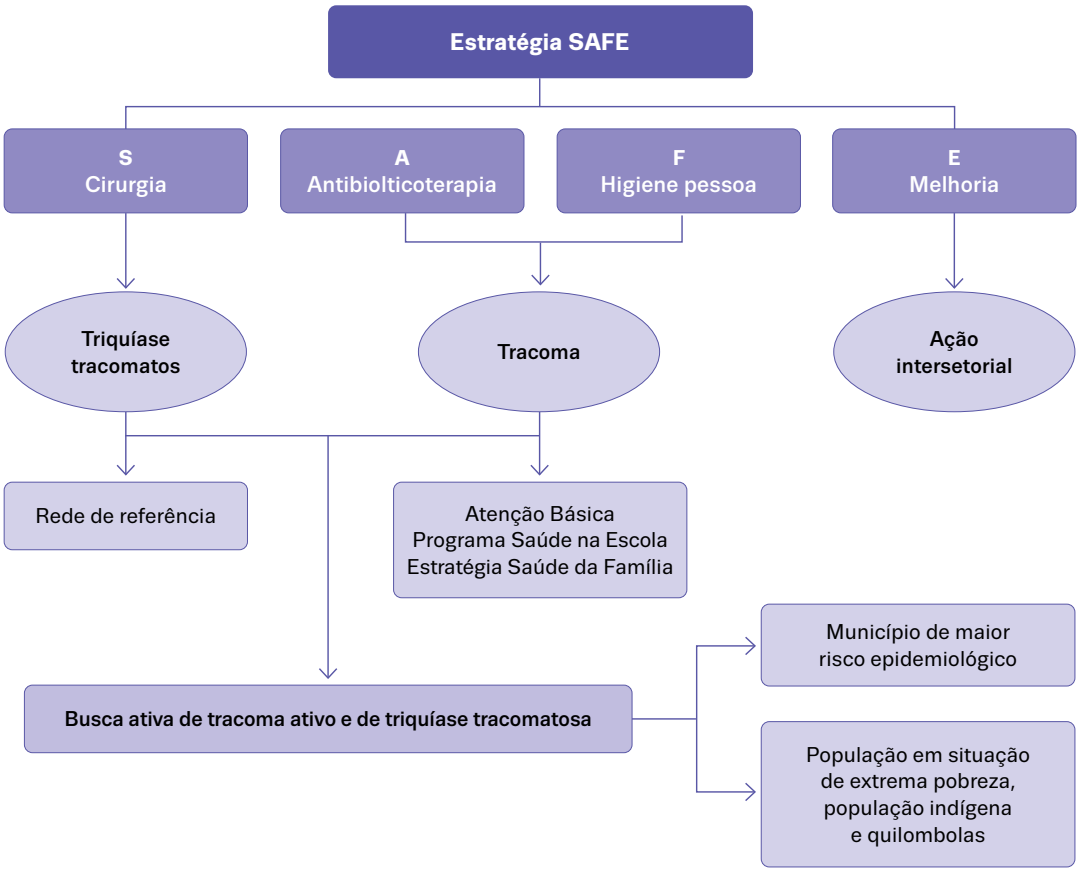
Diminuir a transmissão, a distribuição e a ocorrência da doença na população e eliminar o tracoma como problema de saúde pública.

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.

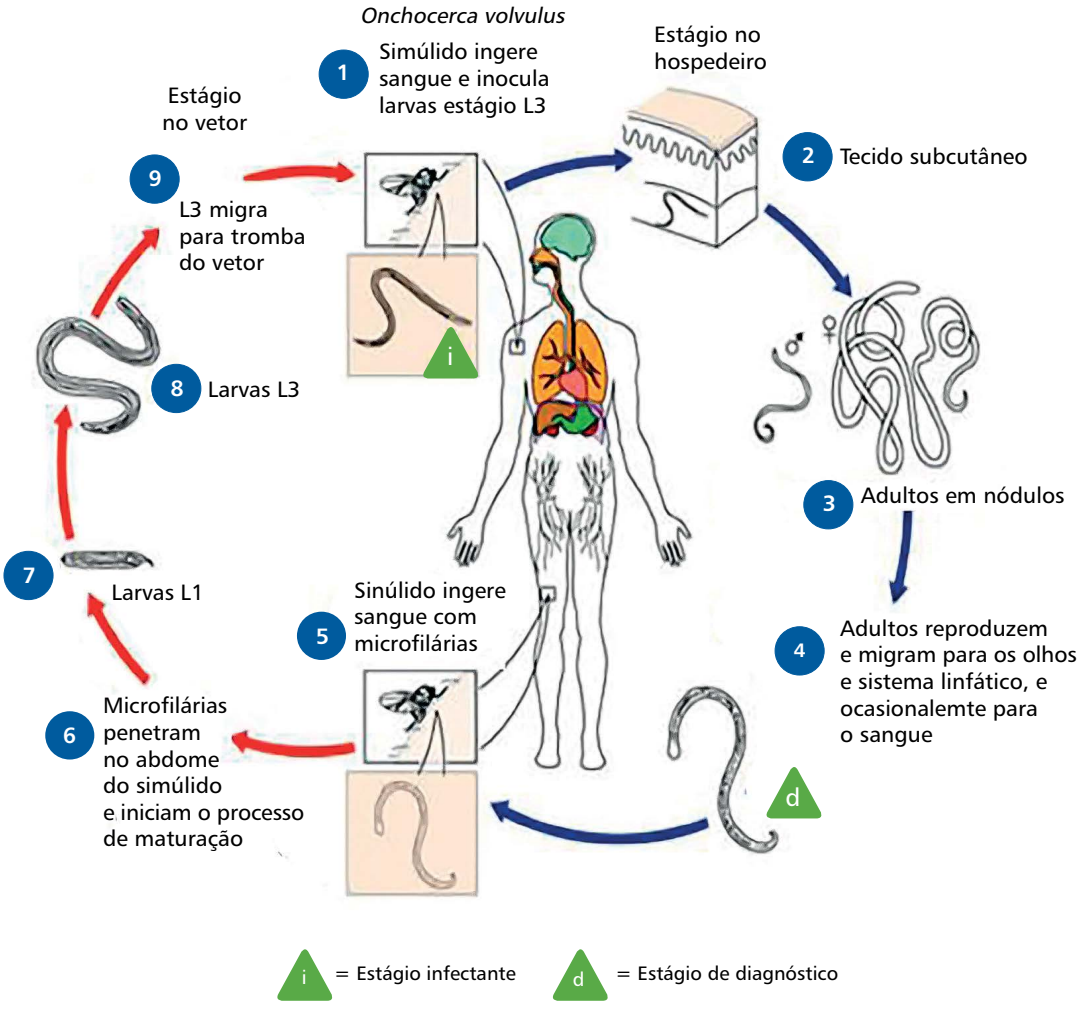
PERÍODO DE TRANSMISSIBILIDADE

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; ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2016; 2018; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 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; ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2016; 2018; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 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; ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2016; 2018; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 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

Alessandra Viana Cardoso, Alberto Novaes Ramos Júnior, Alejandro Luquetti Ostermayer, Ana Maria Jansen, Ana Yecê das Neves Pinto, Cléber Galvão, 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 Silva Albuquerque, 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.

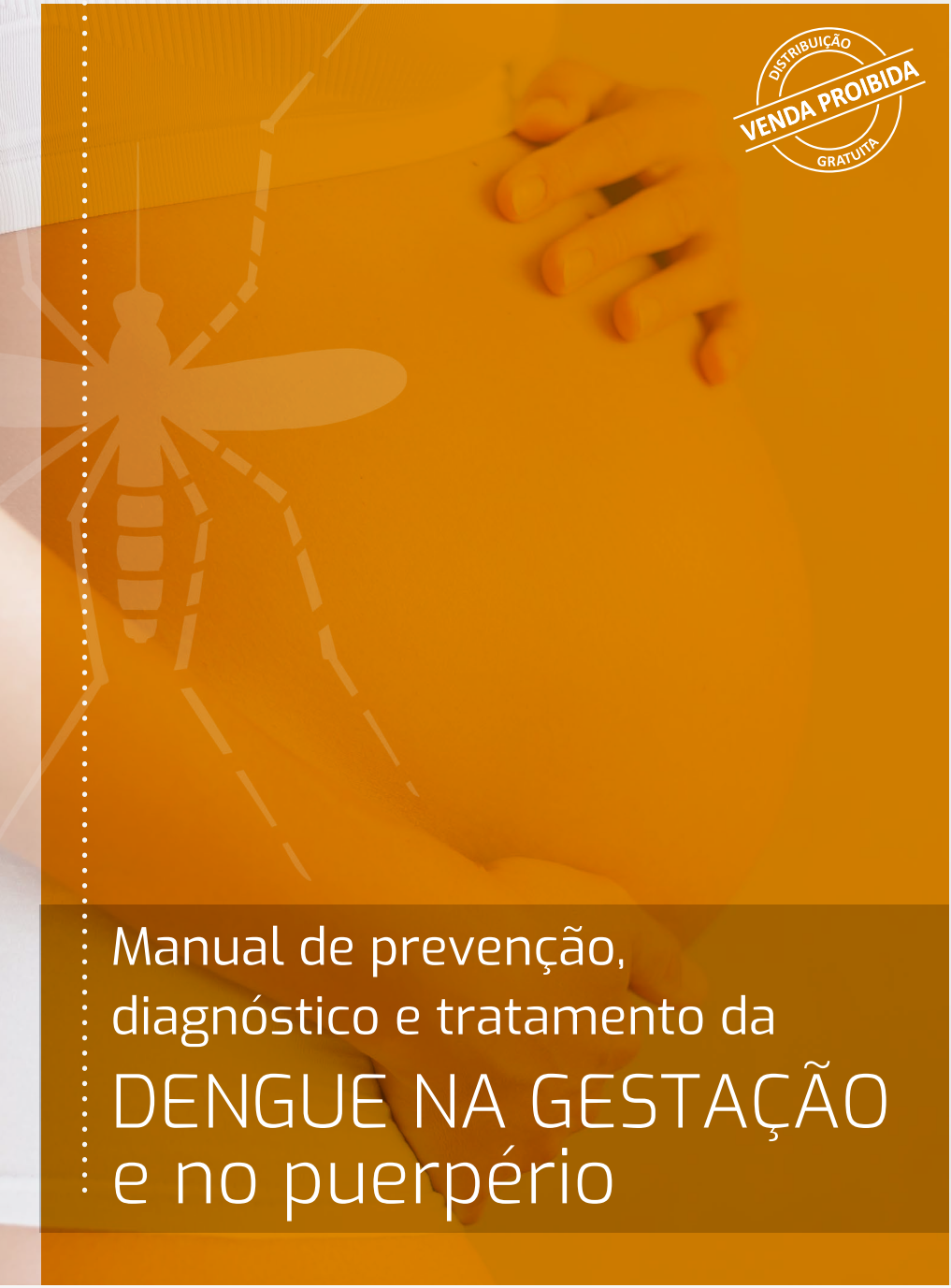
Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
www.bvsms.saude.gov.br

DISQUE SAÚDE 136

SUS

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Governo Federal



Manual de prevenção, diagnóstico e tratamento da DENGUE NA GESTAÇÃO e no puerpério

OPAS
Organização Pan-Americana da Saúde
Organização Mundial da Saúde
Américas
febrasgo
Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
SUS
MINISTÉRIO DA SAÚDE
GOVERNO FEDERAL
BRASIL
UNIÃO E RECONSTRUÇÃO

Manual de prevenção, diagnóstico e tratamento da DENGUE NA GESTAÇÃO e no puerpério

OPAS Organização Pan-Americana da Saúde / Organização Mundial da Saúde
febrasgo Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
SUS
MINISTÉRIO DA SAÚDE
GOVERNO FEDERAL BRASIL UNIÃO E RECONSTRUÇÃO

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.

Tiragem: 1ª edição – 2024 – versão eletrônica

Ficha catalográfica

Federação Brasileira de Associações de Ginecologia e Obstetrícia/Ministério da Saúde

Manual de prevenção, diagnóstico e tratamento da dengue na gestação e no puerpério.-- São Paulo: Federação Brasileira de Associações de Ginecologia Obstetrícia/ Ministério da Saúde, 2024.

51 p.

1. Dengue 2. Gestação 3. Puerpério 4. Prevenção & Controle

WC 528

Como citar

Federação Brasileira de Associações de Ginecologia e Obstetrícia/Ministério da Saúde. Manual de prevenção, diagnóstico e tratamento da dengue na gestação e no puerpério. São Paulo: Federação Brasileira de Associações de Ginecologia Obstetrícia e Ministério da Saúde, 2024. 51p.

Editores:

Antonio Rodrigues Braga Neto (https://orcid.org/0000-0002-2942-6182)
Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil
Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil
Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil
Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Geraldo Duarte (https://orcid.org/0000-0002-1689-6142)
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil

Maria Celeste Wender (https://orcid.org/0000-0001-9085-4605)
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

Regis Kreitchmann (https://orcid.org/0000-0002-1146-0497)
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

Roseli Mieko Yamamoto Nomura (https://orcid.org/0000-0002-6471-2125)
Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil
Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Autores:

Ana Gabriela Travassos (https://orcid.org/0000-0001-9242-828x)
Faculdade de Medicina, Universidade do Estado da Bahia, Salvador, BA, Brasil

Andréa da Rocha Tristão (https://orcid.org/0000-0002-3873-8225)
Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Botucatu, SP, Brasil

Andrezza Vilaça Belo Lopes (https://orcid.org/0000-0003-0486-2778)
Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

Angélica Espinosa Miranda (https://orcid.org/0000-0002-5556-8379)
Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil

Antonio Rodrigues Braga Neto (https://orcid.org/0000-0002-2942-6182)
Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil
Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil
Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil
Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Evelyn Traina (https://orcid.org/0000-0002-6856-8327)
Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Geraldo Duarte (https://orcid.org/0000-0002-1689-6142)
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil

Helaine Maria Besteti Pires Mayer Milanez (https://orcid.org/0000-0003-3211-9447)
Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil

Iara Moreno Linhares (https://orcid.org/0000-0002-7846-6885)
Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Ivete Cristina Teixeira Canti (https://orcid.org/0009-0007-1225-8286)
Hospital Nossa Senhora da Conceição, Tubarão, SC, Brasil

Marcos Takimura (https://orcid.org/0000-0001-6046-5828)
Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

Maria Celeste Wender (https://orcid.org/0000-0001-9085-4605)
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

Maria Luiza Bezerra Menezes (https://orcid.org/0000-0001-7001-2005)
Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Pernambuco, Recife, PE, Brasil

Otto Henrique May Feuerchuette (https://orcid.org/0000-0002-8406-2748)
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brasil

Patrícia Pereira dos Santos Melli (https://orcid.org/000-0003-2847-7102)
Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil

Regis Kreitchmann (https://orcid.org/0000-0002-1146-0497)
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

Roseli Mieko Yamamoto Nomura (https://orcid.org/0000-0002-6471-2125)
Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil
Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Diretoria da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Gestão 2024-2027):

Presidente
Maria Celeste Osório Wender

Diretora Administrativa
Roseli Mieko Yamamoto Nomura

Diretor Científico
Agnaldo Lopes da Silva Filho

Diretor Financeiro
Marcelo Luís Steiner

Diretora de Defesa e Valorização Profissional
Lia Cruz Vaz da Costa Damásio

Vice-Presidente Região Centro-Oeste
Maria Auxiliadora Budib

Vice-Presidente da Região Nordeste
Olimpio Barbosa de Moraes Filho

Vice-Presidente da Região Norte
Hilka Flavia Barra do Espirito Santo Alves Pereira

Vice-Presidente da Região Sudeste
Sergio Podgaec

Vice-Presidente da Região Sul
Alberto Trapani Júnior

Comissão Nacional Especializada em Doenças Infectocontagiosas da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Gestão 2020-2023):

Presidente
Regis Kreitchmann

Vice-presidente
Geraldo Duarte

Secretária
Helaine Maria Besteti Pires Mayer Milanez

Membros
Ana Gabriela Alvares Travassos
Andréa da Rocha Tristão
Andrezza Vilaça Belo Lopes
Angélica Espinosa Barbosa Miranda
Evelyn Traina
Iara Moreno Linhares
Ivete Cristina Teixeira Canti
Marcos Takimura
Maria Luiza Bezerra Menezes
Otto Henrique May Feuerchuette
Patricia Pereira dos Santos Melli

Coordenação editorial:
Bruno Henrique Sena Ferreira

Revisão ortográfica e gramatical:
Glair Piccolo Coimbra

Normatização/ Normalização:
Bruno Henrique Sena Ferreira
Edna Terezinha Rother

Projeto gráfico e diagramação:
Adriano Aguina

Contato:

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
Av. Brigadeiro Luís Antônio, 3.421, sala 903, Jardim Paulista, São Paulo-SP, CEP: 01401-001
Tels.: (11) 5573-4919 | (11) 3050-0400
Homepage: https://www.febrasgo.org.br/pt/
E-mail: editorial.office@febrasgo.org.br

Ministério da Saúde
Ministério da Saúde. Esplanada dos Ministérios, Bloco "G", Térreo, Brasília-DF, CEP: 70058-900
Disque Saúde: 0800 61 1997
Tel.: (61) 3315-2425
Homepage: www.saude.gov.br

Sumário

9 | Introdução

11 | O vírus da dengue

12 | Influência da dengue sobre o prognóstico materno e perinatal

14 | Fisiopatologia

16 | Diagnóstico

17 | Diagnóstico clínico

17 | Variáveis epidemiológicas

17 | Anamnese e exame clínico

19 | Aspectos técnicos para a realização da prova do laço

20 | Diagnóstico diferencial

22 | Diagnóstico laboratorial

22 | Diagnóstico laboratorial etiológico

23 | Diagnóstico laboratorial para avaliar a gravidade da dengue

24 | Fases clínicas da dengue e caracterização da gravidade

- **24** | Fase febril
- **25** | Fase crítica
- **25** | Dengue com sinais de alarme
- **26** | Dengue grave
- **27** | Fase de recuperação

27 | Conduta clínica

28 | Formação de grupos segundo a gravidade da doença

28 | Classificação do risco para o atendimento de gestantes e puérperas com dengue

29 | Conduta clínica segundo a classificação de gravidade para gestantes e puérperas com dengue

- **30** | Grupo A – Não gestantes sem sinais de alarme
- **31** | Grupo B – Gestantes e puérperas até o 14º dia pós-parto sem sinais de alarme
- **32** | Grupo C – Gestantes e puérperas até o 14º dia pós-parto com sinais de alarme
- **33** | Grupo D – Gestantes e puérperas até o 14º dia pós-parto com sinais de gravidade

35 | Linha de cuidado pré-natal, obstétrico e puerperal

- **35** | Cuidados preventivos sobre a dengue no pré-natal
- **36** | Cuidados clínicos e obstétricos na fase aguda da dengue
- **39** | Resolução da gravidez
- **41** | Puerpério

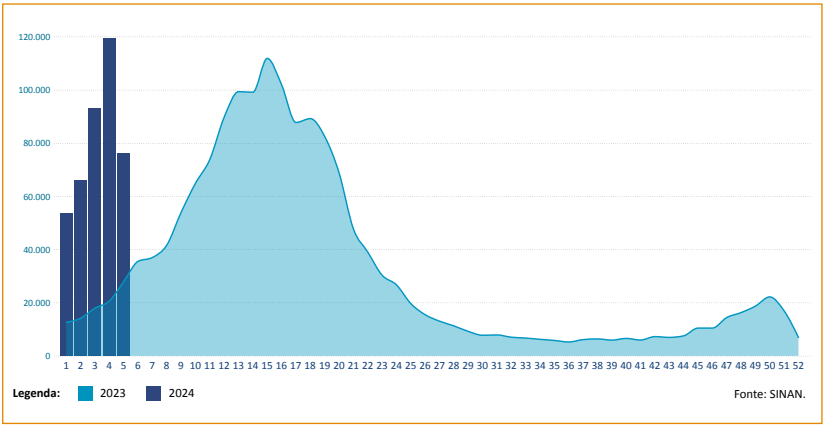
43 | Controle pré-natal após a dengue

44 | Prevenção

Introdução

Ao longo das últimas décadas, o Brasil tem enfrentado desafios significativos relacionados à infecção pelo vírus da dengue (DENV), transmitido pelo mosquito *Aedes aegypti*. Sabe-se que a dengue é endêmica em muitas regiões tropicais e subtropicais do país, frequentemente protagonizando surtos epidêmicos que podem variar em intensidade e frequência, influenciados por fatores como condições climáticas, urbanização desordenada, falta de saneamento adequado, entre outros.[1,2] O governo brasileiro tem implementado várias estratégias, ao longo dos anos, para controlar a propagação do DENV, incluindo campanhas de conscientização pública, programas de controle de vetores, medidas de gestão ambiental e, mais recentemente, a vacina.[3] No entanto, os desafios persistem devido à complexidade do ciclo de vida do mosquito vetor e ao saneamento básico deficitário em algumas áreas. A capacidade adaptativa do *Aedes aegypti* também tem reduzido significativamente a efetividade das estratégias de seu controle, a exemplo do controle com inseticidas, demandando mudanças constantes. Nesse cenário, a infecção pelo DENV segue desafiando os serviços de saúde pública, apresentando taxas elevadas de morbimortalidade e confirmando que pouco avanço real para o seu controle foi solidamente concretizado.[4]

Os dados do boletim epidemiológico publicado pelo Ministério da Saúde demonstram que, em 2023, do período da semana epidemiológica (SE) 1 até a SE 35, foram registrados 1.530.940 casos prováveis de dengue no país, e o coeficiente de incidência de 753,9 casos/100 mil habitantes. Esses números representam um aumento de 16,5% no número de casos, quando comparado com o mesmo período do ano anterior.[5] Já os dados de dengue referentes ao período entre as SEs 1 e 5 de 2024, comparados com os do mesmo período de 2023, demonstram um aumento significativo da incidência em 2024, com antecipação do aumento do número de casos (Figura 1).[6] Entre as várias interpretações sobre esse aumento expressivo em 2024, a resposta à mudança climática deve ser considerada.[6,7] Utilizando o *link* https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/arboviroses/informe-semanal/coe-dengue-informe-01-led_.pdf, é possível entrar em um *site* do Ministério da Saúde que informa a evolução semanal do número de casos de dengue.



Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Centro de Operações de Emergências (COE). Nº de casos prováveis de dengue por semana epidemiológica, Brasil, 2023 e 2024 . Informe Semanal. Semanal. Edição no. 02. SE 01 a 07/2024 . Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/arboviroses/informe-semanal/coe-dengue-informe-01-led_.pdf

Figura 1. Número de casos prováveis de dengue por semana epidemiológica

Alguns grupos populacionais são mais susceptíveis a complicações e evolução para as formas mais graves da dengue, entre eles as gestantes e puérperas,[8] especialmente até 14 dias pós-parto, em decorrência do retorno lento das alterações fisiológicas aos padrões pré-gestacionais. Dados preliminares (ainda não divulgados) do Sistema de Informação de Agravos de Notificação/Coordenação-Geral de Vigilância de Arboviroses (SINAN/CGARB/MS) indicam que o número de casos de dengue em gestantes aumentou consideravelmente em 2024. Comparando a frequência registrada desses diagnósticos nas semanas epidemiológicas de 01 a 06/2023 com as mesmas semanas de 2024, verificou-se que o número de casos de dengue em gestantes aumentou em 345,2% no corrente ano. Portanto, considerando esse aumento do número de gestantes com dengue, aliado ao risco aumentado de formas graves nessas mulheres, desenha-se um quadro de saúde pública que inspira cuidados diferenciados, visto que tanto o prognóstico materno quanto o prognóstico perinatal estão comprometidos nessa doença. Para o lado materno, o risco aumentado de morbimortalidade baseia-se na ocorrência potencial das formas graves, como choque, hemorragias e óbito.[9,10] Quanto ao prognóstico perinatal comprometido, as complicações mais frequentemente observadas são a prematuridade, restrição de crescimento intrauterino e morte fetal.[11,12]

Deve ser ressaltado que ainda não houve progresso no que se refere ao tratamento específico da dengue nem sobre vacinas que possam ser utilizadas com segurança durante a gravidez.[13,14]

De forma objetiva, a profilaxia acessível para evitar os efeitos deletérios da dengue durante o ciclo gravídico-puerperal baseia-se em atitudes comportamentais, pessoais e comunitárias, as quais devem ser continuamente lembradas, reforçadas e repassadas para as pessoas. Na prática, observa-se que a difusão dessas orientações para gestantes e puérperas é falha, mesmo considerando que elas são as mesmas para evitar a infecção por todos os arbovírus.[15-17] Essas falhas são frequentes e vão desde aquelas que visam ao controle de criadouros do mosquito até ao uso de vestes apropriadas e de repelentes.

Se falham as medidas profiláticas, será necessário organizar adequadamente as unidades de atendimento para gestantes e puérperas até o 14º dia pós-parto, ainda na fase inicial da doença, evitando-se os casos de dengue grave, responsáveis pelos óbitos dela decorrentes. Além do acolhimento, a triagem com classificação de risco é de suma importância, pois possibilita o tratamento prioritário e oportuno para os casos com sinais de alarme e para os casos graves.[18]

Todas essas informações, aliadas à limitação de estudos publicados especificamente sobre a assistência clínica, pré-natal, obstétrica e puerperal a mulheres com dengue em nosso meio, justificam a elaboração deste Manual. Sem dúvida, a assertividade e a rapidez no atendimento, seguindo os princípios adequados que norteiam a assistência clínica e obstétrica a essas mulheres, possibilitam a redução dos potenciais agravos à saúde materna e perinatal.[10,19,20]

O vírus da dengue

Os arbovírus são organizados filogeneticamente em seis famílias (*Togaviridae*, *Flaviviridae*, *Bunyaviridae*, *Reoviridae*, *Rhabdoviridae* e *Orthomyxoviridae*).[21] É importante apontar as arboviroses, pois, dentro dos picos de incidência de cada um deles, ainda são importantes para o diagnóstico diferencial clínico e laboratorial da infecção causada pelo DENV, pertencente à família *Flaviviridae*.[15,22-24]

Por ser um vírus cujo genoma é formado por RNA, o DENV apresenta elevadas taxas de mutação, e seus diferentes tipos derivados dessa característica implicam potencial patogênico diverso, com manifestações clínicas de espectro variado. O DENV possui quatro sorotipos diferentes, denominados DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4.[25]

O principal vetor do DENV no ciclo urbano no Brasil é o mosquito *Aedes aegypti*, responsável tanto pelos surtos epidêmicos quanto pelas taxas endêmicas dessa infecção.[23,26]

Influência da dengue sobre o prognóstico materno e perinatal

Todos os sorotipos da dengue aumentam a produção de quimiocitocinas pró-inflamatórias, promovem trombocitopenia e aumentam a permeabilidade vascular, fenômenos fisiopatológicos responsáveis por vários agravos à saúde materna. Em decorrência da permeabilidade vascular comprometida, observam-se maior risco de choque, trombocitopenia e fenômenos hemorrágicos, agravados pelo aumento das quimiocitocinas pró-inflamatórias. A literatura tem mostrado que gestantes são consideradas um grupo de risco e de maior probabilidade de progredir para formas mais graves da doença e óbito.[27]

No Brasil, uma avaliação retrospectiva apontou que a taxa de óbitos maternos por dengue entre 2007-2015 foi quatro vezes maior entre gestantes com dengue, com prognóstico pior no terceiro trimestre gestacional.[9] Em outra avaliação das perdas maternas por dengue entre 2007-2012, verificou-se que a dengue aumentou essa taxa, a qual foi estatisticamente significativa quando se compararam os primeiros 10 dias da doença com os óbitos ocorridos após 10 dias, sinalizando que, na fase aguda da doença, mulheres no ciclo gravídico-puerperal precisam de atenção e cuidado diferenciado,[10] que deve incluir também gestantes com menos de 12 semanas.[28] Comparando a mortalidade materna por dengue em uma avaliação prospectiva de 40 gestantes na Índia, observaram-se elevadas taxas de hemorragia pós-parto, lesão renal aguda, insuficiência hepática, choque e morte materna no puerpério.[29]

Considerando o *rationale* que associa as modificações do organismo materno com eventuais desfechos ominosos da dengue na gestação,

e como essas modificações se mantêm de forma mais pronunciada nas primeiras duas semanas após o parto, a proposta deste Manual é incluir nesse grupo de maior risco também a puérpera até o 14º dia após o parto.

O risco de sangramento de origem obstétrica na gestante com dengue associa-se com as adaptações fisiológicas da gravidez, as quais podem dificultar a identificação correta e precoce das manifestações clínicas da doença. O aumento da permeabilidade capilar em gestantes é uma adaptação funcional, mas que é nitidamente exacerbada na dengue. Esse fato alerta para o maior risco de a gestante e a puérpera com dengue desenvolverem edema agudo de pulmão quando incluídas em regime de hiper-hidratação, que faz parte do tratamento da doença.[30]

Apesar de ser pouco divulgado na literatura especializada, o prognóstico gestacional e perinatal em gestantes com dengue também é comprometido, observando-se associação direta com a idade gestacional e a intensidade da doença e suas complicações.[9,31-33] A produção de citocinas pró-inflamatórias pode estimular o útero, além de aumentar a permeabilidade capilar sistêmica e também placentária, com potencial para resultar em aumento das taxas de abortamento, prematuridade, restrição do crescimento fetal, morte fetal e transmissão vertical do DENV, essa última um evento pouco frequente.[11,34-37] Localmente, as alterações estruturais da placenta incluem edema do estroma vilositário, nós sinciciais e corangiose, e podem trazer prejuízo às trocas maternas e fetais que ocorrem nessas vilosidades, além de facilitar a transmissão vertical do vírus.[38] Uma avaliação prospectiva de 40 gestantes indianas com dengue observou taxas elevadas de abortamento, prematuridade, baixo peso ao nascer e morte fetal e neonatal.[29]

A transmissão vertical do DENV é evento infrequente e raramente reportado na literatura.[39-41] No entanto, quando ele ocorre, é necessário o pronto diagnóstico, propiciando intervenção adequada e rápida ao neonato.[20,42] Segundo Arragain *et al.* (2017),[43] a transmissão vertical do DENV é mais comum quando o período de viremia materna é próximo ao parto, e a evolução pós-natal desses neonatos apresenta elevadas taxas de morbidade.

Fisiopatologia

Embora a infecção pelo DENV esteja associada a uma doença autolimitada, na maioria dos indivíduos ela apresentará sintomas leves da doença, estimando-se que menos de 5% evoluirão para quadros mais graves.[19] A limitação é que essa evolução é imprevisível, e isso faz com que o cuidado inicial seja sempre de qualidade. Teremos casos de dengue assintomáticos, mas, quando a doença é sintomática, ela caracteriza-se por ser sistêmica e dinâmica de amplo espectro clínico, variando desde as formas oligossintomáticas até quadros graves como hemorragias, choque e falência importante de outros órgãos, potencialmente letais.[44] Na sua evolução sintomática, são reconhecidas três fases clínicas: febril, crítica e de recuperação. Conhecê-las é fundamental para o adequado manejo das diferentes formas clínicas, principalmente entre gestantes e mulheres até 14 dias após o parto.[26]

Existem várias lacunas no entendimento fisiopatológico da dengue, algumas delas devido à falta de um modelo animal que consiga refletir o que ocorre no organismo humano.[45] A infectividade do DENV depende da ligação das glicoproteínas do envelope viral aos receptores celulares preponderantes na superfície das células de Langerhans dendríticas,[46] permitindo que o RNA entre no citoplasma, e a partir daí se dá a replicação viral. Essas células são o alvo preferencial do DENV, mas também desempenham importante papel levando o vírus até os gânglios, onde são recrutados monócitos e macrófagos, estabelecendo-se a infecção. A partir daí a infecção se torna sistêmica (fundamentando toda a fisiopatologia da doença) e a resposta imune é deflagrada.[47]

Uma vez estabelecida a infecção pelo DENV, após um período inicial de incubação de tipicamente três a sete dias, ela se manifesta com início súbito de febre acompanhada de viremia elevada, conhecida como fase febril.[23] Alguns indivíduos passam para a fase crítica, a qual está associada ao extravasamento de plasma, enquanto outros prosseguem diretamente para a fase de recuperação, sem desenvolver extravasamento plasmático.[48] A disfunção endotelial observada na fase crítica da dengue grave associa-se a um aumento transitório da permeabilidade vascular, em última análise a responsável pelo extravasamento vascular para o interstício, com acúmulo

de líquido nas cavidades pleural e peritoneal, e redução da pressão arterial e da pressão de pulso, resultando em má perfusão dos órgãos.[44] As vênulas pós-capilares demonstraram ser o local predominante, onde é observado aumento da permeabilidade vascular com redução do fluxo sanguíneo e da perfusão durante a fase crítica. Muitos mediadores de citocinas,[49,50] produtos de mastócitos, mediadores lipídicos inflamatórios, o NS1 (que induz aumento da fosfolipase A2) e o fator ativador de plaquetas são alguns dos fatores implicados no extravasamento vascular e na gênese do choque.[51,52]

Considera-se que a leucopenia e a trombocitopenia sejam as alterações hematológicas mais frequentes e típicas da dengue. A leucopenia acontece precocemente tanto na doença leve como nas formas mais graves e parece ser decorrente de um efeito direto do vírus na medula óssea. Algum grau de trombocitopenia é comum nas diferentes formas clínicas, mas a trombocitopenia grave (<50.000 plaquetas/mm^3) está associada a maior gravidade da doença e a desfechos desfavoráveis. Vários mecanismos são sugeridos para a ocorrência de trombocitopenia na dengue. Entre eles, são citados a redução da trombopoiese secundariamente à supressão da medula óssea pelo DENV e o aumento da retirada das plaquetas do sangue periférico.[53] Os mecanismos subjacentes à supressão da medula óssea e a consequente trombocitopenia também podem estar associados a alterações funcionais nas células do estroma, que regulam a secreção de citocinas inflamatórias e a hematopoiese, alterando quantitativa e qualitativamente a produção de plaquetas.[54] Também já foi demonstrado que o antígeno viral NS1 induz atividade da enzima fosfolipase A2, de prostaglandinas e de citocinas inflamatórias em monócitos, contribuindo para a plaquetopenia.[52] Outros mecanismos aventados apontam a adesão das plaquetas aos leucócitos e ao vírus, além da produção de anticorpos.[55] Essas alterações estão ligadas fortemente aos eventos hemorrágicos da dengue.

Em média, 24 horas após a entrada do DENV no organismo, o sistema imune começa a esboçar sua resposta, inicialmente baseada na produção de imunoglobulina M (IgM), detectável para subsídio diagnóstico após o quinto dia de manifestações clínicas da dengue.[56] A produção de imunoglobulina G (IgG) normalmente é detectável após 14 dias. Nos casos de infecção prévia por dengue, a resposta imune para a infecção atual é

bloqueada, visto que o organismo busca na memória celular nova resposta para o DENV da infecção antiga. Essa é uma das explicações para a gravidade crescente em casos de repetição da dengue predispondo à dengue grave.[57] Nos casos de repetição da dengue, as informações disponíveis indicam que quanto maior for o intervalo entre as infecções, maior será a gravidade.[58]

A fisiopatologia da doença em gestantes e puérperas não difere daquela da mulher não grávida, mas a hemodiluição fisiológica da gravidez poderá mascarar a trombocitopenia, a leucopenia e a hemoconcentração associadas à dengue, lembrando que essas modificações regridem lentamente. Por sua vez, alguns dos sinais e sintomas da doença poderão ser confundidos, como náuseas, vômitos, dor abdominal, hipotensão postural e taquicardia, retardando o diagnóstico e as medidas de hidratação precoce, e predispondo à evolução de maior gravidade.

Diagnóstico

O diagnóstico clínico da infecção por dengue pode ser desafiador, devido ao amplo espectro de sintomas e apresentações clínicas, que vão desde uma manifestação febril leve até síndromes graves e potencialmente fatais.[59] Dessa forma, diante de um quadro clínico suspeito, o diagnóstico laboratorial torna-se crucial, permitindo um manejo terapêutico precoce e eficaz, o que contribui para a redução da morbidade e da mortalidade da dengue.[23,57,60] Os procedimentos utilizados para diagnosticar as infecções causadas pelo DENV em gestantes e puérperas não diferem daqueles utilizados na população adulta fora do ciclo gravídico-puerperal. Classicamente, eles se dividem em diagnóstico clínico (epidemiológico, informações da anamnese e exame clínico), diagnóstico diferencial, diagnóstico e estratificação da gravidade do caso e diagnóstico laboratorial. Como premissa básica de cuidado à gestante e à puérpera até o 14º dia pós-parto, diante da similaridade entre as manifestações clínicas de algumas infecções (outras arboviroses, Covid-19, leptospirose e sarampo, entre outras) e a possibilidade de evolução rápida das infecções pelos vários tipos de DENV para formas graves, recomenda-se que em áreas endêmicas a infecção decorrente do DENV seja considerada como o principal diagnóstico diferencial entre elas,

permitindo que sejam instituídas as medidas de suporte clínico de forma rápida e assertiva.

Diagnóstico clínico

Como visto, o diagnóstico clínico da dengue é extremamente importante, sinalizando que, diante de um quadro clínico suspeito, o diagnóstico laboratorial torna-se crucial, permitindo um manejo terapêutico precoce.[30] Para o diagnóstico clínico da dengue, são utilizadas as ferramentas clássicas (anamnese e exame clínico) com adaptações que a doença demanda, a exemplo das variáveis epidemiológicas.

Variáveis epidemiológicas

Enfatizando os aspectos epidemiológicos como parte importante do diagnóstico, relembra-se da elevada relevância da infecção pelo DENV para o ser humano, significando desafio crescente nas regiões tropicais e subtropicais do planeta. No entanto, a globalização facilitou que essa doença migrasse para regiões de clima temperado nos últimos anos, justamente em decorrência do aumento de vetores artrópodes nessas latitudes.[61] Para gestantes e puérperas sintomáticas que retornam dessas áreas (menos de 14 dias), é imperativo que o profissional da saúde tenha conhecimento dessas informações por meio da anamnese. Da mesma forma, deve-se considerar a eventual coincidência de cenários epidemiológicos em que a frequência de sarampo, Covid-19 e leptospirose não possa ser descartada.[21,62,63]

Como o risco básico de ocorrência das arboviroses é a presença do vetor (*Aedes aegypti*), o aparecimento e a circulação de um determinado arbovírus dependem inicialmente da introdução desse vírus naquela comunidade e, a partir daí, das condições sanitárias existentes. De acordo com os dados epidemiológicos divulgados pelo Ministério da Saúde,[5,26] pode-se considerar que a população brasileira está em constante risco da dengue.

Anamnese e exame clínico

Além de obter as informações epidemiológicas, a anamnese pode caracterizar a presença das manifestações e definir em qual fase da doença a gestante se encontra. Além disso, pode dar as primeiras informações

referentes aos diferentes agentes etiológicos possíveis. Na história da doença atual referente à dengue, as manifestações clínicas dependem da fase da doença.[18,59,60] Na fase inicial, as manifestações clínicas são dominadas por febre, cefaleia, exantema maculopapular, mal-estar, astenia, mialgia, artralgia (normalmente de baixa intensidade) e dor retro-orbitária. Nos casos mais graves, a febre tende a ceder entre o terceiro e o sétimo dia do início dos sintomas (período de defervescência), mas surgem outras complicações que devem alertar o obstetra para uma evolução mais grave. São os casos de dor abdominal intensa, vômitos, derrames das cavidades virtuais, hipotensão, hepatomegalia, manifestações hemorrágicas e sinais de comprometimento do sistema nervoso central (letargia e/ou irritabilidade). Detalhes dessas manifestações serão discutidos na seção de avaliação da gravidade da dengue.

Considerando o exame físico, na maioria dos casos, confirmam-se as informações da anamnese, e os achados dependerão da fase da doença. Sistematicamente, devem-se avaliar temperatura, frequência cardíaca, características do pulso (frequência, cheio ou filiforme), grau de consciência (escala de coma de Glasgow), estado de hidratação, pressão arterial, enchimento capilar e derrames de cavidades virtuais, caracterizar dor abdominal e hepatomegalia, verificar presença de exantema e buscar manifestações hemorrágicas espontâneas ou induzidas (prova do laço).

Junto com as informações clínicas, dois exames subsidiários indiretos complementam a suspeita clínica inicial de dengue, principalmente em gestantes: a prova do laço e o hemograma. Apesar de suas limitações nos casos graves e em pacientes obesas, a prova do laço é uma evidência indireta da fragilidade capilar, base da desidratação em graus variados, da redução dos elementos figurados do sangue e do hematócrito elevado. O hemograma traz informações importantes como a agressão indireta à medula por ação viral, com redução dos elementos figurados do sangue (notadamente a plaquetopenia) e hematócrito elevado decorrente do extravasamento líquido que ocorre em resposta ao aumento da permeabilidade capilar. Segundo orientação do Ministério da Saúde,[18] todo caso suspeito de dengue deve ser notificado no http://sinan.saude.gov.br/sinan/login/login.jsf.

Aspectos técnicos para a realização da prova do laço

Segundo orientações do Ministério da Saúde (2016),[22] a prova do laço deve ser realizada na triagem de todos os pacientes com suspeita de dengue sem sangramento espontâneo. Essa prova será repetida no acompanhamento clínico se a prova realizada previamente for negativa.

1. Verificar a pressão arterial e calcular o valor médio pela fórmula:

$$\text{Média da Pressão Arterial} = \frac{\text{Pressão Arterial Sistólica} + \text{Pressão Arterial Diastólica}}{2}$$

2. Insuflar o manguito do esfigmomanômetro até o valor médio, manter durante cinco minutos em adultos ou três minutos em crianças;
3. Demarcar uma área de aproximadamente 2,5 cm x 2,5 cm abaixo 5 cm da dobra do cotovelo, delimitando-a como um quadrado na pele com caneta ou outro marcador;
4. Contabilizar o número de petéquias no quadrado;
5. Avaliar o resultado: a prova será positiva se houver 20 ou mais petéquias em adultos e 10 ou mais em crianças (Figura 2).

Fonte: Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. Como realizar a prova do laço para avaliação de casos suspeitos de dengue? Porto Alegre: TelessaúdeRS-UFRGS; 2020. Disponível em: https://www.ufrgs.br/telessauders/perguntas/como-realizar-prova-do-laco-para-avaliacao-de-casos-suspeitos-de-dengue/[64]

Figura 2. Leitura da prova do laço

Diagnóstico diferencial

Algumas manifestações clínicas de complicações que ocorrem no ciclo gravídico-puerperal podem dificultar a avaliação de gestantes e puérperas infectadas pelo DENV, como a hiperêmese gravídica, pré-eclâmpsia (principalmente quadros mais graves), síndrome HELLP, corioamnionite e infecção puerperal.[19]

A semelhança das manifestações clínicas da dengue com um grande número de doenças faz do diagnóstico diferencial da dengue um leque amplo de possibilidades. Em relação ao diagnóstico diferencial com outras doenças infectocontagiosas, devem-se considerar prioritariamente os aspectos epidemiológicos da atualidade nas várias regiões do Brasil. Se a frequência da chikungunya está mais elevada em uma região, em outra estará mais elevada a Covid-19, em outra, o sarampo e em outra, a influenza. Como a dengue ocorre mais no verão, a ocorrência de chuvas fortes e enchentes traz em seu contexto a leptospirose para esse cenário de síndrome febril. O mais adequado é uma informação ampliada de todas as possibilidades, alertando sob esse prisma regional. Com essas considerações, fazem parte dessa lista as outras arboviroses (zika, chikungunya), influenza, Covid-19, leptospirose, hepatites virais, malária, rubéola, sarampo, escarlatina, eritema infeccioso, mononucleose infecciosa, hantavirose, febre amarela, riquetsioses (febre maculosa), parvovirose, citomegalovirose, enteroviroses, processos sépticos, encefalites/meningites (virais e bacterianas) e febre tifoide. Também causam alguma dificuldade diagnóstica as púrpuras, neoplasias hematológicas, intoxicações alimentares e farmacodermias.[18,63]

Considerando as doenças que causam dor abdominal, devem-se colocar como diagnóstico a ser descartado a apendicite, obstrução intestinal, abscesso hepático, abdome agudo, pneumonia, infecção do trato urinário, colecistite aguda, entre outras afecções. As miocardites (de causas variadas) também figuram nessa lista, sendo geralmente ligadas aos quadros graves da dengue, incluindo o choque.

Por apresentarem várias características clínicas em comum, no momento epidemiológico do Brasil, as infecções que mais desafiam quanto ao diagnóstico diferencial são as outras arboviroses (zika e chikungunya),[5-7]

Covid-19, leptospirose, influenza e sarampo,[63] fazendo que haja demanda por confirmação laboratorial em grande parte dos casos. As manifestações clínicas das arboviroses aqui abordadas diferem mais pela intensidade do que por sua presença.[65] No quadro 1, estão resumidas as características e frequências comparativas de sinais e sintomas mais comuns nas infecções pelo DENV e pelos vírus da zika (ZIKV) e da febre chikungunya (CHIKV).[24]

Quadro 1. **Frequência comparativa de sinais e sintomas mais comuns na infecção pelos vírus da dengue (DENV), da zika (ZIKV) e da febre chikungunya (CHIKV)**

Sinais/sintomas	DENV	ZIKV	CHIKV
Febre (duração da febre)	Acima de 38 °C (4 a 7 dias)	Sem febre ou subfebril ≤ 38 °C (1-2 dias subfebril)	Febre alta > 38 °C (2-3 dias)
Manchas na pele (frequência)	Surgem a partir do quarto dia 30%-50% dos casos	Surgem no primeiro ou segundo dia 90%-100% dos casos	Surgem em 2-5 dias 50% dos casos
Dor nos músculos	+++/+++	++/+++	+/+++
Dor articular	Leve	Leve/moderada	Moderada/intensa
Edema da articulação	Raro	Frequente e de leve intensidade	Frequente e de moderado a intenso
Conjuntivite	Rara	50%-90% dos casos	30%
Cefaleia	+++/+++	++/+++	++/+++
Prurido	Leve	Moderado/intenso	Leve
Hipertrofia ganglionar	Leve	Intensa	Moderada
Discrasia hemorrágica	Moderada	Ausente	Rara e leve
Acometimento neurológico	Raro	Mais frequente que DENV e CHIKV	Raro (predominante em neonatos)

Fonte: Traduzido de Brito CA, Cordeiro MT. One year after the Zika virus outbreak in Brazil: from hypotheses to evidence. Rev Soc Bras Med Trop. 2016;49(5):537–43. Table 1. Differential features of disease caused by Zika virus and other arboviruses; p.540.[24]

Em locais de difícil acesso aos exames que confirmam laboratorialmente o diagnóstico de dengue em gestantes, a partir da anamnese, do exame físico, da prova do laço e do diagnóstico diferencial, é possível inferir com elevado grau de acerto o diagnóstico de dengue, permitindo iniciar rapidamente as primeiras medidas de suporte terapêutico. Com a realização do hemograma, será possível avaliar com mais assertividade a gravidade do caso. É claro que, em locais com mais recursos laboratoriais, serão indicados outros exames, incluindo o diagnóstico etiológico da infecção.

Diagnóstico laboratorial

Quando se fala dos recursos laboratoriais para subsidiar o atendimento de gestantes puérperas até o 14º dia pós-parto com dengue, consideram-se duas vertentes. A primeira trata do diagnóstico etiológico da infecção e a segunda aborda os recursos laboratoriais para dimensionar a extensão da gravidade do quadro clínico da doença.

Diagnóstico laboratorial etiológico

Para o diagnóstico laboratorial etiológico da dengue na sua fase inicial, os testes mais indicados são aqueles que identificam partículas virais específicas, como a glicoproteína não estrutural 1 (NS1) ou o RNA viral no sangue.[66] Na fase aguda, que ocorre nos primeiros três a sete dias após o início dos sintomas, o RNA viral sérico seria o melhor exame, para isso utilizando a reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) como o teste de maior acurácia para o diagnóstico de dengue,[67] mas infelizmente ainda pouco acessível para a resposta diagnóstica rápida pelo Sistema Único de Saúde (SUS), visto que várias regiões ainda dependem do encaminhamento das amostras para laboratórios oficiais centralizados.[62] Algumas plataformas conseguem fazer o diagnóstico da dengue, zika e chikungunya em uma única amostra. Antes de obter a amostra, sugere-se averiguar qual será o fluxo de encaminhamento para o laboratório de processamento dela.

Para o diagnóstico laboratorial rápido da dengue, a pesquisa do antígeno NS1 no sangue materno é a técnica mais utilizada, por sua praticidade e rapidez no resultado.[68] O antígeno NS1 é uma glicoproteína altamente conservada que parece ser essencial para a viabilidade do vírus. O antígeno NS1 aparece tanto nas infecções primárias quanto nas secundárias. Porém, a taxa de detecção do NS1 é muito melhor em soros de pacientes com infecção primária (75%-97%), em comparação com soros de indivíduos com infecção secundária (60%-70%). Para a detecção desse antígeno, podem ser utilizadas várias técnicas, entre elas a imunocromatografia ou ELISA. Do ponto de vista assistencial prático, a diferença entre essas plataformas é o intervalo de tempo até a liberação do resultado do exame. A técnica imunocromatográfica é utilizada para o teste de diagnóstico rápido, cujo resultado é possível em menos de duas horas. A técnica imunoenzimática

é mais sensível, mas o resultado é mais demorado.[69] A pesquisa do NS1 apresenta excelente desempenho quando realizada entre o terceiro e o quinto dia da doença, apesar de que alguns casos já apresentam esse resultado positivo mais precocemente. Geralmente, esse teste fica negativo após o sétimo dia, quando a produção de anticorpos promove a neutralização desse antígeno.[22]

A partir do sexto dia das manifestações clínicas da dengue, o diagnóstico laboratorial da infecção é feito com base nos testes da resposta imune ao vírus, aferindo a presença de IgM e IgG. Para o diagnóstico sorológico da infecção pelo DENV em gestantes, as plataformas mais utilizadas são as imunoenzimáticas, capazes de dosar IgM (a partir do sétimo dia) e IgG (a partir de 14-17 dias). Alguns trabalhos mostram início de produção de IgG a partir do sétimo dia dos sintomas. A concentração desses anticorpos aumenta lentamente após esse período e acredita-se que persista por toda a vida. Em pacientes com infecções secundárias, os títulos de IgG antidengue aumentam rapidamente dentro da primeira semana de doença. Nos casos de manifestações clínicas compatíveis com infecção pelo DENV, mas com resultados do NS1 e RT-PCR negativos, ou se já transcorreram mais de sete dias desde o início dos sintomas, está indicado o exame sorológico para identificar IgM para o DENV e para o ZIKV, sendo necessário apontar algumas das dificuldades na sua interpretação, principalmente aquelas decorrentes da reação cruzada para infecções causadas por outros flavivírus, principalmente pelo ZIKV.[62,70]

O hemograma é fundamental não somente para auxiliar paralelamente no diagnóstico da dengue, mas também na classificação da gravidade. Para o diagnóstico presuntivo da dengue, as alterações do hemograma mais significativas são leucopenia, plaquetopenia e elevação do hematócrito.[22]

Diagnóstico laboratorial para avaliar a gravidade da dengue

Os exames utilizados para avaliar o grau de comprometimento sistêmico da gestante com dengue na fase febril começam com o hemograma, destacando o hematócrito, a leucopenia e a plaquetopenia. O hematócrito elevado apresenta relação direta com o grau de extravasamento vascular,

enquanto a severidade da plaquetopenia apresenta estreita associação com os quadros hemorrágicos.

Se o caso evolui para a fase crítica da dengue, os exames logicamente serão dirigidos para subsidiar o diagnóstico clínico dos órgãos acometidos. De forma geral, avaliar função hepática (transaminases ALT/ASL e bilirrubina), metabólica (glicemia, gases arteriais), função renal (sódio, potássio, albuminúria, creatinina e ureia) e função cardíaca (enzimas e eletrocardiograma). Para completar as provas laboratoriais, os exames de imagem deverão ser solicitados de acordo com a demanda clínica. Se a função neurológica/cognitiva estiver alterada, a ressonância magnética ou a tomografia estará indicada. Para avaliar o comprometimento da função pulmonar, o exame radiológico simples estará indicado. Derrames pericárdicos e abdominais são mais bem avaliados pela ultrassonografia.

Os recursos laboratoriais são fundamentais para auxílio no diagnóstico diferencial com malária grave, leptospirose, hepatite viral fulminante, outras infecções por flavivírus, especialmente dengue hemorrágica, síndrome HELLP e intoxicação exógena.[16,21,60]

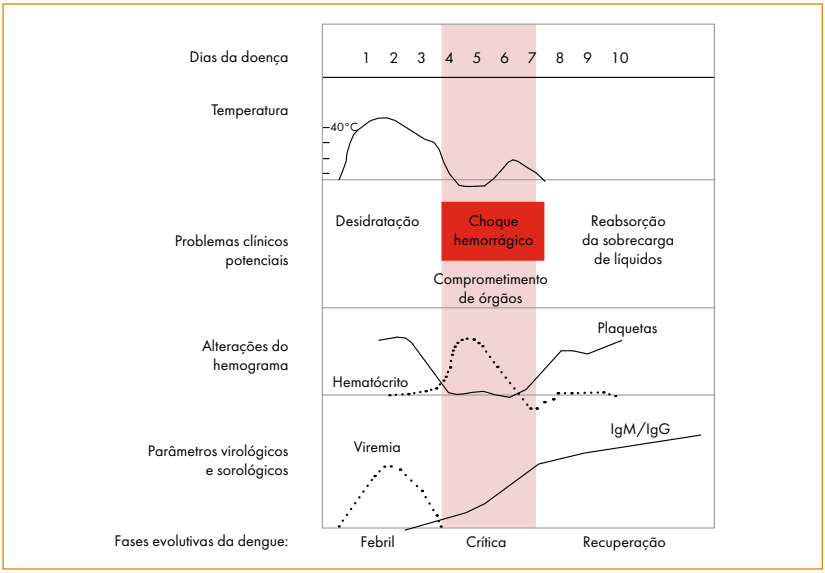
No caso da gestante, não há restrição para indicar esses exames, incluindo os exames radiológicos necessários. Para avaliação do bem-estar fetal, utilizam-se o exame ultrassonográfico e a cardiotocografia, dependendo da idade gestacional e do grau de comprometimento da saúde fetal. Maiores detalhes na seção específica deste Manual.

Fases clínicas da dengue e caracterização da gravidade

As alterações fisiopatológicas da dengue são dinâmicas e traduzem a doença em suas fases clínicas ou estágios. A primeira fase é chamada de fase febril, a segunda é chamada de fase crítica e a terceira é chamada de fase de recuperação (Figura 3).[18,23,60]

Fase febril

Essa fase é também chamada de "dengue sem sinais de alarme", sendo caracterizada por febre, geralmente de início súbito e elevada (39-40 ºC), associada a cefaleia, *rash* cutâneo maculopapular (50% dos casos), prostração, mialgia, artralgia de baixa intensidade e dor retro-ocular. Anorexia,



Fonte: Traduzido de World Health Organization (WHO). Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: New edition. Geneva: WHO; 2009. Figure 2.1, The course of dengue illness; p. 25.[60]

Figura 3. Fases evolutivas da dengue de acordo com o tempo de evolução

náuseas, vômitos e diarreia com fezes pastosas também podem estar presentes. De forma geral, a prova do laço é positiva nessa fase. Após a fase febril, grande parte dos pacientes se recupera, com melhora da febre e retorno gradual para a normalidade.[59]

Fase crítica

Fora e durante a gravidez, os sinais de alarme devem ser sistematicamente pesquisados e valorizados, visto que indicam alterações com potencialidade de evolução para formas mais graves da doença e piora da saúde materna. Normalmente, cursam com leucopenia e plaquetopenia progressivas.[18]

Dengue com sinais de alarme

A assistência médica passa a ser fundamental na presença dos sinais de alarme, que têm início com o declínio da febre, entre três e sete dias após o início dos sintomas. Os sinais de alarme resultam do aumento da permeabilidade vascular e marcam o início da deterioração clínica, quadro que

exigirá internação hospitalar. No quadro 2, estão apresentados os sinais de alerta e de gravidade da dengue.[60]

Quadro 2. Sinais de alarme da dengue

- Dor abdominal intensa e contínua
- Vômitos persistentes
- Acúmulo de líquidos nas cavidades virtuais
- Hipotensão postural e/ou lipotimia
- Hepatomegalia (fígado > 2 cm abaixo do rebordo costal)
- Sangramento de mucosa
- Sinais de acometimento do sistema nervoso central (letargia, irritabilidade, alterações comportamentais, convulsão, entre outros)
- Aumento do hematócrito (>10%) e queda de plaquetas

Fonte: World Health Organization (WHO). Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition. Geneva: WHO; 2009.[60]

O grau de permeabilidade vascular varia e, nesse ponto, pacientes com menor permeabilidade vascular esboçam melhora clínica, enquanto os com maior permeabilidade podem evoluir para formas mais graves.[21]

Dengue grave

Esse estágio é caracterizado por extravasamento plasmático intenso, predispondo a quadros clínicos como ascite e derrame pleural, percebidos clinicamente. Normalmente, cursa com aumento do hematócrito (quanto maior o nível de hematócrito, maior a gravidade) e hipoalbuminemia. Os derrames das cavidades virtuais são facilmente confirmados por exames de imagem. Outras formas graves da dengue serão referidas na sequência, como choque, hemorragias e acometimentos de outros órgãos (Quadro 3).[60] Normalmente elas demandam cuidado avançado de vida em ambientes de terapia intensiva.

Na dengue, o choque é de rápida instalação e curta duração. Geralmente é precedido dos sinais de alarme, podendo ser decorrente tanto do sangramento como do extravasamento plasmático e ocorre entre o quarto e o quinto dia da infecção. Pode levar o paciente a óbito em 12 a 24 horas, sendo necessários suporte e terapêutica adequados e imediatos, pelo risco de coagulação intravascular disseminada, acidose metabólica e disfunção cardíaca e pulmonar.

O quadro hemorrágico pode ocorrer mesmo sem o choque prolongado e também é considerado como um dos critérios de gravidade. Por sua vez, o acometimento de órgãos inclui miocardite, falência hepática, insuficiência

respiratória, insuficiência renal (mais rara, mas de pior prognóstico) e comprometimento do sistema nervoso central (manifestações comportamentais, perda consciência, como expressão de encefalite viral).[60]

A dengue grave acontece em menos de 1% dos acometidos, e alguns fatores de risco estão associados à gravidade, como a dengue causada pelo DENV-2 e a infecção prévia, provavelmente reflexo da resposta imunológica secundária, com aceleração na formação de imunocomplexos e resposta imune celular. Cita-se também que quanto maior o intervalo entre as infecções, maior o risco de doença grave.[71]

Quadro 3. Sinais de gravidade da dengue

- Extravasamento grave de plasma levando ao choque evidenciado por taquicardia
- Extremidades distais frias, com pulso fraco e filiforme; enchimento capilar lento (>2 segundos)
- Pressão diferencial < 20 mmHg (pressão arterial convergente)
- Hipotensão arterial e cianose (fase tardia do choque)
- Taquipneia
- Hipotermia ou redução repentina da temperatura corporal
- Oligúria (<1,5 ml/kg/h)
- Edema agudo com insuficiência respiratória
- Sangramento grave, podendo haver hematêmese e/ou melena
- Comprometimento grave de múltiplos órgãos

Fonte: World Health Organization (WHO). Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition. Geneva: WHO; 2009.[60]

Fase de recuperação

Nos pacientes que passaram pela fase crítica, com ou sem evolução para a forma grave, haverá reabsorção gradual do conteúdo extravasado, com progressiva melhora clínica e aumento do débito urinário. Sabe-se que a fase de recuperação dura de dois a quatro dias, mas a fadiga pode permanecer por semanas.

Conduta clínica

Gestantes com dengue devem ser tratadas de acordo com a fase clínica da doença e suas particularidades. Sistematizar, agrupar e estratificar determinadas alterações orgânicas que ocorrem em gestantes com dengue facilita a abordagem e a elaboração de protocolos da assistência clínica, que podem ser seguidos nas mais remotas comunidades do país. A primeira estratificação se baseia nas manifestações clínicas e na sua gravidade, permitindo agrupar gestantes com as mesmas manifestações clínicas e eventuais complicações (Grupos A, B, C e D).

Formação de grupos segundo a gravidade da doença

Segundo orientação do Ministério da Saúde (2024)[18] adaptando orientações da *World Health Organization* (WHO, 2009)[60] e da *Pan American Health Organization* (PAHO, 2016),[23] as formações dos grupos de pacientes considerando a gravidade da doença para maior assertividade das condutas clínicas são as seguintes:

- Grupo A: Preenche os requisitos de dengue, mas não apresenta nenhum sinal de alarme, sem condição especial, vulnerabilidade social ou comorbidades.
- Grupo B: Dengue sem sinais de alarme, mas apresenta condição especial, vulnerabilidade social ou comorbidades. Se houver sangramento de pele espontâneo ou induzido pela prova do laço, também se classifica nesse grupo. As condições clínicas especiais e/ou risco social ou comorbidades são: gestantes, lactentes (<2 anos), adultos com idade acima de 65 anos, hipertensão arterial ou outras doenças cardiovasculares graves, *diabetes mellitus*, doença pulmonar obstrutiva crônica, obesidade, doenças hematológicas crônicas (anemia falciforme e púrpura) doença renal crônica, hepatopatias e doenças autoimunes.
- Grupo C: Quando houver algum sinal de alarme.
- Grupo D: Quando houver algum sinal de gravidade (choque, sangramento grave ou disfunção grave de órgãos).

Classificação do risco para o atendimento de gestantes e puérperas com dengue

A classificação de risco da gestante e da puérpera com suspeita ou diagnóstico de dengue é fundamental, visto que permite hierarquizar o atendimento com base na gravidade do quadro clínico. Agilizar o atendimento, reduzindo o tempo de espera, é crucial para essas mulheres, permitindo iniciar as condutas com maior rapidez. Os dados de anamnese e exame físico são usados para fazer essa estratificação e orientar as medidas terapêuticas mais adequadas, considerando a presença dos sinais de alerta e de gravidade (Quadros 2 e 3). Neste Manual, optou-se pela classificação adotada no Protocolo de Atendimento de Pacientes com Dengue do Ministério da Saúde (2024),[18] conforme apresentado no quadro 4.

Quadro 4. Classificação de risco de acordo com os sinais e sintomas

Azul	Grupo A	Atendimento conforme o horário de entrada
Verde	Grupo B	Prioridade
Amarelo	Grupo C	Urgência Atendimento o mais rápido possível
Vermelho	Grupo D	Emergência Necessidade de atendimento imediato

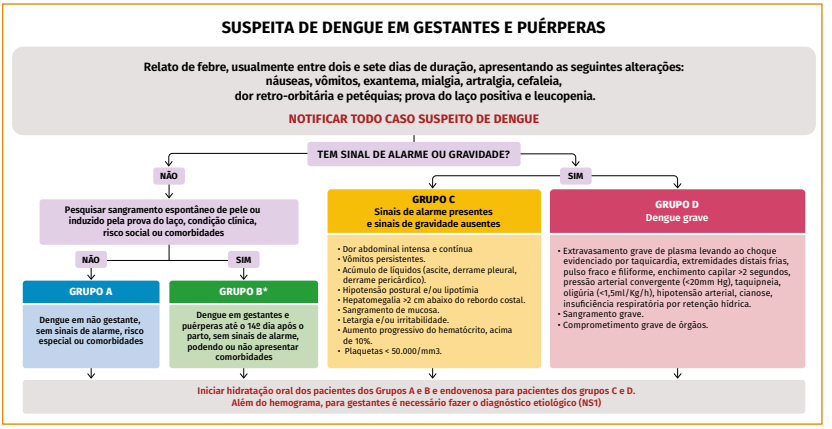
Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. 6a ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2024. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue_diagnostico_manejo_clinico_adulto.pdf.[18]

Conduta clínica segundo a classificação de gravidade para gestantes e puérperas com dengue

Os critérios de gravidade da dengue são identificados por meio da anamnese, do exame físico e do hemograma, bem como do reconhecimento precoce dos sinais de alerta e de gravidade. Assim se define o estadiamento da doença (Grupos A, B, C e D), o qual orientará as intervenções terapêuticas para a gestante de cada grupo específico. Estabelecidos os critérios de gravidade, as intervenções terapêuticas da gestante e puérperas até o 14º dia pós-parto, de acordo com o estadiamento clínico da doença, devem ser prontamente instituídas. Tanto as gestantes quanto as puérperas necessitam de vigilância constante, independentemente da gravidade, mas em ritmos de avaliação próprios a cada fase. Os exames para confirmação da dengue são obrigatórios para a gestante, mas não são essenciais para o início da conduta em qualquer fase da doença.

Em linhas gerais, como não existe tratamento antiviral para a dengue, o tratamento, na maioria das vezes, consistirá em repouso, ingestão ou infusão de líquidos para prevenir desidratação e uso de analgésicos e antipiréticos como paracetamol ou dipirona, quando necessário. O uso de ácido acetilsalicílico (AAS) e de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) está contraindicado, visto que pode agravar o quadro hemorrágico. Deve-se atentar sempre para a possibilidade de progressão da doença.[30]

Nas figuras 4 e 5 estão os fluxogramas divulgados pelo Ministério da Saúde (2004)[18] para o atendimento de pacientes com dengue. Eles são práticos e serão adotados como protocolares neste Manual, com as devidas adaptações necessárias para o atendimento de gestantes e puérperas até o 14º dia pós-parto.



Fonte: Adaptada de Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. 6a ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2024. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue_diagnostico_manejo_clinico_adulto.pdf [18]

Figura 4. Fluxograma da formação dos grupos segundo a estratificação da gravidade da dengue em gestantes e puérperas até o 14º dia pós-parto

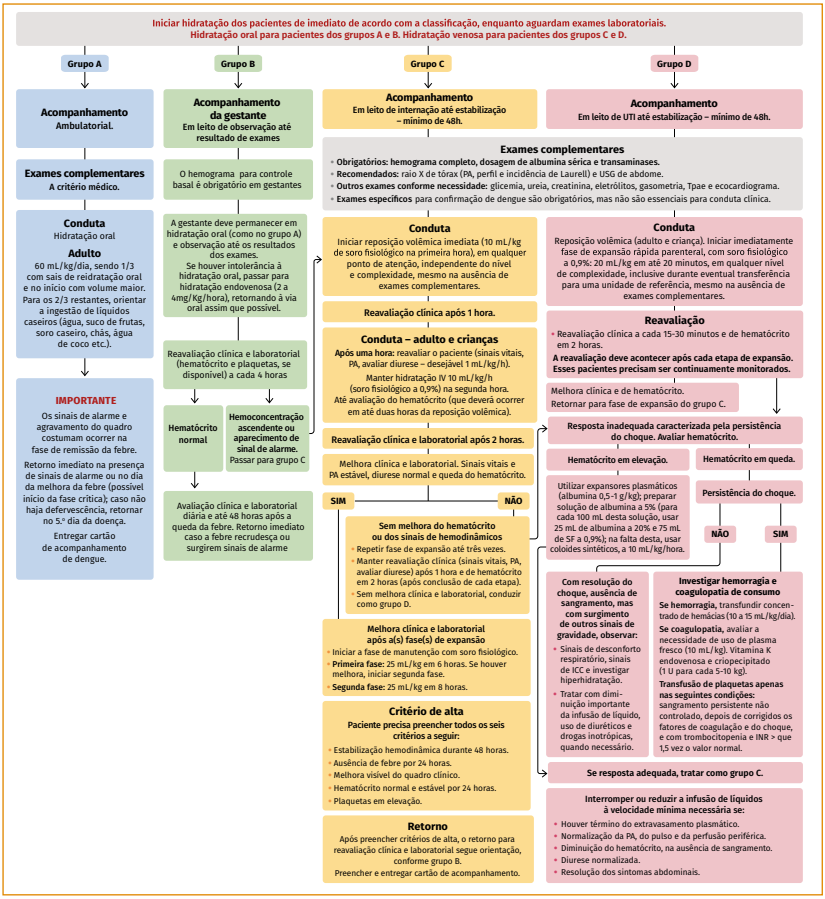
No quadro 5 estão resumidas as orientações para a hidratação oral de pessoas com dengue, a qual está indicada para pacientes dos Grupos A e B, lembrando que a gestante e a puérpera até o 14º dia pós-parto fazem parte do Grupo B.[18]

Em algumas situações, não é possível o atendimento ambulatorial da gestante e da puérpera até o 14º dia pós-parto, demandando internação com prioridade. Essas condições estão resumidas na sequência:[18]

- Impossibilidade de seguimento ou retorno à unidade de saúde por condições clínicas ou sociais;
- Comorbidades descompensadas ou de difícil controle, como *diabetes mellitus*, cardiopatias graves, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, uso de anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários, crise asmática e anemia falciforme;
- Outras situações clínicas ou sociais, a critério da equipe.

Grupo A – Não gestantes sem sinais de alarme

Gestantes estão entre as condições clínicas especiais, e seu risco inerente as coloca diretamente no Grupo B. Não gestantes são manejadas conforme as recomendações do *Manual de Dengue em Adultos e Crianças*.[18]



Fonte: Adaptada de Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. 6a ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2024. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue_diagnostico_manejo_clinico_adulto.pdf [18]

Figura 5. Fluxograma para o controle evolutivo dos cuidados clínicos de gestantes e puérperas (até o 14º dia pós-parto) com dengue

Grupo B – Gestantes e puérperas até o 14º dia pós-parto sem sinais de alarme

Nos casos em que as gestantes ou puérperas apresentem as manifestações clínicas sugestivas ou diagnóstico de dengue e não apresentem nenhum sinal de alarme ou gravidade, elas pertencem ao Grupo B. Devem ser atendidas o mais rápido possível, necessitam de vigilância e hidratação, e

Quadro 5. Orientações para a hidratação oral de gestantes e puérperas (até o 14º dia pós-parto) com dengue

- A hidratação oral da gestantes e puérperas deve ser iniciada em ambiente de assistência à saúde, o mais breve possível.
- Ingestão de 60 mL/kg/dia, sendo 1/3 com sais de reidratação oral (SRO) e com volume maior no início. Para os 2/3 restantes, orientar a ingestão de líquidos caseiros (água, suco de frutas, soro caseiro, chás, água de coco, entre outros), utilizando os meios mais adequados à idade e aos hábitos alimentares da paciente.
- Especificar o volume a ser ingerido por dia. Por exemplo, para uma grávida de 70 kg, orientar a ingestão de 60 mL/kg/dia, totalizando 4,2 L/dia. Assim, será ingerido, nas primeiras 4 horas, um volume de 1,4 L. Os 2,8 L restantes serão distribuídos nos outros períodos. Nas primeiras 4 horas do atendimento, considerar a oferta de 1/3 do volume.
- Para gestantes e puérperas que não suportam a hidratação oral, permite-se infundir até 5 mL/kg/hora de solução fisiológica, obedecendo aos mesmos princípios de controle da hidratação. A intolerância ou recusa da hidratação oral pode ser motivo até de internação.
- A alimentação não deve ser interrompida durante a hidratação, e sim liberada de acordo com a aceitação da gestante.

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. 6a ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2024. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue_diagnostico_manejo_clinico_adulto.pdf.[18]

exigem atenção, independentemente da gravidade. Essa medida visa tanto auxiliar na recuperação materna mais rápida quanto evitar os riscos de evolução para formas mais graves, as quais trazem prejuízos ao prognóstico materno e perinatal (Quadro 6).

Quadro 6. Cuidados de gestantes e puérperas (até o 14º dia pós-parto) com dengue (Grupo B)

- Solicitar exames complementares de acordo com a condição clínica associada.
- Solicitar hemograma para avaliar a contagem de plaquetas e comparar o hematócrito com o valor basal (a gestante deve ter esse dado anotado em sua carteira de pré-natal). Se o hematócrito estiver até 10% maior que o seu basal: repetir hemograma diariamente até 48 horas após cessar a febre. Na ausência do hematócrito basal, considerar hematócrito de 38%-40%.
- Manter a gestante em leito de observação (controle rigoroso de sinais vitais, sinais e sintomas) até checar os resultados de exames.
- Iniciar a hidratação por via oral: inicial de 60 mL/kg/dia, sendo 1/3 nas primeiras 4 horas (detalhes no quadro 5).
- Repetir avaliação clínica, hematócrito e plaquetas após 4 horas de hidratação.
- Medicamentos sintomáticos: antitérmicos, analgésicos e antieméticos, conforme a necessidade. Os anti-inflamatórios não esteroidais estão contraindicados.
- Pacientes com hematócrito normal podem fazer o controle ambulatorial com reavaliação clínica e laboratorial diariamente (até 48 horas após cessada a febre); orientar sobre sinais de alarme, hemorragias ou choque e orientar a não se automedicar; permanecer em repouso e procurar serviço de urgência em caso de sangramentos ou sinais de alarme.
- A presença de hemoconcentração (aumento do hematócrito > 10% ou valor > 44% na ausência de exame para comparação) ou o aparecimento de sinais de alarme classifica automaticamente as gestantes ou puérperas até o 14º dia pós-parto no Grupo C, e elas deverão ser internadas. Contagem de plaquetas < 50.000/mm³ também é um indicador de gravidade, recomendando-se a internação hospitalar para melhor controle.

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. 6a ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2024. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue_diagnostico_manejo_clinico_adulto.pdf.[18]

Grupo C – Gestantes e puérperas até o 14º dia pós-parto com sinais de alarme

Gestantes que apresentam algum sinal de alarme estarão classificadas no Grupo C. Elas devem ser internadas, preferencialmente, em um hospital

onde exista a possibilidade de cuidados intensivos, caso ocorra progressão da doença. Repetindo, os sinais de alarme na dengue são: dor abdominal intensa (referida ou à palpação) e contínua, vômitos persistentes, acúmulo de líquidos (ascite, derrame pleural, derrame pericárdico), hipotensão postural e/ou lipotimia, hepatomegalia (>2 cm abaixo do rebordo costal), sangramento de mucosa, sinais de comprometimento do sistema nervoso central e aumento progressivo do hematócrito (>10%). A conduta está resumida no quadro 7.

Uma orientação pouco lembrada em locais em que o mosquito vetor esteja presente é considerar que durante o período febril essa gestante é considerada fonte de infecção. Por esse motivo, todos os casos suspeitos de dengue ou outra arbovirose devem ser mantidos em acomodações com janelas e portas protegidas, no domicílio ou em hospitais.[62]

Quadro 7. Cuidados de gestantes e puérperas (até o 14º dia pós-parto) com dengue (Grupo C)

- Devem permanecer internadas até a estabilização, no mínimo 48 horas.
- Iniciar reposição volêmica imediata (10 mL/kg de soro fisiológico na primeira hora) em qualquer ponto de atenção, independentemente do nível de complexidade, inclusive durante eventual transferência para uma unidade de referência, mesmo na ausência de exames complementares.
- Monitoramento dos sinais vitais durante a infusão líquida, em especial a frequência cardíaca e respiratória, a ausculta respiratória, a qualidade do pulso, a turgência jugular, a diurese e o nível de consciência.
- Solicitar hemograma, eletrólitos, dosagem de albumina sérica e transaminases.
- Solicitar radiografia de tórax (com adequada proteção abdominal) e ultrassonografia abdominal.
- Na dependência da necessidade, solicitar glicemia, ureia, creatinina, gasometria, tempo de tromboplastina parcial ativada e ecocardiograma.
- Reavaliar após 1 hora (sinais vitais, pressão arterial, diurese – desejável 1 mL/kg/h), manter hidratação 10 mL/kg/h, na segunda hora, até avaliação do hematócrito, que deverá ocorrer em 2 horas (após a etapa de reposição volêmica). O total máximo de cada fase de expansão é 20 mL/kg em 2 horas, com administração gradativa e monitorada.
- Se não houver melhora do hematócrito ou dos sinais hemodinâmicos, repetir a fase de expansão até 3 vezes. Reavaliação clínica (sinais vitais, pressão arterial, diurese) após 1 hora e de hematócrito em 2 horas após a conclusão de cada etapa.
- Observando-se melhora clínica e laboratorial após a(s) fase(s) de expansão, iniciar a fase de manutenção:
  - Primeira fase: 25 mL/kg em 6 horas; se houver melhora clínica, iniciar a segunda fase;
  - Segunda fase: 25 mL/kg em 8 horas, sendo 1/3 com soro fisiológico e 2/3 com soro glicosado.
- Gestantes do Grupo C devem permanecer internadas até a estabilização e critérios de alta, por período mínimo de 48 horas.
- Se não houver melhora clínica e laboratorial, conduzir como Grupo D.

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. 6a ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2024. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue_diagnostico_manejo_clinico_adulto.pdf.[18]

Grupo D – Gestantes e puérperas até o 14º dia pós-parto com sinais de gravidade

Gestantes e puérperas que apresentam sinais de gravidade (choque, sangramento grave ou disfunção grave de órgãos) estarão classificadas no

Grupo D. Os sinais de choque na dengue são: taquicardia, extremidades distais frias, pulso fraco filiforme, enchimento capilar lento (>2 segundos), pressão arterial convergente (<20 mmHg), taquipneia, oligúria (<1,5 mL/kg/h), hipotensão arterial (fase tardia do choque) e cianose (fase tardia do choque). A conduta está resumida no quadro 8.

Quadro 8. Cuidados de gestantes e puérperas (até o 14º dia pós-parto) com dengue (Grupo D)

- Solicitar leito de terapia intensiva. Caso esse não esteja acessível, instituir imediatamente as medidas de manejo e monitoramento.
- Para a reposição volêmica, iniciar imediatamente a fase de expansão rápida, parenteral, com soro fisiológico a 0,9% (20 mL/kg em até 20 minutos) em qualquer nível de complexidade, inclusive durante eventual transferência para unidade de referência, mesmo na ausência de exames complementares.
- Reavaliação clínica a cada 15 a 30 minutos e de hematócrito a cada 2 horas. Essas pacientes necessitam de monitoramento contínuo.
- Repetir a fase de expansão até três vezes. Se houver melhora clínica e laboratorial após a fase de expansão, retornar para a fase de expansão do Grupo C e seguir a conduta recomendada.
- Solicitar hemograma completo e dosagem de albumina e transaminases.
- Solicitar radiografia de tórax (com adequada proteção abdominal) e ultrassonografia para avaliar derrames cavitários.
- Outros exames como glicemia, ureia, creatinina, eletrólitos, gasometria, tempo de protrombina e atividade enzimática e ecocardiograma poderão ser realizados conforme necessidade.
- Essas pacientes devem permanecer em acompanhamento em leito de UTI até a estabilização (mínimo de 48 horas) e, após a estabilização, devem permanecer em leito hospitalar.
- Se a resposta for inadequada e caracterizada pelo choque, será preciso avaliar:
  - Hematócrito em ascensão após a reposição volêmica adequada, utilizar expansores plasmáticos (albumina 0,5 a 1 g/kg); preparar solução de albumina a 5% (para cada 100 mL dessa solução, usar 25 mL de albumina a 20% e 75 mL de soro fisiológico a 0,9%). Na falta dela, utilizar coloides sintéticos (10 mL/kg/hora);
  - Hematócrito em queda e persistência do choque, investigar hemorragias ocultas e avaliar a coagulação;
  - Na presença de hemorragia: transfundir concentrado de hemácias (10 a 15 mL/kg/dia);
  - Na presença de coagulopatia: avaliar a necessidade de uso de plasma fresco (10 mL/kg), vitamina K endovenosa e crioprecipitado (1 U para cada 5 a 10 kg);
  - Considerar a transfusão de plaquetas nas seguintes condições: sangramento persistente não controlado, após a correção dos fatores de coagulação e do choque; trombocitopenia e INR >1,5 vez o valor normal.
- Se o hematócrito estiver em queda com resolução do choque, ausência de sangramentos, mas com o surgimento de outros sinais de gravidade, observar:
  - Sinais de desconforto respiratório e sinais de insuficiência cardíaca congestiva, e investigar hiper-hidratação;
  - Reduzir a infusão de líquido e usar diuréticos e drogas inotrópicas, quando necessário.
- A infusão de líquidos deve ser interrompida ou reduzida à velocidade mínima necessária se houver:
  - Término do extravasamento plasmático;
  - Normalização da pressão arterial, do pulso e da perfusão periférica;
  - Diminuição do hematócrito, na ausência de sangramento;
  - Diurese normalizada;
  - Resolução dos sintomas abdominais.
- Após preencher os critérios de alta, o retorno para reavaliação clínica e laboratorial segue orientação conforme o Grupo B.

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. 6a ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2024. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue_diagnostico_manejo_clinico_adulto.pdf.[18]

A alta hospitalar para gestantes e puérperas com dengue obedece aos mesmos critérios de alta para outros pacientes, conforme os critérios do Ministério da Saúde (Quadro 9).

Quadro 9. Critérios de alta hospitalar

- Estabilização hemodinâmica durante 48 horas.
- Ausência de febre por 24 horas.
- Melhora visível do quadro clínico.
- Hematócrito normal e estável por 24 horas.
- Plaquetas em elevação.

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. 6a ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2024. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue_diagnostico_manejo_clinico_adulto.pdf.[18]

Linha de cuidado pré-natal, obstétrico e puerperal

Partindo do princípio de que a vacina disponível contra a dengue tem seu uso restrito em gestantes e lactantes por ter na sua composição vírus vivos atenuados, torna-se imperativo que se busquem alternativas para evitar essa infecção durante o pré-natal. Independentemente das opções a serem adotadas, essas orientações assumem caráter de obrigatoriedade durante a consulta pré-natal da gestante.

Cuidados preventivos sobre a dengue no pré-natal

Os cuidados pré-natais regulares não diferem se determinada comunidade ou região está em período de pico epidêmico da dengue. As únicas diferenças são relacionadas à ênfase dada às orientações de prevenção da doença e do fornecimento de informações que permitam à gestante a pronta identificação dos sinais e sintomas da dengue e a necessidade de procura de assistência médica quando eles estiverem presentes. Essas informações devem abordar o cuidado no controle dos criadouros dos mosquitos do gênero *Aedes*, cujos resultados sabemos ser limitados, mas deve ser sempre mencionado. Orientações para evitar que o mosquito entre nos domicílios também têm alcance limitado, visto ser uma iniciativa de elevado custo (telas em portas e janelas), mas também devem ser feitas. Diante dessa realidade de insucessos, sobram apenas as medidas comportamentais como factíveis e com algum resultado na prática. O uso de roupas claras cobrindo o máximo da superfície corporal exposta e o uso de repelentes devem sempre ser lembrados. Mas, na realidade, a medida que mais impacta positivamente a redução de casos de dengue é o uso de repelentes (entre eles a Icaridina e o DEET). Detalhes de todas essas orientações fazem parte da seção de Prevenção deste Manual.

Cuidados clínicos e obstétricos na fase aguda da dengue

Um dos principais cuidados do obstetra na atenção a gestantes e puérperas (até o 14º dia pós-parto) com dengue é a vigilância para que o manejo clínico obedeça aos critérios orientados na seção de Conduta Clínica deste Manual. É importante registrar que a hidratação das gestantes é a estratégia terapêutica mais efetiva na prevenção e no controle das formas clínicas mais graves. Havendo necessidade de hidratação venosa, deve-se cuidar para evitar que as modificações fisiológicas do organismo materno como o aumento da permeabilidade capilar geral e pulmonar sejam agravadas pela dengue.[12] Nesse cenário, o risco de edema agudo de pulmão durante a hidratação é uma possibilidade. Para tanto, é necessário registrar o monitoramento dos sinais vitais da grávida durante a infusão líquida, em especial a frequência cardíaca e respiratória, a ausculta respiratória, a qualidade do pulso, a turgência jugular, a diurese e o nível de consciência.

Nas infecções pelo DENV em gestantes, a conduta obstétrica também deve considerar a probabilidade de complicações, principalmente as hemorrágicas. Nesse sentido, uma demanda fundamental para essas gestantes é a hidratação, caminho mais curto para corrigir os efeitos do extravasamento de líquidos para o interstício, potencialmente auxiliando também na correção da plaquetopenia. De forma geral, após o início das condutas clínicas, o papel do obstetra é mais expectante na condução desses casos, restringindo-se à avaliação do bem-estar materno (buscando cumprir todas as orientações do cuidado clínico) e do bem-estar fetal. Na opinião de Chong *et al.* (2023),[12] todas as intercorrências e situações que ocorrem na gestante com dengue, a exemplo da pré-eclâmpsia, descolamento prematuro da placenta, uso de drogas antiagregantes plaquetárias ou anticoagulantes e do trabalho de parto pré-termo, precisam ser mais bem estudadas. Os protocolos vigentes assumem, na maioria das vezes, o senso comum, visando à conduta mais lógica, na maioria das vezes ainda sem respaldo de pesquisas com resultados definitivos.[57]

Nos casos de gestantes ou parturientes com dengue que demandam internação prolongada, torna-se necessário estimular a deambulação como estratégia para a prevenção de tromboembolismo venoso, cuja ocorrência, já aumentada na gravidez, tende a piorar nos quadros de alteração

da coagulabilidade presentes na dengue. Ainda que os fenômenos hemorrágicos sejam os mais comuns na dengue, casos de trombose podem advir da hemoconcentração e hiperviscosidade sanguínea. Para minorar essa situação, devem-se considerar medidas fisioterapêuticas, massagem de membros inferiores e meias compressivas ou pneumáticas caso a gestante esteja confinada ao leito (como ocorre nos casos de maior gravidade nas unidades de terapia intensiva).

Algumas situações demandam atenção por não serem abordadas nos parcos protocolos de atenção divulgados na literatura. Entretanto, mesmo no caso de serem abordadas, compreensivelmente, não existem diretrizes definitivas. A primeira delas é a intolerância ou resistência à hidratação oral preconizada para abordagem de gestantes do Grupo B. Como a hidratação balanceada da gestante é um dos fatores de sucesso do tratamento, opta-se, então, pela hidratação venosa (2-4 mL/kg/hora), mantendo todos os cuidados de controle para evitar a hiper-hidratação e procurando restaurar a via oral tão logo seja possível.

Outra variável que preocupa na assistência à gestante com dengue é o uso de AAS para a prevenção secundária de pré-eclâmpsia ou para evitar fenômenos tromboembólicos. Na vigência da fase aguda da dengue, o uso desse medicamento deverá ser suspenso. Embora não haja estudos sobre a pertinência do retorno dessa medicação ao longo da sequência da gravidez, é senso comum que o AAS poderá ser reintroduzido uma semana após a remissão da doença, na expectativa de que os benefícios protetivos tenham sido mantidos durante a interrupção da profilaxia e sejam restabelecidos com o seu retorno. Mais complicado é quando antiagregantes plaquetários (AAS ou clopidogrel) são utilizados como parte da terapia de doenças com risco tromboembólico elevado (a exemplo das doenças do conjuntivo e trombofilias adquiridas). Nesses casos, a tendência também é pela suspensão do medicamento na fase aguda da dengue, mas a gestante deverá ser internada para controle diário.

Outra situação que traz alguma incerteza para o obstetra é a abordagem da gestante com dengue que utiliza anticoagulante profilaticamente. A melhor conduta é individualizar o caso, avaliando a indicação do anticoagulante, o risco de tromboembolismo (por exemplo, gestantes em uso

de próteses valvares metálicas) e a gravidade da dengue (risco de hemorragia). A suspensão do anticoagulante está sempre indicada quando houver hemorragia ou a contagem de plaquetas for menor que 30.000/mm^3. Nesses casos a avaliação do INR deverá ser diária. O retorno da medicação deverá aguardar a remissão do processo infeccioso.

Evento relativamente frequente entre gestantes com dengue grave é o trabalho de parto pré-termo, sinalizando para o obstetra que esse processo precisa ser controlado para se evitar a prematuridade. Não existem muitos relatos na literatura para subsidiar a decisão, mas majoritariamente a indicação é de que a inibição do trabalho de parto pré-termo pode ser realizada.[72] Para a tocólise nesses casos, o fármaco mais adequado é a atosibana, um inibidor de ocitocina. O uso de AINES está contraindicado em qualquer fase da dengue. Por sua vez, a terbutalina, o sulfato de magnésio e o nifedipino apresentam limitações de uso em gestantes com dengue, principalmente na fase de choque, mas, entre eles, o nifedipino seria aquele com melhor perfil para ser utilizado em gestantes com dengue atendidas em maternidades sem acesso à atosibana. Dependendo da idade gestacional, está liberado o uso de corticoides para a profilaxia de hemorragias parenquimatosas do feto/neonato e a aceleração da produção de substâncias surfactantes. Preconizam-se a betametasona e, alternativamente, a dexametasona.

Para gestantes com pré-eclâmpsia grave ou sinais de insucesso na inibição do trabalho de parto pré-termo até 32 semanas, o sulfato de magnésio oferece comprovada proteção materna e neuroproteção perinatal. Ainda que se tenha dúvidas sobre a segurança no uso do sulfato de magnésio em casos de gestante com dengue e risco de hemorragia ou choque, considerando o risco *versus* o benefício do seu uso no cenário clínico de pré-eclâmpsia grave ou necessidade de neuroproteção fetal, sugere-se a utilização desse medicamento. Logicamente, essa gestante deverá estar em ambiente hospitalar e o gluconato de cálcio, imediatamente disponível. Essas recomendações estão compiladas no quadro 10.

Embora faltem estudos controlados sobre a avaliação fetal em gestantes com dengue, parece ser razoável que elas tenham a vitalidade fetal aferida por meios eletrônicos como a ultrassonografia e a cardiotocografia.

A frequência desses exames, bem como a escolha do exame mais indicado, dependerá da idade gestacional e das condições do bem-estar fetal e sua evolução. Visando à resolução da gravidez, a vitalidade fetal deverá ser avaliada com a idade gestacional na qual aquela comunidade pode oferecer suporte ao neonato. De forma geral, considera-se a idade gestacional superior a 28 semanas, mas ela pode ser menor em cenários com mais recursos de infraestrutura neonatal. A frequência do exame, assim como a escolha do exame para a avaliação do bem-estar fetal, dependerá da situação e da evolução desse bem-estar, decisão que ficará a juízo do obstetra. De forma geral, a cardiotocografia deverá ser realizada diariamente e fornece bons resultados sobre a vitalidade fetal. No entanto, em alguns casos, sua elevada sensibilidade pode demandar a complementação com a ultrassonografia para dirimir algumas dúvidas. De qualquer forma, a ultrassonografia estará indicada a cada três a cinco dias se a gestante continuar internada. Esse exame traz importantes informações adicionais sobre a vitalidade fetal e outros parâmetros da fisiologia fetal e de seu desenvolvimento.

Resolução da gravidez

Como premissa comum nas síndromes infecciosas com acentuada resposta inflamatória, na medida do possível, a resolução da gravidez traz melhores resultados após passado o período de viremia e com a melhora clínica materna. São infrequentes as situações em que há necessidade de interromper a gravidez, o que ocorre em gestantes cujo comprometimento sistêmico é grave, havendo necessidade de reflexão sobre o efeito de uma intervenção intrauterina e de anestesia sobre a evolução do caso. Para o recém-nascido, também não é bom que a interrupção da gravidez seja em período de descompensação materna e viremia elevada, pois isso aumenta os riscos de hipóxia e de transmissão vertical. É claro que em algumas situações como o parto espontâneo iminente não há alternativa a não ser a sua condução. Para isso, a preparação para o nascimento (parto espontâneo ou eletivo), quando possível, deve incluir alguns cuidados tais como o acesso a leito em ambiente de suporte avançado de vida, reserva de sangue e plaquetas, neonatologista em sala e equipes anestésica e obstétrica

experientes tanto para corrigir a hemorragia pós-parto utilizando medidas farmacológicas (ácido tranexâmico, derivados do ergot, prostaglandinas) e físicas (massagem uterina e balão intrauterino) quanto para realizar os procedimentos cirúrgicos necessários caso as medidas clínicas de controle das eventuais hemorragias não surtam efeito.

A melhor opção de parto para gestantes com dengue é o parto via vaginal, preferentemente com plaquetas acima de 50.000/mm.[3,57] Pelo risco de tocotraumatismo materno e hemorragia, o uso da tocurgia vaginal (fórcipe e vácuo-extrator), bem como da episiotomia, deve ser criteriosamente decidido em parturientes com dengue.

Considerando que se deve evitar a via intramuscular para administração de medicamentos em pacientes com dengue, de forma geral, recomendamos que a ocitocina profilática universal do pós-parto seja feita por via endovenosa, conforme se segue: 5 UI *in bolus* em infusão lenta a cada três minutos e, se for necessário, até a terceira dose. Na sequência, infundir mais 20 UI em 500 mL por duas horas (250 mL/h) e mais 20 UI em 500 mL por quatro horas (125 mL/h).[73] Nos casos de cesariana, recomendamos especial atenção à hemostasia cirúrgica rigorosa, a fim de evitar sangramentos e hematomas intracavitários ou na parede abdominal, bem como à analgesia pós-operatória, evitando-se o uso de AINES.

Na eventualidade de parada cardiorrespiratória de gestante com dengue e com mais de 20 semanas de idade gestacional, a reanimação cardiopulmonar deve ser realizada com o deslocamento do útero para a esquerda, para descompressão da veia cava inferior. Considerar a realização da cesárea depois de quatro a cinco minutos de tentativa de ressuscitação cardiopulmonar. Esse procedimento heroico pode descomprimir a veia cava e dar uma chance de sobrevivência ao feto, na dependência da idade gestacional. É importante lembrar que o melhor tratamento para o feto nem sempre é a cesárea, mas o adequado tratamento materno.

Objetivamente, a melhor opção para gestantes com dengue é que procedimentos obstétricos não urgentes (a exemplo da indução de parto, manobras de esvaziamento uterino e cesárea) sejam adiados até a melhora clínica da paciente.[74]

Havendo necessidade de interromper a gravidez, obrigatoriamente se pergunta sobre as condições maternas, vitalidade fetal, idade gestacional e perspectivas de sobrevida neonatal. Se houver indicação do uso de corticoide e de sulfato de magnésio para melhorar as condições de sobrevida pós-natal (proteção contra desconforto respiratório e hemorragia cerebral), o uso dessas medicações está liberado, tomando-se o cuidado de aferir a função renal materna e sinais de choque antes de se introduzir o sulfato de magnésio.

Pelo fato de a hemorragia ser uma das complicações mais graves da dengue na gestação e no puerpério, reitera-se a importância da conduta ativa no secundamento para todas as pacientes, com tração controlada de cordão e ocitocina profilática universal. A mesma preocupação deve se ter com as cesarianas, acrescida da rigorosa revisão da hemostasia no fechamento dos planos operatórios a fim de prevenir a ocorrência de hematomas e cenários de infecção. O quadro 10 é uma síntese das situações que frequentemente geram dúvidas sobre a assistência obstétrica.

Quadro 10. Manejo obstétrico na gestante com dengue

- Inibição do trabalho de parto pré-termo com atosibana (preferentemente) ou nifedipino; permitido o uso de corticoide.
- O sulfato de magnésio pode ser utilizado em gestantes com dengue (sem choque ou hemorragias) com menos de 32 semanas ou nos casos de pré-eclâmpsia grave. Recomenda-se que o gluconato de cálcio esteja disponível para uso imediato, caso haja necessidade de seu uso.
- Suspender AAS e anticoagulação profilática na vigência de sangramento ou plaquetas < 30.000 mm³.
- Evitar a realização de procedimentos obstétricos que possam ser adiados.
- No parto/cesariana/aborto inevitáveis, a equipe deve estar preparada para possível aumento de sangramento, com reserva de sangue e medidas de prevenção. Manter plaquetas > 50.000/mm³ no parto e > 70.000/mm³ na cesárea.
- O aleitamento natural é permitido.
- Seguimento do neonato para avaliar a transmissão vertical se o nascimento ocorrer entre 10 dias antes e 10 horas após o início do quadro febril.

Puerpério

No puerpério imediato e mediato, o espectro das hemorragias ronda a puérpera com dengue, demandando evolução cuidadosa da involução uterina e de sua contratilidade. Caso haja necessidade, está liberado o uso de ocitocina endovenosa por tempo mais prolongado.

Sabe-se que o puerpério é um dos períodos de maior risco de trombose na vida da mulher e que na dengue grave os eventos hemorrágicos ocorrem com maior frequência. Portanto, no puerpério de mulheres com

dengue, há risco potencial dessas duas complicações. Para minimizar o risco de tromboembolismo venoso nas pacientes em condições de deambular, orienta-se o uso de meias de compressão e estímulo à deambulação como estratégias de prevenção. Para as puérperas acamadas ou com limitação da mobilidade, está indicada a abordagem fisioterapêutica, massagem de membros inferiores e uso de meias compressivas ou pneumáticas.

O risco de transmissão do DENV por meio da amamentação parece ser um evento raro, com apenas um caso documentado e descrito na literatura.[42] Por isso, considerando as inúmeras vantagens do aleitamento natural, a orientação é a manutenção do aleitamento natural em puérperas com dengue.[43]

Para o recém-nascido de mãe com dengue, é importante que o neonatologista esteja alerta para a necessidade de seguimento, pelo risco da transmissão vertical do DENV e do desenvolvimento da dengue, principalmente quando o quadro febril materno ocorre entre 10 dias antes e até 10 horas após o parto.[19] Portanto, a alta da puérpera estará condicionada não somente às suas condições clínicas, mas também aos protocolos de neonatologia de cada serviço.

A condição de saúde materna para a "alta hospitalar responsável" inclui ausência de febre, plaquetas em elevação, melhora do estado geral, hematócrito normal e estável nas últimas 24 horas e estabilização hemodinâmica nas últimas 48 horas. Além disso, é preciso avaliar também a segurança e o suporte social para essa puérpera.

Como não há dados na literatura para orientação de quanto tempo após o parto uma mulher com dengue (sem sinais de alarme ou de gravidade) pode ser incluída no Grupo A, recorre-se ao senso comum de que 14 dias seriam o adequado, sendo essa a sugestão indicada neste Manual.

Sabe-se que o correto é que todas as gestantes ou puérperas com suspeita de dengue sejam notificadas ao gestor municipal, utilizando a "Ficha de Notificação de Dengue", e recebam o "Cartão de Acompanhamento de Dengue" no atendimento inicial e com preenchimento a cada consulta. No entanto, relembra-se que, nos casos em que esses procedimentos não foram realizados, não deve ser dada alta para essas pacientes sem esses dois documentos preenchidos. O cartão de acompanhamento específico para a

dengue traz espaços para registros sobre o cuidado realizado, informações sobre os sinais de alarme, além do agendamento das próximas consultas.

Controle pré-natal após a dengue

Nem todos os casos de dengue em gestante terminam com o parto. Na maioria dos casos a gestante se recupera da dengue e precisa de suporte pré-natal adequado para continuar a gravidez. O tipo de controle pré-natal dispensado a essas gestantes dependerá de qual foi a gravidade de sua doença. Casos considerados leves, de boa evolução clínica e baixa atividade inflamatória podem ser seguidos como gestante de baixo risco.

As gestantes que tiveram dengue de evolução prolongada e recuperação mais lenta, exibindo visível comprometimento orgânico e expressiva resposta inflamatória, preferentemente, devem ter seguimento como gestantes de alto risco. Frequentemente, nessas gestantes existe comprometimento placentário, que poderá ser traduzido futuramente em aumento das taxas de restrição de crescimento fetal e oligoâmnio. Para essas gestantes, além do controle semiológico usual, há necessidade de avaliação eletrônica do volume amniótico e da vitalidade e desenvolvimento fetal, com intervalos inicialmente mensais. É claro que esse período poderá ser menor e dependerá da evolução dos parâmetros fetais, a juízo do obstetra. No entanto, em gestantes sem acesso a esse tipo de pré-natal e recursos tecnológicos, a fita métrica e a palpação fetal podem auxiliar na detecção de eventuais desvios do crescimento fetal e do volume do líquido amniótico. Detectando-se alteração, não há outra medida a não ser encaminhar essas gestantes para centros especializados de acordo com o fluxo regional do SUS.

Diante da escassez de dados sobre o manejo protocolar da gestante e da puérpera com dengue, considera-se como urgente a realização de pesquisas que possam subsidiar com mais assertividade as condutas aqui preconizadas, muitas delas derivadas do senso comum dos profissionais envolvidos e de suas vivências. Com essas palavras, deixamos também registrado o compromisso deste grupo em reavaliar todas as condutas aqui registradas, à luz de novos conhecimentos. O objetivo continuará claro: reduzir a morbimortalidade materna, embrionária, fetal e neonatal pelo DENV.

Prevenção

Não há dúvida de que as vacinas são recursos poderosos para evitar algumas infecções em gestantes, mas, considerando o DENV, nenhuma das vacinas disponíveis está liberada para uso durante a gravidez, visto que apresentam vírus atenuados em sua composição.[14,75] Na revisão de Thomas (2023),[76] pode ser aferido o grande esforço científico na procura de uma vacina que seja efetiva e segura ao mesmo tempo. Portanto, diante da limitação do uso das vacinas no período gestacional e da inexistência de tratamento antiviral para a dengue, o sucesso no controle dessa doença é pautado nas medidas profiláticas.[22,26]

Na profilaxia primária, destacam-se as tentativas de controle dos criadouros de *Aedes aegypti*, as barreiras mecânicas para evitar que o mosquito entre nas residências, o uso de inseticidas e o uso de roupas apropriadas e de repelentes.[22] Considerando a exterminação dos criadouros, sabe-se que o esforço é grande, com campanhas e ampla divulgação dessas informações, mas o resultado não tem sido promissor, possivelmente porque não é assumido de forma comunitária. Se o vizinho não colabora controlando os criadouros de sua propriedade e o poder público não controla adequadamente os criadouros de praças, jardins e depósitos públicos de lixo, as iniciativas familiares podem ser insuficientes. No entanto, essas medidas devem ser estimuladas até que todos enxerguem que esse controle precisa ocorrer de forma ambiental ampliada. Enquanto isso não ocorre, orienta-se fazer corretamente o que está ao nosso alcance, como eliminar os criadouros dentro de nossas casas e quintais.[15,77]

O uso de inseticidas por vaporização ambiental (também chamada de nebulização espacial ou "fumacê") ou domiciliar, apesar de apresentar alguns inconvenientes e limitações, continua na maioria dos municípios do país. Como pontos de questionamento sobre o uso de inseticidas, são citados os seus malefícios para o meio ambiente, a resistência do mosquito a eles e o fato de eles não atingirem os mosquitos dentro das residências; esses temas geram opiniões variadas quanto ao seu uso.[78,79] Garantindo-se o acesso aos criadouros visando aos ovos e larvas dos mosquitos ou aos locais infestados pelas formas adultas, o uso de compostos naturais ou inseticidas veiculados na forma de nanopartículas é uma das estratégias que pode auxiliar no controle do vetor.[80]

Para evitar a entrada do *Aedes aegypti* nos domicílios, orienta-se a colocação de telas de malha fina (metálicas ou plásticas) nas janelas e portas. O uso de mosquiteiros sobre o leito ajuda, mas com limitações, visto que o *Aedes aegypti* tem hábitos preferencialmente diurnos, combinando com elevados índices de claridade e temperaturas mais elevadas.[26] Medidas como o uso de inseticidas ou repelentes naturais ambientais domiciliares são estratégias paralelas com percentual de efetividade variável. É necessário lembrar que os inseticidas não devem ser utilizados em ambientes com restrição de circulação de ar e que os repelentes não matam o mosquito, apenas os afugentam, a exemplo da citronela.

O odor e o aumento do CO2 exalado pela superfície corporal da gestante, aliados ao aumento da sua temperatura corporal, são fatores importantes para a atração do *Aedes aegypti*. No entanto, são variáveis fisiológicas de difícil controle. Outra variável importante é a preferência de cor para a qual o mosquito é atraído. De forma geral, esse princípio pode indicar uma medida adicional para reduzir as picadas desse artrópode, recomendando-se, assim, evitar o uso de roupas de cor vermelha, azul, alaranjada ou preta. Por sua vez, a cor branca não atrai o mosquito.[81] Resumindo, o uso de roupas claras que cobrem o máximo possível da superfície corporal é o mais indicado.

Completam-se as medidas de profilaxia contra a picada do *Aedes aegypti* com o uso do repelente em toda a área exposta da pele; no caso de serem usadas roupas de tecidos finos, sugere-se utilizar o repelente sobre a roupa. Em caso de uso de creme hidratante ou protetor solar, é importante lembrar que o repelente é o último a ser aplicado. Os repelentes mais indicados para uso em gestantes são aqueles à base de "Icaridina", o "DEET" e o "IR3535".[82] Em comunidades com temperaturas mais elevadas, esses repelentes devem ser utilizados em períodos menores que o preconizado. Recomenda-se cuidado para evitar o contato desses compostos com olhos, boca e nariz. A ingestão de vitaminas do complexo B, bem como o uso de repelentes à base de andiroba e citronela, não *é* eficaz como repelente, e seu uso não é recomendado para essa finalidade.

Estratégias de controle biológico da população do *Aedes aegypti* têm se mostrado promissoras,[83] a exemplo do uso da bactéria *Wolbachia*

pipientis, incluindo trabalhos realizados no Brasil, com bons resultados,[84] e outros que estão em desenvolvimento.[85] Uma vez introduzida nos mosquitos, essa bactéria inibe a proliferação do DENV e, com a liberação em regiões endêmicas, ocorre reprodução com mosquitos selvagens, que também se colonizam pela bactéria. O método *Wolbachia* é seguro para a população e o meio ambiente, com efeitos duradouros e autossustentáveis. Além disso, o impacto sobre as outras arboviroses é importante.[86]

A *Wolbachia* infecta o mosquito e interfere na sua reprodução, fazendo com que os ovos de fêmeas livres da infecção não eclodam quando forem fertilizados por um macho infectado pela *Wolbachia*. Por sua vez, se a fêmea já é infectada por essa bactéria, seus descendentes serão resistentes à infecção pelo DENV, além de haver uma seleção preponderante das fêmeas e a morte dos machos.[87,88]

Armadilhas capazes de atrair, capturar e eliminar mosquitos utilizando técnicas inovadoras e cientificamente embasadas têm sido usadas. Algumas usam o próprio mosquito como meio de disseminar piriproxifeno, um regulador de crescimento de insetos que prejudica o crescimento deles, o qual adere às fêmeas quando elas pousam em superfície contendo o produto. As fêmeas "tratadas" disseminariam esse produto para outros locais de oviposição, diminuindo, assim, a população de mosquitos adultos. Essa abordagem é capaz de alcançar *habitats* não acessíveis por meios convencionais.[89] No combate direto ao *Aedes aegypti*, o uso de nanomateriais ecologicamente corretos e capazes de induzir efeitos tóxicos em todas as fases do ciclo de vida do mosquito (ovos, larvas, pupas e formas adultas) é uma estratégia em evolução.[80]

Promover alterações genéticas dos mosquitos *Aedes aegypti* é uma outra modalidade avançada de controle do vetor. Técnicas que induzem a seleção de mosquitos machos já são utilizadas, ainda em pequena escala e sob controle restrito.[59] Mais recentemente, foram divulgados resultados demonstrando que determinadas alterações genéticas do mosquito provocam sua morte ao serem infectados pelo DENV, o que também é promissor.[90]

Referências

1. Basílio-de-Oliveira CA, Braga A. Ensaio histórico sobre a dengue, considerações de sua patogenia e análise inicial da epidemia de 2008. Anais Acad Nac Med. 2008;179(1):7–12.
2. dos Santos NR, Costa AR, Feitosa CA, Loth TP, Klingelfus A. A evolução de casos de arboviroses dengue, chikungunya e zika vírus no Brasil entre 2018 e 2020. Braz J Infect Dis. 2022;26(Supl 1):101956.
3. Brasil. Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Nota Técnica nº 11/2024 - CGIRF/DPNI/SVSA/MS. Operacionalização da vacina contra a dengue. Ministério da Saúde; 2024. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/informes-e-notas-tecnicas/sei-ms-0038843414-nota-tecnica.pdf/view
4. Paraná VC, Feitosa CA, da Silva GCS, Gois LL, Santos LA. Risk factors associated with severe dengue in Latin America: A systematic review and meta-analysis. Trop Med Int Health. 2024 Jan 23. doi: 10.1111/tmi.13968.
5. Brasil. Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas: Semanas Epidemiológicas 1 a 35, 2023. Bol Epidemiol, 2023;54(13). Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2023/boletim-epidemiologico-volume-54-no-13/view
6. Brasil. Ministério da Saúde. Centro de Operações de Emergências (COE). Nº de casos prováveis de dengue por semana epidemiológica, Brasil, 2023 e 2024 . Informe Semanal. Semanal. Edição no. 02. SE 01 a 07/2024. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/arboviroses/informe-semanal/coe-dengue-informe-01-led_.pdf
7. Brasil. Ministério da Saúde do Brasil (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Atualização de casos de arboviroses no Brasil. Ano de 2023 e 2024. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/aedes-aegypti/monitoramento-das-arboviroses
8. Martin BM, Evans AA, de Carvalho DS, Shimakura SE. Clinical outcomes of dengue virus infection in pregnant and non-pregnant women of reproductive age: a retrospective cohort study from 2016 to 2019 in Paraná, Brazil. BMC Infect Dis. 202;22(1):5.
9. Nascimento LB, Siqueira CM, Coelho GE, Siqueira JB Jr. Symptomatic dengue infection during pregnancy and livebirth outcomes in Brazil, 2007-13: a retrospective observational cohort study. Lancet Infect Dis. 201;17(9):949–56.
10. Paixão ES, Harron K, Campbell O, Teixeira MG, Costa MD, Barreto ML, et al. Dengue in pregnancy and maternal mortality: a cohort analysis using routine data. Sci Rep. 201;8(1):9938.
11. Rathore SS, Oberoi S, Hilliard J, Raja R, Ahmed NK, Vishwakarma Y, et al. Maternal and foetal-neonatal outcomes of dengue virus infection during pregnancy. Trop Med Int Health. 2022;27(7):619–29.
12. Chong V, Tan JZ, Arasoo VJ. Dengue in Pregnancy: A Southeast Asian Perspective. Trop Med Infect Dis. 2023;8(2):86.
13. Hills SL, Wong JM, Staples JE. Arboviral vaccines for use in pregnant travelers. Travel Med Infect Dis. 2023;55:102624.
14. Tricou V, Yu D, Reynales H, Biswal S, Saez-Llorens X, Sirivichayakul C, et al. Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4·5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Glob Health. 202;12(2):e257–70.
15. Duarte G, Moron AF, Timerman A, Fernandes CE, Mariani Neto C, Almeida Filho GL, et al. Zika Virus infection in pregnant women and microcephaly. Rev Bras Ginecol Obstet. 2017;39(5):235–48.
16. Charlier C, Beaudoin MC, Couderc T, Lortholary O, Lecuit M. Arboviruses and pregnancy: maternal, fetal, and neonatal effects. Lancet Child Adolesc Health. 2017;1(2):134–46.
17. Marinho PS, Cunha AJ, Amim Junior J, Prata-Barbosa A. A review of selected Arboviruses during pregnancy. Matern Health Neonatol Perinatol. 2017;3(1):17.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. 6a ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2024. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue_diagnostico_manejo_clinico_adulto.pdf

19. Mulik V, Dad N, Buhmaid S. Dengue in pregnancy: review article. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021;261:205–10.
20. Ahuja S, Muntode Gharde P. A narrative review of maternal and perinatal outcomes of dengue in pregnancy. Cureus. 2023;15(11):e48640.
21. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Dengue. New York: Elsevier; 2019. Dengue. Chapter 23.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. 5a edição. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2016.
23. Pan American Health Organization (PAHO). Dengue: Guidelines for patient care in the Region of the Americas. Washington, DC: PAHO; 2016. Available from: : https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/31207/9789275118900-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
24. Brito CA, Cordeiro MT. One year after the Zika virus outbreak in Brazil: from hypotheses to evidence. Rev Soc Bras Med Trop. 2016;49(5):537–43.
25. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Clin Microbiol Rev. 1998;11(3):480–96.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Combate ao Aedes Aegypti: prevenção e controle da Dengue, Chikungunya e Zika. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/dengue
27. Machado CR, Machado ES, Rohloff RD, Azevedo M, Campos DP, de Oliveira RB, et al. Is pregnancy associated with severe dengue? A review of data from the Rio de Janeiro surveillance information system. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7(5):e2217.
28. Sinha R, Datta MR. Dengue in early pregnancy: a neglected problem? Cureus. 2023;15(5):e38740.
29. Brar R, Sikka P, Suri V, Singh MP, Suri V, Mohindra R, et al. Maternal and fetal outcomes of dengue fever in pregnancy: a large prospective and descriptive observational study. Arch Gynecol Obstet. 2021;304(1):91–100.
30. Ministry of Health of Democratic Republic of Timor-Leste. Department of Communicable Diseases. National Guideline for Clinical Management of Dengue. Timor Leste: Ministry of Health of Democratic Republic; 2022.
31. Chitra TV, Panicker S. Maternal and fetal outcome of dengue fever in pregnancy. J Vector Borne Dis. 2011;48(4):210–3.
32. Paixão ES, Teixeira MG, Costa MD, Rodrigues LC. Dengue during pregnancy and adverse fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2016;16(7):857–65.
33. Anuradha G, Sandya MR, Shirley G. Spectrum of dengue morbidity in pregnancy and its impact on maternal and perinatal outcome. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2019;8(4):1511–6.
34. Friedman EE, Dallah F, Harville EW, Myers L, Buekens P, Breart G, et al. Symptomatic Dengue infection during pregnancy and infant outcomes: a retrospective cohort study. PLoS Negl Trop Dis. 2014;8(10):e3226.
35. Paixão ES, Campbell OM, Teixeira MG, Costa MC, Harron K, Barreto ML, et al. Dengue during pregnancy and live birth outcomes: a cohort of linked data from Brazil. BMJ Open. 2019;9(7):e023529.
36. Nunes P, Nogueira R, Coelho J, Rodrigues F, Salomão N, José C, et al. A stillborn multiple organs' investigation from a maternal DENV-4 infection: histopathological and inflammatory mediators characterization. Viruses. 2019;11(4):319.
37. Ginige S, Flower R, Viennet E. Neonatal Outcomes From Arboviruses in the Perinatal Period: A State-of-the-Art Review. Pediatrics. 2021;147(4):e2020009720.
38. Ribeiro CF, Lopes VG, Brasil P, Pires AR, Rohloff R, Nogueira RM. Dengue infection in pregnancy and its impact on the placenta. Int J Infect Dis. 2017;55:109–12.
39. Tan PC, Rajasingam G, Devi S, Omar SZ. Dengue infection in pregnancy: prevalence, vertical transmission, and pregnancy outcome. Obstet Gynecol. 2008;111(5):1111–7.
40. Basurko C, Matheus S, Hildéral H, Everhard S, Restrepo M, Cuadro-Alvarez E, et al. Estimating the Risk of Vertical Transmission of Dengue: A Prospective Study. Am J Trop Med Hyg. 2018;98(6):1826–32.
41. Usama S, Assawawiroonhakarn S, Soonsawad S. Vertical dengue transmission complicated with neonatal encephalitis. BMJ Case Rep. 2023;16(12):e256476.

42. Barthel A, Gourinat AC, Cazorla C, Joubert C, Dupont-Rouzeyrol M, Descloux E. Breast milk as a possible route of vertical transmission of dengue virus? Clin Infect Dis. 2013;57(3):415–7.

43. Arragain L, Dupont-Rouzeyrol M, O'Connor O, Sigur N, Grangeon JP, Huguon E, et al. Vertical Transmission of Dengue Virus in the Peripartum Period and Viral Kinetics in Newborns and Breast Milk: new Data. J Pediatric Infect Dis Soc. 2017;6(4):324–31.

44. Malavige GN, Ogg GS. Pathogenesis of vascular leak in dengue virus infection. Immunology. 2017;151(3):261–9.

45. Martina BE. Dengue pathogenesis: a disease driven by the host response. Sci Prog. 2014;97(Pt 3):197–214.

46. Schmid MA, Diamond MS, Harris E. Dendritic cells in dengue virus infection: targets of virus replication and mediators of immunity. Front Immunol. 2014;5:647.

47. Martina BE, Koraka P, Osterhaus AD. Dengue virus pathogenesis: an integrated view. Clin Microbiol Rev. 2009;22(4):564–81.

48. Yacoub S, Wertheim H, Simmons CP, Screaton G, Wills B. Microvascular and endothelial function for risk prediction in dengue: an observational study. Lancet. 2015;385 Suppl 1:S102.

49. Yacoub S, Lam PK, Vu HM, Le TL, Ha NT, Toan TT, et al. Association of microvascular function and endothelial biomarkers with clinical outcome in dengue: an observational study. J Infect Dis. 2016;214(5):697–706.

50. Appanna R, Wang SM, Ponnampalavanar SA, Lum LC, Sekaran SD. Cytokine factors present in dengue patient sera induces alterations of junctional proteins in human endothelial cells. Am J Trop Med Hyg. 2012;87(5):936–42.

51. Jeewandara C, Gomes L, Wickramasinghe N, Gutowska-Owsiak D, Waithe D, Paranavitane SA, et al. Platelet activating factor contributes to vascular leak in acute dengue infection. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(2):e0003459.

52. Silva T, Gomes L, Jeewandara C, Ogg GS, Malavige GN. Dengue NS1 induces phospholipase A2 enzyme activity, prostaglandins, and inflammatory cytokines in monocytes. Antiviral Res. 2022;202:105312.

53. Quirino-Teixeira AC, Andrade FB, Pinheiro MB, Rozini SV, Hottz ED. Platelets in dengue infection: more than a numbers game. Platelets. 2022;33(2):176–83.

54. Sridharan A, Chen Q, Tang KF, Ooi EE, Hibberd ML, Chen J. Inhibition of megakaryocyte development in the bone marrow underlies dengue virus-induced thrombocytopenia in humanized mice. J Virol. 2013;87(21):11648–58.

55. Krishnamurti C, Peat RA, Cutting MA, Rothwell SW. Platelet adhesion to dengue-2 virus-infected endothelial cells. Am J Trop Med Hyg. 2002;66(4):435–41.

56. Khanam A, Gutiérrez-Barbosa H, Lyke KE, Chua JV. Immune-Mediated Pathogenesis in Dengue Virus Infection. Viruses. 2022;14(11):2575.

57. Sri Lanka. Ministry of Health. Guidelines for Clinical Management of Dengue Infection in Pregnancy. Sri Lanka: Ministry of Health; 2019. Available from: https://slma.lk/wp-content/uploads/2019/11/National-Guidelines-on-Clinical-Management-of-Dengue-Infection-in-Pregnancy-Reprint-version_new.pdf

58. Anderson KB, Gibbons RV, Cummings DA, Nisalak A, Green S, Libraty DH, et al. A shorter time interval between first and second dengue infections is associated with protection from clinical illness in a school-based cohort in Thailand. J Infect Dis. 2014;209(3):360–8.

59. Pan American Health Organization (PAHO). Guidelines for the Clinical Diagnosis and Treatment of Dengue, Chikungunya, and Zika. Washington (DC): PAHO, 2022. Available from: https://doi.org/10.37774/9789275124871.

60. World Health Organization (WHO). Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition. Geneva: WHO; 2009.

61. Charrel RN. Diagnosis of arboviral infections—A quagmire of cross reactions and complexities. Travel Med Infect Dis. 2016;14(1):11–2.

62. Duarte G, Miranda AE, Bermúdez XPD, Saraceni V, Martínez-Espinosa FE. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo vírus Zika. Epidemiol Serv Saude. 2021;30(Spe1):e2020609.

63. São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde. Manejo clínico das arboviroeses. São Paulo: Centro de Vigilância Epidemiológica; 2023.

64. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. Como realizar a prova do laço para avaliação de casos suspeitos de dengue? Porto Alegre:

TelessaúdeRS-UFRGS; 2020. Disponível em: https://www.ufrgs.br/telessauders/perguntas/como-realizar-prova-do-laco-para-avaliacao-de-casos-suspeitos-de-dengue/

65. Thomas SJ, Rothman AL, Srikiatkhachorn A, Kalayanarooj S. Dengue virus infection: Clinical manifestations and diagnosis. In: Hirsch MS, Hall KK, editors. UpToDate; 2024. Available from: https://medilib.ir/uptodate/show/3025

66. Musso D, Despres P. Serological Diagnosis of Flavivirus-Associated Human Infections. Diagnostics (Basel). 2020;10(5):302.

67. Paz-Bailey G, Adams LE, Deen J, Anderson KB, Katzelnick LC. Dengue. Lancet. 2024;403(10427):667–82.

68. Fisher R, Lustig Y, Sklan EH, Schwartz E. The Role of NS1 Protein in the Diagnosis of Flavivirus Infections. Viruses. 2023;15(2):572.

69. Kabir MA, Zilouchian H, Younas MA, Asghar W. Dengue Detection: Advances in Diagnostic Tools from Conventional Technology to Point of Care. Biosensors (Basel). 2021;11(7):206.

70. Sharp TM, Fischer M, Muñoz-Jordán JL, Paz-Bailey G, Staples JE, Gregory CJ, Waterman SH. Dengue and Zika Virus diagnostic testing for patients with a clinically compatible illness and risk for infection with both viruses. MMWR Recomm Rep. 2019;68(1):1-10.

71. Halstead S. Recent advances in understanding dengue. F1000Res. 2019;8:F1000 Faculty Rev-1279.

72. Escobar MF, Mora BL, Cedano JA, Loaiza S, Rosso F. Comprehensive treatment in severe dengue during preterm and term labor: could tocolysis be useful? J Matern Fetal Neonatal Med. 2020;33(14):2445–50.

73. Althabe F, Therrien MN, Pingray V, Hermida J, Gülmezoglu AM, Armbruster D, et al. Postpartum hemorrhage care bundles to improve adherence to guidelines: A WHO technical consultation. Int J Gynaecol Obstet. 2020;148(3):290–9.

74. Tissera H, Wijewickrama A, Weeraman J, Ghouse A, Kaluarachchi A, Fernando L, et al. Clinical management of dengue infection in pregnancy. Ceylon Med J. 2020;65(4):75–8.

75. Kallás EG, Cintra MA, Moreira JA, Patiño EG, Braga PE, Tenório JC, et al. Live, Attenuated, Tetravalent Butantan-Dengue Vaccine in Children and Adults. N Engl J Med. 2024;390(5):397–408.

76. Thomas SJ. Is new dengue vaccine efficacy data a relief or cause for concern? NPJ Vaccines. 2023;8(1):55.

77. Montenegro-Quiñonez CA, Louis VR, Horstick O, Velayudhan R, Dambach P, Runge-Ranzinger S. Interventions against Aedes/dengue at the household level: a systematic review and meta-analysis. EBioMedicine. 2023;93:104660.

78. Rahman RU, Cosme LV, Costa MM, Carrara L, Lima JB, Martins AJ. Insecticide resistance and genetic structure of Aedes aegypti populations from Rio de Janeiro State, Brazil. PLoS Negl Trop Dis. 2021;15(2):e0008492.

79. Duarte JL, Duchon S, Di Filippo LD, Chorilli M, Corbel V. Larvicidal properties of terpenoid-based nanoemulsions against the dengue vector Aedes aegypti L. and their potential toxicity against non-target organism. PLoS One. 2024;19(2):e0293124.

80. Rodrigues Dos Santos D, Lopes Chaves L, Couto Pires V, Soares Rodrigues J, Alves Siqueira de Assunção M, Bezerra Faierstein G, et al. New weapons against the disease vector Aedes aegypti: from natural products to nanoparticles. Int J Pharm. 2023;643:123221.

81. Alonso San Alberto D, Rusch C, Zhan Y, Straw AD, Montell C, Riffell JA. The olfactory gating of visual preferences to human skin and visible spectra in mosquitoes. Nat Commun. 2022;13(1):555.

82. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Division of Vector-Borne Diseases (DVBD). Prevent Mosquito Bites. USA: CDC; 2022. Available from: https://www.cdc.gov/ncezid/dvbd/media/stopmosquitoes.html

83. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Avaliação das estratégias inovadoras para o controle de Aedes aegypti: desafios para a introdução e avaliação do impacto dessas. Washington (DC): OPAS; 2019.

84. O'Neill SL. The Use of Wolbachia by the World Mosquito Program to Interrupt Transmission of Aedes aegypti Transmitted Viruses. Adv Exp Med Biol. 2018;1062:355–60.

85. Collins MH, Potter GE, Hitchings MD, Butler E, Wiles M, Kennedy JK, et al. EVITA Dengue: a cluster-randomized controlled trial to EValuate the efficacy of Wolbachia-InfecTed Aedes aegypti mosquitoes in reducing the incidence of Arboviral infection in Brazil. Trials. 2022;23(1):185.

86. Utarini A, Indriani C, Ahmad RA, Tantowijoyo W, Arguni E, Ansari MR, et al.; AWED Study Group. Efficacy of Wolbachia-Infected Mosquito Deployments for the Control of Dengue. N Engl J Med. 2021;384(23):2177–86.

87. Dutra HL, Rocha MN, Dias FB, Mansur SB, Caragata EP, Moreira LA. Wolbachia blocks currently circulating Zika virus isolates in Brazilian Aedes aegypti mosquitoes. Cell Host Microbe. 2016;19(6):771–4.

88. Caragata EP, Rocha MN, Pereira TN, Mansur SB, Dutra HL, Moreira LA. Pathogen blocking in Wolbachia-infected Aedes aegypti is not affected by Zika and dengue virus co-infection. PLoS Negl Trop Dis. 2019;13(5):e0007443.

89. Nazni WA, Teoh G, Nordin O, Hasbolah F, Othman S, Angamuthu C, et al. Field effectiveness of pyriproxyfen auto-dissemination trap against container-breeding Aedes in high-rise condominiums. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2021;51(6):937–52.

90. Carvalho DO, Costa-da-Silva AL, Petersen V, de Souza MS, Ioshino RS, Marques IC, et al. Transgene-induced cell death following dengue-2 virus infection in Aedes aegypti. Sci Rep. 2023;13(1):5958.

Conte-nos o que pensa sobre esta publicação.
Clique aqui e responda a pesquisa.