



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS
CURSO DE DOUTORADO EM CLÍNICA DE DOENÇAS TROPICAIS**

**AVALIAÇÃO DO HEMOGRAMA, DA VELOCIDADE DE
HEMOSEDIMENTAÇÃO (VHS) E DA PROTEINA C REATIVA (PCR)
COMO PREDITORES DIAGNÓSTICOS DA SÍNDROME FEBRIL DE
CARÁTER INFECCIOSO**

FRANCISCO LÚZIO DE PAULA RAMOS

Belém - Pará

2021

FRANCISCO LÚZIO DE PAULA RAMOS

AVALIAÇÃO DO HEMOGRAMA, DA VELOCIDADE DE
HEMOSEDIMENTAÇÃO (VHS) E DA PROTEINA C REATIVA (PCR) COMO
PREDITORES DIAGNÓSTICOS DA SÍNDROME FEBRIL DE CARÁTER
INFECCIOSO

Tese apresentada à banca examinadora do Programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical, da Universidade Federal do Pará, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Medicina Tropical.

Orientador:
Prof. Dr. Anderson Raiol Rodrigues.

Belém - Pará

2021

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)**

- R175a Ramos, Francisco Lúzio de Paula.
AVALIAÇÃO DO HEMOGRAMA, DA VELOCIDADE DE
HEMOSEDIMENTAÇÃO (VHS) E DA PROTEÍNA C
REATIVA (PCR) COMO PREDITORES DIAGNÓSTICOS DA
SÍNDROME FEBRIL DE CARÁTER INFECCIOSO / Francisco
Lúzio de Paula Ramos. — 2021.
168 f. : il. color.

Orientador(a): Prof. Dr. Anderson Raiol Rodrigues
Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Pará, Núcleo de
Medicina Tropical, Programa de Pós-Graduação em Doenças
Tropicais, Belém, 2021.

1. Febre. 2. Hemograma. 3. Velocidade de
hemossedimentação. 4. Proteína C reativa. I. Título.

CDD 610

FRANCISCO LÚZIO DE PAULA RAMOS

AVALIAÇÃO DO HEMOGRAMA, DA VELOCIDADE DE HEMOSSEDIMENTAÇÃO (VHS) E DA PROTEINA C REATIVA (PCR) COMO PREDITORES DIAGNÓSTICOS DA SÍNDROME FEBRIL DE CARÁTER INFECCIOSO.

Tese apresentada à banca examinadora do Programa de Pós-graduação do Núcleo de Medicina Tropical, da Universidade Federal do Pará, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Medicina Tropical.

Orientador: Prof. Dr. Anderson Raiol Rodrigues.

Banca examinadora:

Prof. Dr. Fernando Tobias da Silveira (Avaliador)
Núcleo de Medicina Tropical - NMT/UFPA

Prof. Dr. Haroldo José de Matos (Avaliador)
Centro Universitário do Pará - CESUPA

Prof. Dr. Evander de Jesus Oliveira Batista (Avaliador)
Núcleo de Medicina Tropical - NMT/UFPA

Profa. Dra. Tereza Cristina de Oliveira Corvelo (Avaliadora)
Instituto de Ciências Biológicas - ICB/UFPA

Prof. Dr. José Ângelo Barletta Crescente (Suplente)
Núcleo de Medicina Tropical - NMT/UFPA

Belém - Pará

2021

DEDICATÓRIA

Sonhei que um dia poria duas letras no peito, ponto! (Dr.). Meu sonho, porém, não foi maior do que o daqueles que um dia me fizeram acreditar no Papai Noel: Marcos e Francisca, aos quais, *in memoriam*, dedico inteiramente este trabalho.

Se me pedirem para avaliar um paciente, não o façam sem que eu possa pôr as mãos no hemograma dele; da mesma forma, se me pedirem para interpretar um hemograma, não me privem de ver e examinar o paciente.

(o autor)

AGRADECIMENTOS

Meus mais sinceros agradecimentos a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram com este trabalho. Como é o caso dos servidores e colaboradores do Serviço de Epidemiologia do Instituto Evandro Chagas (SEVEP/IEC), principalmente aos que atuam no Setor de Atendimento Médico Unificado (SOAMU), braço do SEVEP, onde se desenvolveu esta árdua, porém, compensadora jornada; desde o pessoal da recepção ao pessoal da sala de coleta de amostras, passando pela sala de notificação dos agravos. A harmonia de toda esta equipe tem feito a diferença no desempenho dos trabalhos em prol da vigilância em saúde.

Essa gratidão é extensiva aos profissionais que atuam nos laboratórios, cuja seriedade e responsabilidade com que desempenham suas funções nos dão a inteira confiança nos seus resultados, que sustentam as verdades aqui demonstradas. Não à toa, a maioria deles ostenta, por anos a fio, a posição de laboratório de referência pelo Ministério da Saúde.

Agradeço especialmente:

À servidora Eliana Gama Saraiva, que muito paciente e responsavelmente, assumiu a árdua missão de tabular os dados desta pesquisa, passando eficientemente esse emaranhado de dados do hemograma para uma extensa planilha do Excel;

Ao biomédico Railton Farias Araújo, ex-orientando do programa de Bolsas de Iniciação Científica e do TCC, hoje bolsista colaborador, pelo irrepreensível trabalho de tratamento das planilhas e elaboração de gráficos e tabelas;

À Dra. Ismari Perini Furlaneto pela valiosa e espontânea colaboração com as análises estatísticas;

À Dra. Gyselly Matos pela intensa participação na maioria das análises estatísticas bem como na formatação do trabalho;

Ao prof. Dr. Anderson Rayol Rodrigues por ter aceitado este desafio e pela orientação repassada.

RAMOS, F. L. P. AVALIAÇÃO DO HEMOGRAMA, DA VELOCIDADE DE HEMOSSSEDIMENTAÇÃO (VHS) E DA PROTEÍNA C REATIVA (PCR) COMO PREDITORES DIAGNÓSTICOS DA SÍNDROME FEBRIL DE CARÁTER INFECCIOSO.

RESUMO

A febre é o sinal/sintoma mais antigo e mais frequente em todo o âmbito da medicina. Está presente em todas as idades e abrange todas as especialidades médicas. São conhecidas mais de 200 causas de febre, sendo a etiologia infecciosa a mais presente. Ela pode se apresentar com curta duração – mais afeita à etiologia viral –, e com longa duração, mais frequentemente causada por bactérias, protozoários e fungos. Quando excessivamente prolongada está mais ligada a fatores estruturais, como as doenças autoimunes e as neoplasias. A extensão etiológica coloca a febre como um desafio na maioria das vezes. O hemograma, por sua vez, é o exame mais solicitado no dia a dia médico em virtude de sua abrangente utilidade, uma vez que, devido fornecer mais de 20 parâmetros para análises, possibilita fazer ampla avaliação clínica e acompanhar a evolução dos casos. Tem grande utilidade na avaliação da síndrome febril por mostrar estado reacional em resposta às doenças infecciosas, principalmente se agregado à avaliação de provas inflamatórias como a velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C reativa (PCR). Este trabalho teve como objetivo avaliar a aplicação do hemograma, da VHS e da PCR aliados a fatores clínico-epidemiológicos e ao tempo de adoecimento como preditores diagnósticos da síndrome febril de caráter infeccioso. Foram avaliados 319 pacientes com síndrome febril de origem infecciosa, sendo 77 de causa bacteriana, 113 de causa viral, e 129 de etiologia parasitária, com faixa etária entre 18 e 60 anos de idade, no período de 02/2018 a 01/2020, captados no Setor de Atendimento Médico Unificado (SOAMU) do Instituto Evandro Chagas (IEC). Outros 213 indivíduos saudáveis foram incluídos no estudo como grupo controle. Para análise dos dados foram utilizados os *softwares* Microsoft Office Excel (2007), Bioestat 5.0 (2007), SPSS Statistics 17.0 (2010), GraphPad Prism 9.0.0 Release Notes (2020) e Rv 3.5.2 (2018), empregando-se testes como Odds ratio para avaliar chances; Kruskal-Wallis para variância; Índice de Youden para ponto de corte entre variáveis; curva ROC (AUROC) para acurácia. Admitiu-se nível de significância para valores de $p < 0,05$. Os resultados revelaram que as doenças bacterianas têm como característica no hemograma a elevação do número de neutrófilos, que reflete no aumento numérico dos leucócitos; que as doenças virais, ao contrário das bacterianas, caracterizaram-se pela redução numérica dos linfócitos e principalmente dos neutrófilos, com reflexo sobre o número total de leucócitos definida como leucopenia; as doenças parasitárias assumiram um perfil intermediário entre as bacterianas e virais, marcado pela normalidade numérica dos glóbulos brancos, assemelhando-se, por isso, ao grupo controle. Mas a média dos linfócitos foi maior do que todas as outras doenças, inclusive do grupo controle. Nas doenças bacterianas, de modo geral, há aumento da VHS e principalmente da PCR, que também se encontram aumentados nas doenças parasitárias; porém, nas doenças virais essas provas tendem à normalidade numérica, assemelhando-se ao grupo controle neste aspecto. As provas inflamatórias, portanto, estão aumentadas nas doenças bacterianas e nas doenças parasitárias, mas principalmente nas primeiras, e se encontram normais nas doenças virais. Doenças como malária, leishmaniose visceral, febre tifoide e infecções pelo HIV e pelo Epstein-Barr vírus podem ser identificadas por achados peculiares a elas vistos no hemograma. Concluiu-se que valores numéricos do hemograma, bem como níveis da VHS e da PCR agregados a fatores clínico-epidemiológicos e ao tempo de adoecimento podem predizer grupos de doenças e predizer até mesmo doenças específicas causadoras de síndrome febril de caráter infeccioso.

Palavras-chave: febre, hemograma, velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa, doença bacteriana, doença viral, doença parasitária, tempo de doença, preditores.

RAMOS, F. L. P. EVALUATION OF THE HEMOGRAM, ERYTHROCYTE SEDIMENTATION RATE (ESR), AND C-REACTIVE PROTEIN (CRP) AS DIAGNOSTIC PREDICTORS OF INFECTIOUS FEVER SYNDROME.

ABSTRACT

Fever is the oldest and most frequent sign/symptom in the entire field of medicine. It is present in all ages and comprises all medical specialties. Currently, are known more than 200 causes of fever, being the etiology infectious the most common. The fever can be short-term – more related to viral etiology -, and long-term, more frequently caused by bacteria, protozoa and, fungi. When excessively prolonged, it is more linked to structural factors, such as autoimmune diseases and neoplasms. The extension of etiology poses fever as a challenge most of the time. The hemogram, in turn, is the most requested exam in the medical routine due to its wide utility, since it can provide more than 20 parameters for analysis, enabling to perform a broad clinical evaluation and monitor the evolution of cases. Hemogram is very useful in the assessment of fever syndrome, as it shows a reactional state in response to infectious diseases, mainly if added to the evaluation of inflammatory tests, including the erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP). This study aimed to evaluate the application of the hemogram, ESR and CRP combined with clinical-epidemiological factors and time of illness as diagnostic predictors of infectious fever syndrome. We evaluated 319 patients with fever syndrome of infectious origin, being 77 of bacterial causes, 113 of viral causes, and 129 parasitic etiology, aged between 18 and 60 years old, who were attended at the Unified Medical Care Sector of Evandro Chagas Institute, between the period from 02/2018 to 01/2020. Another 213 healthy individuals were included in the study as control group. For data analysis, we used Microsoft Office Excel (2007), Biostat 5.0 (2007), SPSS Statistics 17.0 (2010), GraphPad Prism 9.0.0 Release Notes (2020), and Rv 3.5.2 (2018) software. We applied the Odds ratio (OR) to assess chances; Kruskal-Wallis for variance; Youden index for the cutoff points between variables, and ROC curve (AUROC) for accuracy. The p -value < 0.05 was considered statistically significant. The results revealed that the bacterial diseases have as characteristics in hemogram the increase in the number of neutrophils, which reflects in the numerical increase of leukocytes; In contrast, the viral diseases are characterized by the numerical reduction of lymphocytes, mainly of neutrophils, with reflection on the total number of leukocytes defined as leukopenia; the parasitic diseases assumed an intermediate profile between bacterial and viral, marked by the numerical normality of white blood cells, thus resembling the control group. However, the mean of lymphocytes was higher than in the other diseases, including the control group. In general, in bacterial diseases, there is an increase in ERS, and especially in CRP, which are also increased in parasitic diseases; but in viral diseases, these tests tend to be numerically normal, being similar to the control group in this aspect. Therefore, the inflammatory tests are increased in bacterial and parasitic diseases, but mainly in the first-mentioned, and are normal in viral diseases. Diseases such as malaria, visceral leishmaniasis, typhoid fever, HIV, and Epstein-Barr virus infections can be identified by findings peculiar to them observed in hemogram. We concluded that the numerical values of the hemogram, as well as the levels of ESR and CRP, combined with clinical and epidemiological factors and to the time of illness can predict groups of diseases and even predict specific diseases causative of infectious fever syndrome.

Keywords: fever, hemogram, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, bacterial disease, viral disease, parasitic disease, time of illness, predictors.

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
AINS	Antinflamatórios não hormonais
ARV	Medicação antirretroviral
CEREC	Central de Recebimento de Espécimes Clínicas
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CGLAB	Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DCA	doença de Chagas aguda
DATA-SUS	Departamento de informática do Sistema Único de Saúde
DP	Desvio padrão
EBV	Vírus Epstein-Barr
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
ELISA	Ensaio de Imunoabsorção enzimático
EPI	Equipamento de proteção individual
FPOO	Febre prolongada de origem obscura
FUNASA	Fundação Nacional de Saúde
GAL	Sistema gerenciador de ambiente de laboratório
GSUS	Sistema de gestão hospitalar e ambulatorial do SUS
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IEC	Instituto Evandro Chagas
IFI	Imunofluorescência indireta
ISCCM	Indian Society of Critical Care Medicine
IL1	Interleucina 1
IL6	Interleucina 6
LACEN	Laboratório Central
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LV	Leishmaniose visceral
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C reativa
RESP-SUS	Registro de eventos em saúde pública
SAM	Soroaglutinação microscópica
SEVEP	Serviço de epidemiologia
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SOAMU	Setor de Atendimento Médico Unificado
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UPA	Unidade de Pronto Atendimento
UTI	Unidade de terapia intensiva
UDM	Unidade de Diagnóstico de Meningite
VHS	Velocidade de hemossedimentação

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Fluxograma de seleção dos participantes da pesquisa SOAMU/SEVEP/IEC, fev. de 2018 a jan. de 2020.....43
- Figura 2.** Comparação da faixa etária entre os grupos de casos e controles, SOAMU/SEVEP/IEC, fev./ 2018 a jan./ 2020.....56
- Figura 3.** Comparação do tempo de adoecimento no grupo com diagnóstico (casos) e no grupo sem desfecho diagnóstico (a esquerda), e nos grupos bacteriano, viral e parasitário (a direita), SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....58
- Figura 4.** Comparação dos valores dos leucócitos, da VHS e da PCR entre o grupo controle e o grupo controle reduzido. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....62
- Figura 5.** Comparação clínica entre os casos com e sem desfecho diagnóstico, com base nos 10 sinais/sintomas mais frequentes em ambos os grupos. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....63
- Figura 6.** Distribuição percentual das 10 doenças mais frequentes. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....64
- Figura 7.** Distribuição percentual das cinco principais doenças bacterianas diagnosticada. SOAMU/SEVEPIEC, fev/2018 a jan/2020.....64
- Figura 8.** Distribuição percentual das cinco principais doenças virais diagnosticadas. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....65
- Figura 9.** Distribuição percentual das cinco principais doenças parasitárias diagnosticadas. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....66
- Figura 10.** Distribuição sazonal das quatro doenças bacterianas mais frequentes, SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....67
- Figura 11.** Distribuição sazonal das quatro doenças parasitárias mais frequentes, SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....67
- Figura 12.** Distribuição sazonal das quatro doenças virais mais frequentes, SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....68
- Figura 13.** Distribuição do número de leucócitos, neutrófilos e linfócitos nas doenças bacterianas. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....71
- Figura 14.** Distribuição do número de leucócitos, neutrófilos e linfócitos nas doenças virais. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....73

- Figura 15.** Distribuição percentual do número de leucócitos, neutrófilos e linfócitos nas doenças parasitárias. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....74
- Figura 16.** Comparação do número de linfócitos entre casos de doença de Chagas aguda e toxoplasmose versus grupo controle e doenças bacterianas e virais. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....75
- Figura 17.** Distribuição dos números absolutos e percentuais de plaquetas nos casos de malária. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....78
- Figura 18.** Comparação do número de plaquetas nos casos de malária, nas outras infecções parasitárias e no controle, SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....79
- Figura 19.** Curvas ROC A comparação entre malária e outras infecções parasitárias; curva ROC B comparação entre malária e o grupo controle. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....79
- Figura 20.** Correlação entre o índice parasitário e o número de plaquetas nos casos de malária, SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....80
- Figura 21.** Distribuição do número de plaquetas nos casos de malária relacionado ao tempo de adoecimento. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....81
- Figura 22.** Comparação do número total de leucócitos entre casos de febre tifoide, outras infecções bacterianas e grupo controle, SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....84
- Figura 23.** Comparação entre número de linfócitos nos casos de HIV e mononucleose, SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....89
- Figura 24.** Correlação entre o número de neutrófilos e o tempo de adoecimento nos casos de leishmaniose visceral, SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....91
- Figura 25.** Distribuição da VHS nas doenças bacterianas, virais, parasitárias e no grupo controle, SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....93
- Figura 26.** Distribuição da PCR nas doenças bacterianas, virais, parasitárias e no grupo controle. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....95
- Figura 27.** Curva ROC que discrimina o ponto de corte (cut-off) para o tempo de adoecimento nas doenças: bacteriana (A), viral (B) e parasitária (C). SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....102
- Figura 28.** Curva ROC que discrimina o ponto de corte (cut-off) para velocidade de hemossedimentação e de proteína C reativa nas doenças bacterianas e parasitárias. Em A: VHS do grupo bacteriano; B: VHS do grupo parasitário; C: PCR do grupo bacteriano e D: PCR do grupo parasitário. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....103

- Figura 29.** Curva ROC que discrimina o ponto de corte (cut-off) para linfócitos, neutrófilos e plaquetas nas doenças bacterianas, parasitárias e virais. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....104
- Figura 30.** Curva ROC para neutrófilos e leucócitos nas doenças bacterianas. N= 58. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....105
- Figura 31.** Algoritmo de classificação de doença febril de origem infecciosa com duração de até sete dias.....141

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Valores de referência do hemograma.....	48
Tabela 1. Procedência dos pacientes do grupo de casos, SOAMU/SEVEP/IEC, fev./2018 a jan./2020.....	54
Tabela 2. Coinfecções registradas no período de fev./2018 a jan./2020, SOAMU/SEVEP/IEC.....	55
Tabela 3. Distribuição por gênero e faixa etária nos grupos de casos e controle, SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....	56
Tabela 4. Frequência de casos de doenças bacterianas, parasitárias e virais por intervalos de faixas etárias, SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....	57
Quadro 2. Doenças febris de causa infecciosa diagnosticadas no SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020 segundo tempo de adoecimento.....	59
Tabela 5. Distribuição das síndromes febris de etiologia bacteriana, viral e parasitária e síndrome febril sem desfecho diagnóstico. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....	60
Tabela 6. Distribuição em números absolutos e percentuais dos principais sinais/sintomas entre os grupos de doenças (bacterianas, parasitárias e virais) N = 319. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....	64
Tabela 7. Distribuição das médias e dos desvios padrão dos leucócitos, neutrófilos e linfócitos nas doenças bacterianas, parasitárias e virais, e no controle. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....	69
Tabela 8. Distribuição das médias e dos desvios padrão dos neutrófilos, linfócitos e plaquetas nas doenças bacterianas, parasitárias e virais. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....	70
Tabela 9. Distribuição da prevalência de infecção por malária e por outras doenças parasitárias de acordo com variáveis clínicas e epidemiológicas, marcadores do hemograma e valores de VHS e PCR.....	77
Tabela 10. Distribuição da prevalência de infecção por febre tifoide e por outras doenças bacterianas de acordo com variáveis clínicas e epidemiológicas, marcadores do hemograma e valores de VHS e de PCR.....	82
Tabela 11. Análise de regressão logística múltipla das variáveis com $p \leq 0,20$ na comparação da febre tifoide com outras doenças bacterianas.....	83

Tabela 12. Distribuição da média dos números de leucócitos, neutrófilos e linfócitos na febre tifoide comparado ao grupo controle, às doenças parasitárias, doenças virais, e às demais doenças bacterianas. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....	85
Tabela 13. Comparação dos sinais e sintomas da FT com o grupo sem desfecho diagnóstico. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....	86
Tabela 14. Distribuição da prevalência de infecção pelo vírus HIV e por outras doenças virais de acordo com as variáveis do hemograma e valores de VHS e de PCR.....	87
Tabela 15. Distribuição da prevalência de infecção pelo vírus EBV e por outras doenças virais de acordo com as variáveis do hemograma e valores de VHS e de PCR.....	88
Tabela 16. Distribuição da prevalência da leishmaniose visceral e de outras doenças parasitárias de acordo com as variáveis do hemograma e valores de VHS e de PCR.....	92
Tabela 17. Distribuição dos valores da VHS nas doenças parasitárias, virais e bacterianas. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....	94
Tabela 18. Distribuição dos valores da PCR nas doenças parasitárias, virais e bacterianas. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....	96
Tabela 19. Distribuição das médias dos valores de leucócitos, neutrófilos e linfócitos nas doenças bacterianas, parasitárias e virais nos momentos T0 (primeira abordagem) e T1 (segunda abordagem). SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....	97
Tabela 20. Distribuição das médias dos valores da VHS e da PCR nas doenças bacterianas, parasitárias e virais nos momentos T0 (primeira abordagem) e T1 (segunda abordagem) e tempo médio entre o primeiro e o segundo atendimento. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.....	98
Tabela 21. Análise de regressão logística multinomial das variáveis: tempo de adoecimento, VHS, PCR, neutrófilos, linfócitos e plaquetas entre os grupos de doenças febris de caráter infeccioso.....	100
Tabela 22. Valores de área sob Curva ROC, ponto de corte, sensibilidade e especificidade de leucócitos, linfócitos, neutrófilos e plaquetas nas doenças febris de origem infecciosa.....	105

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	JUSTIFICATIVA	19
3	OBJETIVOS	21
3.1	GERAL.....	21
3.2	ESPECÍFICOS.....	21
4	REVISÃO DA LITERATURA	22
4.1.	FEBRE.....	22
4.1.1.	Conceituação	22
4.1.2	Etiologia	23
4.1.3	Fisiopatogenia	24
4.1.4	Classificação	24
4.2	O COMPORTAMENTO DO HEMOGRAMA, DA VELOCIDADE DE HEMOSSSEDIMENTAÇÃO (VHS) E DA PROTEÍNA C REATIVA (PCR) FRENTE À FEBRE DE ORIGEM INFECCIOSA.....	26
4.2.1	Hemograma	26
4.2.2	Velocidade de Hemossedimentação e Proteína C Reativa	29
4.3	A SÍNDROME FEBRIL NO CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO.....	33
4.4	A FEBRE NO CONTEXTO DAS DOENÇAS INFECCIOSAS.....	35
5	MATERIAIS E MÉTODOS	39
5.1	TIPO DE ESTUDO E LOCAL DE EXECUÇÃO.....	39
5.2	INFRAESTRUTURA FÍSICA E FUNCIONAL DO SERVIÇO.....	39
5.3	SISTEMATIZAÇÃO E O INTERFACIAMENTO COM OS DEMAIS SETORES DO IEC.....	41
5.3.1	O Sistema GSUS	41
5.3.2	O Sistema GAL	42
5.4	POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	42
5.5	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	45
5.6	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	45
5.7	MÉTODOS LABORATORIAIS.....	46
5.7.1	Exames complementares gerais	46
5.7.2	Exames complementares que são objetos diretos do estudo (Hemograma, VHS e PCR)	46
5.7.3	Coleta e análise das amostras biológicas	47
5.7.4	Exames específicos: coleta e análise	49
5.8	ASPECTOS ÉTICOS E DE BIOSEGURANÇA.....	51
5.9	HIPÓTESES TESTADAS.....	51
5.10	ANÁLISE DOS DADOS E MÉTODOS ESTATÍSTICOS.....	52
6	RESULTADOS	54
6.1	PROCEDÊNCIA DA AMOSTRA.....	54

6.2	GRUPO CONTROLE.....	61
6.3	DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS DE DOENÇAS E SEUS ASPECTOS CLÍNICOS.....	62
6.4	DISTRIBUIÇÃO SAZONAL DAS DOENÇAS FEBRIS DE ORIGEM INFECCIOSA.....	66
6.5	ANÁLISE DO HEMOGRAMA.....	68
6.5.1	Hemograma nas doenças bacterianas.....	70
6.5.2	Hemograma nas doenças virais.....	72
6.5.3	Hemograma nas doenças parasitárias.....	73
6.6	PARTICULARIDADES DO HEMOGRAMA EM RELAÇÃO A DOENÇAS INFECCIOSAS ESPECÍFICAS.....	75
6.6.1	A relação entre malária e plaquetopenia.....	76
6.6.2	Febre tifoide e ausência de leucocitose.....	81
6.6.2.1	A febre tifoide comparada aos casos sem desfecho diagnóstico.....	85
6.6.3	Infecção pelo HIV/AIDS e a linfopenia.....	86
6.6.4	Mononucleose infecciosa e a linfocitose.....	87
6.6.5	A Leishmaniose visceral e a pancitopenia com particular referência à neutropenia.....	90
6.7	VELOCIDADE DE HEMOSSEDIMENTAÇÃO (VHS) E PROTEÍNA C REATIVA (PCR)	92
6.7.1	Quanto à velocidade de hemossedimentação (VHS)	92
6.7.2	Quanto à proteína C reativa (PCR).....	94
6.8	O SEGUIMENTO DOS CASOS.....	97
6.9	PROPOSTA DE ALGORITMO COM BASE NA ANÁLISE DE REGRESSÃO, NA CURVA ROC E EM OUTRAS ESTATÍSTICAS.....	99
7	DISCUSSÃO.....	106
7.1	QUANTO À FEBRE PROLONGADA DE ORIGEM OBSCURA (FPOO) E SUA ABRANGÊNCIA ETIOLÓGICA.....	106
7.2	QUANTO AO TEMPO DE ADOECIMENTO.....	109
7.3	QUANTO AOS ASPECTOS CLÍNICOS.....	111
7.4	QUANTO À DISTRIBUIÇÃO POR FAIXA ETÁRIA E GÊNERO.....	114
7.5	NO QUE TANGE À DISTRIBUIÇÃO SAZONAL.....	115
7.6	QUANTO A ANÁLISE DO HEMOGRAMA.....	117
7.7	NO QUE CONCERNE ÀS PECULIARIDADES DO HEMOGRAMA EM RELAÇÃO ÀS DOENÇAS ESPECÍFICAS.....	123
7.7.1	A malária e a plaquetopenia.....	123
7.7.2	A febre tifoide e o número de leucócitos normal ou diminuído.....	126
7.7.3	A linfopenia e a infecção pelo HIV/AIDS.....	130
7.7.4	A linfocitose e a mononucleose infecciosa.....	132
7.7.5	A linfocitose e as doenças parasitárias sistêmicas, exceto a calazar	133
7.7.6	A pancitopenia e a leishmaniose visceral com particular referência á neutropenia.....	134
7.8	QUANTO A ANÁLISE DAS PROVAS INFLAMAMTÓRIAS (VHS E PCR)	137

7.9	QUANTO ÀS COMPARAÇÕES ENTRE OS MOMENTOS DENOMINADOS T0 E T1.....	139
8	CONCLUSÕES	140
9	REFERÊNCIAS	142
	ANEXO A. Panorama da planta baixa do prédio do Setor de Atendimento Médico Unificado (SOAMU)/IEC/SVS/MS.....	152
	ANEXO B. TCLE aplicado ao paciente febril.....	153
	ANEXO C. TCLE aplicado ao grupo controle.....	154
	ANEXO D. Fluxograma de abordagem ao paciente febril.....	157
	ANEXO E. Parecer consubstanciado do CEP.....	159
	ANEXO F. Estatística descritiva dos valores das variáveis do hemograma, dos níveis séricos da VHS e da PCR na Leishmaniose visceral, na malária, na febre tifoide, no HIV e na mononucleose (EBV)..	164
	ANEXO G. Comparação entre HIV e mononucleose em relação as variáveis hematológicas, VHS e PCR.....	165
	ANEXO H. Frequência dos parâmetros sanguíneos, VHS e PCR das doenças parasitárias, bacterianas e virais vs controle.....	166

1 INTRODUÇÃO

A febre é reconhecida como o mais antigo sinal/sintoma que se conhece (PEREIRA, 2019a). No capítulo 1, versículo 29 do evangelho de São Marcos, há registro de que Jesus Cristo visitou a sogra do apóstolo Simão Pedro porque esta estava padecendo de febre.

Ela não se faz importante apenas pela sua longínqua extensão temporal, mas em frequência também, pois sua presença se faz sentir massivamente em todo o âmbito da medicina, sendo a queixa presente em todas as idades e em todas as especialidades médicas. Apesar de nem sempre estar presente nas doenças infecciosas, a febre é a principal e mais frequente queixa nessa modalidade de doenças, que apresenta uma imensa lista de pelo menos outros 25 sintomas (COURA & PEREIRA, 2019). Entre os 25 apresentados por Coura & Pereira (2019) estão as dez principais queixas registradas neste estudo.

A febre é gerada por mecanismos capazes de quebrar o equilíbrio entre a produção e a perda de calor que o corpo experimenta a todo instante (PEREIRA, 2019b). As causas desse engenhoso processo são diversas e estão ligadas a fatores intrínsecos e extrínsecos ao corpo, particularmente as interleucinas 1 e 6, o fator de necrose tumoral e o interferon alfa, que por meio das prostaglandinas E2 elevam o *set point* hipotalâmico aumentando o limiar da temperatura corporal (COURA & PEREIRA, 2019).

De acordo com o tempo de duração do processo febril a febre é classificada em febre de curta duração, que são as febres autolimitadas, que duram menos de uma semana, estando normalmente relacionadas a processos virais, e aquelas ditas prolongadas, que alguns autores a admitem a partir do oitavo dia (UNGER et. al., 2016), cuja definição foi primeiramente feita por Pterdorf e Beeson em 1961, que a descreveram como uma febre de pelo menos 38,3°C, sem diagnóstico após passadas por investigação pelo menos por três semanas em regime ambulatorial ou uma semana a nível hospitalar. Ao longo do tempo essa definição foi ganhando novos conceitos de modo que hoje temos pelo menos quatro grupos dessa modalidade de febre, incluindo pacientes com imunodeficiência (UNGER et. al., 2016).

Se a febre de um modo geral merece toda a nossa atenção, a febre prolongada de origem obscura (FPOO) merece muito mais, pois na maioria das vezes constitui um

desafio aos investigadores (ATTARD et. al., 2018; PEREIRA, 2019a), por ser bem diversificada em diagnóstico diferencial e por apresentar uma imensa lista de etiologias, composta por mais de 200 causas (UNGER et. al., 2016; PEREIRA, 2019a), distribuídas entre pelo menos quatro modalidades: infecciosa; autoimune; neoplásicas, representadas por tumores sólidos e neoplasias hematológicas; e ainda as febres fictícias e aquelas provocadas por medicamentos.

2 JUSTIFICATIVA

A proposta deste projeto de pesquisa é de avaliar o valor do hemograma, da velocidade de hemossedimentação (VHS) e da proteína C reativa (PCR), devidamente acompanhados dos dados clínicos e epidemiológicos, como preditores diagnósticos da síndrome febril de causa infecciosa, uma situação clínica que, sobretudo quando se apresenta na modalidade de febre prolongada, reveste-se de alta complexidade, e de riscos de complicações ameaçadoras à vida humana, e, muitas vezes, são responsáveis por elevados custos com internações e procedimentos médicos de alta complexidade, assim como de óbitos.

Um grande exemplo disso é a doença de Chagas aguda (DCA), que tem incidido com grande força na região amazônica, mormente no Estado do Pará, há algumas décadas, e ainda hoje impõe dificuldade no seu reconhecimento clínico, razão pela qual ela tem sido uma das principais causas de febre prolongada de origem obscura (FPOO), detectadas no IEC, encaminhadas das redes, pública e privada, para esclarecimento diagnóstico. E por acometer o coração, o parasito pode lesá-lo até a sua completa falência funcional, levando o paciente ao óbito. Porém, mesmo que o paciente escape ao óbito, o dano ao órgão traz consequência futuras sombrias, pois alguns anos depois o paciente passará a sofrer de insuficiência cardíaca, marcando-lhe a fase crônica da doença. Ambos os danos ao coração (a miocardite na fase aguda e a miocardiopatia dilatada na fase crônica) são prevenidas pelo diagnóstico precoce da doença na sua fase aguda.

Os exames que foram usados, por outro lado, não obstante as boas expectativas em torno das esperadas predição e resolubilidade dessas condições clínicas, são de baixo custo e de baixa complexidade, podendo, assim, ser empregados até mesmo em Unidades Básicas de Saúde, incluindo as localidades mais carentes do interior do estado, que são responsáveis por grande parte da demanda do IEC.

Vale ressaltar ainda que a execução dessas provas dispensa técnicos de formação de nível superior, assim como equipamentos e acessórios dispendiosos e, portanto, também destituídos dos altos custos de manutenção, o que possibilita a sua utilização em larga escala no âmbito da assistência primária à saúde.

A exequibilidade desses exames pode contribuir para evitar encaminhamentos, muitas vezes desnecessários, aos centros mais especializados, em grande número dos

quais está implícita a má condução laboratorial, caracterizada por dispensáveis solicitações de exames e, às vezes, até extravagantes, criando problemas financeiros para os pacientes e para os sistemas, sobretudo ao Sistema Único de saúde (SUS).

O hemograma, no que pese sua simplicidade, pode ser utilizado como instrumento de triagem na abordagem inicial ao paciente com síndrome infecciosa, e direcionar o exame complementar mais adequado para o desfecho diagnóstico da patologia, beneficiando diretamente ao paciente, por tornar mais curto o tempo do desfecho do caso, oportunizando a pronta intervenção e a cura, reduzindo-lhe o sofrimento, bem como por tornar menos dispendioso o processo. A afirmação do valor dessa prova como auxiliar ao diagnóstico de doenças infecciosas é igualmente extensiva à velocidade de hemossedimentação (VHS) e à determinação dos níveis séricos da proteína C reativa (PCR), cujo valor como preditoras de infecções de várias naturezas tem sido constatado por diversos autores no mundo todo (TASSIS, 2015; MARTINS et al., 2014; LIU et al., 2010; SOUZA et al., 2009). Certamente, o emprego simultâneo dessas três provas deverá robustecer o anseio da afirmação de nossa hipótese.

A simplicidade do que se fará e produzirá neste estudo, conforme hipótese levantada, nem de longe se compara ao impactante alcance dos resultados aqui esperados, que, acima de tudo, beneficiarão diretamente o paciente, dando-lhe a desejada oportunidade de ter uma afirmação diagnóstica em breve tempo, assim como de ter a oportunidade do tratamento e de poder se livrar do sofrimento imposto pela doença, que além de lhe impor severas punições e limitações físicas, impõe-lhe também sofrimento mental por lhe plantar o inevitável medo da morte, restringindo-lhe a liberdade do livre pensar e o prazer da felicidade.

Depois do paciente, o maior beneficiado com esses resultados será o SUS, com a previsão de redução de custos advinda da diminuição de encaminhamentos para outros níveis da assistência (mais onerosos) e de exames desnecessários.

3 OBJETIVOS

1 GERAL

Avaliar a aplicação do hemograma, da velocidade de hemossedimentação (VHS) e da proteína C reativa (PCR), associados a achados clínicos e epidemiológicos, como preditores diagnósticos da síndrome febril de caráter infeccioso.

3.2 ESPECÍFICOS

- ✓ Determinar o perfil do hemograma, da velocidade de hemossedimentação (VHS) e da proteína C reativa (PCR) como provas complementares ao diagnóstico das doenças febris de causa infecciosa;
- ✓ Comparar as respostas do hemograma, da VHS e da PCR entre grupos de doenças (bacterianas, virais e parasitárias);
- ✓ Analisar as alterações numéricas dos leucócitos, dos neutrófilos e dos linfócitos, separada e conjuntamente, como norteadores ao diagnóstico dos grupos de doenças (bacterianas, parasitárias e virais);
- ✓ Verificar o comportamento do hemograma entre doenças dentro do seu próprio grupo, e ainda com o grupo controle a fim de demonstrar situações peculiares ligadas a determinadas doenças;
- ✓ Propor a construção de algoritmos com o objetivo de orientar o caminho a ser seguido para alcançar o diagnóstico das doenças febris de caráter infeccioso.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 FEBRE

4.1.1 Conceituação

Febre é a elevação da temperatura corpórea, podendo ela ser considerada tanto sinal quanto sintoma (BARTOLOMEI, 2014). Para Pereira (2007), a temperatura axilar normal varia de 36°C a 37°C e a oral de 36,5°C a 37,3°C. Considera-se febre como uma elevação da temperatura acima da variação diária normal, ou acima de 37,8°C oralmente (CYRILO, 2009; PEREIRA, 2007), e de 38,2°C retalmente (BEERS, 2014). A temperatura pode sofrer variação diária normal de 0,5°C (PEREIRA, 2007) a 0,6°C, sendo que essa variação aumenta do início da manhã ao final da tarde (BEERS, 2014; CYRILO, 2009) e os fatores responsáveis por fazê-la variar podem ser a alimentação, a ovulação, o vestuário, os exercícios físicos, etc.

Não obstante a infinita origem da febre, sua causa e os mecanismos que a geram foram conhecidos em tempos relativamente recentes. Datam de meados do século XX a partir de pesquisas realizadas por Charles Dinarello, que fez experimentos em coelhos, o qual resultou na identificação de uma interleucina (interleucina 1 – IL1), envolvida na sua gênese. Hoje, além da IL1 há envolvimento das interleucinas 6 (IL6), interferon-alfa e fator de necrose tumoral. Essas substâncias, ligadas aos receptores hipotalâmicos por meio da prostaglandina E2 aumentam o limiar hipotalâmico controlador da temperatura gerando a febre (RICHTEL, 2019).

Vale salientar que devemos separar febre de hipertermia. Enquanto na febre a temperatura corporal ultrapassa o limite de 37,8°C, estabelecendo um novo “*set point*”, na hipertermia a produção de calor excede a perda não envolvendo mecanismos de restabelecimento de temperaturas normais (CYRILO, 2009). A diferença entre febre e hipertermia pode ser feita tanto pelo grau de temperatura quanto pelo quadro clínico. Na hipertermia a temperatura está acima de 41,1°C e o paciente exibe um estado clínico potencialmente grave, comprometendo o estado geral devido à rigidez muscular, taquiarritmia, mioglobinúria, convulsões, rabdomiólise e insuficiência renal (BARTOLOMEI, 2014). Mas para Lambertucci et. al. (2005), a hipertermia habitual se caracteriza por temperaturas baixas a moderadas, no período vespertino, acompanhada de queixas vagas, e que desaparece com a remoção do problema ou após a

administração de tranquilizante, pois geralmente está presente em mulheres com reação psiconeurótica.

4.1.2 Etiologia

A febre tem múltipla causalidade, podendo, de modo geral, ser de natureza infecciosa, neoplásica ou inflamatória, incluindo aí a reumática e a que está relacionada com o uso de drogas (BEERS, 2014; CUTLER, 1999). Lambertucci et. al. (2005), em estudo realizado em 1989 no Brasil, envolvendo 54 pacientes, concluiu que 43% dos pacientes com febre prolongada de origem obscura tinha uma causa infecciosa, seguida de miscelânea com 19%; das neoplasias e colagenoses, ambas com 17%; e da causa não diagnosticada (8%). Cutler (1999) refere que os casos de febre de origem obscura são devidos a infecções (40%); às neoplasias (20%); às colagenoses (15%); de causas diversas incluindo a febre fictícia (15%) e refere ainda que 10% delas ficam sem diagnóstico, sendo estas, consideradas por Hottz e Pereira, 201- cada vez menos frequente hoje. Na maioria das vezes a origem é infecciosa de causa simples e autolimitada, mas pode ser secundária a uma infecção grave com potencial risco de morte (BARTOLOMEI, 2014; SINGHI et. al., 2014).

Qualquer doença infecciosa pode cursar com febre; entre as infecções as principais causas de febre são: infecção do trato respiratório (alto e baixo), do trato gastrointestinal, do trato urinário e cutâneas (BEERS, 2014). Cutler (1999) cita a tuberculose, a endocardite infecciosa, os abscessos perinéfricos, subnéfricos, prostáticos, subovarianos e hepáticos como as infecções mais frequentemente causadoras de febre de origem obscura.

A febre é a queixa mais frequente nos serviços de saúde humana, principalmente nos países mais pobres do mundo. Isso se deve ao fato da febre ser resultante de múltiplas causas: 1- Qualquer processo de caráter infeccioso, ou inflamatório, ou alérgico, ou autoimune, ou metabólico, ou crônico-degenerativo é passível de gerar febre; 2 – qualquer desses processos pode se instalar em qualquer sítio do organismo humano; 3 – a manifestação de febre pode ocorrer em qualquer faixa etária. Portanto, a febre é uma manifestação que permeia a todas as especialidades médicas, justificando, assim, o fato de ser tão frequente e comum.

4.1.3 Fisiopatogenia

O centro termorregulador da temperatura corporal está situado no hipotálamo e a temperatura é determinada pelo equilíbrio entre a produção de calor, sobretudo no fígado e nos músculos, e a perda, que ocorre na periferia do corpo (BEERS, 2014; PEREIRA, 2007). A febre ocorre quando um pirógeno (substância geradora de febre) eleva o ponto de equilíbrio termorregulador do hipotálamo, estimulando o centro vasomotor a promover vasoconstrição, que desvia o sangue da periferia a fim de reduzir a perda de calor (BEERS, 2014).

Os pirógenos podem ser endógenos ou exógenos. São considerados exógenos os micróbios e seus produtos, como as bactérias e suas endotoxinas. Eles causam febre pela liberação de pirógenos endógenos como IL1, IL6 e Fator de Necrose Tumoral, além da síntese de prostaglandina E, que elevam o ponto de equilíbrio hipotalâmico (BEERS, 2014). Ela é gerada devido a um estímulo no organismo, fazendo com que os monócitos e macrófagos produzam essas citocinas pirogênicas; a elevação da temperatura em febre induzida por citocinas raramente excede 41°C, a menos que haja lesão estrutural dos centros termorreguladores hipotalâmicos (PIAZZA, 2015).

A febre pode piorar o estado mental em pacientes com demência assim como causar convulsões em crianças saudáveis acometidas por ela (BEERS, 2014).

4.1.4 Classificação

A febre pode ser classificada pela intensidade, pela periodicidade (intervalo entre um episódio e outro), e pela duração (tempo de evolução). De acordo com a intensidade ela é rotulada como baixa, quando a temperatura atinge até 37,9°C, moderada quando se situa entre 38°C e 38,9°C, e como alta quando fica entre 39°C e 40,5°C; quando a temperatura ultrapassa os 40,5°C considera-se uma hiperpirexia (PEREIRA, 2007). Quanto à periodicidade, ela é classificada em contínua, intermitente e remitente e, quanto à duração ela pode ser de curso curto como ocorre na maioria das infecções virais e pode ser longa e arrastada como ocorre em algumas infecções crônicas e nas doenças autoimunes e neoplásicas.

Quanto à duração, tem particular interesse a febre prolongada de origem obscura (FPOO), que é classificada atualmente em 4 categorias: FPOO clássica, FPOO nosocomial, FPOO neutropênica e FPOO associada a HIV. Ela é considerada obscura

desde que já se tenha ≥ 3 dias de internação com intensa investigação; e até ≥ 3 semanas de duração, em regime ambulatorial, sem que se conheça a causa (BEERS, 2014; PEREIRA, 2007). A febre prolongada clássica corresponde à classificação de Peterdorf e Beeson (Apud Pereira, 2007), que depois de receber críticas sofreu adaptações inicialmente feitas pelos próprios autores, de modo que atualmente se admite como febre de existência indiscutível, que permanece sem diagnóstico por 3 semanas após investigação.

A febre prolongada pode representar de 1% a 8% das doenças febris que provocam procura aos hospitais gerais, sendo esta uma participação muito menor quando se consideram os atendimentos em nível primário e secundário. Apesar do progresso da medicina, essa modalidade de febre constitui um dos maiores desafios para o clínico, e até hoje um número considerável de casos fica sem esclarecimento. (PEREIRA, 2007). Para Cutler (1999) cerca de 10% das febres prolongadas ficam sem diagnóstico e para Bartolomei (2014), em até 7% a 10% das vezes não se encontra uma causa, o que torna a abordagem à febre um desafio. O mesmo autor, em referência à febre de origem obscura, destaca que de 10% até 30% dessas ficam sem diagnóstico.

As causas de febre prolongada podem ser muitas. Destas, as infecções representam 25% a 50%; as neoplasias causam 20% a 30%; doenças autoimunes constituem 15% a 30%; doenças inflamatórias, trombozes e embolias, pancreatite, drogas e até factícias representam 10% a 20%, e há de se considerar que 10% a 30% dessa modalidade de febre ficam sem diagnóstico (BARTOLOMEI, 2014). Ressalte-se, ainda, que a febre de origem obscura geralmente é uma manifestação incomum de uma doença comum, e que as febres muito prolongadas (mais de três meses), de modo geral, não têm origem infecciosa (BARTOLOMEI, 2014). Causas menos frequentes incluem doenças do sistema nervoso central (lesões hipotalâmicas), doenças cardiovasculares como tromboembolismo pulmonar e infarto agudo do miocárdio, doença inflamatória intestinal, sarcoidose, síndrome serotoninérgica, síndrome neuroléptica maligna e hipertermia maligna, uso de antibióticos (PIAZZA, 2015).

A origem infecciosa está geralmente associada à febre que se manifesta entre 9 e 11 horas e entre 16 e 18 horas, e ainda à presença de outros sinais como calafrios, mal estar geral, mialgias, anorexia, etc. Se esses sinais não estiverem presentes e a temperatura não for congruente com o ciclo circadiano a febre deverá ter outra origem que não a infecciosa (BARTOLOMEI, 2014). Na tuberculose, classicamente, a febre é

vespertina, mas esse padrão pode ser seguido por qualquer doença febril com melhora matinal e piora ao final do dia (PIAZZA, 2015).

Data do início dos anos 1960 a primeira iniciativa em classificar as febres de acordo com a sua duração, a partir dos trabalhos de Petersdorf e Beeson (Apud PEREIRA, 2007), que definiram febre prolongada de origem obscura como a elevação da temperatura acima de 38,3°C, aferida em várias ocasiões, com duração de pelo menos 3 semanas, e sem diagnóstico após sete dias de internação hospitalar (PEREIRA, 2007).

A *Indian Society of Critical Care Medicine* (ISCCM), Singhi et al. (2014), preocupada com a elevada morbidade e mortalidade de algumas doenças infecciosas, muitas vezes responsáveis pela ocupação de leitos em UTI, nomeou um grupo de especialistas para elaborar um guia de manejo em UTI para as então denominadas febres tropicais. Os especialistas definiram como febres tropicais aquelas febres resultantes de infecções que são prevalentes nas regiões tropicais e subtropicais do planeta ou de circulação exclusiva nessas regiões. Dentre essas doenças estão a malária, a leptospirose, a febre tifoide, o dengue, a hantavirose, as meningites, etc. O *Guideline* elaborado classifica essas doenças sindromicamente em: 1 - Febre indeterminada, 2 - Febre exantemática com ou sem plaquetopenia, 3 - Febre acompanhada de angústia respiratória aguda, 4 - Febre com encefalopatia e, 5 - Febre com disfunção múltipla de órgãos. O documento estabelece algoritmos que definem condutas diagnósticas e terapêuticas.

4.2 O COMPORTAMENTO DO HEMOGRAMA, DA VELOCIDADE DE HEMOSSEDIMENTAÇÃO (VHS) E DA PROTEÍNA C REATIVA (PCR) FRENTE À FEBRE DE ORIGEM INFECCIOSA

4.2.1 Hemograma

O hemograma, assim como a VHS e a PCR são provas que não apresentam especificidade para um diagnóstico etiológico da síndrome febril. O hemograma é um exame que revela mudanças quantitativas e até variações qualitativas das células sanguíneas, sem, no entanto, mostrar alguma especificidade, porém, fornece subsídios que ajudam a nortear o diagnóstico, sobretudo quando analisado por clínicos experientes.

Estudando malária em crianças e adolescentes, Ventura (2010) observou que, quando se compara um grupo com malária *vivax* e um grupo controle, os pacientes com malária têm 2,3 vezes mais chances de desenvolver anemia. No grupo com malária 66,1% apresentaram anemia leve, 30,5%, anemia moderada e 3,5%, anemia grave, enquanto que no grupo controle 96% apresentaram anemia leve, 4%, anemia moderada e não houve registro de anemia grave. No mesmo estudo, a autora revela que houve significativa leucopenia no grupo com malária quando comparado com o grupo controle, com valores mínimos absolutos de até 1.400 leucócitos/mm³. Quanto à contagem diferencial dos leucócitos a autora mostra que nos pacientes com malária os valores médios de eosinófilos, segmentados e linfócitos são significativamente menores, enquanto que os valores dos basófilos e dos monócitos foram equivalentes para os dois grupos. A mesma autora observou ainda que a média de plaquetas nos pacientes com malária foi significativamente menor do que no grupo controle e que crianças e adolescentes com malária podem apresentar até 14.000 plaquetas/mm³.

McPhedran e Ortolí-Drew (2004) referem que a linfocitose ocorre em resposta a infecções agudas virais e em infecções crônicas como tuberculose e sífilis. Já a linfopenia ocorre em insuficiência grave da medula óssea e após a supressão da medula por radiação ou quimioterapia. Os mesmos autores referem que os corticosteroides são linfocíticos e seu uso terapêutico se acompanha de disfunção linfocitária, aumentando a suscetibilidade a infecções.

A anemia hemolítica, dentre outras causas, pode ser determinada pela malária, toxoplasmose, leishmaniose, febre tifoide, etc. (CAPRA; STEFANI; ROITHMANN, 2002).

Amaral et al. (2003), estudando comparativamente um grupo de 30 crianças, sendo um com malária e outro com hepatites virais A ou B, observaram que os pacientes com malária tiveram bem mais anemia do que o grupo com hepatites, 86,7% e 13,3%, respectivamente, e, enquanto o grupo com malária mostrou 76,7% de plaquetopenia, o grupo com hepatite não apresentou essa anormalidade. Ramos (2020b) encontrou valores baixos de plaquetas na malária em percentual muito semelhantes (71,8%) comparados a 7,4% de outras infecções e 1,2% de um grupo controle, evidenciando a plaquetopenia como um achado relevante na infecção malárica.

Barros et al. (2008) demonstraram que cerca de um terço dos pacientes com sorologia IgM positiva para dengue apresentaram plaquetopenia, mas a mesma associação não foi demonstrada em relação à leucopenia.

A neutrofilia pode atingir graus máximos nas coleções purulentas sob tensão como nas infecções piogênicas, septicemias, escarlatina, otite média aguda, artrite supurada, osteomielite aguda, meningite, etc. Ela também pode ser detectada nas infecções primariamente leucopenizantes complicadas com supuração, tais como perfuração intestinal na febre tifoide e sarampo complicado com otite média (SANTOS, 2003).

A ausência de neutrofilia pode indicar processo extremamente grave com destruição neutrofílica em massa ou infecção aguda, como na febre tifoide, que normalmente cursa com neutropenia. Outras infecções que também podem cursar com neutropenia são: AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), mononucleose, brucelose, tuberculose, malária, hepatites virais e leishmaniose (SANTOS, 2003).

Em infecções causadas por helmintos, sobretudo os que invadem os tecidos, tais como esquistossomose, equinococose, ancilostomose, cisticercose, filariose, ascaridíase, triquinose e estrogiloidíase, podemos observar eosinofilia. As helmintíases e a eosinofilia tropical, podem ser causa de infiltração pulmonar com eosinofilia (SANTOS, 2003).

Na esquistossomose aguda, ou síndrome de Katayama, os sintomas como febre, mal estar, diarréia, mialgias, tosse e infiltrado pulmonar, acompanham-se de leucocitose com eosinofilia importante (PIAZZA, 2015).

Nas infecções agudas com intensa leucocitose, estando os leucócitos entre $15.000/\text{mm}^3$ e $20.000/\text{mm}^3$, a linfocitose pode ocorrer na mononucleose infecciosa e na coqueluche; na mononucleose há ainda numerosos linfócitos atípicos. A linfocitose pode ser encontrada também em infecções crônicas como sífilis, tuberculose e brucelose. Quanto à linfocitopenia só tem valor a absoluta e, nas crianças abaixo dos três anos de idade, em geral, denota mal prognóstico; pode ser observado em processos infecciosos graves, tuberculose ganglionar e na fase aguda da gripe e da febre tifoide, sem significar mau prognóstico nas duas últimas (SANTOS, 2003).

As infecções relacionadas com monocitose são febre tifoide, endocardite bacteriana subaguda, brucelose e tuberculose além do tifo exantemático (SANTOS, 2003).

Garcia et al. (2009), em artigo de revisão sobre parvovirus B19 mostra o amplo espectro clínico desse vírus, o qual é o responsável pelo eritema infeccioso, que acomete sobretudo crianças de 4 a 10 anos de idade, podendo ainda estar relacionado com infecções congênicas e com alterações hematológicas importantes, como a crise aplástica transitória, que é mais comum em pacientes que já possuem uma patologia hematológica de base; com a aplasia pura da série vermelha e com a síndrome hematófagocítica, que é uma doença rara caracterizada por ativação e proliferação de macrófagos na medula óssea e esses macrófagos fagocitam elementos celulares do sangue ocasionando citopenia. Os critérios diagnósticos desta síndrome, além da febre, incluem hepatoesplenomegalia e *rash* cutâneo.

4.2.2 Velocidade de hemossedimentação e Proteína C reativa

Quanto à velocidade de hemossedimentação e à proteína C reativa é necessário frisar que essas provas são inespecíficas, não fazendo, isoladamente, o diagnóstico de nenhuma doença. Elas indicam apenas um provável processo inflamatório e não oferecem subsídios para qualquer fator etiológico.

A VHS é a medida da distância, em milímetros, que as hemácias percorrem dentro de um tubo específico no decorrer de uma hora. A VHS é considerada o “teste de reagente de fase aguda” mais disponível e barato (ROSMARIN, 2004). Trata-se, por tanto, de uma medida indireta das alterações nas proteínas de fase aguda. Isso ocorre por influência do aumento da produção de proteínas como fibrinogênio, alfa e gama globulinas pelo fígado, na vigência de um processo inflamatório. A presença dessas moléculas grandes e em grande número no plasma favorece a agregação das hemácias (LUPINO & ASSAD, 2004). Dessa forma, as hemácias associadas entre si em forma de “rouleaux” (comparado a uma pilha de moedas), adquirem massa crítica superando sua densidade de flutuação e, assim, ao se introduzir o sangue no tubo elas precipitam em alta velocidade para o fundo do longo tubo; Serufo et. al. (2015) apresenta outro argumento a estes mecanismos, referindo que ele está relacionado à ação de globinas que atuam neutralizando as membranas dos eritrócitos, diminuindo a repulsão natural entre elas, favorecendo suas aproximações de modo a formarem grumos, aumentando sua precipitação ao fundo do tubo de ensaio.

Como já informado, a VHS é uma medida indireta da fase aguda e seu valor pode ser influenciado pela presença de outras proteínas como o fibrinogênio. Saliente-se que essa prova costuma ser alta em idosos e em pacientes anêmicos (ROSMARIN, 2004). Tanto a VHS quanto a PCR refletem o grau de inflamação sinovial; contudo, doenças infecciosas costumam sofrer elevação proporcionalmente maior da PCR do que da VHS (LUPINO; ASSAD, 2004).

Um estudo efetuado no centro de referência para dengue, no Rio de Janeiro, no ano de 2009, que incluiu 562 pacientes com dengue, os quais foram comparados com outros 500 pacientes sem esse diagnóstico, revelou que a VHS se encontrava normal em 68% dos casos de dengue, e quando se tratava de dengue grave (hemorrágica na antiga classificação), esse teste foi normal em 91% dos casos, sugerindo que o VHS tem boa correlação diagnóstica e prognóstica com a dengue, uma vez que, encontra-se abaixo do referencial em grande parte dos pacientes (SOUZA et al., 2009).

Martins et al. (2014), avaliando marcadores de resposta de fase aguda no tratamento da tuberculose pulmonar, concluíram que a VHS e a PCR são bons marcadores tanto no auxílio diagnóstico quanto no acompanhamento dos casos de tuberculose, sendo que a PCR se mostrou mais significativa do que a VHS.

Liu et al. (2013), em estudo caso-controle preliminar para avaliar o valor diagnóstico da PCR e da VHS na diferenciação da doença de Crohn ativa e do linfoma de intestino, da tuberculose intestinal e da síndrome de Behçet, observaram que a PCR e a VHS apresentam uma significativa diminuição nos seus níveis séricos na doença de Crohn ativa quando comparadas com o linfoma intestinal. Os níveis da PCR e da VHS foram estatisticamente mais baixos na doença de Crohn (p-valor: PCR = 0,0001 e VHS = 0,0002).

A PCR atua promovendo a interação entre as imunidades humoral e celular. Ela se liga ao componente do sistema de complemento C1q e à porção Fc das imunoglobulinas. É uma proteína produzida pelo fígado em resposta a algumas citocinas como a IL6 (LUPINO & ASSAD, 2004). Enquanto outras proteínas, em geral, aumentam após 24 horas, a PCR já se apresenta aumentada com apenas 4 horas do início do processo inflamatório e atinge seu pico máximo em 24 a 72 horas o que geralmente reflete a extensão da lesão tecidual. Os seus níveis séricos caem de modo relativamente rápido, com uma meia-vida em torno de 18 horas. Concentrações elevadas persistentes são vistas na artrite reumatoide, na tuberculose pulmonar ou em

doenças malignas extensas (LUPINO & ASSAD, 2004). Esta proteína pode ser usada para ajudar na diferenciação entre processo infeccioso bacteriano (elevada) e viral (baixa) (SERUFO et. al., 2015).

Tassis et al. (2015), estudando a PCR como biomarcador ao diagnóstico precoce de infecção bacteriana em idosos concluíram que a elevação dos níveis séricos dessa proteína, com ponto de corte de $\geq 49,20$ mg/dl, em paciente avaliado dentro das primeiras 48 horas de admissão no hospital mostrou-se um bom preditor de infecção bacteriana em idosos. Neste estudo foram incluídos 141 pacientes com idade entre 60 e 97 anos, sendo que desse total somente 63 (44,7%) tinham infecção e, destas, 25,5% tinham diagnóstico bem estabelecidos por critérios clínicos e microbiológicos, e 19,1% com diagnóstico provável por evidência radiológica. A sensibilidade do ponto de corte adotado foi de 68,3% e a especificidade de 69,07% em área de curva ROC 0,758 (p-valor = 0,001).

Gouriet et al. (2006) avaliaram a VHS, a PCR, o fator de necrose tumoral e o fator reumatoide no diagnóstico de endocardite infecciosa e concluíram que somente este ajudou na suspeita de endocardite infecciosa.

Garcia, Gomez & Ceballos (2008) estudaram 103 crianças de 0 a 3 meses de idade, que evoluíram com febre sem foco aparente, dos quais 21,3% representavam infecção bacteriana grave; os autores avaliaram o comportamento dos leucócitos, da velocidade de hemossedimentação e da proteína C reativa e concluíram que nenhum desses parâmetros alcança valores diagnósticos aceitáveis para detectar infecção bacteriana nessa faixa etária.

Na tentativa de relacionar os níveis séricos da PCR com a bacteremia e a idade, Wester, Blaasaars e Wyller (2008) estudaram 890 pacientes e 421 controles no período de 1994 a 2004 e concluíram que a PCR é melhor para identificar infecção por pneumococo do que por *Escherichia coli* e que os níveis da PCR são atenuados com a idade mais avançada, mas que isso dificilmente tem significância clínica. Por outro lado, Liu et al. (2010), ao estudar os níveis de PCR no soro de 232 pacientes idosos ao darem entrada no hospital concluíram que a elevação da PCR em pacientes idosos dentro de 24 horas de hospitalização tem valor preditivo positivo alto para infecção bacteriana, dentro de um contexto clínico, e que a PCR é um teste rápido e de fácil realização, que pode ser usado como parte de uma triagem para infecção bacteriana em pacientes idosos, o que pode orientar os médicos quanto ao pronto emprego de

antibióticos nas infecções bacterianas, assim como para evitar o uso desses medicamentos na ausência de infecção bacteriana. Os autores acreditam que mais trabalhos sobre isso fortaleceriam o uso da PCR no diagnóstico da infecção bacteriana em idosos, que teriam um valor particular no reconhecimento precoce de sepsis bacteriana; ademais, eles esperam que mais investigações venham fortalecer a implementação da PCR como um guia para investigações de pacientes idosos apresentando quadro clínico inespecífico e não bem compreendido.

Um estudo prospectivo sobre o emprego simultâneo de vários marcadores de infecção, entre os quais figuraram a PCR e os neutrófilos foi efetivado por Kofoed et al. (2007), os quais estudaram 151 pacientes dos quais 96 tiveram infecção bacteriana. Os autores construíram duas composições com esses marcadores: uma incluindo uma combinação linear de três melhores marcadores e outra incluindo todos os seis marcadores. A curva ROC mostrou que os testes com os seis marcadores foram significativamente melhores do que os marcadores individuais. Os autores concluíram que a combinação das informações de vários marcadores de sepsis favorece a acurácia diagnóstica na diferenciação de infecção bacteriana daquelas não bacterianas e de outras inflamações. Os autores chamam a atenção para a grande importância disso no caso de pacientes com diagnóstico não muito claro, como muitas vezes se presencia em departamentos especializados em doenças infecciosas.

Shaaban et al. (2010) correlacionaram a eosinopenia com os níveis de procalcitonina e PCR no soro de pacientes admitidos na Unidade de Atendimento Crítico e concluíram que a eosinopenia é o mais sensível marcador para sepsis nessas unidades, podendo ser usada como indicador para os médicos no diagnóstico de sepsis.

Nabulsi, Hani e Karam (2012) num estudo baseado em evidência envolvendo o impacto do teste da PCR como marcador de infecção bacteriana em crianças, concluíram que há evidências de que a utilidade dos níveis da PCR para provar o diagnóstico de infecção pediátrica é frágil, sendo baseados em estudos de baixo nível de evidência e que estudos mais qualificados são necessários para definir um valor de *cutoff* ótimo, que possa discriminar infecção bacteriana de viral ou de outras doenças.

Sklavou et al. (2012) estudaram 37 crianças com câncer num hospital terciário, para ver a correlação do nível sérico da PCR com a causa bacteriana ou viral dos episódios febris dos menores. Eles mediram a PCR na admissão e 48 horas depois. Os autores concluíram que na admissão, assim como após 48 horas, os níveis da PCR

foram significativamente mais baixos nos quadros virais do que nos bacterianos. Observaram também que a duração da febre foi maior entre crianças cuja cultura foi positiva para alguma bactéria. Além disso, na admissão, não foi observada diferença significativa na média dos níveis da PCR entre os pacientes com infecção bacteriana; entretanto, nas 48 horas seguintes, nos pacientes cujas culturas foram positivas os níveis da PCR tiveram significância estatística, sendo mais elevados nestes do que naqueles cujas culturas foram negativas.

Stolz et al. (2007) estudaram 107 pacientes imunocomprometidos com complicações pulmonares, encaminhados para broncoscopia, avaliando a contagem de leucócitos, os níveis séricos da procalcitonina e da PCR, além da contagem de neutrófilos no lavado broncoalveolar como marcadores para infecção bacteriana nessa população. Do total de pacientes, 27 apresentaram infecção bacteriana, 11 possivelmente tiveram infecção bacteriana e 69 não apresentaram infecção bacteriana. Os autores concluíram que a percentagem de neutrófilos no lavado broncoalveolar e os níveis de procalcitonina e da PCR apresentam grande potencial para diferenciar infecção bacteriana de não bacteriana em imunocomprometidos com complicações pulmonares.

Gouriet et al. (2006) analisaram o valor de marcadores inflamatórios (fator reumatoide, velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa e fator de necrose tumoral) no diagnóstico de endocardite infecciosa, estudando 270 casos suspeitos de endocardite infecciosa. Após aplicar o critério Duke, 56 casos foram definidos como endocardite enquanto que 214 foram rejeitados. Entre os marcadores de inflamação testados os autores encontraram significância estatística quando comparados os dois grupos de pacientes somente para o fator reumatoide, concluindo que o fator reumatoide é o único marcador de inflamação capaz de ajudar no diagnóstico de pacientes suspeitos de endocardite infecciosa entre os marcadores testados.

4.3 A SÍNDROME FEBRIL NO CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO

Alguns autores são concordantes quanto à complexidade de processo diagnóstico em medicina. São vários e diversificados os elementos componentes deste processo, começando pela anamnese e o exame clínico, seguido dos exames complementares (BENSEÑOR et al., 2011; HATANAKA & BENSEÑOR, 2011; MASSAD, 2004;

BURATTINI, 2004; MEDEIROS & FERRAZ, 1999). Hatanaka & Benseñor (2011) consideram, ainda, em meio a essa diversidade de elementos, dados extraídos do acompanhamento clínico do paciente como capazes de confirmar ou afastar hipóteses feitas anteriormente. Benseñor et al. (2011) ressaltam que a valorização da anamnese e do exame clínico não objetiva reduzir gastos ou limitar a solicitação de exames invasivos, mas tenciona valorizar observações e procedimentos simples para aumentar a capacidade do médico em resolver o caso.

Hottz & Pereira (2010), por exemplo, recomendam que na abordagem inicial do paciente com FPOO, antes de se chegar à investigação básica para FPOO sem indícios iniciais, devem constar: a confirmação da existência da febre e suas características; uma história clínica minuciosa e completa; internação, se necessário; exame físico detalhado; pareceres especializados, se necessário; assegurar-se da realização da rotina mínima de exames complementares; a suspensão de medicamentos usados; incluindo ainda a orientação ao paciente e familiares sobre a demora e os custos que a investigação pode gerar, sem excluir o alerta sobre a possibilidade de não se chegar ao diagnóstico da doença. Neste contexto, Lambertucci et. al. (2005) resalta a necessidade do bom relacionamento do médico com o paciente e com a sua família como fator de combate à ansiedade e o desgaste causado pelo longo período de doença e os exames pouco elucidativos.

No contexto diagnóstico devemos atentar para o fato de que o desejo de encontrar respostas que confrontem com o diagnóstico feito é capaz de nos “cegar” para novos diagnósticos, dificultando a conduta clínica correta (BENSEÑOR et al., 2011; HATANAKA & BENSEÑOR, 2011).

O processo diagnóstico consiste em uma sequência de investigações e, para cada suspeita diagnóstica, vários procedimentos são realizados sequencialmente ou simultaneamente e cada procedimento tem seus valores de sensibilidade e especificidade (MASSAD, 2004).

Esse cenário de diversidade de elementos na composição diagnóstica cerca-se também de diversidade conceitual: Sackett apud Massad (2004) conceitua o diagnóstico médico como “*Um conjunto de técnicas que rotula o paciente e classifica sua doença, identifica o prognóstico provável e define o melhor tratamento disponível*”.

O processo diagnóstico, em suma, pode ser definido como a combinação de um ou mais dos seguintes fatores: abordagem de reconhecimento de padrões pelo clínico

experiente, o método de múltiplas ramificações do residente, o método de exaustão do aprendiz, e a técnica aparentemente mais usada, a abordagem hipotética-dedutiva (MASSAD, 2004).

Hottz & Pereira (2010) elaboraram as Diretrizes Para Febres Prolongadas de Origem Obscura em um serviço público de doenças infecciosas e parasitárias, nas quais os autores estabelecem três passos para a abordagem a essa modalidade de febre, podendo o número de exames chegar a algo em torno de 50, partindo do mais simples para o mais complexo. O primeiro desses passos é o que abrange o maior número de procedimentos, chegando a 36 ensaios, estando já inclusos exames de imagem de certo grau de complexidade como a tomografia computadorizada das cavidades abdominal e torácica. Neste passo inicial, encontram-se no topo da extensa lista, dois dos exames que serão objetos diretos deste estudo: o hemograma e a velocidade de hemossedimentação. Os autores não incluem a dosagem da proteína C reativa como suporte para a abordagem à febre.

Este estudo propôs aplicar dados clínicos e epidemiológicos associados a três provas laboratoriais: hemograma, VHS e PCR conjuntamente, como preditores diagnósticos da síndrome febril de caráter infeccioso, e avaliar o potencial desse modelo sobre a resolubilidade da doença, tencionando evidenciar o favorecimento geral resultante da pretensa afirmação: 1 - Ao paciente, por agilizar o diagnóstico, antecipando-lhe a cura; 2 - À coletividade, em se tratando de agravo com alto potencial epidêmico, por oportunizar a intervenção pelos órgãos de vigilância no mais curto tempo possível; 3 - Aos sistemas de saúde, sobretudo ao SUS, por reduzir os custos com o doente, evitando encaminhamentos para especialistas, bem como exames e procedimentos complexos e dispendiosos, além das internações; 4 - E, por fim, propor uma mudança de paradigma na abordagem à síndrome febril.

4.4 A FEBRE NO CONTEXTO DAS DOENÇAS INFECCIOSAS

Nem toda doença infecciosa cursa com febre. Os maiores exemplos estão nos processos infecciosos de cunho dermatológico, sobretudo naqueles em que não há o estabelecimento de uma conexão mais forte com o sistema imune. Há exemplos desses modelos superficiais de infecção em todos os grupos de doenças; as ectoparasitoses são os principais exemplos no âmbito das doenças parasitárias; micoses como a pitiríase

versicolor e as tinhas/tineas exemplificam as doenças fúngicas; o herpes simples (labial e genital) representam as doenças virais; e as doenças bacterianas podem ser demonstradas, neste aspecto, pelo impetigo, que tem como causas os *Streptococcus* e os *Staphylococcus*.

A maior ou menor intensidade da febre depende, verdadeiramente, do grau de instigação do sistema imune; quanto mais este for provocado maior será a resposta, refletindo na intensidade da febre. Muitas infecções que se limitam às mucosas, também cursam sem febre, desde que não haja envolvimento de tecidos mais profundos, que suscite maior atuação do sistema imune. É assim, por exemplo, com a cólera que, não obstante poder se apresentar grave a ponto de levar o paciente a óbito, mas a febre raramente se faz presente. A cólera é um bom exemplo de cujo processo se limita ao epitélio intestinal. O tracoma também pode ser tomado como exemplo de acometimento de mucosa sem causar febre, neste caso, a mucosa ocular.

Mas não é isso que ocorre na maioria das infecções em que o sistema imune é fustigado com maior ou menor intensidade, e por mecanismos diversos, trazendo a febre à tona como sinalizadora do processo.

Na malária, por exemplo, a febre é elevada e tempestuosa. Faz o paciente tremer e normalmente apresenta intermitência peculiar de acordo com a espécie de *Plasmodium* envolvida. Decorre da liberação de merozoítas do parasito *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*) pelas hemácias infectadas. A intermitência dos episódios febris, denominados acessos maláricos, também está relacionada à espécie de *Plasmodium*. Em se tratando da infecção por *P. falciparum*, *P. vivax* e *P. ovale* a fase sanguínea dura aproximadamente 48 horas, ao passo que na infecção por *P. malariae*, essa fase dura normalmente 72 horas (BRASIL, 2010).

Na leptospirose, dependendo da sorovariedade infectante e da resposta do hospedeiro o paciente poderá apresentar desde um padrão de febre baixa e de curta duração, até uma febre elevada com tendência a se prolongar. É comum o paciente apresentar, inicialmente, hiperemia conjuntival, pela panvasculite refletida na mucosa ocular, e, em uma minoria, esse quadro pode evoluir com comprometimento hepatorenal caracterizando a síndrome de Weil, que se expressa clinicamente com icterícia, colúria e insuficiência renal. Algumas vezes segue com sangramentos pulmonares, que também podem ocorrer em qualquer sítio do organismo como nos

intestinos e nas vias urinárias. Em todas as situações a mialgia é marcante, sobretudo nos panturrilhas (RAMOS, 2020h).

Na febre tifoide a febre constantemente se acompanha de alterações do trânsito intestinal caracterizada por diarreia ou constipação, ou ambas alternadamente a intervalos irregulares de dias de remissão espontânea. Sempre se acompanha de dores abdominais. A dissociação pulso-temperatura, ou seja, a frequência cardíaca estando normal em contraste com a febre alta, que normalmente faz o coração acelerar os batimentos, constitui achado clínico relevante que pode ser revelador da doença. É uma enfermidade de elevada frequência em toda a região amazônica (BRASIL, 2021) e uma das principais causas de síndrome febril diagnosticadas no IEC (PINTO et. al., 2016). É uma doença cujo hemograma, peculiarmente, tem-se mostrado revelador do seu diagnóstico quando confrontado com a clínica e com os aspectos epidemiológicos, uma vez que ele mostra um perfil diferente daquele que é apresentado pelas demais doenças bacterianas (RAMOS, 2020c).

Na doença de Chagas aguda (DCA) a febre é elevada e contínua, e se acompanha constantemente de taquiarritmia. Com o passar dos dias, o paciente exhibe alterações hemodinâmicas ocasionadas pelo comprometimento cardíaco, em face da miocardite decorrente da presença do parasita *Trypanosoma cruzi* no miocárdio. A insuficiência cardíaca se instala em seguida com pequena ou grande repercussão clínica, dependendo da intensidade do acometimento do coração.

Na tuberculose a febre costuma ser de leve a moderada intensidade, de aparecimento ao final da tarde ou à noite, acompanhada de tosse com ou sem expectoração e perda de peso. Escarros hemoptóicos acompanhando os sintomas acima sinalizam fortemente a tuberculose pulmonar. Entre as causas infecciosas de FPOO, a tuberculose extrapulmonar ocupa o topo da lista e constitui um dos grandes desafios na abordagem ao paciente febril, não só pela inespecificidade dos sintomas, mas também pela dificuldade de acesso ao sítio infectado pelo bacilo para coletá-lo e demonstrá-lo no exame.

Na leishmaniose visceral (calazar), a febre costuma ser prolongada como na tuberculose extrapulmonar, e, em fase adiantada invariavelmente evolui com hepatoesplenomegalia normalmente acentuadas. Assim como o baço, o fígado, e outros órgãos do sistema hematopoético, o parasita responsável pela doença acomete também a medula óssea ocasionando pancitopenia (diminuição global das células sanguíneas). A

leishmaniose visceral, além da pancitopenia reúne a procedência rural do paciente como preditores da doença, contribuindo grandemente para a suspeição diagnóstica. Juntamente com a tuberculose, tem-se mostrado a doença com maior tempo de duração do quadro febril, desde o início do processo até a resolução do caso, o que reflete a dificuldade diagnóstica.

Há uma extensa lista de outros agravos à saúde, também de caráter infeccioso, e com igual repercussão clínico-patológica e epidemiológica. Muitas com grande potencial epidêmico a exemplo da dengue, da febre do chikungunya, da meningite meningocócica etc. Cabe mencionar, ainda, que as doenças infecciosas, além de constituírem a principal causa de febre, são também responsáveis por síndromes congênitas, que são capazes de comprometer tanto o desenvolvimento motor quanto o cognitivo das crianças afetadas. Neste pormenor, são exemplos marcantes a toxoplasmose, a sífilis, a rubéola, a citomegalovirose, e, mais recentemente, a infecção pelo vírus Zika, que durante a sua chegada ao Brasil, provavelmente em 2014, revelou essa nova maneira de acometimento clínico-patológico dos arbovírus (OLIVEIRA & VASCONCELOS, 2016).

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 TIPO DE ESTUDO E LOCAL DE EXECUÇÃO

Trata-se de um estudo de caso-controle desenvolvido no Instituto Evandro Chagas (IEC) tendo o Setor de Atendimento Médico Unificado (SOAMU) como base de todo o desenvolvimento do projeto, executado conjuntamente com as Seções Técnico-Científicas, nas quais ficam os laboratórios da instituição. Este estudo foi desenvolvido dentro da rotina diagnóstica e da dinâmica de vigilância já estabelecidas no IEC; ele em nada interferiu no que já era executado na instituição, tanto no plano diagnóstico quanto no plano da vigilância aos agravos à saúde, os quais estão sob normativas do Sistema Nacional de Informação dos Agravos de Notificação (SINAN).

5.2 INFRAESTRUTURA FÍSICO-FUNCIONAL DO SERVIÇO

O Serviço de Epidemiologia (SEVEP) foi introduzido na estrutura organizacional do IEC pela Portaria nº 410 de 10 de agosto de 2000, da Presidência da Fundação Nacional da Saúde (FUNASA), órgão ao qual o IEC era vinculado à época, que aprovou o novo Regimento Interno dessa Instituição. Este Serviço tem como objetivo sistematizar e coordenar as atividades de vigilância em saúde desenvolvidas no âmbito do IEC e, em decorrência das quais, manter entrosamento com as instituições congêneres dos níveis federal, estadual e municipal. Dentre as competências do SEVEP/IEC está a organização das ações voltadas ao diagnóstico laboratorial realizado pelo IEC quando demandadas pelos serviços de vigilância epidemiológica dos Estados e Municípios, e promover o diagnóstico diferencial em determinadas síndromes clínicas. Assim, o SEVEP-IEC está estruturado por dois setores: O SOAMU e a Central de Recebimento de Espécimes Clínicas (CEREC). À CEREC cabe controlar e sistematizar todas as amostras biológicas que entram no IEC.

O SOAMU integra o SEVEP e atua como um ambulatório, tendo como finalidade atender aos pacientes encaminhados ao IEC, tanto pela rede pública quanto privada, para esclarecimento de síndrome infecciosa, mormente a síndrome febril, particularmente a síndrome febril prolongada de origem obscura (FPOO). Esses pacientes são atendidos por médicos do quadro institucional com experiência em doenças infecciosas, os quais lhes prestam auxílio diagnóstico. A centralização desse

atendimento neste único setor foi organizada a partir do ano de 2008, o que propiciou à instituição, a partir do ano de 2012, tornar-se unidade notificadora do SINAN e, desde então, vem-se revelando um dos maiores contribuintes para a vigilância dos agravos no âmbito do Estado do Pará.

Historicamente, aproveitando a experiência do seu corpo técnico e do potencial de seu aparato laboratorial, as redes pública e privada, sempre encaminharam pacientes ao IEC para avaliação diagnóstica de casos de síndromes infecciosas de maior complexidade diagnóstica.

Com a construção da nova sede do instituto no município de Ananindeua, o panorama institucional tomou dimensões tecnológicas compatíveis com o tamanho de sua estrutura física e com a sua capacidade humana. Com isso era óbvio se esperar o crescimento também da demanda de pacientes encaminhados.

Veio então a necessidade de se organizar, a bem da ética e da vigilância, o atendimento a essa demanda de síndrome infecciosa de alta complexidade diagnóstica, mormente a síndrome febril prolongada de origem obscura.

O setor é constituído de uma recepção, na qual os pacientes são acolhidos e, após identificação do encaminhamento e das documentações necessárias, eles são introduzidos no Sistema de Gestão Hospitalar e Ambulatorial do SUS (GSUS), que é um sistema de prontuário eletrônico adotado na instituição, para então serem atendidos pelos médicos; uma sala de coleta de espécimes clínicos onde, além da coleta das amostras, executam-se as demais tarefas complementares a esta, tais como a centrifugação do sangue para a separação do soro e do plasma (quando for o caso), o acondicionamento e a distribuição desse material, devidamente identificado por meio de etiquetas com códigos de barra; uma sala destinada à notificação dos agravos, onde se encontram as instalações dos sistemas de informação dos agravos de notificação - SINAN – e demais sistemas paralelos como os sistemas DENGUE-ON LINE, Registro de Eventos em Saúde Pública (RESP-SUS), além do SIVEP-MALÁRIA, etc.; cinco consultórios médicos, dotados de computadores com os sistemas operacionais que permitem, a partir do consultório, ligação direta com o restante dos ambientes do SOAMU bem como com todas as áreas técnicas, ou seja, com todos os laboratórios constituintes do IEC, partindo daí as solicitações dos exames, empregando o sistema gerenciador de ambiente de laboratório (GAL) e o GSUS.

O SOAMU tem ainda uma ampla sala de espera com ambiente climatizado para o conforto dos pacientes enquanto estes aguardam a abertura dos cadastros no GSUS. Neste mesmo local eles são beneficiados com a emissão do cartão SUS. Fisicamente, o SOAMU ocupa uma área de aproximadamente 180 m² (Anexo A).

5.3 SISTEMATIZAÇÃO E O INTERFACIAMENTO COM OS DEMAIS SETORES DO IEC

Além do SINAN e de seus sistemas paralelos (RESP-SUS, SIVEP-MALÁRIA, DENGUE-ON LINE, etc.), voltados à notificação dos agravos, os trabalhos desenvolvidos no SOAMU são interfaciados com todos os laboratórios do IEC por meio de dois sistemas: o GSUS e o GAL.

5.3.1 O sistema GSUS

Este sistema é uma aplicação Web para gestão operacional da assistência da saúde, executada a nível hospitalar ou ambulatorial, tendo como foco hospitais, ambulatórios, laboratórios, farmácias e demais unidades de saúde que operam segundo as regras do SUS. É um sistema organizado em módulos, tendo como objetivo principal a informatização dos processos relacionados diretamente à assistência ao paciente dentro dos estabelecimentos. O GSUS permite instrumentalizar o trabalho para gestão de unidades ambulatoriais do SUS; automatizar os processos operacionais de assistência; manter os registros de atendimentos e evoluções nos prontuários dos pacientes de forma eletrônica; controlar os prontuários dos pacientes de forma integrada e compartilhada com as demais unidades do órgão; controlar os fluxos dos processos de trabalho gerados nos serviços; extrair indicadores para monitoramento da produtividade e qualidade da assistência.

Por meio do sistema GSUS o médico se interliga diretamente com o laboratório de análises clínicas, que confere o apoio diagnóstico com os exames complementares, tais como o hemograma e todas as provas bioquímica: do fígado, do rim, do pâncreas, etc.

5.3.2 O Sistema GAL

O sistema gerenciador de ambiente laboratorial (GAL) é um sistema desenvolvido pela Coordenação Geral dos Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB) em parceria com o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) e a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS)/MS.

Este sistema foi implantado inicialmente nos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN) das redes nacionais de vigilância epidemiológica. Posteriormente os laboratórios públicos de referência da esfera federal também passaram a utilizar este sistema.

O sistema GAL permite aos seus gestores exercer maior controle e padronização dos exames realizados em sua área de abrangência, assim como permite ao MS uma ampla visibilidade do consumo e da geração de resultados. Ele não só interliga o SOAMU aos demais laboratórios do IEC - exceção ao laboratório de Patologia Clínica cuja ligação com o SOAMU é feita por meio do GSUS - como o faz com todos os laboratórios das redes pública e privada cadastrados a ele em todo o País. Esse sistema garante rastreabilidade, segurança e agilidade a toda informação referente aos exames envolvidos no processo de investigação diagnóstica.

5.4 POPULAÇÃO DO ESTUDO

O cálculo amostral foi baseado nas demandas do SOAMU/SEVEP/IEC demonstradas em Brasil (2015) e em Brasil (2016), os quais são frutos de Relatórios Anuais do próprio Serviço. Nos referidos anos os números de pacientes atendidos foram, 4.376 e 4.302, respectivamente. Para demonstrar a solidez do número amostral determinado nos anos de 2015 e 2016, foram assentadas, 2.109 e 2.048 notificações no SINAN, respectivamente. Vale salientar que quase a totalidade das doenças de notificação obrigatória cursa com febre.

A amostra foi constituída de 1.064 participantes da pesquisa, a qual foi captada da demanda atendida no SOAMU/IEC, em 24 meses de execução do projeto, tendo início no dia 02 de fevereiro de 2018 e encerrado no dia 31 de janeiro de 2020.

Entre os 1064 participantes da pesquisa (Figura 1), 812 (76,3%) apresentavam febre no momento do atendimento, constituindo o grupo dos doentes ou pacientes com síndrome febril, que foram denominados “casos” e 252 (23,7%) foram constituídos de

peças assintomáticas, que estavam aparentemente saudáveis no momento da abordagem, sendo eles parentes ou amigos dos pacientes, e estavam no IEC apenas os acompanhando, tendo sido oportunamente convidados a participar do estudo submetendo-se a realização dos exames: hemograma, VHS e PCR. Estes constituíram o grupo denominado “controle”, com o objetivo de parametrizar o grupo de doentes.

Do grupo dos casos foram excluídos 18 pacientes que estavam fazendo uso de corticoides, uma vez que o efeito destes fármacos pode interferir nos resultados dos exames e 45 o foram por estarem com dados incompletos em seus prontuários, restando somente 319, os quais foram divididos em três grupos de acordo com o agente etiológico responsável pela infecção. Dos 252 constituintes do grupo controle, foram excluídos 23 também por apresentarem dados incompletos, e outros 16 por estarem com os resultados da velocidade de hemossedimentação (VHS) e da proteína C reativa (PCR) com valores aumentados, o que podia significar um estado inflamatório silencioso capaz de enviesar o resultado.

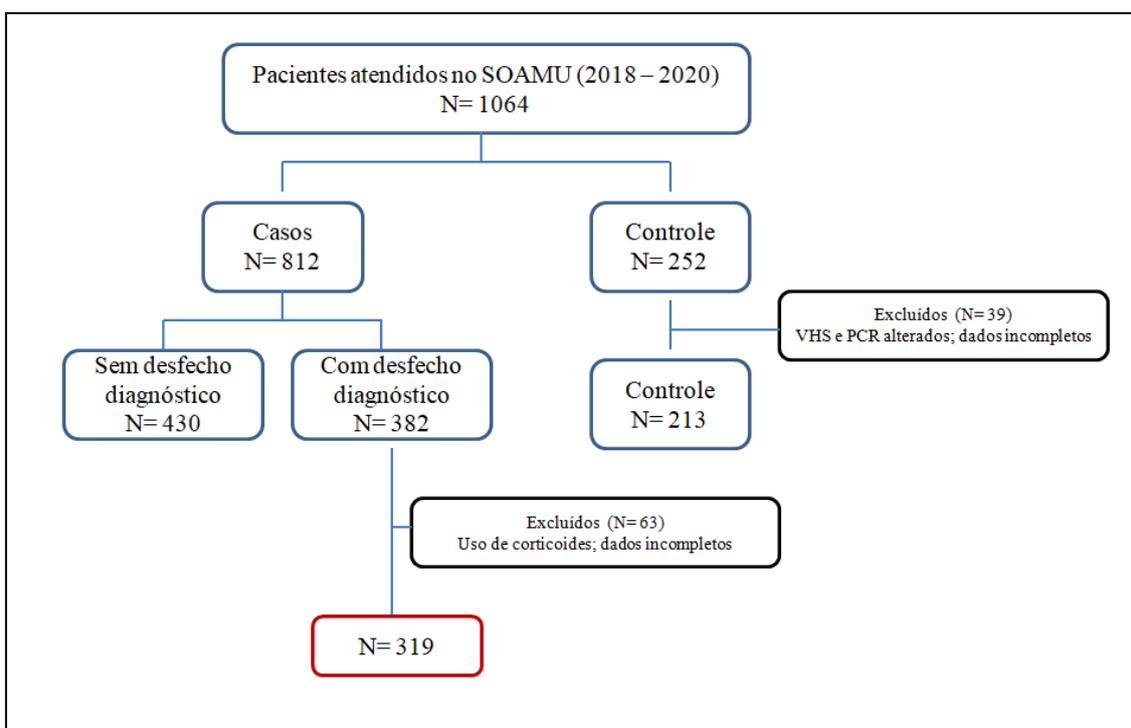


Figura 1. Fluxograma de seleção dos participantes da pesquisa SOAMU/SEVEP/IEC, fev. de 2018 a jan. de 2020.

O paciente que preencheu os critérios de inclusão foi convidado a assinar o TCLE o qual foi aplicado pelo próprio médico que o atendeu. Ao atendimento médico, todos os dados do exame clínico foram registrados no prontuário eletrônico do GSUS. Este foi denominado de momento “T” zero (T0). Em seguida, após ser examinado pelo médico, o participante da pesquisa foi encaminhado à sala de coletas para se proceder a coleta de sangue/soro ou outro espécime clínico visando ao diagnóstico, conforme suspeição clínica da equipe médica do IEC, e ainda os exames que motivaram o encaminhamento do paciente ao instituto. Outros espécimes clínicos como secreções de eliminação espontânea (fezes e urina), ou induzida, como escarro, foram colhidos no domicílio do paciente e trazido ao IEC, dando entrada pela CEREC, seguindo o fluxo estabelecido pela rotina da vigilância adotada na instituição. Cabe salientar que essa rotina está em conformidade com a rotina adotada no âmbito da vigilância em saúde estadual.

Em se tratando de espécimes clínicos que necessitem de procedimento invasivo para a sua obtenção, tais como biópsias de gânglios, aspirados de medula óssea, líquido sinovial, líquido ascítico, líquido pleural e pericárdico, líquido cefalorraquidiano (LCR), etc., o paciente foi mandado à sua Unidade de Saúde de origem sugerindo a obtenção do referido espécime e o imediato envio do material ao IEC onde a amostra deu entrada pela Central de Recebimento de Amostras (CEREC). No caso em que se necessitou da coleta do LCR, o paciente foi encaminhado à Unidade de Diagnóstico de Meningite (UDM), instalada no Hospital Universitário João de Barros Barreto, conforme o fluxo estabelecido pela vigilância estadual especificamente para este agravo.

Uma ficha clínico-epidemiológica eletrônica, integrante do sistema GSUS foi aplicada a cada paciente e as informações foram transferidas para planilha Excel, a partir da qual os dados foram analisados.

As solicitações dos exames foram encaminhadas também eletronicamente, via GSUS à sala de coleta, para orientar a coleta do espécime e do exame a ser realizado. Cabe mencionar que os exames específicos, voltados ao fechamento do diagnóstico da doença, foram solicitados de acordo com as suspeições clínicas levantadas, sempre com interesse em abranger um amplo diagnóstico diferencial.

Os participantes da pesquisa, cujos desfechos diagnósticos resultaram em doenças que fazem parte das linhas de pesquisa executadas no IEC (malária, leishmaniose visceral, doença de Chagas aguda, febre tifoide, esquistossomose), foram

incluídos nos respectivos protocolos de seguimento do estudo. Os demais foram devolvidos à rede, devidamente munidos dos seus resultados de exames, para o seu seguimento pelo médico que o encaminhou ao IEC.

Após o desfecho de cada caso, todos os participantes da pesquisa foram convidados a retornar ao IEC para uma segunda abordagem laboratorial, desta feita aplicando apenas as provas que foram objeto direto do estudo (hemograma, VHS e PCR). Esta segunda abordagem foi denominada de momento “T”1 (Tê um), para diferenciar do momento da primeira abordagem que foi denominado “T” 0 (Tê zero). O principal objetivo desse novo momento foi confirmar se as alterações vistas nos exames desses pacientes na primeira abordagem foram, de fato, relacionadas com as doenças que os estavam acometendo.

Ressalte-se que este projeto, uma vez que seu desenho foi plenamente adaptado à rotina do Serviço, sem interferir na sua dinâmica, será continuado por tempo indeterminado, tendo em vista que se vislumbra adicionar, progressivamente, outros testes laboratoriais a fim de ampliar os resultados para continuar rendendo produtos de interesse institucional, do SUS e da vigilância em saúde.

5.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no grupo de casos pacientes com idade igual ou acima de 18 anos e igual ou inferior a 60 anos, de qualquer procedência, gênero, raça, etnia ou crença, encaminhados pela rede de saúde pública ou privada ao IEC para esclarecimento diagnóstico de síndrome febril, ou como demanda reprimida, que eventualmente procura o IEC com essa mesma finalidade. Foram incluídos no grupo controle pessoas de mesma faixa etária, acompanhantes dos pacientes, que no momento da abordagem estavam aparentemente saudáveis.

5.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes com idade inferior a 18 ou superior a 60 anos;
- Gestantes;
- Pacientes que estavam fazendo uso de corticoides em dose imunossupressora ou em tratamento de câncer;

- Pacientes portadores de qualquer doença autoimune;
- Pacientes portadores de doença hematológica de base como púrpura, linfomas, mielodisplasias, etc.

5.7 MÉTODOS LABORATORIAIS

5.7.1 Exames complementares gerais (bioquímica, urinálise e parasitológico das fezes)

Embora não façam parte do escopo do projeto, exames de bioquímica do fígado, do rim, do pâncreas e das funções reumáticas, a análise da urina e o exame parasitológico das fezes foram também solicitados, assim como o lipidograma. Os exames de bioquímica foram complementos importantes para uma avaliação mais ampla das condições clínicas do paciente, inclusive com vistas às suas condições para receber o seu tratamento, cabendo o cumprimento dessa tarefa ao IEC, caso a doença detectada fosse rotineiramente tratada no âmbito da instituição, tais como: doença de Chagas aguda, leishmaniose visceral, esquistossomose, febre tifoide, malária, etc., ou mesmo fora dela, sendo o paciente devidamente orientado, encaminhado de volta à rede ou ao profissional que o encaminhou ao IEC a fim de que lhe fosse providenciado o tratamento. Saliente-se que, por medida de segurança clínica, é importante ter à mão as provas de função hepática e renal antes de instituir um tratamento com drogas hepatotóxicas ou nefrotóxicas.

5.7.2 Exames complementares objetos diretos do estudo (Hemograma, VHS e PCR)

As amostras biológicas para a realização dos exames que compõem a principal abordagem laboratorial proposta neste estudo: o hemograma, a medida da velocidade de hemossedimentação e a mensuração dos níveis séricos da proteína C reativa, foram coletadas na sala de coleta de amostras do SOAMU, obedecendo a rotina adotada pelo setor. Também fizeram parte dessa coleta, indistintamente, a hemocultura e a gota espessa, com vistas ao diagnóstico de três das mais importantes doenças que ocorrem na região: malária, doença de Chagas aguda e febre tifoide.

5.7.3 Coleta e análise das amostras biológicas

Para a realização do hemograma, foram colocados entre 3 ml e 4 ml de sangue em tubo apropriado contendo EDTA e, para as provas sorológicas, bem como para as dosagens bioquímicas do fígado, do rim, do pâncreas, etc., foram coletados 15 ml de sangue adicionados em tubo contendo gel separador para obtenção do soro após centrifugação da amostra por 3 minutos a 3.000 rotações por minuto. O soro, uma vez obtido, foi separado e alíquotas deste foram distribuídas aos diversos laboratórios (Anexo D), no mesmo dia da coleta, conforme exames solicitados. Excepcionalmente, os soros foram entregues no dia seguinte aos laboratórios, caso alguma eventualidade tenha interferido nessa dinâmica. Neste caso, os soros ficaram acondicionados em freezer, a menos de 20 °C, no próprio SOAMU, até o momento da remessa ao laboratório de destino.

Todas as solicitações de exames foram registradas no GAL, a exceção daqueles direcionados especificamente à Seção de Patologia Clínica, que seguiram a sistemática do GSUS.

Para a realização do hemograma foi usado o analisador hematológico ABX Pentra 60 de 26 parâmetros. A contagem diferencial dos leucócitos, quando necessário, foi feita pelo microscópio óptico comum, aliado à câmara de Neubauer. O hemograma foi realizado na Seção de Patologia Clínica e, eventualmente, no próprio SOAMU, que atualmente possui um analisador hematológico da mesma marca e especificações do analisador existente na Seção de Patologia Clínica (ABX Pentra 60) de 26 parâmetros (Quadro 1).

A VHS foi medida em milímetros, com referência à distância que as hemácias percorrem dentro de um tubo Westergren ou Wintrobe no decorrer de uma hora; isso reflete as alterações nas proteínas de fase aguda (LUPINO; ASSAD, 2004). Essa prova foi medida pelo método de Westergren, no qual 2 ml de sangue foram coletados em 0,5 ml de citrato de sódio e imediatamente acondicionados no tubo de Westergren, até o nível de 200 mm, colocado verticalmente em um suporte. Após uma hora aferiu-se a distância entre o alto da coluna de sangue e a camada inferior de hemácias sedimentadas; essa medida fornece a velocidade de sedimentação das hemácias em mm/hora (LUPINO; ASSAD, 2004). O método Westergren tem sido mais amplamente utilizado e recomendado pelo *International Committee for Standardization in*

Hematology, no qual os valores normais são de 15 mm/h para homens e 20 mm/h para mulheres (LUPINO; ASSAD, 2004).

Quadro 1. Valores de referência absolutos e percentuais dos elementos figurados do sangue, constantes no hemograma/IEC.

ELEMENTOS FIGURADOS DO SANGUE	REFERÊNCIAS (Valores absolutos e percentuais)
Hemácias (Hc)	4,10 a 5,90 milhões
Hemoglobina (Hb)	12,20 a 16,80 g/dL
Hematócrito (Ht)	36,0 a 56,0 %
Volume corpuscular Médio (VCM)	86,0 a 95,0 fL
Hemoglobina Corpuscular Média (HCM)	28,0 a 33,0 pg
Concentração de Hemoglobina (CHCM)	30,0 a 35,0 g/dL
Leucócitos	5.000 a 10.000/mm ³
Basófilos	0 a 100/mm ³ (0% a 1%)
Eosinófilos	100 a 500 (2% a 5%)
Mielócitos	0/mm ³ (0%)
Metamielócitos	0 a 100/mm ³ (0% a 1%)
Bastões	0 a 500/mm ³ (0% a 5%)
Segmentados	2.700 a 6.200/mm ³ (54% a 62%)
Linfócitos	1.000 a 3.500/mm ³ (20% a 35%)
Monócitos	150 a 800/mm ³ (3% a 8%)
Plaquetas	150.000 a 400.000/mm ³

Os níveis séricos da PCR foram medidos pelo método da imunoturbidimetria, que permite a determinação quantitativa da PCR no soro humano por reação antígeno-anticorpo; na presença de um polímero ativador, que aumenta a sensibilidade e a especificidade do ensaio; a PCR forma um complexo insolúvel com o anticorpo específico, gerando turbidez, cuja intensidade aumenta proporcionalmente à concentração de PCR na amostra. O teste foi lido no analisador COBAS INTEGRA 400 PLUS. Assim como a prova da PCR, toda a bioquímica (provas bioquímicas do fígado, do rim, do pâncreas, reumáticas, etc.) foi processada neste mesmo analisador.

As mensurações da VHS e da PCR, bem como todas as demais provas bioquímicas, foram realizadas na Seção de Patologia Clínica (Anexo B).

5.7.4 Exames específicos: coleta e análise

Os exames específicos, ou seja, aqueles definidores de uma doença foram solicitados de acordo com a requisição ou o encaminhamento, trazidos pelo participante da pesquisa. Aos médicos do SOAMU coube direcionar os exames de acordo com a suspeição clínica, devendo assim, adicionar a estes as provas necessárias para se alcançar o diagnóstico. Cabe resaltar que esta é a conduta rotineiramente tomada na triagem médica feita no SOAMU, diariamente, desde a criação deste setor no IEC no ano de 2008.

Todas as provas laboratoriais foram executadas de acordo com os critérios já rotineiramente adotados no âmbito do IEC, obedecendo às recomendações dos fabricantes dos kits ou dos protocolos específicos, em se tratando daqueles produzidos *in house*. Cabe salientar, que quaisquer ensaios aqui mencionados, são executados rotineiramente em seus respectivos laboratórios, de acordo com recomendações da CGLAB, da SVS/MS. Saliente-se, ainda, que todos os laboratórios do IEC são certificados pela CGLAB, sendo a maioria como laboratórios de referência regional, alguns como referências nacionais e, pela OMS, como referência internacional, conforme seu âmbito de atuação.

A coleta de sangue foi feita no próprio SOAMU e, enquanto as solicitações seguiram aos laboratórios eletronicamente, o material foi encaminhado fisicamente para os laboratórios de destino, obedecendo aos fluxos conforme a rotina já praticada na instituição.

Todos os exames obedeceram à rotina de cada laboratório executor, de acordo com os protocolos de cada um deles em consonância com os seus compromissos com a pesquisa e com a vigilância em saúde, e dentro dos protocolos da gestão da qualidade e da biossegurança. Ressalte-se que as lâminas para a gota espessa foram preparadas no SOAMU, mas a coloração de Giemsa, bem como a sua leitura, foram realizadas no laboratório de malária da Seção de Parasitologia.

As hemoculturas também foram coletadas no SOAMU (5 ml de sangue de cada participante da pesquisa) e os procedimentos de incubação, isolamento e identificação bacteriana foram realizados na Seção de Bacteriologia conforme a rotina daquele laboratório. Os frascos com o sangue nele inoculado foram encaminhados àquela Seção no período máximo de duas horas após a coleta.

O exame foi feito no sistema Bact-ALERT, que consiste de uma incubadora automatizada para rápida detecção bacteriana. Utiliza frascos com meio de cultura estéril contendo um sensor colorimétrico ao fundo, que muda a coloração – do cinza para o amarelo – na presença de CO₂ produzido pelo microrganismo em crescimento. O sistema monitora as culturas automaticamente a cada 10 minutos e, uma vez detectado o crescimento bacteriano, sinais sonoros e luminosos são disparados pelo equipamento. A partir daí o microrganismo foi identificado pelo método convencional, semeando-se o caldo da cultura em placas de Agar sangue e Agar MacConkey, seguindo-se com o processo de identificação bioquímica do microrganismo.

As hemoculturas, assim como as uroculturas, as coproculturas e demais cultivos, específicos ou inespecíficos, dos diversos transudatos e exudatos, foram fundamentais para a complementação e definição diagnóstica das doenças de causa bacteriana.

Afora o hemograma, a VHS e a PCR, além dos demais exames realizados na Seção de Patologia Clínica, os pedidos dos exames específicos foram inseridos no GAL, conforme fluxo estabelecido na instituição, obedecendo às diretrizes desse sistema em âmbito nacional. Os resultados desses testes tomaram o fluxo inverso pelo mesmo sistema (fluxo de retorno), ou seja, seguindo em via de mão dupla. Todos os resultados dos exames foram inseridos no banco de dados específico do estudo, assim como foram entregues fisicamente aos pacientes.

Os casos que se enquadraram na rotina da vigilância, ou seja, aqueles em que a doença é parte integrante da lista dos agravos de notificação compulsória foram lançados no SINAN conforme os critérios já adotados na instituição, adaptados do sistema nacional e de acordo com a coordenação estadual do SINAN.

As ações voltadas à vigilância e ao controle, quando se tratou de doença de notificação obrigatória, foram tomadas pelas Divisões responsáveis, de acordo com o município de residência do participante da pesquisa. As divisões de vigilâncias epidemiológica dos municípios de origem dos pacientes tomaram conhecimento do caso por meio do SINAN, uma vez que todos os casos foram notificados na nossa unidade notificadora do SINAN.

Em todos os casos em que o diagnóstico foi consolidado, medidas imediatas foram tomadas com vistas ao individual e ao coletivo. Quanto ao individual, o paciente foi chamado (via telefone) para novo momento com o médico responsável pelo caso ou pela pesquisa a fim de receber as orientações necessárias quanto à sua resolução. Em se

tratando de doença que se tem um protocolo de acompanhamento no próprio IEC, este foi encaminhado ao responsável pelo programa para ser acompanhado de acordo com este protocolo. No que concerne ao coletivo, o caso foi encaminhado às respectivas vigilâncias do município de procedência do paciente para as tomadas das devidas medidas de combate e controle do agravo.

Após o tratamento, portanto na fase de convalescença, os pacientes foram submetidos a mais uma coleta de sangue para a repetição dos mesmos ensaios feitos anteriormente, tanto daqueles que eram objetos diretos da pesquisa (hemograma, VHS e PCR) quanto os de bioquímica. Este momento foi denominado T1. Esse procedimento visou comparar os resultados obtidos na abordagem inicial do paciente para consolidar a hipótese principal do estudo. Hatanaka e Benseñor (2011) consideram o acompanhamento clínico do paciente como etapa importante para confirmar ou afastar hipóteses diagnósticas formuladas previamente.

Todos os resultados dos exames foram devidamente entregues aos pacientes.

5.8 ASPECTOS ÉTICOS E DE BIOSSEGURANÇA

No que tange aos aspectos éticos, tomou-se como base as diretrizes e normas regulamentadoras da pesquisa envolvendo seres humanos (Resolução do Conselho Nacional de Saúde - CNS - nº 466 de dezembro de 2012) tendo todos os participantes assinado o TCLE (Anexos C e D). O projeto foi submetido à Plataforma Brasil sob o número CAAE 73063317.4.0000.0019 e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos do IEC, CEP/IEC com parecer de nº 2.481.100 (Anexo E).

Os procedimentos de coletas obedeceram às regras de biossegurança e dentro dos padrões exigidos pelas boas práticas clínicas de modo a proteger o participante da pesquisa (antisepsia, materiais descartáveis etc.) e o operador com o uso dos equipamentos de proteção individual - EPI (BRASIL, 2006).

5.9 HIPÓTESES TESTADAS

Os dados clínicos e epidemiológicos associados ao tempo de adoecimento, ao hemograma, à medida da velocidade de hemossedimentação (VHS) e aos níveis séricos da proteína C reativa (PCR), quando usados criteriosamente na abordagem à síndrome

febril, revelam-se preditores de grupos de doenças ou até mesmo de doenças infecciosas específicas.

A) Hipótese nula

O hemograma, a medida da velocidade de hemossedimentação (VHS) e os níveis séricos da proteína C reativa (PCR) não sofrem nenhuma alteração mediante quaisquer situações clínicas experimentadas pelo paciente, sobretudo por ocasião de acometimento por doenças infecciosas.

B) Hipóteses verdadeiras

A combinação das alterações dos parâmetros do hemograma, dos valores da velocidade de hemossedimentação (VHS) e dos níveis séricos da proteína C reativa podem prever grupos de doenças infecciosas (bacterianas, parasitárias e virais) tendendo a direcionar o diagnóstico para cada um desses grupos ou até mesmo para uma doença específica de acordo com as alterações dos seus valores.

Alterações quantitativas dos elementos figurados do sangue, sobretudo dos neutrófilos, dos linfócitos, e das plaquetas são capazes de prever algumas doenças específicas, quando somados a outras variáveis como as de caráter clínico e epidemiológico.

5.10 ANÁLISE DOS DADOS E MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Os dados da pesquisa foram tabulados através do programa Microsoft Office Excel 2007 e para as análises estatísticas foram utilizados os *softwares* BioEstat 5.0 (Ayres et. al., 2007), SPSS Statistics 17.0 (2010), GraphpadPrism 9.0.0 Release Notes (2020), R v.3.5.2 (R Development Core Team, 2018).

Foi admitido o nível de significância estatística para valores de $p < 0,05$.

A normalidade dos dados foi testada pelo teste de Shapiro-Wilk.

Para as variáveis categóricas verificou-se frequência simples e relativa, e para as variáveis contínuas, média e desvio-padrão (DP) ou mediana e quartis.

Utilizou-se o teste Qui-Quadrado de Pearson, o teste G ou teste Exato de Fisher para avaliar associações entre infecção bacteriana, parasitária e viral e as variáveis que

descrevem o perfil clínico e epidemiológico da amostra. Foi aplicada análise de resíduos para se conhecer a categoria em que ocorreu associação estatística.

O teste de *Odds ratio* em intervalos de confiança de 95% foi utilizado para avaliar chance de doença bacteriana, viral ou parasitária entre os grupos de casos e controle e para doenças específicas (Leishmaniose visceral, mononucleose, malária, febre tifoide) e para portadores do HIV.

A comparação de variáveis ordinais ou numéricas com distribuição assimétrica entre os grupos de infecções bacteriana, parasitária e viral foi realizada com análise de variância pelo teste de Kruskal-Wallis, seguido pela análise de Dunn em casos de significância.

Modelos de regressão logística múltipla e multinomial foram construídos entre os grupos de infecções (bacteriana, parasitária e viral) nas análises envolvendo as variáveis independentes epidemiológicas e clínicas, para estimação de *Odds ratio* e intervalos de confiança. Testou-se multicolinearidade (relação linear) entre as variáveis explicativas, retirando da análise aquelas que apresentaram forte relação em face da aproximação dos seus valores.

Para a determinação do melhor ponto de corte entre as variáveis analisadas foi utilizado o Índice de Youden.

A acurácia foi avaliada por meio da área sob a curva ROC (AUROC), da sensibilidade e da especificidade.

6 RESULTADOS

6.1 PROCEDÊNCIA DA AMOSTRA

A procedência dos casos (N = 382) houve-se bastante diversificada, abrangendo várias regiões do Estado do Pará (Tabela 1), inclusive de outras unidades da Federação, que foram responsáveis por 10 (3,0%) casos. O maior contingente foi oriundo da região metropolitana de Belém, que demandou 246 (64,4%) casos, sendo 119 (31,2%) deles somente da capital, Belém. No geral, dos 145 municípios do Estado do Pará, 40 (10,5%) demandaram casos. A mesorregião do Marajó foi responsável por 29 (7,6%) casos, sendo o município de Anajás o que mais demandou ocorrências (8). A mesorregião do Nordeste Paraense originou 53 (13,9%) dos casos, sendo o município do Acará o de maior procedência, registrando 10 (3,0%) casos. A procedência de 41 (11,0%) casos não foi informada e 3 (1,0%) pacientes eram oriundos de outras mesorregiões paraenses.

Tabela 1. Procedência dos pacientes do grupo de casos, SOAMU/SEVEP/IEC, fev./2018 a jan./2020.

LOCAL DE RESIDÊNCIA NO ESTADO DO PARÁ		
Mesorregião metropolitana n= 246	Mesorregião do Marajó n= 29	Mesorregião do Nordeste n= 53
Capital (Belém) = 119 (31,2)	Anajás = 8 (2,1)	Acará= 10 (2,6)
Outros municípios*= 127 (33,2)	Bagre= 4 (1,0)	Aurora do Pará= 1 (0,3)
	Breves= 4 (1,0)	Baião= 1 (0,3)
	Curralinho= 2 (0,5)	Bragança= 1 (0,3)
*Ananindeua, Benevides,	Gurupá= 1 (0,3)	Cametá= 4 (1,0)
Barcarena, Bujaru, Castanhal,	Melgaço= 2 (0,5)	Capanema= 1 (0,3)
Marituba, Santa Bárbara do	Muaná= 4 (1,0)	Capitão poço= 2 (0,5)
Pará e Santa Isabel do Pará	Ponta de pedras= 2 (0,5)	Curuçá= 1 (0,3)
	Salvaterra= 1 (0,3)	Igarapé-Açu= 1 (0,3)
	São Sebastião da boa vista= 1 (0,3)	Igarapé-Miri= 5 (1,3)
		Ipixuna= 1 (0,3)
		Irituia= 1 (0,3)
		Limoeiro do ajuru= 6 (1,6)
		Mãe do rio= 1 (0,3)
		Marabá= 1 (0,3)
		Moju= 2 (0,5)
		Oeiras do Pará= 7 (1,8)
		Ourém= 1 (0,3)
		São Domingos do capim= 3 (0,8)
		São Miguel do Guamá= 1 (0,3)
		Viseu= 2 (0,5)

Dos 812 casos, 430 (53,0%) pacientes não tiveram desfecho diagnóstico estabelecido no IEC, mas podem tê-lo tido em outras instituições de saúde do município de Belém ou de outro município do Estado ou até mesmo de outra unidade da Federação. Os demais 382 (47,0%) tiveram diagnóstico de doença infecciosa confirmado, sendo: (i) por metodologias de demonstração direta do agente causal no sangue ou em exudatos ou em secreções (22%; 84/382) utilizando o cultivo ou a microscopia óptica (coloração de Gram, Ziehl Neelsen, gota espessa corada pelo Gmisa, coloração pela tinta da China e pelo lugol), ou por detecção de partículas moleculares do agente causal; e, (ii) por meio do diagnóstico sorológico (78,0%; 298/382), utilizando-se diversas técnicas tais como o ensaio imunoenzimático (ELISA), a imunofluorescência indireta (IFI), a soroaglutinação microscópica (SAM), a imunohemaglutinação, entre outros.

Entre os indivíduos que tiveram desfecho diagnóstico, após seleção dos fatores interferentes citados anteriormente, constituíram 319 casos. Destes, 77 (24,1%) apresentaram doença bacteriana, 113 (35,4 %) doença viral e 129 (40,4%) tiveram doença de etiologia parasitária. Registrou-se, entre eles, 15 coinfeções, com destaque para a de maior ocorrência (entre dengue e chikungunya – sete vezes), e para a coinfeção tripla reunindo malária, doença de Chagas aguda e toxoplasmose (Tabela 2).

Tabela 2. Coinfeções registradas no período de fev./2018 a jan./2020, SOAMU/SEVEP/IEC.

COINFEÇÃO	N= 15	%
Dengue + chikungunya	7	46,7%
Toxoplasmose + doença de Chagas	2	13,3%
HIV + sífilis	2	13,3%
Malária + toxoplasmose	2	13,3%
HIV + esquistossomose	1	6,7%
Doença de Chagas + malária + toxoplasmose	1	6,7%
Total	15	100,0%

No que tange ao gênero e à faixa etária, a população estudada se caracterizou, sobretudo, por apresentar 50,56 % do sexo masculino e 62,38% da faixa etária inferior ou igual a 40 anos. A média das idades dos casos foi de 36,7 anos e dos controles foi de

36,4 anos, a idade mínima foi 18 anos e a máxima foi 60 anos em ambos os grupos (casos e controles) (Figura 2).

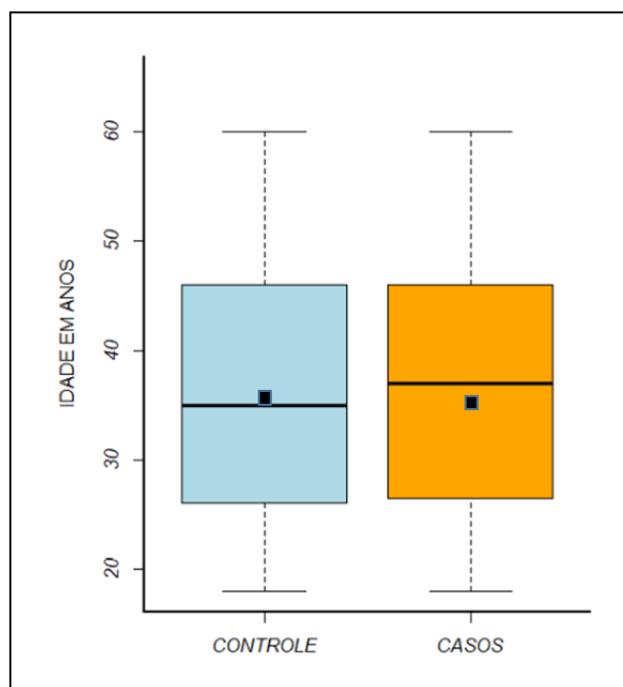


Figura 2. Comparação da faixa etária entre os grupos de casos e controle, SOAMU/SEVEP/IEC, fev./2018 a jan/2020.

A distribuição por gênero e faixa etária nos grupos (casos e controles) encontra-se descrita na tabela 3. Quando se comparou a faixa etária dos grupos de casos e controles não foi observada diferença ($p = 0,2905$). Entretanto, em relação ao gênero houve diferença estatisticamente significativa ($p = <0,0013$), em que o gênero masculino apresentou chance duas vezes maior de adoecer do que o gênero feminino ($OR = 1,8$ e $p = <0,0013$, $IC\ 95\% = 1,27$ a $2,56$).

Tabela 3. Distribuição por gênero e faixa etária nos grupos de casos e controle, SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

VARIÁVEIS	Casos (%)	Controle (%)	Total (%)	p-valor
Gênero	180 (56,42)	89 (41,78)	269 (50,56)	$X^2_{(y)} = 10.38$
Masculino	139 (43,57)	124 (58,21)	263 (49,44)	$p < 0.001$
Feminino				
Faixa etária				
≤ 40 anos	194 (60,81)	140 (65,73)	334 (62,78)	$X^2_{(y)} = 1.12$
> 40 anos	125 (39,18)	73 (34,27)	198 (37,22)	$p = 0.2905$
TOTAL	319 (59,96)	213 (40,04)	532 (100,0)	

Uma análise de regressão logística simples foi realizada no grupo de casos para avaliar as variáveis gênero (variável dependente; masculino = 1, feminino = 0) e faixa etária (≤ 40 anos = 1, > 40 anos = 0). Encontrou-se diferença estatística significativa em relação aos indivíduos do gênero masculino e com idade inferior ou igual a 40 anos, os quais apresentaram 1,5 vezes mais chance de terem uma doença infecciosa do que as mulheres da mesma faixa etária (OR = 1,6, $p = 0,038$, IC 95% = 1,03 a 2,5), sendo que a estimativa de infecção foi de 60,83% (118/194).

De acordo com a tabela 4, que distribui os casos por grupos de doenças (bacterianas, parasitárias e virais) e por intervalos de idades, observou-se que a faixa etária mais atingida em todos os grupos de doenças, foi a mais jovem, representando 21,0% do total contra 7,52% da faixa etária mais idosa. Reunindo as faixas etárias que vão dos 18 aos 40 anos, a qual representa a maior força de trabalho, a ocorrência foi de 60,82 % do total de casos.

Tabela 4. Frequência de casos de doenças bacterianas, parasitárias e virais por intervalos de faixas etárias, SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

FAIXA ETÁRIA	Bacteriano		Parasitário		Viral		TOTAL	
18-24 anos	19	25%	28	21,71%	20	17,70%	67	21,00%
25-30 anos	12	15,58%	22	17,05%	14	12,39%	48	15,05%
31-35 anos	6	7,79%	15	11,63%	16	14,16%	37	11,60%
36-40 anos	10	12,99%	15	11,63%	17	15,04%	42	13,17%
41-45 anos	10	12,99%	17	13,18%	16	14,16%	43	13,48%
46-50 anos	6	7,79%	11	8,53%	13	11,50%	30	9,40%
51-55 anos	10	12,99%	10	7,75%	8	7,08%	28	8,78%
56-60 anos	4	5,19%	11	8,53%	9	7,96%	24	7,52%
TOTAL	77	100%	129	100,00%	113	100,00%	319	100,00%

Em relação ao tempo de adoecimento, a média do grupo com desfecho diagnóstico foi de 25,5 dias (mediana = 15), e do grupo sem desfecho diagnóstico foi de 20,6 dias (mediana = 14) (Figura 3). Entre os grupos com desfecho diagnóstico as médias de dias de adoecimento, calculadas sem os casos de infecção pelo HIV/AIDS, mononucleose, leishmaniose visceral e febre tifoide, foram, 5,5, 18,6 e 27,6 dias nas doenças virais, parasitárias e bacterianas, respectivamente (Figura 3). Houve diferença entre as médias (teste de Kruskal-Wallis = $p < 0,0001$) das doenças virais em relação às parasitárias e em relação às bacterianas pelo fato do tempo médio de adoecimento nas doenças virais ter sido bem inferior às demais.

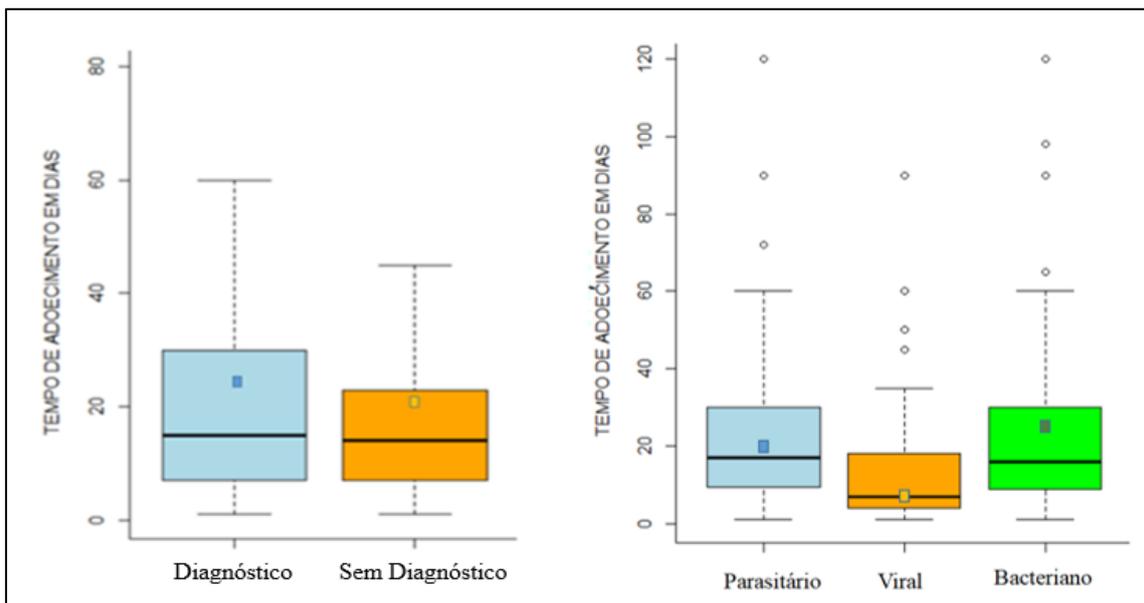


Figura 3. Comparação do tempo de adoecimento no grupo com desfecho diagnóstico (casos) e no grupo sem desfecho diagnóstico (a esquerda), e nos grupos bacteriano, viral e parasitário (a direita), SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

Ressalte-se que foram observados resultados fora do tempo médio de adoecimento em todos os grupos de doenças (bacterianos, virais e parasitárias), estando algumas dessas doenças (37 casos) muito acima das suas respectivas médias. No grupo das doenças bacterianas foram observados 10 casos, todos representados por tuberculose, sendo dois deles com 60 dias, cinco com 90 dias e três com 120 ou mais dias. No grupo das doenças virais registraram-se seis casos com 60 ou mais dias, sendo quatro deles constituído de infecção por HIV (dois com 60 dias e dois com mais de 150 dias), e dois outros causados pela mononucleose (ambos com mais de 90 dias). Quanto ao grupo das doenças parasitárias registraram-se cinco casos de toxoplasmose, todos com mais de 60 dias e 14 casos de calazar (todos com mais de 90 dias), sendo um deles com 360 dias, o de maior tempo de adoecimento registrado. A média do tempo de adoecimento deste grupo foi de 106,8 dias.

Os resultados também revelaram presença de casos muito acima da linha média de tempo de adoecimento entre os casos sem desfecho diagnóstico. Estes foram compostos de 31 casos, assim distribuídos: doze com 60 dias de duração, um com 72 dias, um com 82, dez com 90, três com 120, um com 150, um com 180, um com 240 e um com 270 dias. A média de dias de duração neste grupo foi de 95,9 dias.

O quadro 2 distribui todas as doenças diagnosticadas no estudo em três intervalos de tempos de adoecimento à abordagem clínica: (i) menor que sete dias, (ii)

entre oito e 60 dias, e (iii) acima de 60 dias de duração. Observou-se que o maior número de doenças está mais concentrado no segundo intervalo, e acentuadamente reduzido no terceiro, denotando-se que a maioria das doenças se comportou como febre prolongada, sendo a maioria caracterizada como febre prolongada de origem obscura (FPOO). As doenças de curso mais prolongado foram a infecção pelo HIV/AIDS, pelo Epstein-Barr vírus (EBV), pelo *Toxoplasma gondii*, pelo bacilo da tuberculose, e pela *Leishmania*. A tuberculose e a leishmaniose foram encontradas somente no segundo e no terceiro intervalos e foram as duas doenças que apresentaram o maior tempo de adoecimento à primeira abordagem do paciente.

Quadro 2. Doenças febris de causa infecciosa diagnosticadas no SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020 segundo tempo de adoecimento.

TEMPO DE ADOECIMENTO			
	< 7 dias	8 a 60 dias	> 60 dias
DOENÇA	Vírus Epstein-Barr	Vírus Epstein-Barr	Vírus Epstein-Barr
	Vírus HIV	Vírus HIV	Vírus HIV
	Toxoplasmose	Toxoplasmose	Toxoplasmose
	Faringite	Tuberculose	Tuberculose
	Parotidite	Infecção do trato urinário	Leishmaniose visceral
	Faringoamidalite	Leptospirose	
	Infecção do trato urinário	Colangite	
	Leptospirose	Endocardite	
	Pneumonia bacteriana	Pneumonia bacteriana	
	Febre tifoide	Febre tifoide	
	Pielonefrite	Tireoidite	
	Febre do chikungunya	Sífilis	
	Dengue	Pielonefrite	
	Oropouche	Febre do chikungunya	
	Sarampo	Dengue	
	Vírus HHV6/7	Sarampo	
	Malária	Hepatite C	
	Doença de Chagas aguda	Malária	
		Doença de Chagas aguda	
		Esquistossomose	
	Leishmaniose visceral		

A tabela 5 revela a distribuição percentual dos grupos de doenças (bacterianas, virais e parasitárias), mostrando que, pela ordem, as doenças parasitárias foram as mais frequentes registrando 129 (40,4%) ocorrências, seguidas das doenças virais com 113

(35,4%) e das doenças bacterianas com 77 casos (24,1%). Entre as doenças parasitárias, a doença de Chagas aguda (DCA), foi a mais frequente com 46 (35,6%) casos, entre as de causa viral, a febre do chikungunya, com 55 (48,6%) casos foi a mais incidente, e entre as doenças bacterianas, a febre tifoide foi a mais diagnosticada, com 19 (24,6%) ocorrências.

Tabela 5. Distribuição das síndromes febris de etiologia bacteriana, viral e parasitária e síndrome febril sem desfecho diagnóstico. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

	CAUSAS DE SÍNDROME FEBRIL	N= 319	%
BACTERIANA = 77	Febre tifoide	19	24,68%
	Tuberculose	14	18,18%
	Leptospirose	14	18,18%
	Infecção do trato urinário	7	9,09%
	Sífilis	7	9,09%
	Pielonefrite	4	5,19%
	Colangite	3	3,90%
	Faringoamidalite	2	2,60%
	Parotidite	2	2,60%
	Infecções em outros sítios	5	6,49%
VIRAL = 113	Febre do chikungunya	55	48,67%
	Infecção pelo vírus HIV	22	19,47%
	Mononucleose	24	21,24%
	Dengue	5	4,42%
	Sarampo	2	1,77%
	Oropouche	1	0,88%
	Enterovírus	1	0,88%
	Hepatite C	1	0,88%
	Infecções por outros vírus	2	1,77%
PARASITÁRIA = 129	Doença de Chagas aguda	46	35,66%
	Toxoplasmose	33	25,58%
	Malária	34	26,36%
	Leishmaniose visceral	14	10,85%
	Esquistossomose	2	1,55%

Quanto aos casos que ficaram sem desfecho diagnóstico, cabe mencionar que, por não termos qualquer domínio sobre seus destinos, não ficamos sabendo dos seus diagnósticos. Os pacientes seguiram suas investigações nas respectivas instituições congêneres de origem, para onde as encaminhamos de volta após esgotarmos nossa investigação. Muito provavelmente uma parte deles foi constituída de doença autoimune, outra de doença neoplásica, outra até mesmo de doença infecciosa, mas por interferência de fatores diversos (abordagem tardia, uso de medicamentos interferentes, etc.) a comprovação diagnóstica foi prejudicada. Outros, ainda, muito provavelmente constituíram aquela casuística de FPOO que ficam sem diagnóstico. Ressaltando que a média do tempo de adoecimento deste grupo ficou em torno de três semanas, e que outro grupo teve tempo de adoecimento muito acima da média dos demais, configurando casos que podem ter sido doença neoplásica ou autoimune.

6.2 GRUPO CONTROLE

Visando a viabilizar e a legitimar a comparação entre o grupo controle e os grupos representados por algumas doenças, que por apresentarem peculiaridades ao hemograma mereceram análises separadamente, como a malária, o calazar, a febre tifoide, a infecção pelo HIV e a infecção pelo vírus Epstein-Barr, eliminou-se, por sorteio, metade do grupo controle. Do sorteio, resultou um grupo constituído de 106 participantes, formado por todos os números pares. Para nos certificarmos de que a nova amostra (N = 106 – aqui denominada de grupo controle reduzido) era representativa de todo o seu grupo, comparou-se essa amostra com o grupo total dos controles (N = 213), incluindo ela; a amostra foi avaliada em relação ao valor dos leucócitos, da VHS e da PCR, cujos resultados estão representados na figura 4, revelando semelhança entre as amostras.

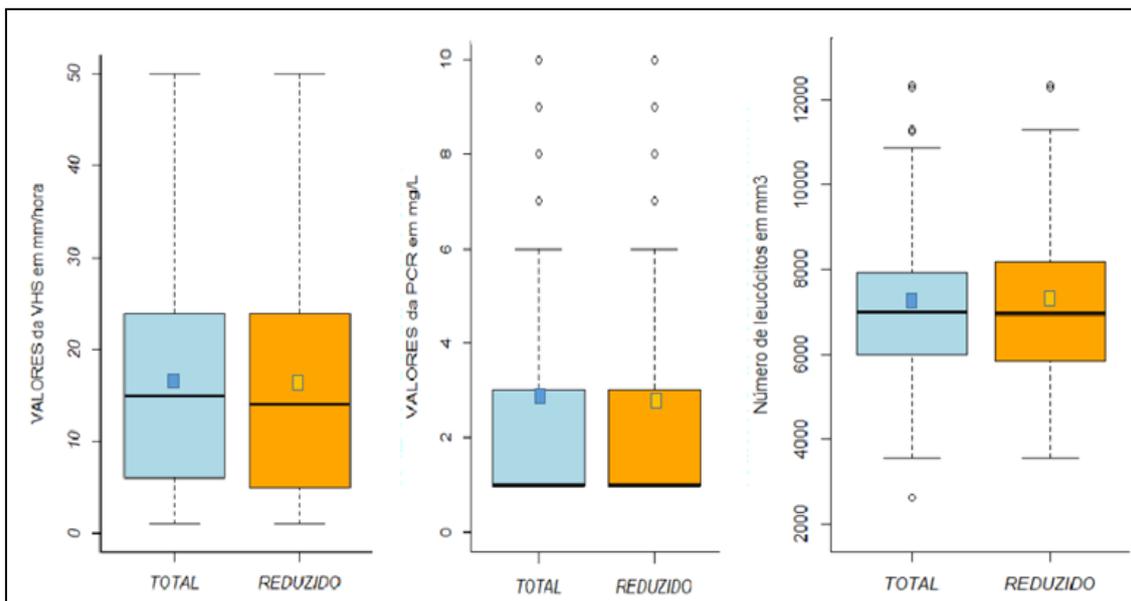


Figura 4. Comparação dos valores dos leucócitos, da VHS e da PCR entre o grupo controle e o grupo controle reduzido. SOAMUSEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

6.3 DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS DE DOENÇAS E SEUS ASPECTOS CLÍNICOS

Os casos com e sem desfecho diagnóstico, além da semelhança quanto ao tempo de adoecimento, constituindo-se ambos de febre prolongada, cuja média de tempo ficou em torno de quatro e de três semanas, respectivamente, apresentaram também muita semelhança clínica, conforme visto na figura 5, na qual se destaca a distribuição dos dez sinais/sintomas mais encontrados entre todos os pacientes. Em complemento a esta análise a tabela 6 mostra a distribuição absoluta e percentual dos principais sinais/sintomas encontrados entre os grupos de doenças (bacterianas, virais e parasitárias).

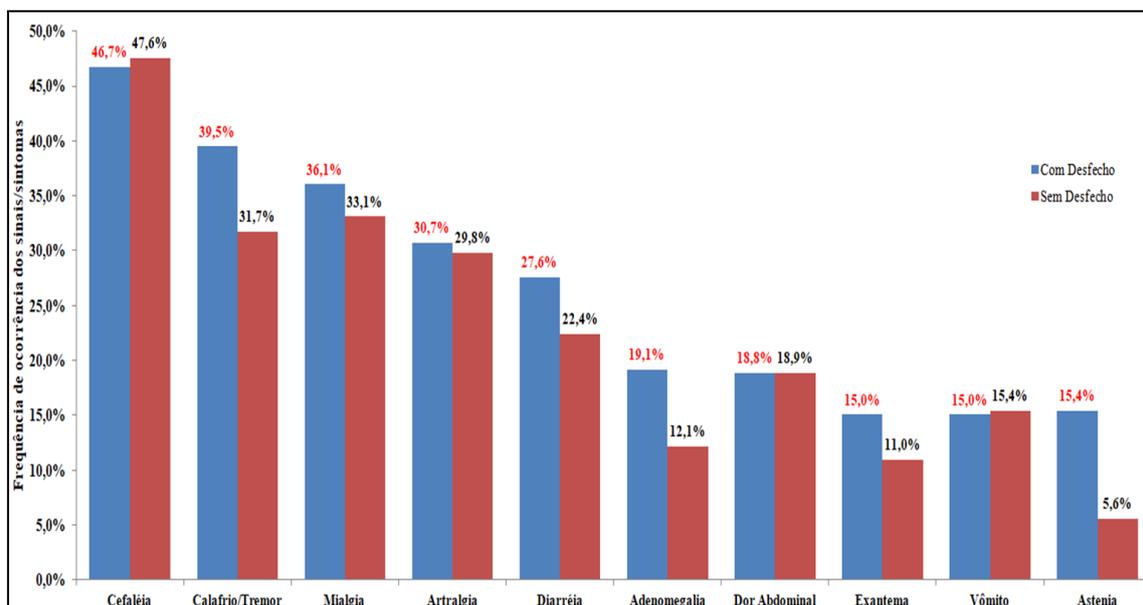


Figura 5. Comparação clínica entre os casos com e sem desfecho diagnóstico, com base nos 10 sinais/sintomas mais frequentes em ambos os grupos. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

Tabela 6. Distribuição em números absolutos e percentuais dos principais sinais/sintomas entre os grupos de doenças (bacterianas, parasitárias e virais) N = 319. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

Sinais/sintomas	Bacteriano		Parasitário		Viral	
	N	%	N	%	N	%
Febre	77	100	129	100	113	100
Diarréia	37	48,1	84	65,1	49	43,4
Cefaléia	31	40,3	37	28,7	28	24,8
Náuseas/vômitos	32	40,3	40	31	32	28,3
Mialgia	24	31,2	68	52,7	44	38,9
Dor abdominal	19	24,7	33	25,6	19	16,8
Artralgia	18	23,4	26	20,2	76	67,3
Adenomegalia	14	18,2	28	21,7	33	29,2
Colúria	11	14,3	3	2,3	2	1,8
Icterícia	8	10,4	5	3,9	2	1,8
Constipação	4	5,2	6	4,7	5	4,4

A figura 6 mostra a distribuição percentual das dez doenças mais diagnosticadas durante o estudo (da mais frequente para a menos frequente), sobressaindo-se a febre do chikungunya, a doença de Chagas aguda (DCA) e a febre tifoide como as de maior ocorrência dentro dos seus respectivos grupos.

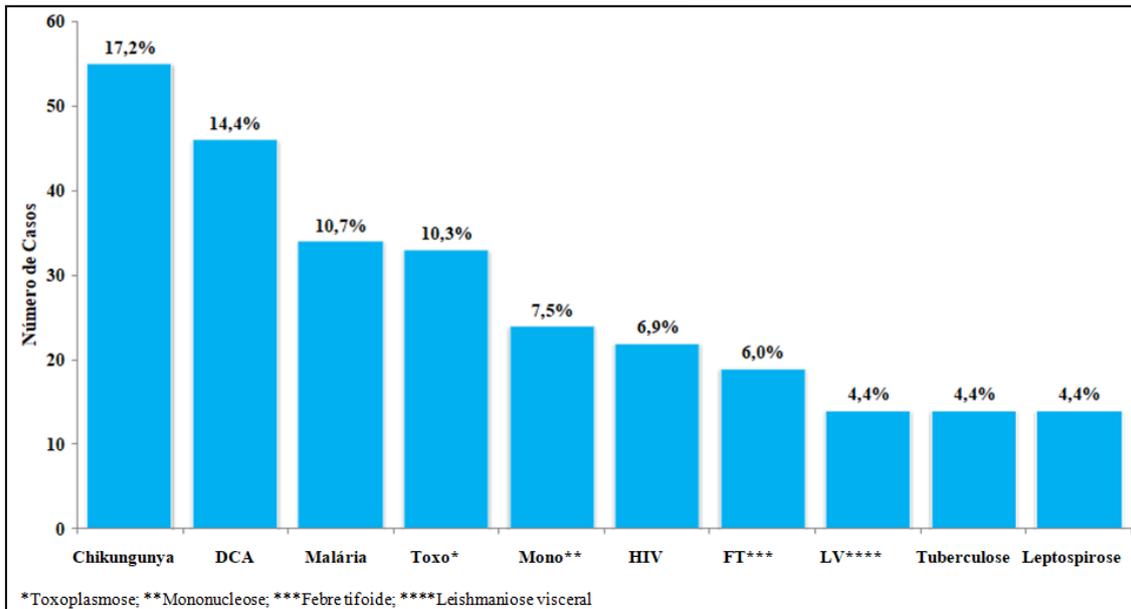


Figura 6. Distribuição percentual das 10 doenças mais frequentes. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

DCA - doença de Chagas aguda; HIV – Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana.

Dos 77 casos de doenças bacterianas, 19 (24,7%) foram constituídos de febre tifoide, 14 (18,2%) de tuberculose e igualmente de leptospirose; 07 (9,1%) de sífilis e igualmente de infecção do trato urinário (ITU), enquanto que outras infecções localizadas em outros sítios como coração (endocardite), rim (pielonefrite), sistema canalicular hepático (colangite), faringe e amídalas (faringoamidalite), glândulas parótidas (parotidite), estiveram presentes em 16 (20,7%) casos (Figura 7).

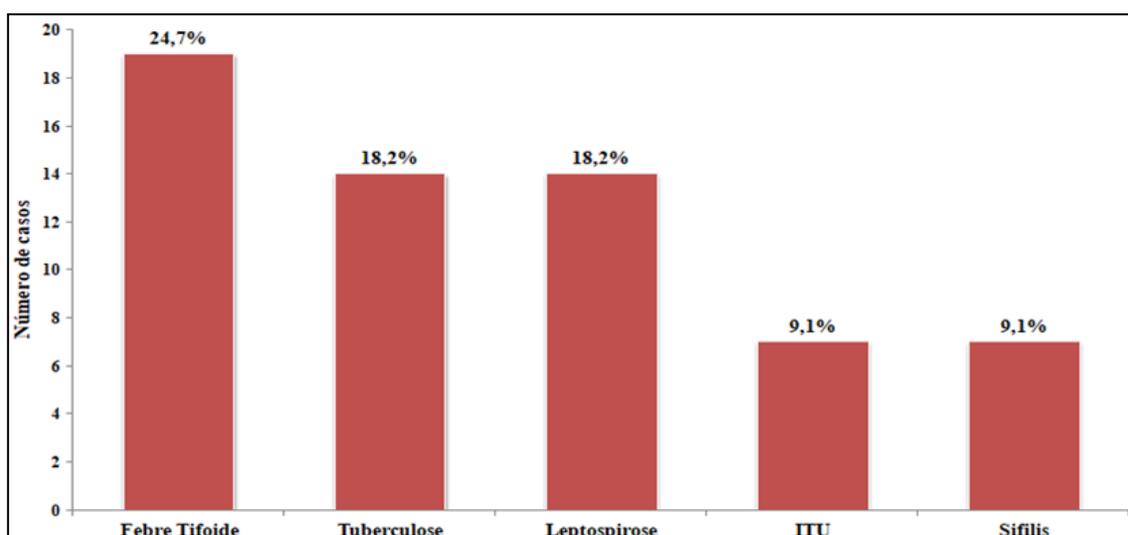


Figura 7. Distribuição percentual das cinco principais doenças bacterianas diagnosticada, SOAMU/SEVEPIEC, fev/2018 a jan/2020.

* ITU - Infecção do trato urinário

Entre os 113 casos de doenças de etiologia viral, 55 (48,6%) foram causados pelo vírus chikungunya, seguidos de 23 (21,2%) pelo vírus Epstein-Barr, e de 22 (19,5%) pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). As infecções causadas pelo vírus dengue e pelo vírus do sarampo foram as menos frequentes (Figura 8).

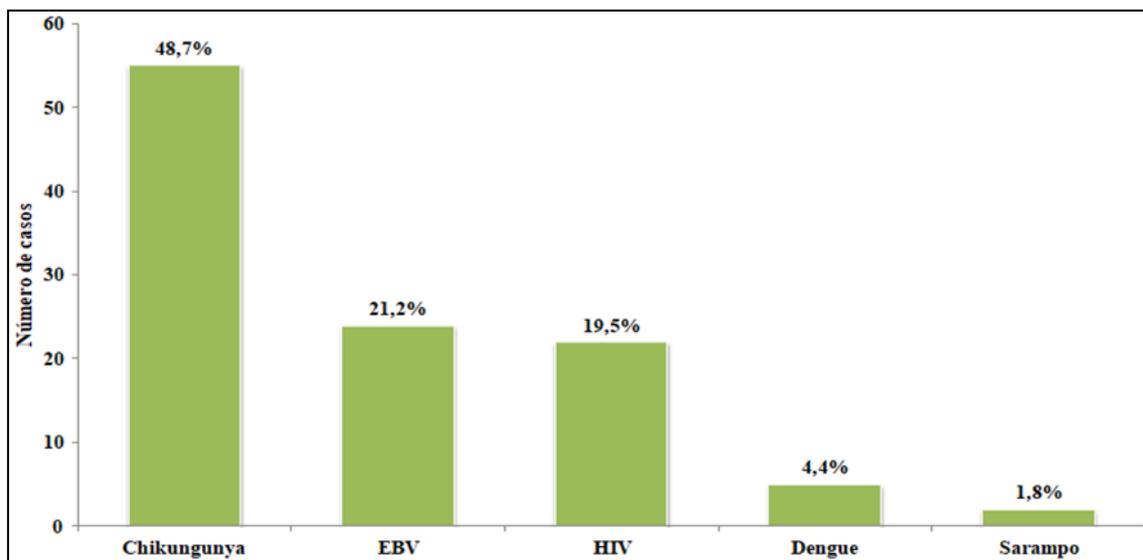


Figura 8. Distribuição percentual das cinco principais doenças virais diagnosticadas, SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

*EBV – infecção pelo vírus Epstein-Barr; HIV – Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana.

Entre as doenças parasitárias, foram registrados 46 (35,6%) casos de doença de Chagas aguda (DCA), sendo a mais frequente, enquanto que a malária, a toxoplasmose e a leishmaniose visceral constituíram 34 (26,4%), 33 (25,6%) e 14 (10,9%), respectivamente, e 02 (1,6%) casos de esquistossomose mansônica, que foi a menos frequente (Figura 9). Cabe mencionar que ocorreram coinfeções em quatro ocasiões, sendo duas envolvendo toxoplasmose e doença de chagas aguda, duas envolvendo malária e toxoplasmose e uma que relacionou malária, toxoplasmose e doença de chagas aguda.

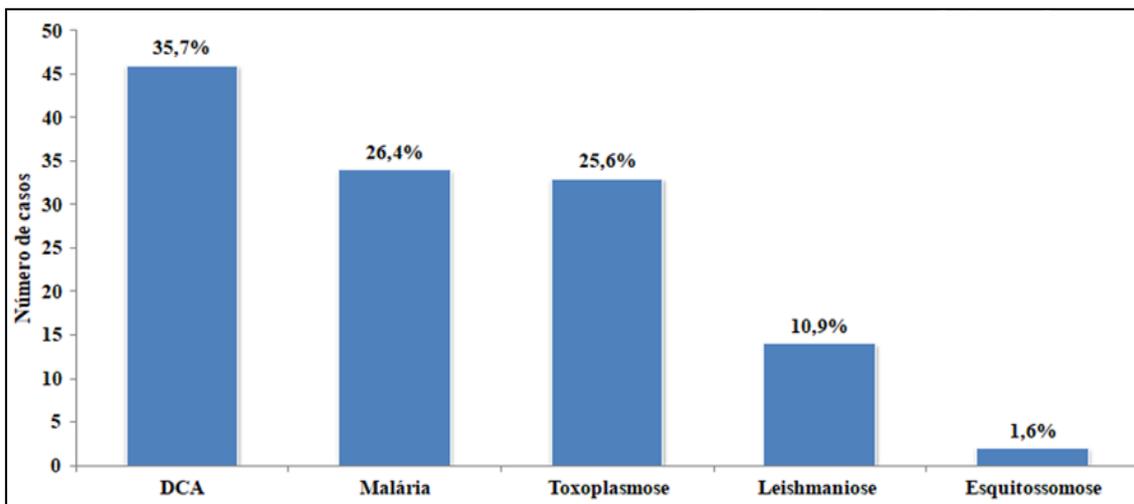


Figura 9. Distribuição percentual das cinco principais doenças parasitárias diagnosticadas, SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

DCA - doença de Chagas aguda

6.4 DISTRIBUIÇÃO SAZONAL DAS DOENÇAS FEBRIS DE ORIGEM INFECCIOSA

A figura 10 mostra como as doenças bacterianas se distribuíram ao longo do ano. A leptospirose teve maior incidência no primeiro semestre, registrando um pico maior no mês de fevereiro e caindo substancialmente na segunda metade do ano. A febre tifoide apresentou um pico no mês de fevereiro, mas sua incidência maior foi no segundo semestre com um segundo pico registrado no mês de setembro. A tuberculose, por sua vez, apesar de apresentar um pico em agosto, teve uma distribuição com pouca variação ao longo do ano. A sífilis também esteve presente ao longo de todo o ano, com picos recorrentes nos meses de fevereiro, junho, setembro e novembro.

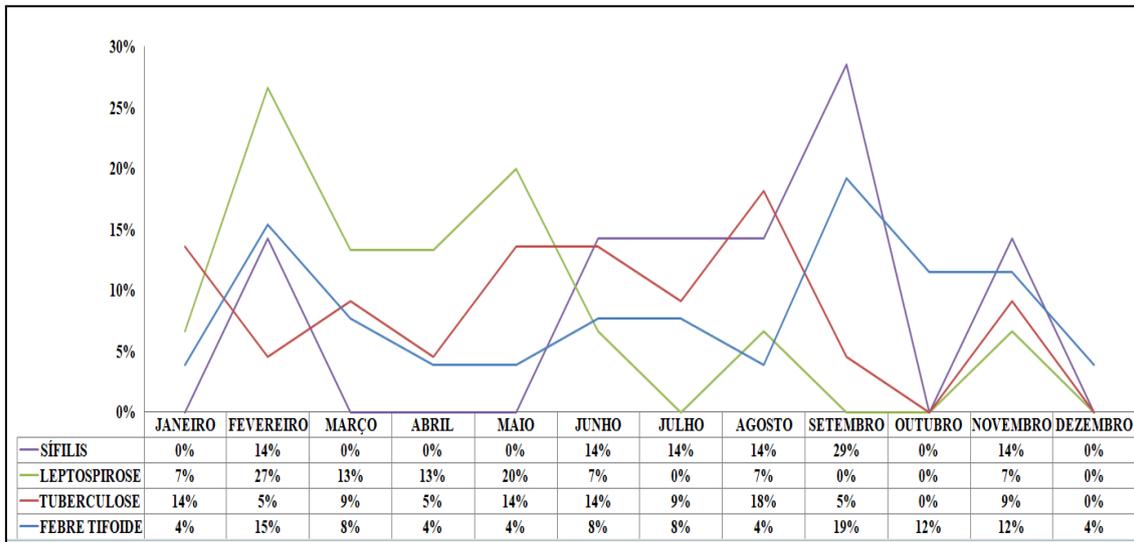


Figura 10. Distribuição sazonal das quatro doenças bacterianas mais frequentes, SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

Na figura 11 é apresentado o comportamento sazonal das quatro principais doenças parasitárias detectadas no estudo. Observa-se que a doença de Chagas aguda (DCA) tem maior ocorrência no segundo semestre, desenhando um pico no mês de outubro; a malária apresentou maior ocorrência nos meses de março e agosto; a toxoplasmose mostrou sazonalidade semelhante à da malária, e a leishmaniose visceral apresentou maior registro nos meses de fevereiro (quando houve o maior pico), de agosto e de setembro.

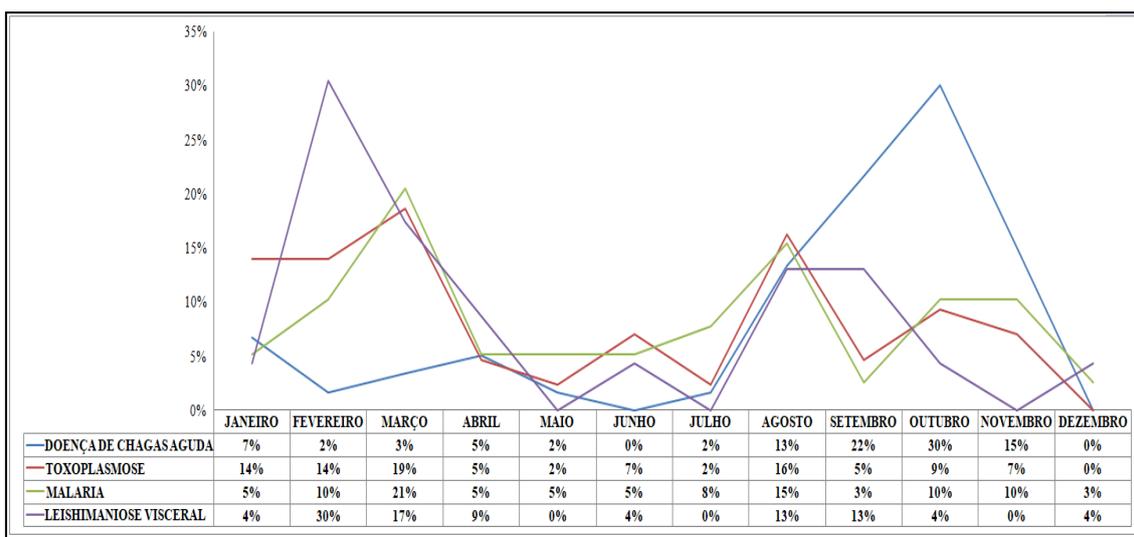


Figura 11. Distribuição sazonal das quatro doenças parasitárias mais frequentes, SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

Na figura 12 registraram-se a sazonalidade das doenças virais, nas quais se observa que a mononucleose infecciosa e a dengue apresentaram picos nos meses de março e abril, respectivamente, enquanto que a febre do chikungunya teve seu maior registro no mês de fevereiro, e a infecção pelo HIV foi mais incidente nos meses de agosto e setembro.

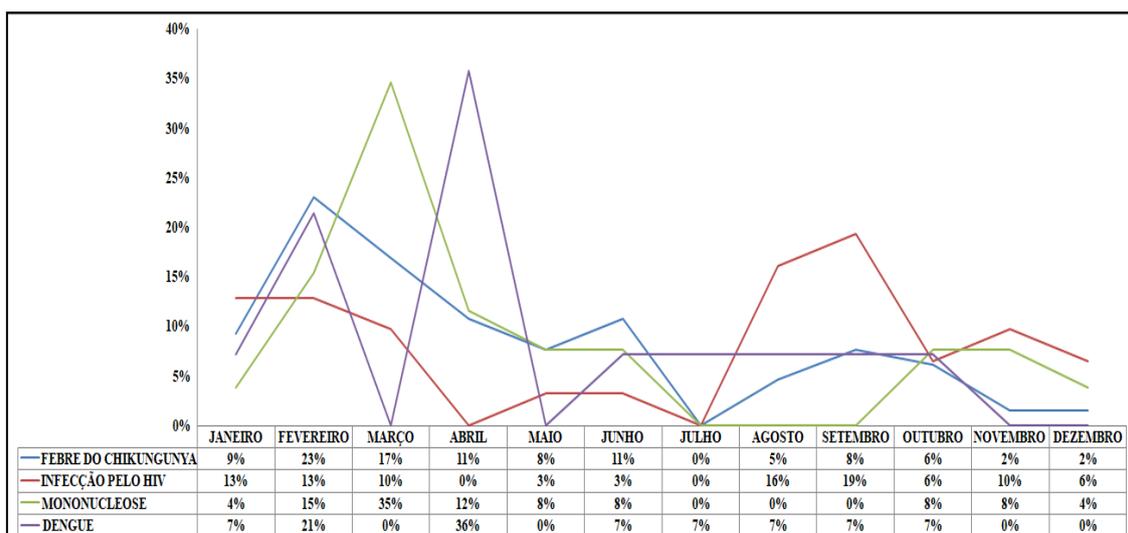


Figura 12. Distribuição sazonal das quatro doenças virais mais frequentes, SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

6.5 ANÁLISE DO HEMOGRAMA

Para efetuar as análises dos hemogramas entre os grupos de doenças (bacterianas, parasitárias e virais), algumas doenças foram excluídas dos seus respectivos grupos em face dos seus mecanismos fisiopatogênicos influenciarem diretamente a contagem da fórmula leucocitária, cada um de maneira peculiar.

No grupo das doenças bacterianas foram excluídos os casos de febre tifoide (n=19), pois a *Salmonella Typhi* tem tropismo pelos órgãos hematopoiéticos, inclusive a medula óssea, interferindo diretamente sobre a proliferação celular sanguínea o que explica o fato de, na febre tifoide, o hemograma não apresentar o mesmo padrão que é naturalmente visto nas demais doenças bacterianas e, obviamente, esse fato enviesaria as análises.

No grupo das doenças virais foram excluídos os casos de infecção pelo HIV (n = 22) e pelo EBV (n = 24), sendo o primeiro por infectar os linfócitos TCD4, e o segundo por causar proliferação de linfócitos a partir dos linfonodos infectados.

No grupo de doenças parasitárias, excluíram-se os casos de calazar (n =14), pois a *Leishmania* tem tropismo pela medula óssea, interferindo na produção global de células tal como ocorre na infecção pela *Salmonella* Typhi.

Ressalte-se que na análise dos marcadores inflamatórios (VHS e PCR) essas doenças foram reintegradas aos seus respectivos grupos. Neste caso em particular, procedeu-se a exclusão apenas dos casos de febre do chikungunya do grupo das doenças virais pelo fato dessa infecção ser acompanhada de intensa atividade inflamatória.

A tabela 7 revela a distribuição e a comparação dos números de neutrófilos, de linfócitos e de plaquetas nas doenças bacterianas, nas parasitárias, nas virais e no grupo controle.

Tabela 7. Distribuição das médias e dos desvios padrões dos leucócitos, neutrófilos e linfócitos nas doenças bacterianas, parasitárias, virais e no grupo controle. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

Parâmetros	Bacteriana (n= 58)	Parasitária (n= 115)	Viral (n= 67)	Controle (N= 213)	Valor de Referência
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	
Nº Leucócitos	12.176 ± 7.995	7.938 ± 3.333	5.607 ± 2.022	7.042 ± 1.575	5.000-10.000/mm ³
Nº Neutrófilos	9.056 ± 7.034	4.487 ± 2.968	3.418 ± 1.768	3.889 ± 1.224	2.700-6.200/mm ³
Nº Linfócitos	1.974 ± 1.015	2.610 ± 1.361	1.536 ± 741	2.253 ± 578	1.000-3.500/mm ³

Na tabela 8, abaixo, analisaram-se as variáveis número de neutrófilos, de linfócitos e de plaquetas, verificando-se diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) no número de neutrófilos entre doença bacteriana e parasitária assim como entre doença bacteriana e viral, constatando-se valores mais elevados nos casos de doenças bacterianas; os linfócitos diferiram ($p < 0,0001$) entre doença parasitária e viral, tendo valores inferiores nas doenças virais, e entre doença parasitária e bacteriana, apresentando valores inferiores nas doenças bacterianas; o número de plaquetas esteve menor nas doenças parasitárias quando comparadas às doenças bacterianas ($p = 0,0251$). Diferentemente da tabela 7, que apresentou análise somente das células da linhagem branca, a tabela 8 foi construída adicionando as plaquetas, e, além disso, omitiu-se nela a variável leucócitos totais, por apresentar relação linear muito próxima dos neutrófilos, num fenômeno denominado multicolinearidade; nestas condições, uma das variáveis

deve ser dispensada da análise pois esta proximidade as fazem convergir a mesma medida. Esta situação foi considerada também devido à possibilidade desse fenômeno vir a interferir nas análises de regressão logística multinomial, que doravante serão apresentadas. Ainda para atender aos pressupostos do modelo de regressão, foi excluído um paciente que apresentava número de plaquetas superior a 1.600.000, portanto, considerado um *outlier*, no grupo de infecção viral.

Tabela 8. Distribuição das médias e dos desvios padrão dos neutrófilos, linfócitos e plaquetas nas doenças bacterianas, parasitárias e virais. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

Marcador	Doença Parasitária	Doença Viral	Doença Bacteriana	p-valor*
	n= 115	n= 66	n= 58	
Neutrófilos				
Mediana	3574,0	3131,0	7548,0	<0,0001 †
(P25; P75)	(2790,0; 5094,0) ^a	(2297,0; 4267,0) ^b	(5478,0; 10721,0) ^{a,b}	
Média ± dp	4487,0 ± 2968,0	3449,0 ± 1763,0	9056,0 ± 7034,0	
Linfócitos				
Mediana	2355,0	1553,0	1756,0	<0,0001 †
(P25; P75)	(1713,0; 3314,0) ^{a,b}	(987,5; 1890,0) ^a	(1235,0; 2399,0) ^b	
Média ± dp	2610,0 ± 1361,0	1544,0 ± 743,9	1974,0 ± 1015,0	
Plaquetas				
Mediana	254.000	264.000	299.000	0,0251 [†]
(P25; P75)	(151.000; 365.000) ^a	(233.000; 327.500)	(225.750; 442.250) ^a	
Média ± dp	271.049 ± 140.215	280.727 ± 81.096	332.914 ± 153.901	

P25= 1º quartil; P75= 2º quartil; dp= desvio padrão; *teste de Kruskal-Wallis; letras sobrescritas (a, b) identificam os grupos que apresentaram diferença entre si; † célula com significância estatística.

6.5.1 Hemograma nas doenças bacterianas

Para a análise dos hemogramas dos casos de etiologia bacteriana, conforme justificativa acima, foram excluídos os 19 casos de febre tifoide. Portanto, consideramos para esta análise os 58 casos restantes. Observou-se claramente um predomínio das elevações numéricas neutrofílicas em relação às reduções. O conjunto representado pelo número de neutrófilos, de linfócitos e dos leucócitos totais esteve normal em 16 (27,5%); a leucocitose esteve presente em 34 (58,6%) casos; a neutrofilia, em 40 (69,0%), e em 47 (81,7%) os linfócitos estiveram normais. Além dos linfócitos, registrou-se 21 (36,2%) casos de leucócitos normais e 16 (27,6%) de neutrófilos que

também estiveram normais. A leucopenia, a neutropenia, a linfopenia e a linfocitose representaram, respectivamente 03 (5,2%), 02 (3,4%), 07 (12,1%) e 04 (6,9%) dos casos (Figura 13).

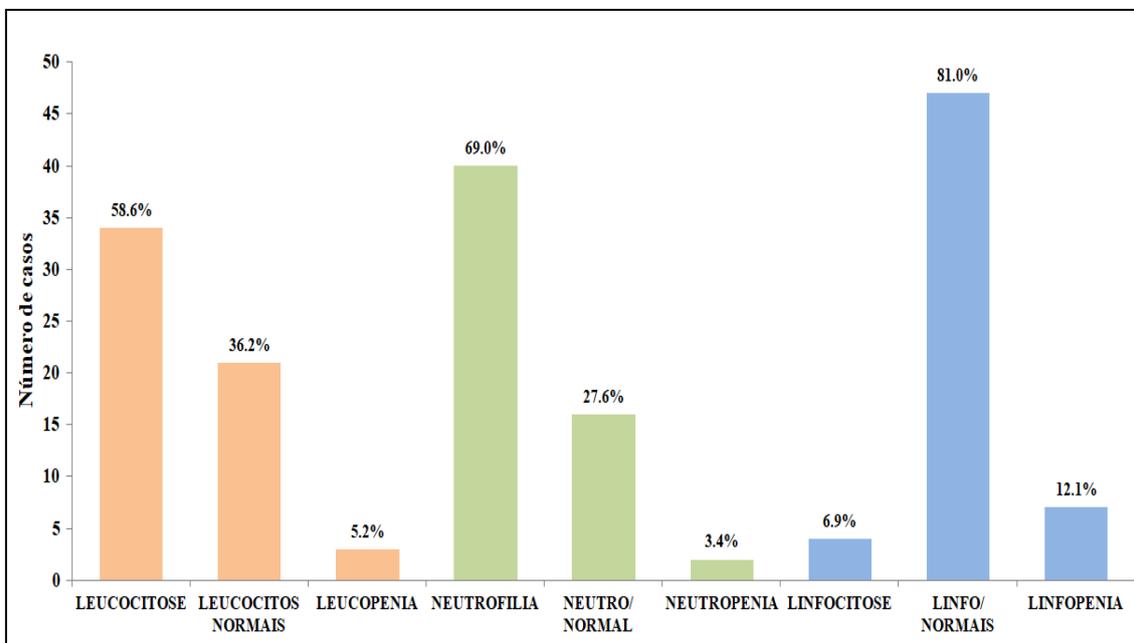


Figura 13. Distribuição do número de leucócitos, neutrófilos e linfócitos nas doenças bacterianas. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

Fez-se a comparação entre as leucocitoses registradas nas doenças bacterianas (34) com as leucocitoses ocorridas nos demais grupos de doenças (parasitárias e virais), que, juntas, registraram 22 casos, verificando-se que houve diferença estatisticamente significativa entre eles ($X^2_{(y)} = 50,7$; GL= 1, $p = <0,0001$).

Compararam-se os valores absolutos de neutrófilos nas situações de neutrofilias registradas nas doenças bacterianas (40) com os valores obtidos nas doenças parasitárias e virais, que somaram 26 ocorrências em 182 casos desses dois grupos de doenças, excluídas as infecções pelo HIV, pelo Epstein-Barr e pela leishmania, ou seja, as doenças parasitárias e virais, juntas, apresentaram 14,3% de neutrofilias. O resultado obtido nesta análise demonstrou diferença estatística ($X^2_{(y)} = 63,24$; GL= 1, $p = <0,0001$).

Com relação à cinética dos linfócitos nas doenças bacterianas, cabe mencionar que se observaram sete casos (12,1%) que apresentaram linfopenia, sendo que destes, dois foram por tuberculose e um por sífilis. Um destes casos de tuberculose cursou simultaneamente com neutrofilia. A linfocitose também foi vista nas doenças

bacterianas, mas em apenas 4 (6,8%) do total; mesmo assim 3 deles foram acompanhados também de neutrofilia.

Observou-se que em 41 (70,7%) casos a relação neutrófilos/linfócitos, que nos hemogramas normais é de 2:1 (dois para um) foi alargada assumindo uma razão que variou de 3:1 (três para um) até 22 vezes o valor normal dessa relação, com aumento mediano de 6:1 (seis para um) vezes.

6.5.2 Hemograma nas doenças virais

Do total de doenças virais (113), foram excluídos os 22 casos de infecção pelo HIV, que foi responsável por 19,5% e os 24 pelo EBV, responsável por 21,2% do total. Assim, dos 113 casos foram excluídos 46, restando 67.

Do total de casos, 26 (38,8%) tiveram o número de neutrófilos, de linfócitos e de leucócitos totais dentro dos limites da normalidade. Separadamente, esses elementos representaram, respectivamente, 39 (58,2%), 47 (70,1 %) e 41 (61,2%). As elevações no número de células representadas pela neutrofilia, linfocitose e leucocitose, registraram valores baixos, respectivamente, os seguintes valores: 06 (9,0%), 03 (4,5%) e 0 (0,0%) (Figura 14) confirmando que, no hemograma, as elevações numéricas das células brancas não são afeitas à resposta aos vírus.

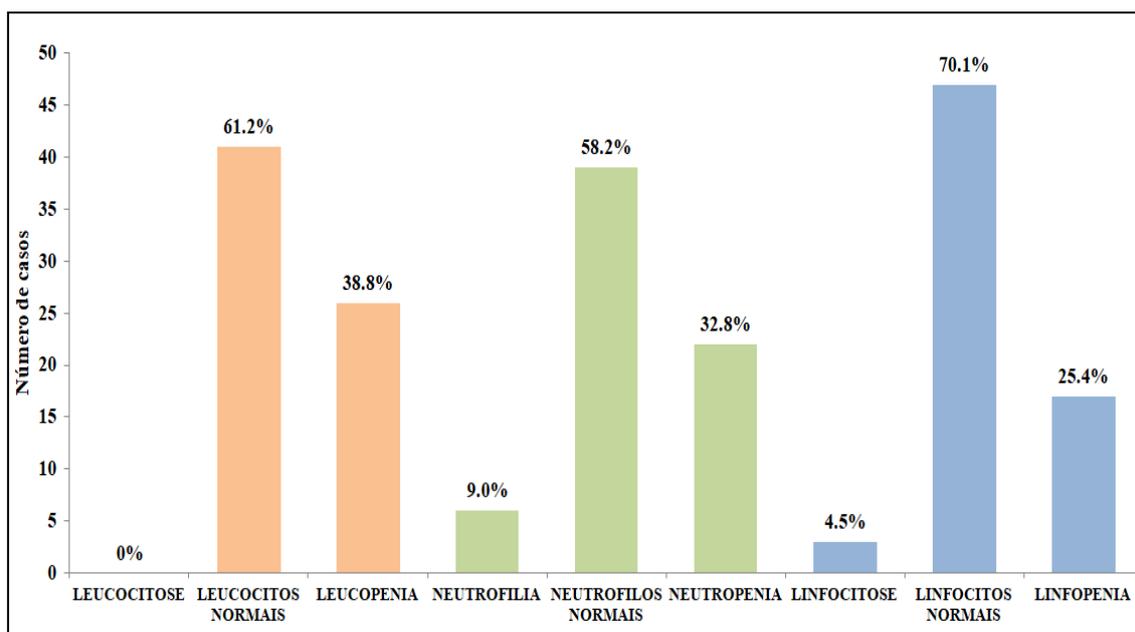


Figura 14. Distribuição do número de leucócitos, neutrófilos e linfócitos nas doenças virais. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

Entre os pacientes com doença viral, 22 (32,8%) cursaram com neutropenia e 26 (38,8%) tiveram leucopenia. A linfopenia foi observada em 17 casos (25,4%), sendo 16 (94,1%) ocasionadas por arboviroses assim distribuídas: 11 casos de infecção pelo chikungunya, 02 pelo vírus dengue e 03 por coinfeção entre chikungunya e dengue. O outro caso de linfopenia foi causado pelo sarampo. Apenas seis (9,0%) casos cursaram com neutrofilia. Destes, 05 (83,3%) constituíram-se de arboviroses assim distribuídos: 02 infecções pelo chikungunya, 01 pelo vírus dengue e 02 coinfeções envolvendo os vírus dengue e chikungunya. Adicionalmente, três pacientes registraram linfocitose, sendo um acometido pelo vírus dengue e dois pelo chikungunya.

A comparação da leucopenia das doenças virais com os demais grupos de doenças (bacterianas e parasitárias) revelou diferença estatística significativa ($X^2_{(y)}= 23,4$; GL= 1, $p = <0,0001$), assim como a comparação da neutropenia das doenças virais com as demais doenças ($X^2_{(y)}= 3,93$; GL= 1, $p = 0,047$), e a comparação da linfopenia das doenças virais com as demais doenças ($X^2_{(y)}= 9,27$; GL= 1, $p = 0,0023$).

6.5.3 Hemograma nas doenças parasitárias

Para a análise das doenças parasitárias foram excluídos os 14 casos de leishmaniose visceral. Assim, dos 129 casos apenas 115 foram analisados. Neste grupo de doenças houve predomínio da normalidade numérica das células brancas. O conjunto representado pelo número de neutrófilos, de linfócitos e dos leucócitos totais esteve normal em 55 (47,8%) dos 115 casos. Separadamente, 80 (69,6%) mostraram o número de leucócitos normais; os neutrófilos e os linfócitos estiveram normais em 69 (60,0%) e em 84 (73,0%), respectivamente. A leucocitose foi registrada em 22 (19,1 %) e a leucopenia em 13 (11,3%) dos casos. A neutrofilia esteve presente em 20 (17,4%) dos pacientes e a neutropenia, em 26 (23,0%). A linfocitose foi vista em 22 (19,1%) e a linfopenia em 09 (7,8 %). Vide figura 15.

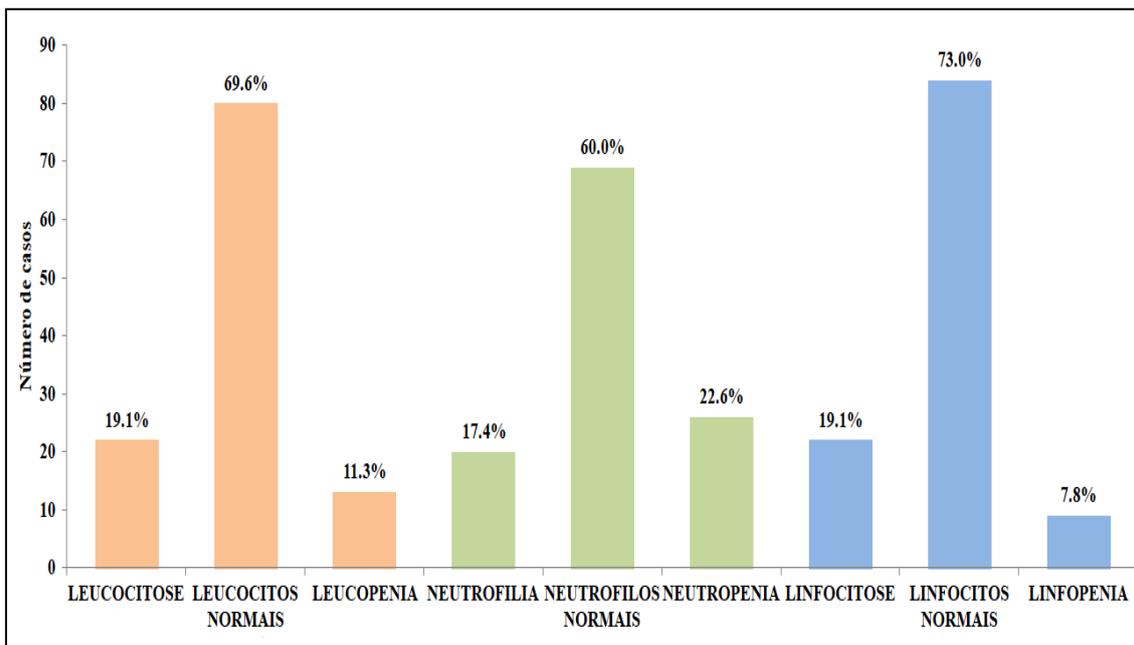


Figura 15. Distribuição percentual do número de leucócitos, neutrófilos e linfócitos nas doenças parasitárias. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

Das 22 leucocitoses, 07 (31,8%) foram à custa de linfocitose, sendo 03 associados com neutrofilia, e em um caso, a leucocitose ocorreu devido ao aumento do número de eosinófilos. As linfocitoses ocorreram ou por doença de Chagas aguda (DCA) ou por toxoplasmose; as neutrofilias distribuíram-se da seguinte maneira: 04 casos de DCA, sendo um deles em associação com linfocitose, 03 casos de toxoplasmose, 06 por malária e um pela coinfeção malária, DCA e toxoplasmose. A figura 16 revela a comparação da relação da linfocitose obtida na DCA e na toxoplasmose com as doenças de etiologia viral e bacteriana (exceto infecção pelo HIV e febre tifoide).

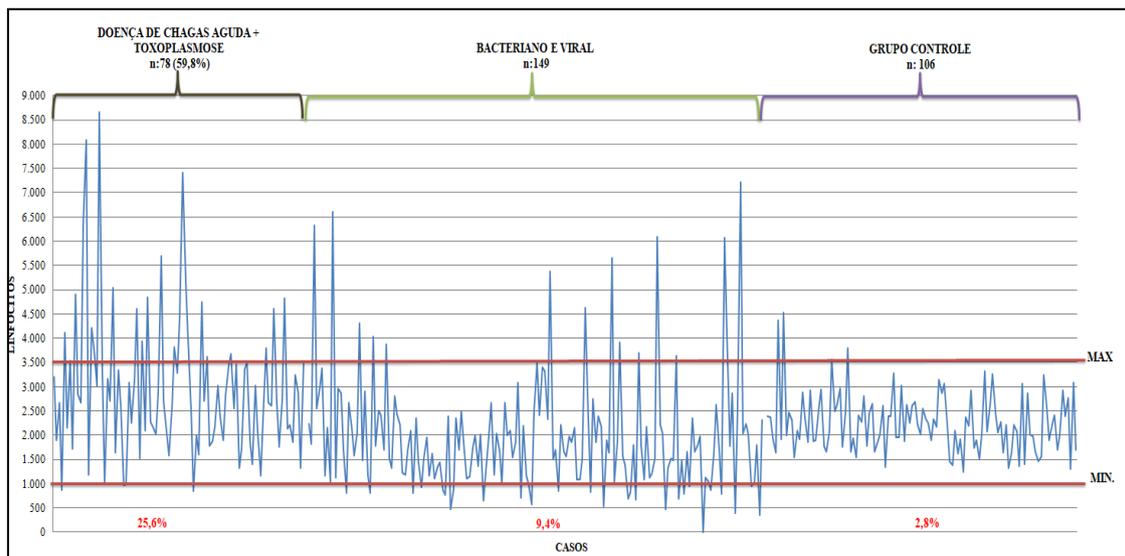


Figura 16. Comparação do número de linfócitos entre casos de doença de Chagas aguda e toxoplasmose versus grupo controle e doenças bacterianas e virais. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

Com relação à linfocitose, 20 (20/22; 90,9%) foram ou toxoplasmose ou doença de Chagas aguda (DCA) e 02 foram por malária (2/22; 9,09%); e em relação à neutrofilia 07 foram por DCA, estando dois deles também com linfocitose, 07 por malária e 01 pela coinfeção entre DCA e toxoplasmose. A leucopenia esteve presente em 13 casos (11,3%).

Comparou-se a linfocitose nas doenças parasitárias com os outros grupos de doenças (virais e bacterianos) observando-se que a diferença entre elas foi estatisticamente significativa ($X^2_{(y)}= 9,09$; GL= 1, $p = 0,0026$). Comparou-se também os valores absolutos de linfócitos (linfocitoses) obtidos na DCA e na toxoplasmose com o grupo controle que, semelhantemente à análise entre doenças parasitárias e outros grupos de doenças, mostrou diferença estatisticamente significativa entre eles ($X^2_{(y)}= 10,043$; GL= 1, $p = 0,0015$).

6.6. PARTICULARIDADES DO HEMOGRAMA EM RELAÇÃO A DOENÇAS INFECCIOSAS ESPECÍFICAS

Doenças como malária, febre tifoide, mononucleose infecciosa, leishmaniose visceral e síndrome retroviral aguda/síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), apresentaram peculiaridades ao hemograma que são reflexos da maneira de seus

respectivos agentes etiológicos atuarem no organismo hospedeiro. Doravante foram tratadas cada uma dessas doenças e suas particularidades. O anexo F apresenta uma estatística descritiva das variáveis do hemograma e dos valores da PCR e da VHS nas referidas infecções.

6.6.1 A relação entre malária e plaquetopenia

Na tabela 9 estão distribuídos os 31 casos de malária (foram excluídos 03 casos de coinfeção) em comparação aos pacientes que tinham outras infecções de etiologia parasitária (exceto um caso de coinfeção esquistossomose + HIV), e se avaliou procedência, faixa etária, gênero, tempo de evolução da febre e adoecimento no 1º ou no 2º semestre do ano; número de plaquetas, de leucócitos, de linfócitos e de neutrófilos; valores da VHS e da PCR.

Verificou-se que procedência da zona rural aumenta a chance de malária em relação a outras doenças parasitárias em 42 vezes; que o tempo de evolução da febre de até 7 dias aumenta em 15 vezes a chance de malária em relação a outra doença parasitária; que número de plaquetas inferior ou igual a 150.000 aumenta também em 15 vezes a chance de malária em relação a outras doenças parasitárias e constatou-se ainda que os valores da PCR estando normais reduzem a chance de malária em relação a outras doenças parasitárias, ou seja, na malária se tem aumento dos níveis séricos da PCR.

Foi realizada análise de regressão logística múltipla ($X^2= 53,75$; $p < 0,0001$) das variáveis com $p \leq 0,20$, considerando-se como variável dependente (Y) a malária (sucesso = positivo) e as variáveis independentes: nº de plaquetas, nº de neutrófilos, nº de linfócitos e PCR. Constatou-se que indivíduos com nº de plaquetas inferior a 150.000 tiveram cerca de 39,7 vezes ($p < 0,0001$; IC = 7,38 a 213,4) mais chances de serem positivos para malária do que os que tem nº de plaquetas normais, e que os indivíduos que apresentam nº de neutrófilos acima de 6.200 tem menores chances (OR= 0,08; $p= 0,04$, IC = 0,01 a 0,90) de serem positivos para malária do que os que apresentam nº de neutrófilos normais ou abaixo do valor normal.

Tabela 9. Distribuição da prevalência de infecção por malária e por outras doenças parasitárias de acordo com variáveis clínica e epidemiológicas, marcadores do hemograma e valores de VHS e PCR.

VARIÁVEL	Malária n= 31	Outras doenças parasitárias n= 94	OR	p (valor)	IC
Procedência					
Rural	30†	38	44.2	0.0003	5.78; 338.7
Urbana	1	56†		1	
Faixa etária					
≤ 40 anos	16	60	0.60	0.32	0.27; 1.37
> 40 anos	15	34		1	
Gênero					
Masculino	17	58	0.75	0.64	0.33; 1.71
Feminino	14	36		1	
Tempo de doença					
≤ 7 dias	17†	7	15.1	<0.0001	5.30; 42.94
> 7 dias	14	87†		1	
Adoecimento					
No 1º semestre	16	41	1.39	0.57	0.61; 3.11
No 2º semestre	15	53		1	
Nº Plaquetas					
≤150.000	23†	12	15.09	<0.0001	5.5; 41.6
150.000 - 400.000	8	63†		1	
>400.000	0	19		-	
Nº de Leucócitos					
≤ 5.000	5	19	0.62	0.54	0.22; 1.77
5.000 -10.000	19	61	0.53	0.54	0.14; 2.0
>10.000	7	14		1	
Nº de Neutrófilos					
≤ 2.700	7	27	0.36	0.18	0.1; 1.22
2.700 - 6.200	16	56	0.39	0.14	0.13; 1.14
> 6.200	8	11		1	
Nº de Linfócitos					
≤ 1.000	6	8	7.5	0.05	1.24; 45.3
1.000 - 3.500	23	66	3.48	0.16	0.75; 16.1
>3.500	2	20		1	
VHS					
≤40 mm/h	9	36	0.66	0.47	0.27; 1.59
>40 mm/h	22	58		1	
PCR					
≤20 mg/dl	1	44†	0.04	<0.0001	0.005; 0.29
>20 mg/dl	30†	50		1	

†Célula com significância estatística (análise de resíduos).

Nos casos de malária, os valores médios obtidos para os leucócitos, neutrófilos e linfócitos foram $7.617/\text{mm}^3$, $5.103/\text{mm}^3$ e $1.762/\text{mm}^3$, respectivamente. A VHS apresentou valor médio de 63 mm/h e a PCR de 104 mg/dl. A média do número de plaquetas foi $124.374/\text{mm}^3$. Dos 34 casos detectados no estudo, 23 (68,0%) apresentaram plaquetopenia. Na figura 17, observa-se, intervalarmente, os valores absolutos e percentuais das plaquetas obtidas nos pacientes com malária.

Destaca-se, ainda, que 32 casos de malária foram causados pelo *Plasmodium vivax*, um caso pelo *Plasmodium falciparum* e em um caso, ambos os agentes estiveram presentes simultaneamente, constituindo a malária mista.

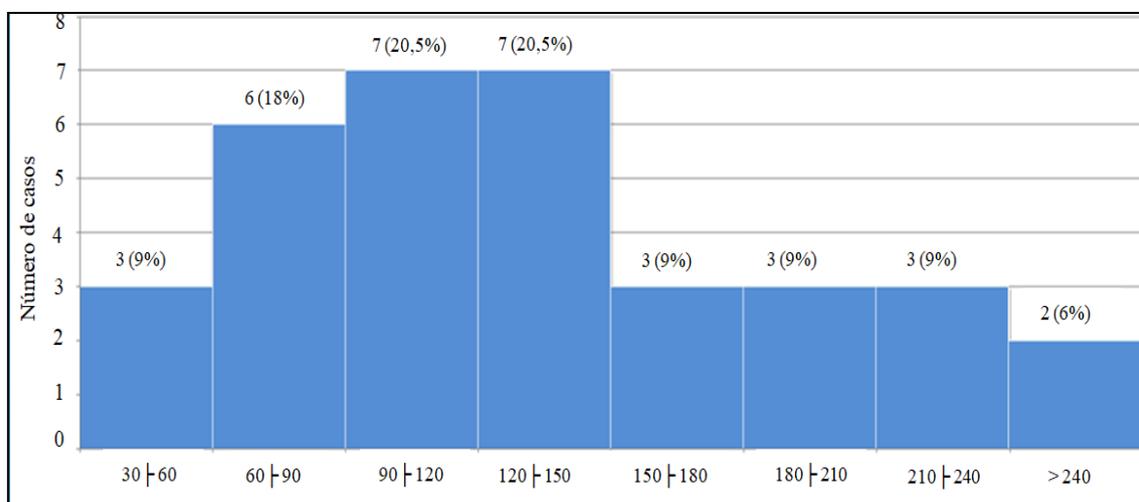


Figura 17. Distribuição dos números absolutos e percentuais de plaquetas nos casos de malária. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

Na figura 18, distribuíram-se as plaquetas em três grupos: (i) Pacientes com malária; (ii) Pacientes com outras infecções parasitárias; e (iii) Grupo controle. Comparou-se a plaquetopenia na malária com outras infecções parasitárias ($X^2_{(y)}= 34,68$; GL= 1, $p = <0,0001$) e com o grupo controle ($X^2_{(y)}= 71,47$; GL= 1, $p = <0,0001$), cujos resultados obtidos mostraram haver diferenças estatísticas entre os grupos analisados.

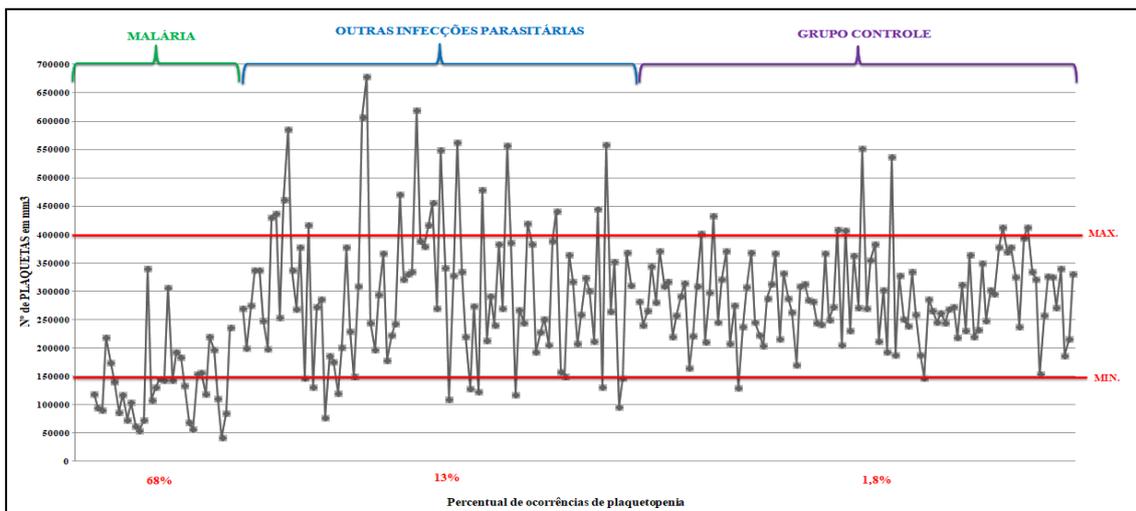


Figura 18. Comparação do número de plaquetas nos casos de malária, nas outras infecções parasitárias e no controle, SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

Foram obtidas a sensibilidade (68%), a especificidade (87%), o valor preditivo positivo (66%) e o valor preditivo negativo (88%) considerando a plaquetopenia na malária em relação às demais doenças parasitárias (AUC= 0,75; IC (95%)= 0,67 a 0,88). Em relação ao grupo controle (AUC= 0,83; IC (95%)= 0,74 a 0,92), a sensibilidade, a especificidade, e os valores preditivos positivo e negativo, foram 68%, 98%, 92% e 90%, respectivamente, conforme visto na figura 19, que mostra as curvas ROC construídas a partir destes valores.

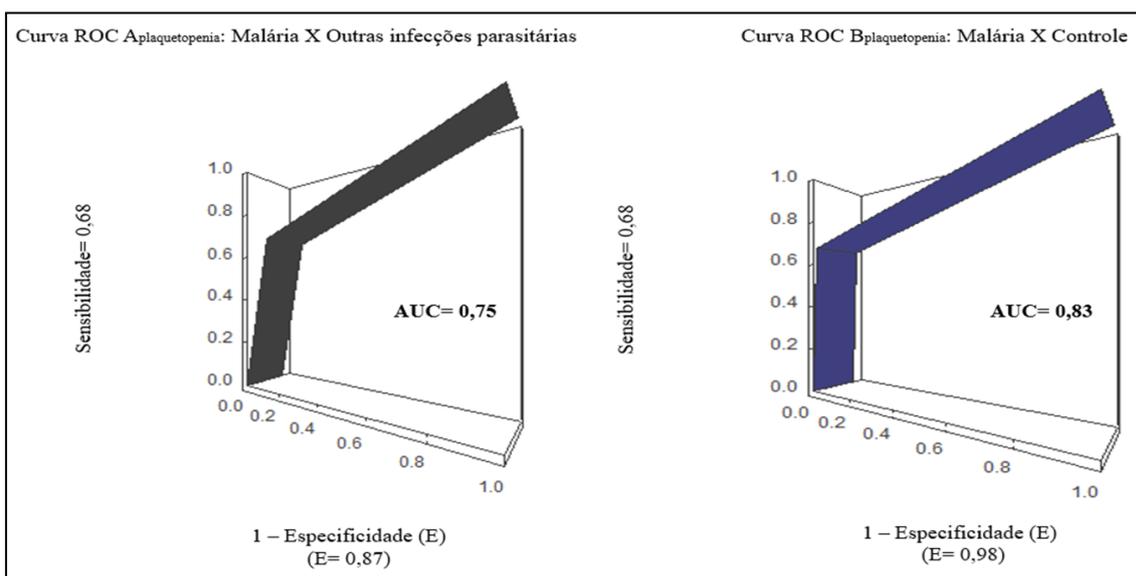


Figura 19. Curva ROC A: comparação entre malária e outras infecções parasitárias; curva ROC B: comparação entre malária e o grupo controle. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

O índice de parasitemia comportou-se com distribuição bastante variada, indo desde 100 parasitas/mm³ de sangue até 40.500 parasitas/mm³ de sangue com média de 28.900 parasitas/mm³ de sangue. Comparou-se o índice parasitário com o número de plaquetas (Figura 20), e o resultado revelou uma correlação negativa ($r_{\text{Pearson}} = -0,4356$; $p = 0,0143$) entre essas duas variáveis, ou seja, quanto maior o número de parasitas por mm³ de sangue, menor é o número de plaquetas circulante.

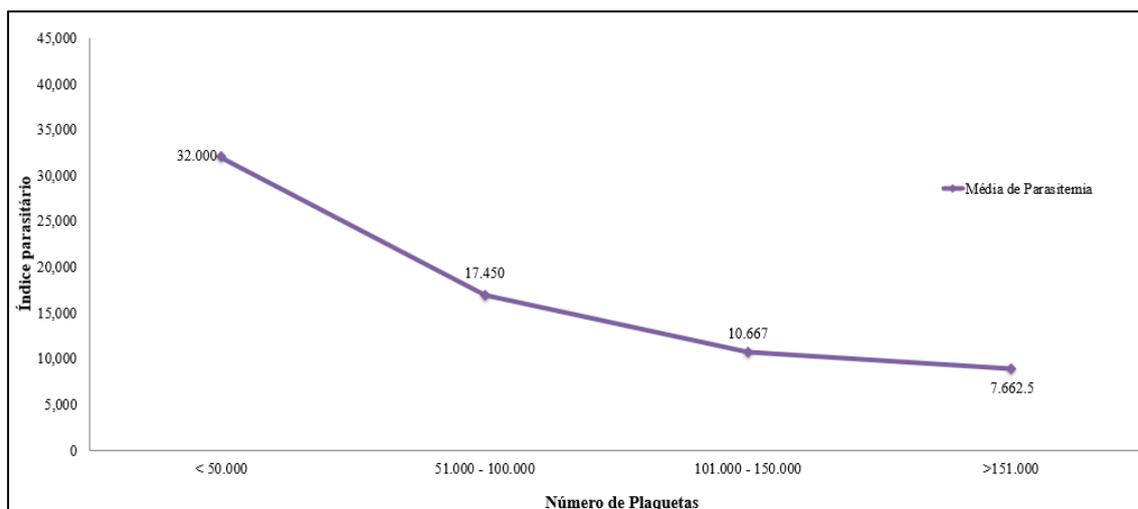


Figura 20. Correlação entre o índice parasitário e o número de plaquetas nos casos de malária, SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

Ao relacionar a plaquetopenia com o tempo de adoecimento na malária (Figura 21) verificou-se não haver influência dessa alteração hematológica em relação ao tempo de adoecimento (Teste exato de Fisher: $p\text{-valor}_{(uni)} = 0,5$ e $p\text{-valor}_{(bi)} = 0,7$).

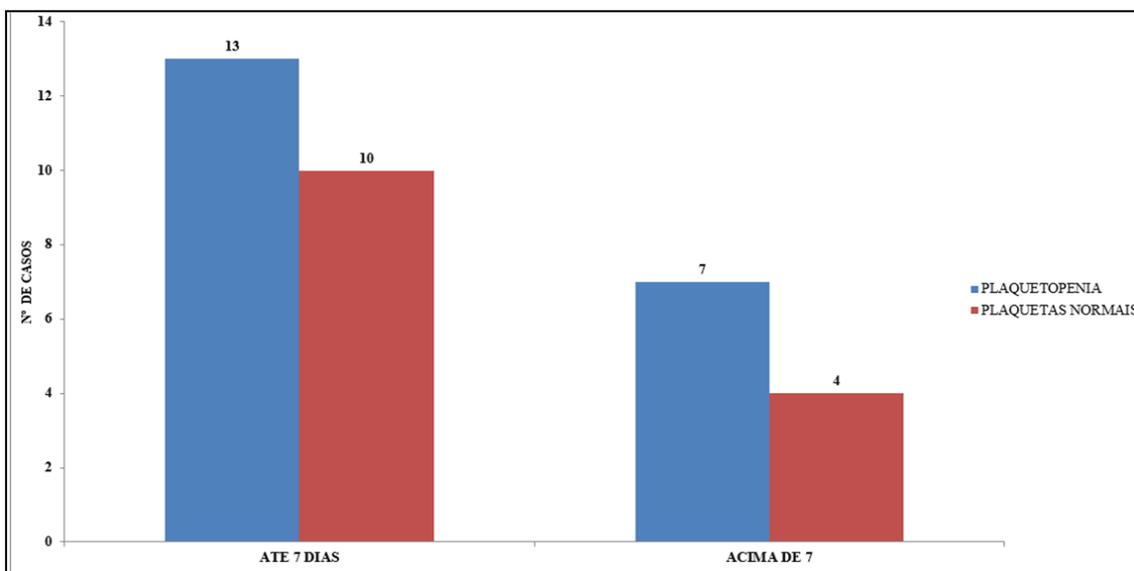


Figura 21. Distribuição do número de plaquetas nos casos de malária relacionado ao tempo de adoecimento. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

6.6.2 Febre tifoide e ausência de leucocitose

Foram identificados 19 casos de febre tifoide, cujos parâmetros sanguíneos apresentaram os seguintes valores médios: $6.366/\text{mm}^3$ para os leucócitos, $3.627/\text{mm}^3$ para os neutrófilos, $2.163/\text{mm}^3$ para os linfócitos e 277.579 para as plaquetas. A VHS apresentou valor médio de 58 mm/h e a PCR de 98 mg/dl.

Na Tabela 10 estão distribuídos os casos de febre tifoide em comparação aos pacientes que tinham outras infecções bacterianas. Relacionou-se procedência, faixa etária, gênero, tempo de evolução da febre e adoecimento no 1º ou no 2º semestre do ano; sintomas; número de plaquetas, de leucócitos, de linfócitos e de neutrófilos; e valores de VHS e de PCR.

Verificou-se que ser procedente da zona rural, ter diarreia e/ou constipação aumentam a chance de ter febre tifoide em relação às outras doenças bacterianas; e que apresentar número de leucócitos abaixo ou igual a $10.000/\text{mm}^3$ de sangue e de neutrófilos abaixo ou igual a $6.200/\text{mm}^3$ aumentam a chance de ser febre tifoide em relação às outras doenças bacterianas.

Tabela 10. Distribuição da prevalência de infecção por febre tifoide e por outras doenças bacterianas de acordo com variáveis clínicas e epidemiológicas, marcadores do hemograma e valores de VHS e de PCR.

Variável	Doenças bacterianas		OR	P (valor)	IC
	Febre tifoide (n=19)	Outras (n=58)			
Procedência					
Rural	7†	5	6.18	0.009	1.67 a 22.86
Urbana	12	53†		1	
Faixa etária					
≤ 40 anos	13	32	1.76	0.45	0.58 a 5.27
> 40 anos	6	26		1	
Gênero					
Masculino	12	35	1.13	0.96	0.37 a 3.28
Feminino	7	23		1	
Tempo de doença					
≤ 7 dias	1	14	0.17	0.14	0.02 a 1.43
> 7 dias	18	44		1	
Adoecimento					
No 1º semestre	10	31	0.97	0.84	0.34 a 2.73
No 2º semestre	9	27		1	
Sintomas					
Diarréia e/ou constipação					
Sim	13†	16	5.69	0.0036	1.84 a 17.53
Não	6	42†		1	
Dor abdominal					
Sim	6	11	1.97	0.4	0.61 a 6.35
Não	13	47		1	
Náuseas e/ou vômitos					
Sim	8	14	2.28	0.22	0.77; 6.81
Não	11	44		1	
Parâmetros hematológicos					
Nº de Leucócitos/mm ³					
≤ 5.000	4†	3	45.33	0.0007	3.7; 542.2
5.000 - 10.000	14†	21	22.66	0.0005	2.77; 185.2
>10.000	1	34†		1	
Nº Plaquetas					
≤150.000	4	5	4.23	0.24	0.7; 25,9
150.000 - 400.000	12	37	1.73	0.65	0.43; 6.97
> 400.000	3	16		1	
Nº de Neutrófilos/mm ³					
≤ 2.700	6†	2	120.0	<0.0001	9.4; 1535.7
2.700 - 6.200	12	16	30.0	<0.0001	3.6; 250.1
> 6.200	1	40†		1	

Tabela 10. Distribuição da prevalência de infecção por febre tifoide e por outras doenças bacterianas de acordo com variáveis clínicas e epidemiológicas, marcadores do hemograma e valores de VHS e de PCR (continuação).

Variável	Doenças bacterianas		OR	P (valor)	IC
	Febre tifoide (n=19)	Outras (n=58)			
Parâmetros hematológicos					
Nº de Linfócitos/mm ³					
≤ 1.000	3	7	0.43	0.65	0.07; 2.68
1.000 - 3.500	11	46	0.24	0.08	0.06; 0.97
>3.500	5	5		1	
PCR					
≤20 mg/dl	4	15	0.76	0.91	0.22 a 2.67
>20 mg/dl	15	43		1	
VHS					
≤40 mm/h	6	17	1.11	0.92	0.36 a 3.41
>40 mm/h	13	41		1	

Foi realizada análise de regressão logística múltipla das variáveis com $p \leq 0,20$, considerando-se como variável dependente (Y) a febre tifoide (sucesso = positivo) e as variáveis independentes: procedência da zona rural, tempo de adoecimento, presença de diarreia/constipação, número de leucócitos e de neutrófilos. Os indivíduos com procedência da zona rural, com diarreia/constipação e com número de leucócitos dentro dos limites de referência (entre 5000 e 10000/mm³) tiveram 39,5, 23 e 13 vezes mais chances, respectivamente, de ter a febre tifoide do que outra doença bacteriana (Tabela 11).

Tabela 11. Análise de regressão logística múltipla das variáveis com $p \leq 0,20$ na comparação da febre tifoide com outras doenças bacterianas.

VARIÁVEIS	OR	IC (95%)	p-valor
Procedência da zona rural	39,50	4.8 a 323.6	0,0006
Diarréia/constipação	23,13	4.0 a 133.2	0,0004
Nº de leucócitos entre 5.000 e 10.000/mm ³	13,29	2.7 a 64.1	0,0013

Regressão logística múltipla: Qui-quadrado= 36.14; $p < 0.001$.

Portanto, na febre tifoide, em que pese se tratar de doença bacteriana, os achados preditores no hemograma foram representados pela ausência de leucocitose, contrariando o comportamento normal desse grupo de doenças que é representado pela

leucocitose à custa de neutrofilia. Ou seja, na febre tifoide, o paciente apresenta ou número de leucócitos normais ou abaixo do valor mínimo de referência (leucopenia). A figura 22 mostra a comparação do número total de leucócitos na vigência da infecção pela *Salmonella Typhi* em comparação com outras infecções bacterianas e com o grupo controle.

Comparou-se a leucocitose obtida na febre tifoide (1/19 – 5,3%) com o mesmo resultado obtido nas outras infecções bacterianas (34/58 – 58,6%) e com o grupo controle (8/106 – 7,5%), cujos resultados foram estatisticamente significativos ($X^2_{(y)}=14,35$; GL= 1, $p = 0,0002$) somente para a comparação entre febre tifoide e outras infecções bacterianas, não o sendo para a comparação com o grupo controle.

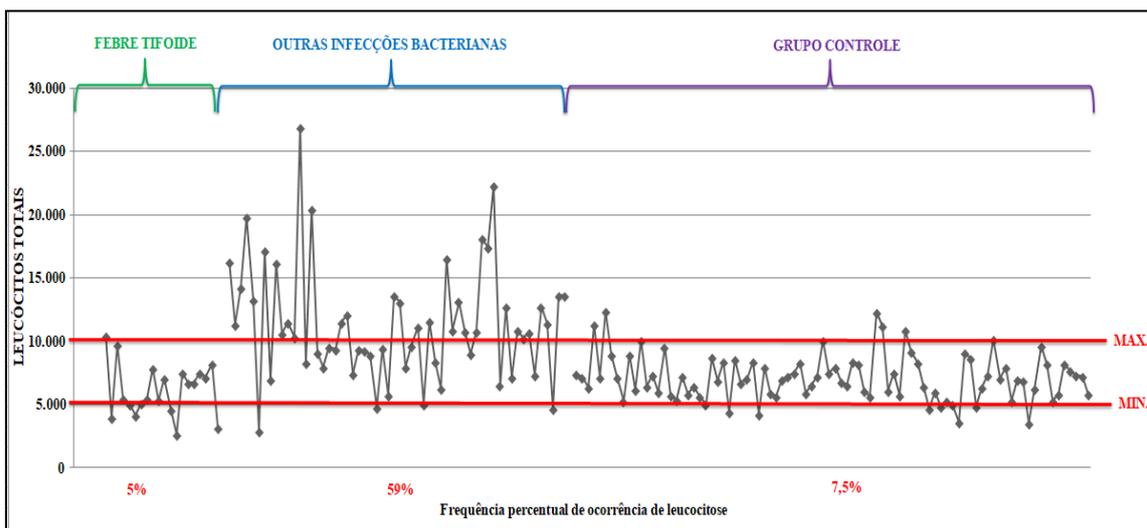


Figura 22. Comparação do número total de leucócitos entre casos de febre tifoide, outras infecções bacterianas e grupo controle, SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

A normalidade dos leucócitos na febre tifoide é mostrada também na tabela 12, na qual se apresenta as médias e os desvios padrão desses grupos celulares nesta infecção comparados com todos os grupos de doenças, inclusive o grupo bacteriano e o grupo controle.

Tabela 12. Distribuição das médias e dos desvios padrões dos leucócitos, neutrófilos e linfócitos na febre tifoide comparados às doenças parasitárias, doenças virais, às demais doenças bacterianas e ao grupo controle. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

Parâmetros	Bacteriana	Parasitária	Viral	Controle	Febre tifoide
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP
Nº Leucócitos	12.176 ± 7.995	7.938 ± 3.333	5.607 ± 2.022	7.042 ± 1.575	6.256 ± 1.922
Nº Neutrófilos	9.056 ± 7.034	4.487 ± 2.968	3.418 ± 1.768	3.889 ± 1.224	3.514 ± 1.543
Nº Linfócitos	1.974 ± 1.015	2.610 ± 1.361	1.536 ± 741	2.253 ± 578	2.152 ± 969

6.6.2.1 A febre tifoide comparada aos casos febris sem desfecho diagnóstico

Considerando a semelhança clínica e o tempo de adoecimento entre os grupos com e sem desfecho diagnóstico (vide figura 3), e considerando que a média do tempo de doença dos casos de febre tifoide foi de 22 dias, separou-se, no grupo sem desfecho diagnóstico (n = 430) os casos que tiveram três ou mais semanas de duração de adoecimento para comparar com o grupo da febre tifoide, formando-se outro grupo constituído por 106 pacientes. O objetivo dessa comparação foi tentar identificar possíveis casos de febre tifoide entre aqueles casos que por diversos motivos ficaram sem diagnóstico.

Dos 106 casos, 22 (20,7%) estavam sob o uso ou de antibióticos ou de corticoides e 18 (17,0%) não souberam relatar uso dessas drogas, mas, ou estiveram internados ou foram a uma Unidade de Pronto Atendimento (UPA) antes de serem encaminhadas ao IEC. Todos estes pacientes foram pertinentemente submetidos a exames para as respectivas doenças que fazem o diagnóstico diferencial, sem nada ter sido encontrado. Os 106 (100,0%) pacientes apresentaram hemograma com número de leucócitos abaixo de 10.000/mm³, sendo 81 (76,0%) dentro do normal e 25 (24,0%) apresentaram leucopenia. A média do número de leucócitos desse grupo foi de 6.601/mm³, enquanto que a média de leucócitos dos casos de febre tifoide foi bem próxima a esta, ficando em 6.256/mm³ de sangue (Tabela 12).

Dos 106 pacientes deste grupo, 45 (42,5%) apresentaram queixa intestinal, sendo 22 (20,8%) com diarreia, 21 (19,8%) com dor abdominal e três (2,8%) com constipação. Quinze (14,0%) apresentaram diarreia e dor abdominal concomitantemente e dois

(2,0%) associaram constipação e dor abdominal. A tabela 13 revela a semelhança clínica entre os pacientes com febre tifoide e o grupo sem desfecho diagnóstico que apresentaram três ou mais semanas de duração dos sintomas. Adicionalmente, verificou-se que entre estes sintomas, a ocorrência de diarreia e de constipação intestinal foi maior nos pacientes com febre tifoide do que naqueles sem desfecho diagnóstico com tempo de adoecimento superior a 21 dias, de acordo com o Teste binomial para duas proporções ($p\text{-valor}_{(\text{diarreia})} = 0,0025$; $p\text{-valor}_{(\text{constipação})} = 0,0209$).

Tabela 13. Comparação dos sinais e sintomas da FT com o grupo sem desfecho diagnóstico. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

Sinais/Sintomas	Febre tifoide (19)		Sem desfecho diagnóstico (106*)	
	N	%	N	%
Febre	19	100,0%	106	100,0%
Cefaléia	13	68,4%	41	38,7%
Diarreia	12	63,2%	22	20,8%
Náuseas/Vômitos	10	52,6%	28	26,4%
Mialgia	5	26,3%	21	19,8%
Dor Abdominal	6	31,6%	21	19,8%
Contipação	3	15,8%	2	1,9%
Artralgia	2	10,5%	16	15,1%

*21 dias de adoecimento

6.6.3 Infecção pelo HIV/AIDS e a linfopenia

Nos casos de infecção pelo HIV os parâmetros sanguíneos apresentaram os seguintes valores médios: 5.434,5/mm³ para os leucócitos, 3.571/mm³ para os neutrófilos, 1.203,5/mm³ para os linfócitos e 259.000/mm³ para as plaquetas. A VHS apresentou valor médio de 78 mm/h e a PCR de 46 mg/dl. Do total de pacientes com HIV, 13 (59,09%) tiveram linfopenia. Outros 04 apresentaram neutropenia, perfazendo um total de 17 (77,3%) casos de redução numérica de leucócitos.

Para saber se a linfopenia, que esteve presente em 13/22 (59,0%) dos casos, portanto, um achado esperado na infecção pelo HIV, comparou-se esse resultado com os resultados obtidos nas outras infecções virais, exceto os casos de mononucleose. O valor de “p” resultante da análise mostrou significância estatística de acordo com o Teste do qui-quadrado ($X^2_{(y)} = 6,98$; GL= 2, $p = 0,008$), o que nos permite concluir que apresentar número de linfócitos dentro dos valores normais diminui a chance de ser HIV

em relação a outras doenças virais. Ademais, valores elevados da VHS aumentam a chance de infecção pelo HIV em relação à outra doença viral (Tabela 14).

Tabela 14. Distribuição da prevalência de infecção pelo vírus HIV e por outras doenças virais de acordo com as variáveis do hemograma e valores de VHS e de PCR.

VARIÁVEL	INFEÇÃO VIRAL		(p-valor)	OR (IC 95%)	p (valor)
	HIV (n= 22)	Outras (n= 67)			
Nº Plaquetas/mm³					
≤150.000	1	2	0,95*	1	
>150.000 - 400.000	19	59		0,64 (0,05; 7,5)	0,74
> 400.000	2	6		0,66	0,63
Nº de Leucócitos/mm³					
≤ 5.000	12	26		1	
5.000 - 10.000	9	41	0,16*	0,47 (0,18; 1,28)	0,22
>10000	1	0		–	
Nº de Neutrófilos/mm³					
≤ 2700	9	22		1	
2700 - 6200	12	39	0,69*	0,75 (0,27; 2,1)	0,77
> 6200	1	6		0,4 (0,04; 3,8)	0,74
Nº de Linfócitos/mm³					
≤ 1000	13‡	17		1	
1000 - 3500	9	47‡	0,018*	0,25 (0,09; 0,69)	0,01
>3500	0	3		–	
VHS					
≤40 mm/h	6	46‡		1	
>40 mm/h	16‡	21	0,0015**	5,8 (2,0; 17,0)	0,0015
PCR					
≤20 mg/dl	11	48		1	
>20 mg/dl	11	19	0,1*	2,53 (0,93; 6,8)	0,1

*Teste G; **Qui-quadrado; ‡Célula com significância estatística pela análise de resíduos.

6.6.4 Mononucleose infecciosa e a linfocitose

Nos casos de mononucleose os parâmetros sanguíneos apresentaram valores médios de: 8.651/mm³ para os leucócitos, 4.389/mm³ para os neutrófilos, 3.221/mm³ para os linfócitos e 310.958 para as plaquetas. A média da VHS foi de 36 mm/h e da PCR foi de 16 mg/dl.

Ao contrário do que acontece na infecção pelo HIV, a infecção pelo Epstein-Barr vírus normalmente revela linfocitose, o que resulta ou no encurtamento da relação neutrófilos/linfócitos ou até mesmo na inversão dessa relação, dependendo da

quantidade de linfócitos produzida em resposta à infecção. No presente estudo, 24 pacientes foram diagnosticados com mononucleose infecciosa, dos quais sete (29,16%) apresentaram os linfócitos em valores absolutos elevados, aumentando a chance de ser EBV em relação à outra doença viral. Os casos de infecção pelo vírus HIV foram retirados desta análise (Tabela 15). Também se verificou que número de leucócitos estando normal aumenta a chance de infecção pelo EBV quando comparada a outra doença viral.

Tabela 15. Distribuição da prevalência de infecção pelo vírus EBV e por outras doenças virais de acordo com as variáveis do hemograma e valores de VHS e de PCR.

VARIÁVEL	INFECÇÃO VIRAL		p-valor	OR (IC 95%)	p (valor)
	EBV (n= 24)	Outras (n= 67)			
Nº Plaquetas/mm³					
≤150.000	1	2		1	
150.000 - 400.000	18	59	0,37*	0,61 (0,05; 7,13)	0,77
> 400.000	5	6		1,66	0,77
Nº de Leucócitos/mm³					
≤ 5.000	4	26		1	
5.000 - 10.000	13	41	<0.0001*	2,06 (0,6; 7,0)	0,37
>10000	7†	0		–	
Nº de Neutrófilos/mm³					
≤ 2700	7	22		1	
2700 - 6200	15	39	0,94*	1,2 (0,43; 3,4)	0,92
> 6200	2	6		1,05 (0,17; 6,4)	0,68
Nº de Linfócitos/mm³					
≤ 1000	1	17†		1	
1000 - 3500	16	47	0,0015*	5,78 (0,71; 47,0)	1,13
>3500	7†	3		39,66 (3,5; 449,8)	0,0015
VHS					
≤40 mm/h	15	46		1	
>40 mm/h	9	21	0,76**	1,31 (0,24 - 3,48)	0,76
PCR					
≤20 mg/dl	17	48		1	
>20 mg/dl	7	19	0,85*	1,04 (0,37- 2,9)	0,85

*Teste G; **Qui-quadrado; †Célula com significância estatística (análise de resíduos).

Adicionalmente, compararam-se os pacientes que tiveram mononucleose com os acometidos pelo HIV (Anexo G), tomando os valores dos leucócitos e dos linfócitos como referência, cujo resultado nos permite concluir que apresentar número de

leucócitos entre 5000 a 10.000/mm³, ou seja, dentro dos valores de referência, reduz a chance de ser HIV em relação à infecção pelo EBV (OR = 0,47; p = 0,001) e que valores de linfócitos normais também diminuem a chance de ser HIV em relação ao EBV (OR = 0,04; p = 0,0019).

A média de linfócitos para os pacientes com HIV foi de 1.203,5/mm³ (mediana = 912,5/mm³; limite inferior = 311/mm³; limite superior = 2.480/mm³), e para os pacientes com mononucleose infecciosa foi de 3.221/mm³ (mediana = 2.707,5/mm³; limite inferior = 7.782/mm³; limite superior = 27.209/mm³). Houve diferença no número de linfócitos de pacientes acometidos pelo HIV ou pelo EBV de acordo com o teste de Mann-Whitney (p < 0,0001; U = 67), em que os linfócitos tiveram valores mais baixos nos pacientes com HIV (Figura 23).

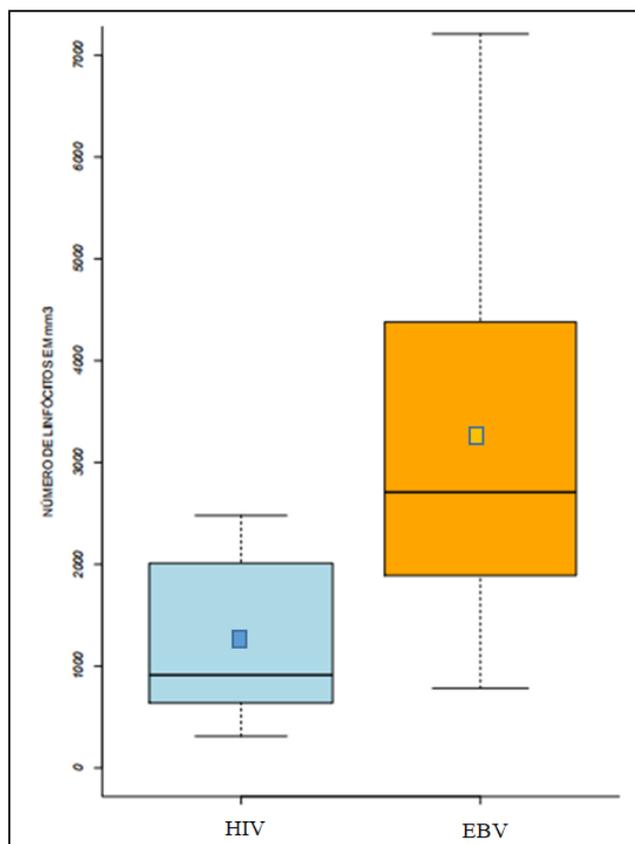


Figura 23. Comparação entre número de linfócitos nos casos de HIV e mononucleose, SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

6.6.5 A Leishmaniose visceral e a pancitopenia com particular referencia à neutropenia

Foram diagnosticados 14 casos de leishmaniose visceral (LV), cujos resultados referentes aos parâmetros do hemograma, da VHS e da PCR, estão descritos na tabela 16. Nestes casos, o valor médio obtido para as plaquetas foi de $184.500/\text{mm}^3$, para leucócitos, neutrófilos e linfócitos foi de $3.178/\text{mm}^3$, $1.564/\text{mm}^3$ e $1.075/\text{mm}^3$, respectivamente. AVHS apresentou valor médio de 90 mm/h e a PCR de 69 mg/dl.

Devido ao fato de as células da linhagem branca estarem acentuadamente diminuídas na LV, avaliou-se as reduções nos números de leucócitos, neutrófilos e linfócitos na presença dessa infecção em comparação às outras doenças parasitárias e demais infecções (bacterianas, virais e outras parasitárias). A leucopenia mostrou diferença estatística significativa entre LV e as outras doenças parasitárias (OR= 47,1; $p < 0,0001$; IC (95%) = 9,46; 234,2) e entre LV e as outras infecções (OR= 26,0; $p < 0,0001$; IC (95%) = 5,62; 120,3). Da mesma forma, a linfopenia mostrou diferença significativa tanto entre LV e outras doenças parasitárias (OR= 6,5; $p = 0,0067$; IC (95%) = 1,8; 23,7) quanto entre LV com as demais infecções (OR= 3,5; $p = 0,0637$; IC (95%) = 1,01; 11,04).

Em relação à neutropenia na LV, comparou-se com as neutropenias das outras doenças parasitárias e das outras infecções (parasitárias/virais/bacterianas), o que revelou diferença estatisticamente significativa em ambos os casos ($p = 0,0009$; $p = 0,0003$, respectivamente). Considerando este achado, a neutropenia aumenta 8,5 vezes a chance de o paciente ter LV ($p = 0,0004$) quando comparada a outra doença parasitária e aumenta em 9,5 vezes a chance de ser LV ($p < 0,0001$) em comparação as outras infecções.

A neutropenia foi avaliada também em relação ao tempo de adoecimento, constatando-se que a média de neutrófilos dos pacientes que tinham tempo de adoecimento até 60 dias foi de $2.025/\text{mm}^3$; e entre 61 e 90 dias foi de $1.121/\text{mm}^3$; e ainda entre 91 e 120 dias foi de $1.191/\text{mm}^3$; e acima de 120 dias de adoecimento registrou-se a menor média de neutrófilos: $672,5/\text{mm}^3$.

A neutropenia na LV apresentou correlação com o tempo de adoecimento, na qual quanto mais tempo durar a infecção mais acentuada é a neutropenia ($r = -0,6406$; $p = 0,0135$) (Figura 24).

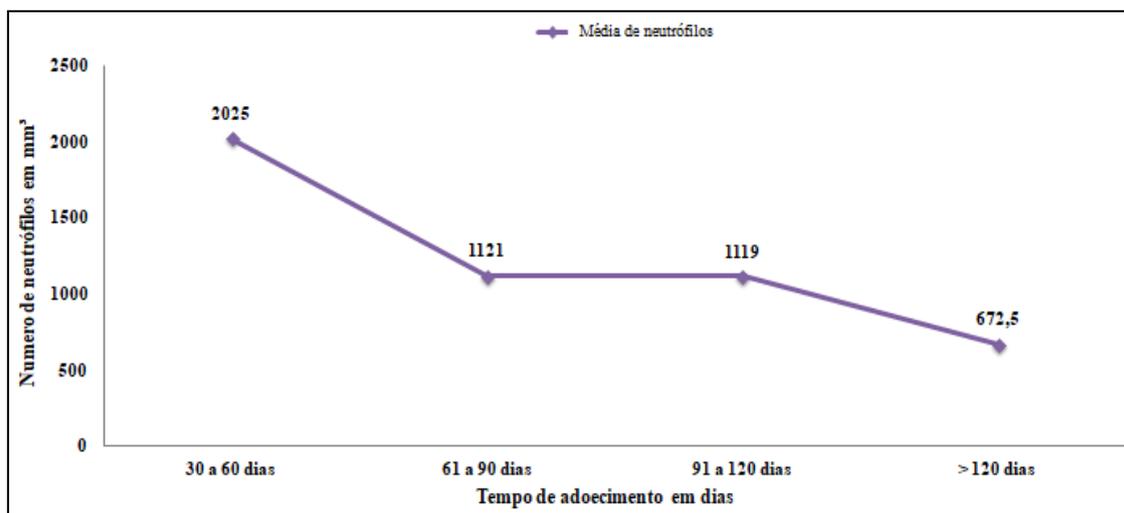


Figura 24. Correlação entre o número de neutrófilos e o tempo de adoecimento nos casos de leishmaniose visceral, SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

Na LV destaca-se também a pancitopenia, revelada pela redução global de todas as linhagens celulares sanguíneas. Por isso destacou-se a presença de plaquetopenia, leucopenia, neutropenia e anemia (esta verificada pela medida da hemoglobina sérica). Do total de pacientes, 06 (42,8%) cursaram com pancitopenia, cujas médias de hemoglobina, de leucócitos, e de plaquetas foram, respectivamente, 8 g/dL, 2.063mm³ e 118.167/mm³. Cabe salientar que a pancitopenia não foi registrada nas demais infecções demonstradas neste estudo. Adicionalmente, registrou-se 04 (28,6%) pacientes que não apresentaram pancitopenia, mas registraram uma redução numérica em duas das linhagens medulares: leucócitos e hemoglobina, caracterizando uma bicitopenia.

Na tabela 16 estão distribuídos os casos de leishmaniose visceral (LV) em comparação com os pacientes que tinham outras infecções parasitárias (exceto os casos de malária e coinfeções com malária) tomando como referência o número de plaquetas, de leucócitos, de linfócitos e de neutrófilos, assim como valores de VHS e de PCR. A malária foi retirada da análise em função da sua estreita relação com a plaquetopenia conforme visto anteriormente. Verificou-se que valores de plaquetas inferiores a 150.000 aumenta a chance de ser LV em relação a outras doenças parasitárias (OR = 25,2) e que valores de leucócitos, neutrófilos e linfócitos inferiores aos valores mínimos de referência para cada marcador aumenta a chance de ser LV em relação a outra doença parasitária (OR = 25,7, OR = 6,12 e OR = 10,7, respectivamente).

Tabela 16. Distribuição da prevalência da leishmaniose visceral e de outras doenças parasitárias de acordo com as variáveis do hemograma e valores de VHS e de PCR.

VARIÁVEIS	INFECÇÃO PARASITÁRIA		(p-valor)	OR (IC 95%)	p (valor)
	LV (n= 14)	Outras (n= 81)			
Nº Plaquetas/mm ³					
≤150.000	7†	5	0,0008*	25,2 (2,5; 255,8)	0,0041
150.000 - 400.000	6	58		1,86 (0,2; 16,5)	0,92
> 400.000	1	18		1	
Nº de Leucócitos/mm ³					
≤ 5.000	12†	7	<0,0001*	25,7 (2,7; 238,8)	0,0018
5.000 - 10.000	1	59†		0,25	0,88
>10.000	1	15		1	
Nº de Neutrófilos/mm ³					
≤ 2700	10†	17	0,009*	7,65 (2,12; 27,57)	0,002
2700 - 6200	4	52†		1	
> 6200	0	12			
Nº de Linfócitos/mm ³					
≤ 1000	5†	3	0,0007*	10,7 (2,2; 52,8)	0,0039
1.000 - 3.500	9	58		1	
>3.500	0	20			
VHS					
≤ 40 mm/h	3	33	0,28**	0,39 (0,1; 1,5)	0,28
> 40 mm/h	11	48		1	
PCR					
≤ 20 mg/dl	3	41	0,08**	0,26 (0,07; 1,02)	0,08
> 20 mg/dl	11	40		1	
Anemia					
Hb ≤ 10	10	5	< 0,0001*	38.0 (8.7; 165.4)	< 0,0001
Hb ≥ 11	4	76		1	

*Teste G; **Qui-quadrado; †Célula com significância estatística (análise de resíduos).

6.7 VELOCIDADE DE HEMOSSSEDIMENTAÇÃO (VHS) E PROTEINA C REATIVA (PCR)

6.7.1 Quanto à velocidade de hemossedimentação (VHS)

Na figura 25 estão demonstrados os resultados da medida da velocidade de hemossedimentação (VHS), em valores intervalares de 40 mm, distribuídos em três grupos (< do que 40mm, entre 41 e 80mm e maior do que 80mm). O grupo de doenças

bacterianas mostrou maior índice no terceiro intervalo (maior que 80 mm), perfazendo 47% dos casos. Já o grupo de doenças parasitárias apresentou maior índice da VHS no segundo intervalo (entre 41 mm e 80mm) com 41% de ocorrências. No grupo de doenças virais e no grupo controle a VHS mostrou maior índice no primeiro intervalo (valor abaixo de 40 mm), assim distribuído: 69,0% no grupo viral, 46,0% e 95,0% no grupo controle. No intervalo acima dos 80 mm o grupo viral mostrou a menor elevação (6,0%) contrastando com o bacteriano que apresentou maior percentual de casos neste intervalo. No grupo controle não houve registro no intervalo acima de 80mm, e apenas 5,0% dos indivíduos apresentaram níveis da VHS entre 41mm e 80mm.

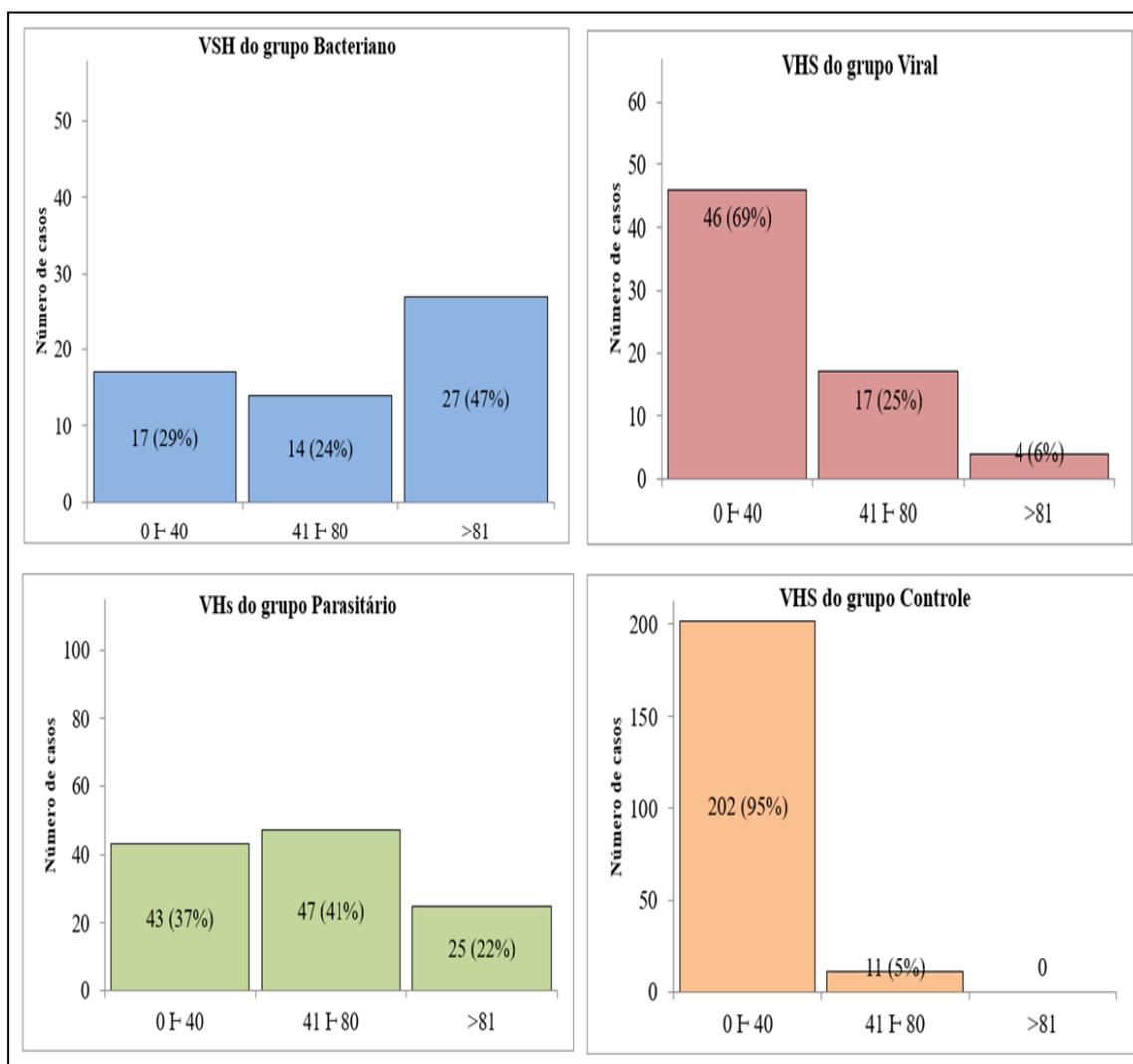


Figura 25. Distribuição da VHS nas doenças bacterianas, virais, parasitárias e no grupo controle, SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

Comparando o grupo bacteriano (41/58) com os grupos viral e parasitário (93/182), em relação aos valores do VHS a partir de 40 mm na primeira hora verificou-se que os valores do VHS diferem entre o grupo bacteriano e os demais, com chance duas vezes maior de a doença ser bacteriana quando a VHS apresenta valores acima de 40 mm em comparação as infecções virais e parasitárias (OR = 2,3; p = 0,0137, IC 95% = 1,22 a 4,36). Fez-se a mesma comparação entre os grupos parasitário (72/115) e viral (21/67), e, neste caso, a chance de a doença ser parasitária é de aproximadamente 4 vezes quando comparada com infecção viral quando os valores da VHS estão acima de 40 mm (OR = 3,67; p < 0,0001; IC 95% = 1,96 a 6,95), levando-nos a concluir que as doenças virais parametrizam tanto as doenças parasitárias quanto as bacterianas, quando se leva em conta os valores da VHS.

À semelhança do que foi feito em relação ao hemograma, avaliou-se a VHS nas síndromes febris de origem bacteriana, parasitária e viral excluindo-se a febre tifoide, a leishmaniose visceral e a infecção pelos vírus HIV e EBV, cujos valores médios e medianos estão descritos na tabela 17. Verificou-se que houve diferença nos valores da VHS entre o grupo viral e o parasitário, estando estes mais elevados nas infecções parasitárias; e na comparação entre os grupos bacteriano vs parasitário e bacteriano vs viral, com números superiores nas infecções bacterianas em relação às parasitárias e às virais.

Tabela 17. Distribuição dos valores da VHS nas doenças parasitárias, virais, e bacterianas. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

VHS	Parasitária	Viral	Bacteriana	p-valor*
	n= 115	n= 66	n= 58	
Mínimo - Máximo	1 - 134 mm/h	3 - 137 mm/h	2 - 148 mm/h	
Mediana (P25;P75)	54,0 (28,0; 73,0) ^{a,b}	32,5 (20,8; 48,8) ^{a,c}	78,5 (35,5; 100,3) ^{b,c}	<0,0001 [†]
Média ± dp	53,6 ± 31,0	36,4 ± 25,1	69,5 ± 36,8	

6.7.2 Quanto à proteína C reativa (PCR)

Os níveis séricos da proteína C reativa (PCR) foram distribuídos em intervalos de 20 mg/dl (0 – 20 mg/dl, 21 – 40 mg/dl, 41 – 60 mg/dl, 61 – 80 mg/dl, 81 – 100 mg/dl, > 100 mg/dl). A figura 26 demonstra que, no grupo de doenças bacterianas, esses

valores foram maiores nos extremos, ou seja, no primeiro intervalo (abaixo de 20 mg/dl) e no último (acima de 100 mg/dl), registrando, respectivamente, 26,0% e 33,0 %. Nos grupos viral e parasitário, registrou-se 72,0% e 38,0%, respectivamente, com valores até 20 mg/dl. Nos intervalos intermediários (valores registrados acima de 20 e abaixo de 100 mg/dl) os grupos bacterianos e parasitários assinalaram valores baixos e muito próximos entre si, diferindo substancialmente do que foi registrado no intervalo acima de 100 mg/dl, no qual o grupo bacteriano registrou 33,0% dos casos contra 18,0% dos casos do grupo parasitário. O grupo viral registrou os menores valores em todos os intervalos, exceto no primeiro, com índices que variaram de 1,0% (81 – 100 mg/dl) a 9,0% (41 – 60 mg/dl) dos casos.

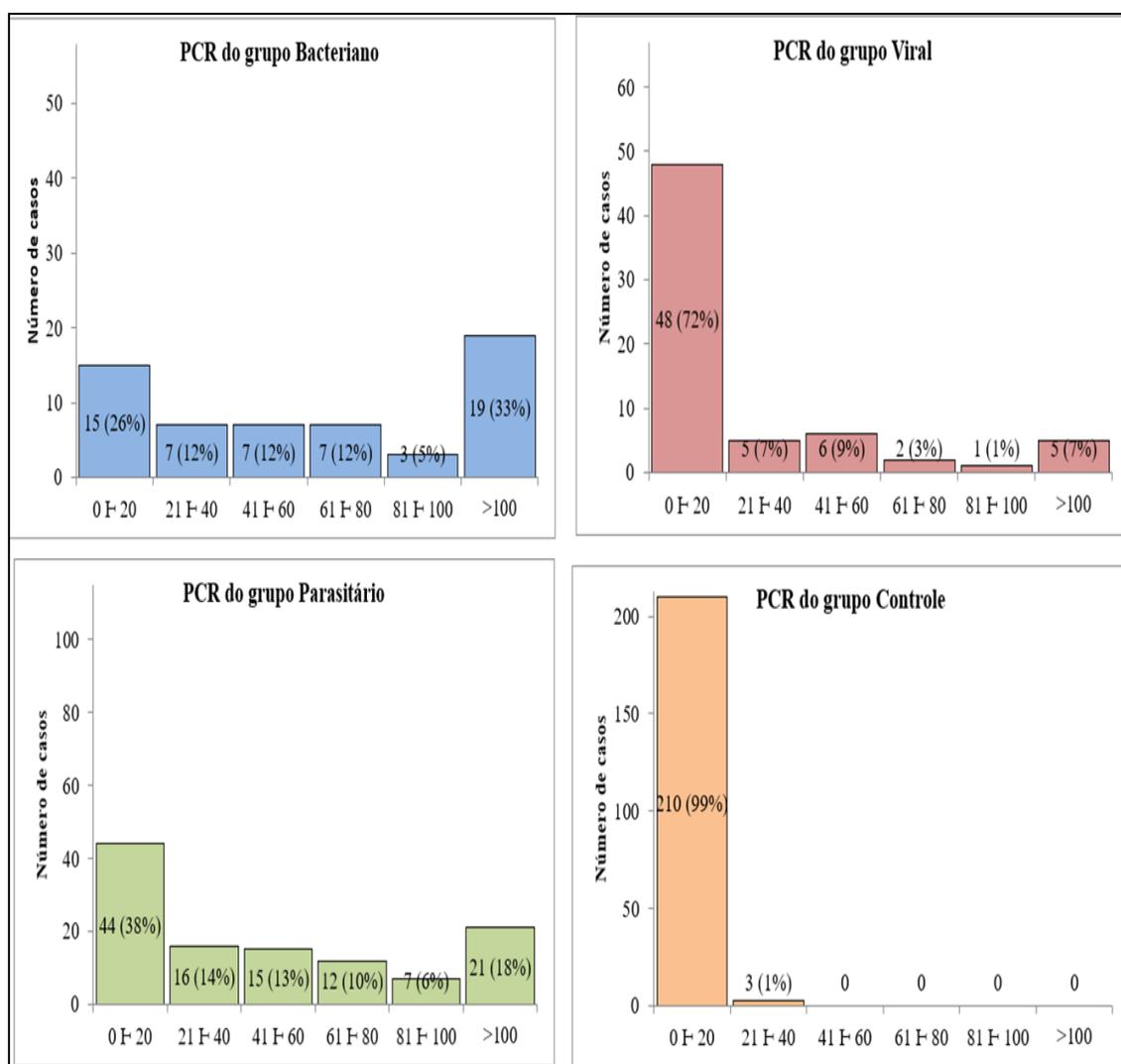


Figura 26. Distribuição da PCR nas doenças bacterianas, virais, parasitárias e no grupo controle. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

Da mesma forma que se fez com a VHS procedeu-se também com a PCR comparando o grupo bacteriano (43/58) com os grupos viral e parasitário (88/182), em relação aos valores séricos da PCR a partir de 20 mg/dl. Os resultados revelaram que há diferença nos valores séricos da PCR entre os grupos, com chance 3 vezes maior para a ocorrência de doença bacteriana na condição da PCR acima de 20 mm em comparação as outras infecções (OR = 3,06; p = 0,001; IC 95% = 1,59 a 5,89). Fez-se o mesmo procedimento comparando os grupos parasitário (71/115) e viral (17/67), cujo resultado demonstrou que há uma chance de aproximadamente 5 vezes de o paciente apresentar doença parasitária quando seus níveis de PCR se encontram elevados (OR = 4,75; p = <0,0001; IC 95% = 2,44 a 9,24) em relação à infecção viral.

Quando se leva em conta os valores da PCR, as doenças virais também parametrizam tanto as doenças parasitárias quanto as bacterianas, a semelhança do que se observou com a VHS.

Avaliou-se também a PCR nas síndromes febris de origem bacteriana, parasitária e viral, excluindo-se a febre tifoide, a leishmaniose visceral e a infecção pelos vírus HIV e EBV, cujos valores médios e medianos estão descritos na tabela 18. Verificou-se que houve diferença entre o grupo viral e o parasitário, estando estes mais elevados nas infecções parasitárias; e entre os grupos bacteriano e parasitário e bacteriano e viral, com números superiores nas infecções bacterianas em relação às parasitárias e às virais.

Tabela 18. Distribuição dos valores da PCR nas doenças parasitárias, virais e bacterianas. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

PCR	Parasitária	Viral	Bacteriana	p-valor*
	n= 115	n= 66	n= 58	
Minimo - Máximo	1 - 245 mg/dL	1 - 196 mg/dL	1 - 534 mg/dL	
Mediana (P25;P75)	37,0 (8,0; 80,0) ^{a,b}	8,5 (3,8; 27,5) ^{a,c}	61,0 (18,8; 130,3) ^{b,c}	<0,0001 [†]
Média ± dp	52,8 ± 52,1	24,8 ± 37,8	103,4 ± 117,3	

*teste de Kruskal-Wallis; letras sobrescritas (a, b, c) identificam os grupos que apresentaram diferença entre si; † célula com significância estatística; P25= 1º quartil; P75= 3º quartil; dp= desvio padrão.

6.8 O SEGUIMENTO DOS CASOS

Após o desfecho diagnóstico de cada caso os participantes da pesquisa foram convidados a retornar ao IEC para se fazer uma avaliação após a fase aguda. O principal propósito dessa avaliação a posteriori, foi constatar se houve como era esperado, o retorno dos valores dos parâmetros do hemograma bem como os das provas inflamatórias aos níveis de normalidade, a fim de sustentar a afirmativa de que aqueles valores estiveram alterados em função da doença que ora os estivera acometendo. Segundo este protocolo essa nova avaliação foi denominada T1 (tempo 1) para diferenciar do momento da primeira abordagem, que foi denominada T0 (tempo zero).

Somente 1/3 (98/319) dos pacientes retornou para essa avaliação a posteriori, o que pode ser explicado por vários fatores, entre os quais figuram: (i) A logística, uma vez que grande parte da casuística deste estudo foi constituída de pessoas oriundas do interior do Estado; (ii) Outros, porém, apesar de residirem em Belém ou na região metropolitana, vivem em situação de pobreza a ponto de não reunir condições financeiras de custear o transporte para nova ida até o IEC; (iii) Outros podem ter apresentado piora clínica e terem sido internados; (iv) Ou ainda porque sucumbiram à doença que adquiriram etc.

Dos 98 (30,7%) casos com desfecho diagnóstico que retornaram para esta avaliação, 33 (42,8%) deles eram pertencentes aos 77 casos de doença bacteriana; 36 (27,9%) aos 129 casos de doenças parasitárias; e 39 (34,5%) aos 113 que apresentaram doença viral. A média, em dias, do tempo decorrido entre a abordagem inicial (T0) e o retorno (T1) nas doenças bacterianas, parasitárias e virais foram, respectivamente, 27, 22 e 12 dias (Tabela 19).

Tabela 19. Distribuição das médias dos valores da VHS e da PCR nas doenças bacterianas, parasitárias e virais nos momentos T0 (primeira abordagem) e T1 (segunda abordagem) e tempo médio entre o primeiro e o segundo atendimento. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

Grupo de Doenças	Nº	%	Retorno		Tempo médio de Retorno (T1) em dias	Médias (T0)		Médias (T1)	
			Nº	%		VHS	PCR	VHS	PCR
Bacteriana	77	(24,1)	33	(31,6)	27	73	102	33	9
Parasitaria	129	(40,4)	36	(33,3)	22	58	53	46	17
Viral	113	(35,4)	39	(36,1)	12	41	22	47	6

No que concerne à velocidade de hemossedimentação (VHS) e à proteína C reativa (PCR), observou-se que a PCR retornou bem mais rapidamente aos valores normais (média de 9 dias nas doenças bacterianas, 17 nas doenças parasitárias e 6 nas doenças virais), em comparação aos valores da VHS, que demandou mais tempo para assumir seus valores normais, mostrando média de 33 dias nas doenças bacterianas, 46 dias nas doenças parasitárias e 47 nas doenças virais (Tabela 19).

Nas infecções em que se observou neutrofilia, que é a alteração característica das infecções bacterianas, o retorno à normalidade numérica foi mais imediato, ao passo que naquelas doenças em que prevaleceu a linfocitose, como o foram os casos de doença de Chagas aguda, de toxoplasmose e de mononucleose infecciosa, o retorno à normalidade numérica dessas células se deu de forma mais lenta quando comparadas à situação de neutrofilia (Tabela 20).

Tabela 20. Distribuição das médias dos valores de leucócitos, neutrófilos e linfócitos nas doenças bacterianas, parasitárias e virais nos momentos T0 (primeira abordagem) e T1 (segunda abordagem). SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

Grupo de Doenças	Médias (T0)			Médias (T1)		
	Leucócitos	Neutrófilos	Linfócitos	Leucócitos	Neutrófilos	Linfócitos
Bacteriana	11783	8441	2193	7402	4204	2226
Parasitaria	7529	4157	2585	7612	3773	2882
Viral	6127	3457	1952	7197	3880	2295

6.9 PROPOSTA DE ALGORITMO COM BASE NA ANÁLISE DE REGRESSÃO, NA CURVA ROC E EM OUTRAS ESTATÍSTICAS

Foi realizada análise de regressão logística multinomial comparando cada grupo de doença com os demais, considerando-se as variáveis: tempo de adoecimento, valores da VHS e da PCR e o número de neutrófilos, linfócitos e plaquetas (Tabela 21).

Verificou-se que, em relação ao tempo de adoecimento, a chance de ser uma doença parasitária aumenta aproximadamente 27% para cada dia adicional em relação a uma doença viral e diminui aproximadamente 2% para cada dia adicional em relação a uma doença bacteriana; e que, a chance de ser uma doença viral em relação a ser bacteriana reduz em 23% para cada dia adicional.

No que diz respeito à PCR, quando esta se encontra alterada, a chance de ser uma doença parasitária aumenta aproximadamente 392% em relação à doença viral. Por outro lado, apresentar PCR alterada diminui a chance de ser doença viral em cerca de 90% em relação à doença bacteriana.

Quando a alteração ocorre no número de neutrófilos a chance da doença ser parasitária reduz aproximadamente 76% em relação à doença bacteriana, e quando as plaquetas apresentam-se alteradas (plaquetopenia), aumenta em cerca de 864% a chance de ser doença parasitária em relação à viral. Já a chance da doença ser viral diminui aproximadamente 72% quando o número de neutrófilos sofre alteração e diminui cerca de 89% quando as plaquetas estão alteradas em relação às doenças bacterianas.

Tabela 21. Análise de regressão logística multinomial das variáveis: tempo de adoecimento, VHS, PCR, neutrófilos, linfócitos e plaquetas entre os grupos de doenças febris de caráter infeccioso. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

	Variáveis	B	p-valor (Wald)	OR	IC 95%
Doença Parasitária X Viral	Tempo em dias	0,237	<0,0001	1,268	1,161; 1,384
	VHS	0,493	0,3476	1,638	0,585; 4,584
	PCR	1,593	0,0034	4,92	1,695; 14,284
	Neutrófilos	-0,151	0,7158	0,86	0,382; 1,935
	Linfócitos	-0,394	0,3924	0,675	0,274; 1,662
	Plaquetas	2,266	<0,0001	9,638	3,327; 27,921
	Variáveis	B	p-valor (Wald)	OR	IC 95%
Doença Parasitária X Bacteriana	Tempo em dias	-0,02	0,0196	0,981	0,965; 0,997
	VHS	0,149	0,7865	1,161	0,394; 3,419
	PCR	-0,675	0,2807	0,509	0,149; 1,736
	Neutrófilos	-1,421	0,0001	0,242	0,118; 0,495
	Linfócitos	0,425	0,3142	1,529	0,669; 3,495
	Plaquetas	0,121	0,7393	1,128	0,554; 2,295
	Variáveis	B	p-valor (Wald)	OR	IC 95%
Doença Viral X Bacteriana	Tempo em dias	-0,257	<0,0001	0,773	0,708; 0,845
	VHS	-0,344	0,5963	0,709	0,198; 2,533
	PCR	-2,268	0,0025	0,103	0,024; 0,450
	Neutrófilos	-1,27	0,0096	0,281	0,107; 0,735
	Linfócitos	0,818	0,1359	2,266	0,773; 6,641
	Plaquetas	-2,145	0,0004	0,117	0,036; 0,383

Posterior a esta análise, foram calculadas as áreas sob as curvas ROC, bem como o melhor valor de corte – ponto de corte (calculado pelo índice de Youden – J) capaz de discriminar entre infecção bacteriana, viral e parasitária para cada uma das variáveis descritas na tabela 21 e que apresentaram significância estatística de acordo com o valor de “J” obtido.

A figura 27 mostra a área sob a curva ROC (AUC) e os valores limites (pontos de corte) capazes de classificar os pacientes com e sem doença com maior número de acertos, calculados em relação ao tempo de adoecimento para cada grupo de doença avaliado, com destaque para o grupo viral, que apresentou maior AUC ($AUC_{\text{viral}} = 85,55$), sensibilidade ($S = 84,85\%$) e especificidade ($E = 76,30\%$), quando comparado ao grupo de doenças parasitárias ($AUC_{\text{paras.}} = 68,46$; $S = 66,09\%$; $E = 70,16\%$) e apresentando apenas uma menor especificidade em relação ao grupo de doenças bacterianas ($AUC_{\text{bact.}} = 63,60$; $S = 37,93\%$; $E = 87,85\%$).

Os pontos de cortes correspondentes ao tempo de adoecimento em cada grupo de doença foram: $< 7,5$ dias nas virais, $> 28,5$ dias nas bacterianas e $> 10,5$ nas doenças parasitárias.

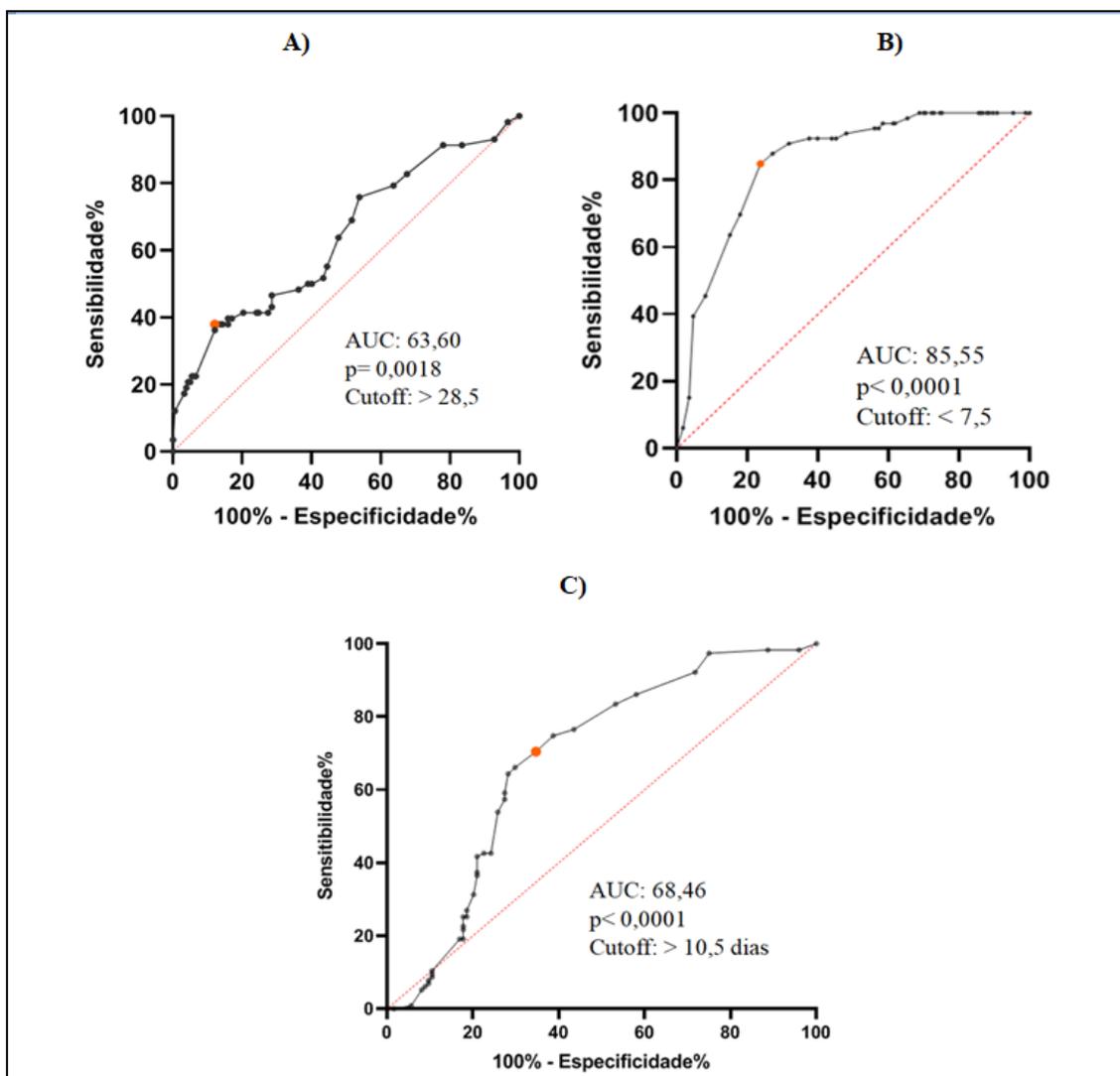


Figura 27. Curva ROC que discrimina o ponto de corte (cutoff) para o tempo de adoecimento nas doenças: bacteriana (A), viral (B) e parasitária (C). SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

A figura 28 mostra a área sob a curva ROC com os valores calculados de AUC e pontos de corte, em relação aos valores da velocidade de hemossedimentação e da proteína c reativa para os grupos de doenças bacterianas e parasitárias. O grupo de doenças bacterianas apresentou maior AUC ($AUC_{bact} = 79,74$) para a VHS com os seguintes valores de $S = 62,07\%$ e de $E = 84,77\%$. Nas doenças parasitárias a VHS apresentou $S = 73,91\%$, $E = 68,84\%$ e $AUC = 74,41$.

O valor da AUC para a PCR também foi maior nas doenças bacterianas ($AUC_{bact} = 83,85$) com valores de $S = 84,48\%$ e de $E = 72,84\%$. Nas doenças parasitárias, a PCR mostrou sensibilidade de $90,43\%$, especificidade de $60,24\%$ e uma $AUC = 79,76$.

O ponto de corte obtido para a VHS nas doenças bacterianas foi $> 57\text{mm/h}$ e para a PCR foi $> 14,5\text{mg/dl}$. Já nas doenças parasitárias o ponto de corte foi $> 31,5\text{mm/h}$ para a VHS e $> 4,5\text{mg/dl}$ para a PCR.

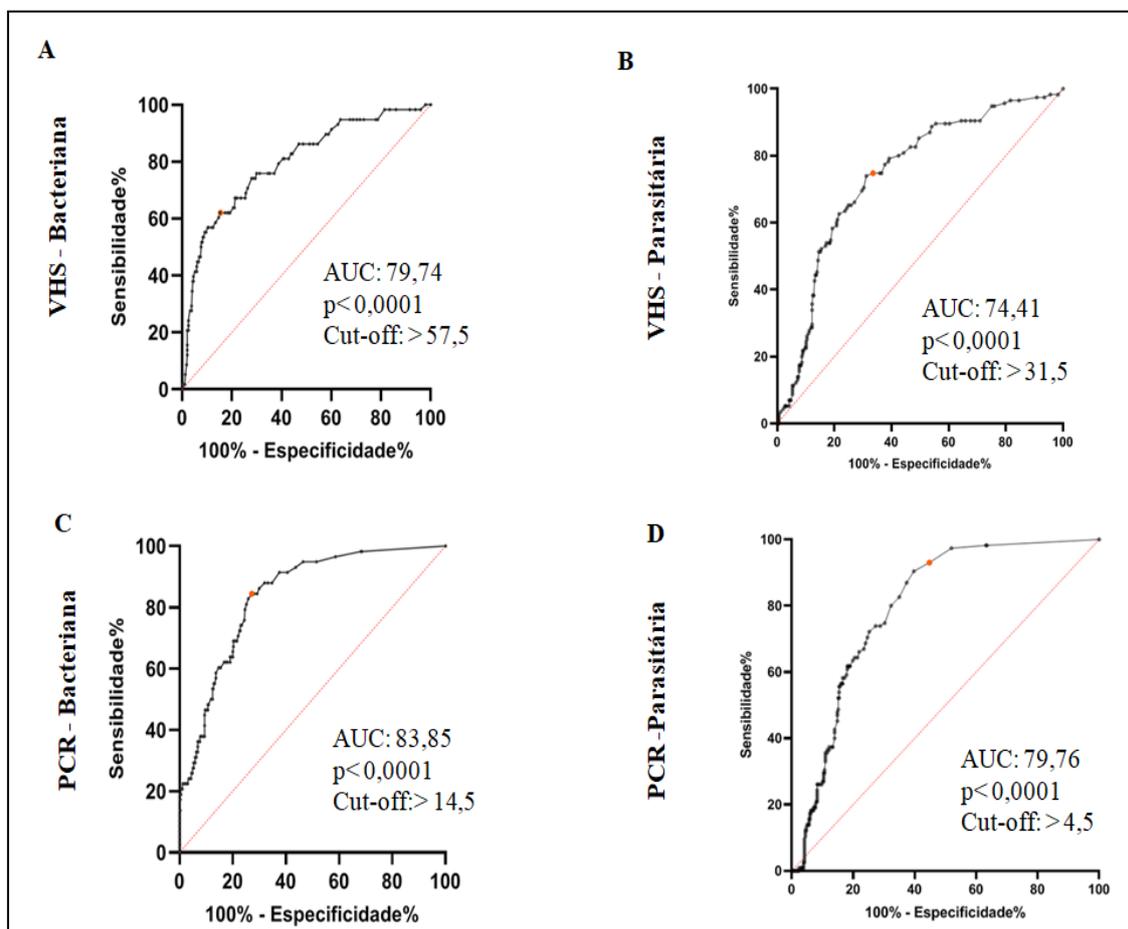


Figura 28. Curva ROC que discrimina o ponto de corte (cutoff) para velocidade de hemossedimentação e de proteína C reativa nas doenças bacterianas e parasitárias. Em A: VHS do grupo bacteriano; B: VHS do grupo parasitário; C: PCR do grupo bacteriano e D: PCR do grupo parasitário. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

A figura 29 mostra a área sob a curva ROC para linfócitos, neutrófilos e plaquetas capazes de discriminar entre doença bacteriana, parasitária e viral. Em relação aos linfócitos, o grupo viral apresentou maior AUC = 76,32% ($p < 0,0001$) quando comparado com os grupos bacteriano e parasitário. O grupo bacteriano obteve uma AUC de 85,92% ($p < 0,0001$) para os neutrófilos, superior àquela obtida para o grupo viral de acordo com este grupo celular. As plaquetas, tanto do grupo bacteriano, quando do grupo parasitário apresentaram AUC de aproximadamente 50%, não permitindo uma

boa classificação, ou seja, com uma chance de aproximadamente 50% de o modelo acertar ou errar a classificação do paciente como doente ou não doente, de acordo com o grupo de infecção (bacteriano ou parasitário). Na tabela 22 estão apresentados os valores de AUC, pontos de corte, sensibilidade, especificidade e valores de “p” referentes a estas variáveis.

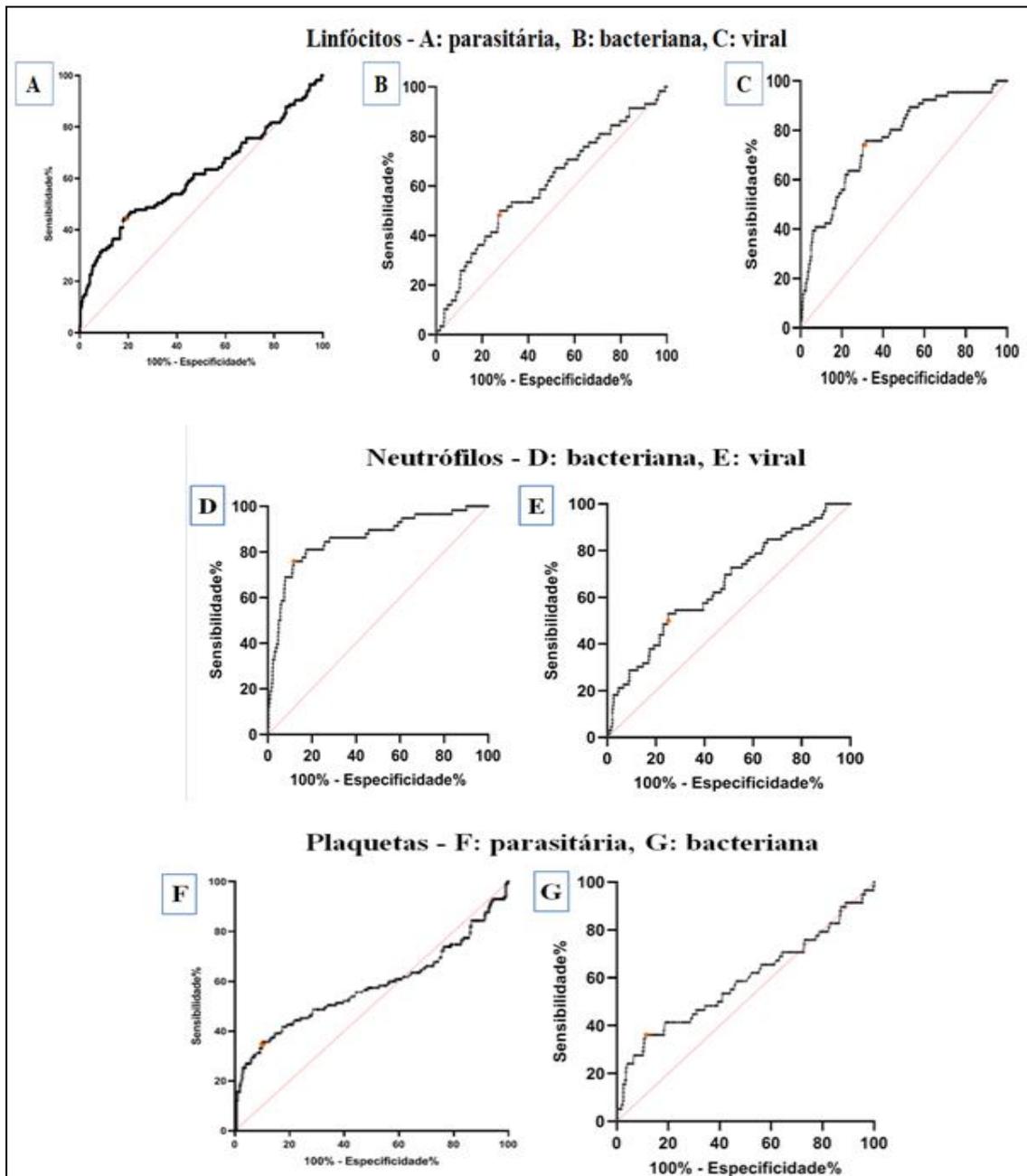


Figura 29. Curva ROC que discrimina o ponto de corte (cut-off) para linfócitos, neutrófilos e plaquetas nas doenças bacterianas, parasitárias e virais. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

Tabela 22. Valores de área sob Curva ROC, ponto de corte, sensibilidade e especificidade de leucócitos, linfócitos, neutrófilos e plaquetas nas doenças febris de origem infecciosa.

DOENÇA		AUC (IC95%)	Ponto de corte (J)	Sensibilidade (IC95%)	Especificidade (IC95%)	p-valor
Parasitária		61,08		44,35	81,90	
	Linfócitos	(54,46-67,70)	>2.642	(35,6-54,46)	(77,44-85,64)	0,0004
	Plaquetas	(50,57-64,71)	<199.500	(27,49-44,74)	(85,90-92,44)	0,0144
Bacteriana		60,34		50	72,34	
	Linfócitos	(62,13-68,54)	<1.736	(37,54-62,46)	(67,72-76,52)	0,011
	Neutrófilos	(80,16-91,68)	>5.543	(63,47-85,04)	(84,79-91,13)	<0,0001
Viral		58,62		36,21	88,58	
	Plaquetas	(49,54-67,70)	>387.500	(25,05-49,07)	(85,06-91,35)	0,034
		76,32		75,76	68,39	
Viral	Linfócitos	(70,03-82,61)	<1.863	(64,19-84,49)	(63,59-72,83)	<0,0001
	Neutrófilos	(57,95-72,55)	<3.141	(41,16-64,57)	(70,31-78,94)	<0,0001

Na figura 30, compararam-se os valores de neutrófilos e de leucócitos totais nas doenças bacterianas, cujas áreas sob a curva ROC foram 85,92 e 91,03 respectivamente, confirmando a relação predizente do comportamento do hemograma diante das infecções bacterianas, apontadas pelo aumento numérico desses elementos.

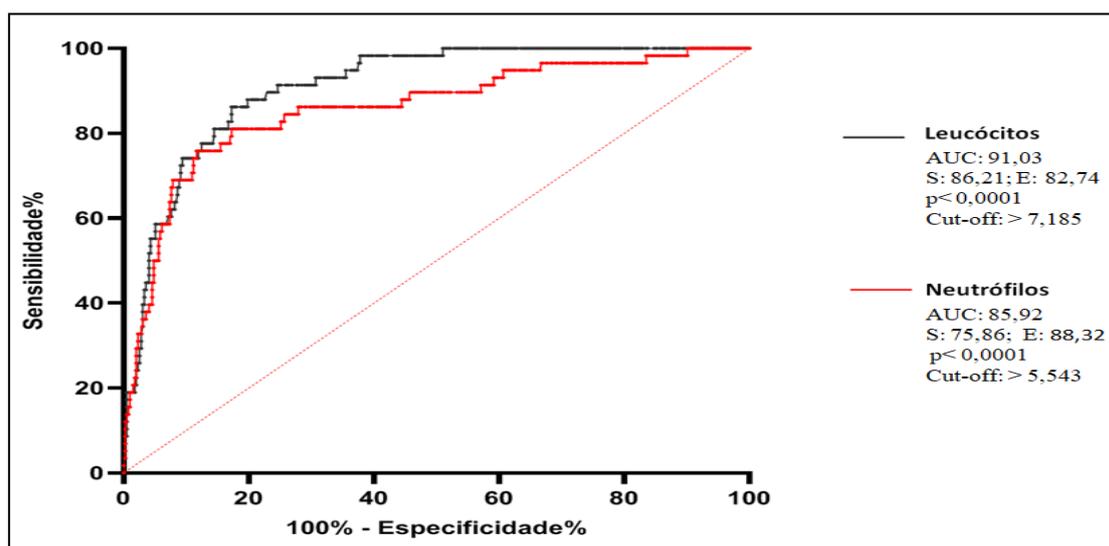


Figura 30. Curva ROC para neutrófilos e leucócitos nas doenças bacterianas. n= 58. SOAMU/SEVEP/IEC, fev/2018 a jan/2020.

7 DISCUSSÃO

Em se tratando de um tema de tamanhas amplitude e abrangência, para um melhor entendimento, coube-nos discuti-lo em tópicos:

7.1 QUANTO À FEBRE PROLONGADA DE ORIGEM OBSCURA (FPOO) E SUA ABRANGÊNCIA ETIOLÓGICA

No estudo em tela, as causas de febre foram bastante diversificadas, tendo, inclusive, um grande número delas ficado sem diagnóstico, denotando-se serem, a princípio, de provável etiologia não infecciosa, podendo estar ligadas à esfera das doenças autoimunes e neoplásicas, categorias de doenças não investigadas no Instituto Evandro Chagas (IEC). Parte dessa demanda pode até ter sido doença infecciosa, mas, por diversas razões, a etiologia deixou de ser comprovada em nossa instituição. As razões para esse insucesso vão desde o uso prévio de medicações pelo paciente, sobretudo corticoides e antibióticos, até motivos desconhecidos. Segundo Carmichael & Wills (2013), os corticoides promovem aumento numérico dos neutrófilos na corrente sanguínea, por trazerem novamente essas células para o centro do vaso, tirando-as da sua margem (de juntos do endotélio), quando já estão ali se preparando para a diapedese a fim de ganharem os tecidos, argumento este apresentado também por (ACADEMIA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA, 2018); o efeito desse fenômeno proporcionado pelos corticoides pode dificultar o diagnóstico por mudar o perfil do hemograma em relação ao que é esperado em determinadas doenças (RAMOS, 2020i). Já os antibióticos influenciam negativamente o diagnóstico por dificultarem o crescimento de bactérias no meio de cultura (PITZER et. al., 2019). Esta é uma das mais relevantes causas de interferência, por influenciar diretamente na demonstração dos agentes etiológicos.

Mulders-Manders et. al., (2018), divulgaram uma lista de 18 estudos envolvendo FPOO, nos quais se constata que a causa infecciosa esteve entre 11% e 57% (média de 28,4%); a causa neoplásica foi responsável por 7% a 19% (média de 13,3%); a etiologia inflamatória respondeu por 7% a 38% (média de 25,8%); e a miscelânea envolveu entre 0% a 29% (média de 7,4%). No mesmo trabalho, os casos que ficaram sem diagnóstico constituíram de 7% a 53% (média de 25,6%).

O índice de casos sem resolução ainda é alto em alguns lugares do mundo apesar do surgimento de novas técnicas diagnósticas, sobretudo aquelas ligadas aos exames de

imagem (KOUIJZER et. al, 2017). Em alguns lugares esse índice até tem mostrado crescimento (UNGER et. al., 2016). Ainda por volta dos anos 2014, há relatos de trabalhos que apresentaram índices aproximados dos 40% de causas sem resolução (MULDERS-MANDERS et. al., 2018).

A casuística deste estudo demandou mais 812 casos de síndrome febril, sendo a maioria constituída de FPOO. Desta, 52,3% ficaram sem diagnóstico, assim como ficamos sem saber seus desfechos, pois os pacientes, ou mesmo informações sobre eles, não foram possíveis nos retornarem. As instituições de onde eles foram encaminhados também deixaram de conhecer o desfecho da maioria daqueles que receberam diagnóstico no IEC, pois a maioria deles ficou conosco cumprindo protocolo de seguimento de pesquisas. Esta robusta demanda, e a importância dessa modalidade de febre e de suas causas no contexto da saúde pública, faz-nos pensar que há necessidade de se organizar uma rede no âmbito do serviço público de saúde do Estado, para conectar pelo menos quatro especialidades médicas entre si: infectologia, hematologia, oncologia e reumatologia, onde os pacientes possam tramitar mediante protocolo, em movimento de referência e contra-referência, a fim de nos dar a conhecer os índices dessas ocorrências e seus perfis clínicos, epidemiológicos, socioeconômicos etc., para subsidiar medidas de prevenção e controle no âmbito do Estado.

As febres prolongadas de origem obscura (FPOO) serão sempre um desafio aos médicos, tanto para os que atuam na atenção primária à saúde quanto àqueles que trabalham nos níveis secundário e terciário da atenção. Isso ocorre tanto por causa das inúmeras possibilidades etiológicas, quanto pela semelhança clínica entre elas, que têm a febre e alguns comensais clínicos que sempre as acompanham, como elementos comuns. Pereira (2019a) e Cunha (2015) citam a existência de uma extraordinária demanda de mais de 200 causas de febre prolongada, reunindo as de natureza infecciosa e não infecciosa. E o desafio aumenta ainda mais quando, a essa informação, agrega-se a de que há em torno de 25 sinais/sintomas que fazem parte da apresentação clínica das principais doenças infecciosas, reunindo semelhança clínica e dificuldade para o diagnóstico diferencial (COURA & PEREIRA, 2019a). Ademais, registre-se também a possibilidade de coinfeções, quando as características clínicas e laboratoriais das doenças envolvidas poderão estar camufladas pela mútua atuação. Nas regiões mais afetadas à ocorrência das doenças infecciosas, como nas áreas tropicais e subtropicais do planeta, normalmente há grande incidência delas compartilhando o mesmo e rico espaço

geográfico (RAMOS & PINTO, 2020). Devemos ainda mencionar, neste contexto, grupos de doenças que compartilham elementos de naturezas biológicas comuns pela aproximação filogenética dos agentes, tornando indistinguíveis suas formações antigênicas e, portanto, exibindo a mesma maneira de interagir com o hospedeiro causando sinais/sintomas semelhantes, exigindo esforço do médico para diferenciá-las. Até os mesmos vetores podem ser compartilhados por diferentes agentes (BELTRÁN-SILVA et. al., 2018). Ainda neste contexto cabe salientar que o uso prévio de antibióticos e de outras drogas, além de interferirem nos resultados dos exames laboratoriais são também capazes de mudar o curso clínico da doença. E não se pode deixar de mencionar, ainda, as doenças de ocorrências comuns que eventualmente podem se apresentar com quadro clínico incomum (RAMOS, 2005).

As doenças infecciosas, no que pese os avanços na profilaxia, principalmente por meio de vacinas, que na história sanitária brasileira propiciaram inclusive aumento na expectativa de vida da população, ainda hoje continuam prevalecendo em relação a outras causas; isso pode estar ligado ao avanço na tecnologia, que propiciou o aparecimento de recursos diagnósticos mais apropriados para a detecção dos agentes infecciosos. Enquanto isso, novas doenças infecciosas vão surgindo e se somando às já existentes para incrementar essas afirmações. Stamm & Santos (2017) em artigo de atualização sobre FPOO concluíram que a revisão da literatura médica é unânime em demonstrar que, além de complexa e difícil, a pesquisa diagnóstica de FPOO é também abrangente, e que, a mudança no espectro diagnóstico e etiológico, com perspectivas futuras de novas alterações, direciona para mais um grande desafio da medicina a partir deste século.

Geralmente os pacientes com FPOO têm um bom prognóstico, culminando com a resolução do caso em quatro ou mais semanas. O pior prognóstico está associado ao atraso do diagnóstico e à natureza da doença. Dos pacientes sem diagnóstico cerca de 3% pode ir a óbito (UNGER et. al., 2016).

Propostas com vistas à investigação de FPOO têm sido apresentadas, mas elas ou são muito abrangentes e complexas, tal qual é o problema, ou são adaptadas à realidade de cada local (MULDERS-MANDERS et. al., 2018). Outros autores como Efstathiou et. al. (2010), preocupados com o “peso” do problema, anseiam pela busca de protocolos mais efetivos de abordagem à FPOO para facilitar a vida do médico e melhorar os resultados aos pacientes.

Todos os aspectos discutidos acima encontram pleno amparo nos achados revelados neste estudo traduzidos na tabela 5, que mostra número e diversidade de doenças; na tabela 2, que mostra número de coinfeções; nas figuras 5 e 6 bem como na tabela 6 que retratam a diversidade de doenças e a semelhança clínica entre elas.

Os resultados deste estudo revelaram também que o grupo de doenças bacterianas foi quantitativamente menor do que os grupos de doenças virais e parasitárias. É muito provável que este achado esteja relacionado à natureza biológica dos agentes bacterianos, dotados de características muito peculiares, as quais refletem dificuldades à sua obtenção/demonstração nos espécimes clínicos do hospedeiro para conclusão diagnóstica, considerando que muitas dessas enfermidades dependem dos cultivos desses espécimes clínicos. São exemplos disso, as pneumonias pneumocócicas e estafilocócicas, as endocardites, sinusites, otites, osteomielites entre outras. Não sendo possível o emprego de métodos sorológicos à investigação diagnóstica da maioria dessas doenças, o diagnóstico delas fica mercê de outros recursos diagnósticos pautados principalmente na imagenologia, que não são disponibilizados no IEC. Ademais, os recursos imagenológicos podem apenas sugerir a etiologia, mas não a afirmam. Portanto, situações clínicas como as supracitadas, somadas a outras cuja obtenção do espécime clínico invasiva e complexa, como nos casos de meningites, de abscessos viscerais e derrames cavitários, são mais dificilmente obtidos para identificar o agente.

Por outro lado, as doenças virais, assim como as parasitárias, ainda que abordadas tardiamente, podem ser investigadas pelas amplas e oportunas técnicas sorológicas, as quais, quanto mais o tempo de adoecimento se distancia do seu início, maior é a chance de seus testes positivarem. Ramos (2020a) comenta as vantagens e desvantagens que se tem ao abordar o paciente no início e no curso adiantado da doença, respectivamente, especialmente quando o diagnóstico depende da detecção do agente causal. Situações demandadas da vigilância epidemiológica como nos casos de meningites meningocócicas, são exemplos cabíveis.

7.2 QUANTO AO TEMPO DE ADOECIMENTO

No que concerne ao tempo de adoecimento é importante ressaltar que uma doença infecciosa não tende a ser duradoura. Bartolomei (2014) refere que quanto mais uma doença febril se prolonga, mais ela se afasta da possibilidade de ser infecciosa. O autor chega a estabelecer um limite de três meses de duração para sugerir outras

etiologias. Ou seja, quando a febre passa de três meses de duração ela tende a ser de outras categorias. A relação parasita/hospedeiro não é amistosa, por isso a febre de origem infecciosa não tende a ser duradoura. É fato que existem mecanismos, ainda não muito bem esclarecidos, em que o agente infeccioso permanece por longos períodos, às vezes pela vida inteira do hospedeiro, mas essa não constitui a regra geral. Não por acaso as FPOO de duração muito prolongada ocorrem com as doenças cujos agentes têm habitat intracelular como é o caso da tuberculose, da leishmaniose visceral, da toxoplasmose, as quais estão entre as doenças com maior média do tempo de adoecimento detectada neste estudo. A tendência a ser muito duradoura, é quando o processo está relacionado principalmente com doenças de origem estrutural, como são os processos de cunho autoimune e os neoplásicos.

Neste estudo, os casos de febre foram divididos em dois grupos: (i) Aquelas que tiveram desfecho diagnóstico (319), ou seja, algum agente infeccioso foi detectado comprovando a causa infecciosa; e (ii) Aquelas que não tiveram diagnósticos (430), ou seja, nenhum agente infeccioso foi detectado na nossa abordagem, apesar da busca abrangente e criteriosa. Neste grupo, muito provavelmente, estavam doenças inflamatórias e neoplásicas. O primeiro grupo teve média de 28,6 dias de adoecimento e o segundo, de 20,5 dias. Saliente-se que, no grupo que teve desfecho diagnóstico, incluindo todas as doenças, essa média foi distribuída entre os casos de etiologia bacteriana, parasitária e viral, respectivamente, da seguinte maneira: 27,5 dias; 32,5 dias; 5,4 dias.

Na figura 27C, aparece, porém, a média de 10,5 dias de adoecimento em referência às doenças parasitárias. Essa diferença em relação à média apresentada anteriormente é devida ao fato de, na figura 27C, terem sido retirados os casos 14 casos de leishmaniose visceral do cálculo. Essa retirada teve o objetivo de uniformizar as avaliações, uma vez que esses casos foram também retirados quando da análise do hemograma, pelo fato de, na LV, haver alteração dos elementos sanguíneos por causa da atuação da *Leishmania* na medula óssea, interferindo na produção celular neste território.

Com relação aos pacientes que tiveram desfecho diagnóstico, observamos que os casos cujo tempo de adoecimento se separou extraordinariamente da média foram constituídos principalmente de tuberculose (10 casos), calazar (14 casos), toxoplasmose (5 casos), HIV (4 casos), e ainda mononucleose (2 casos). A média de tempo desses

casos foi de 106,8 dias, sendo que os mais longos foram constituídos de tuberculose e de calazar, 120 e 360 dias, respectivamente.

Estes casos que tiveram febre muito prolongada foram distribuídos no quadro 2. Percebe-se que o extenso grupo ficou reduzido a cinco doenças, que ultrapassaram 60 dias de adoecimento; ao ultrapassarem 90 dias reduziu-se para apenas duas doenças: tuberculose e calazar. Isso revela que, em nosso meio, naqueles casos de síndrome febril que ultrapassam 90 dias devemos investir, primeiramente, no diagnóstico dessas duas doenças. E, diferentemente de Bartolomei (2014), que sugere o limite de três meses entre doenças infecciosas e outras causas, nós concordamos que este limite seja 60 dias, acreditando que, a partir desse tempo de adoecimento, devemos pensar em outras causas e não na infecciosa; e à abordagem, devemos direcionar o caso para aquelas cinco possibilidades, mormente tuberculose e calazar.

7.3 QUANTO AOS ASPECTOS CLÍNICOS

Cabe, neste aspecto, discutir prioritariamente o porquê de tanta demora em se estabelecer o diagnóstico dessas doenças. Merece menção o fato de isso revelar uma dificuldade do reconhecimento clínico na rede de assistência primária, tanto pública quanto privada. Essa dificuldade deve estar presa principalmente a dois fatores: (i) O vasto número de doenças com apresentação clínica semelhante, e (ii) a escassez de recursos diagnósticos laboratoriais disponíveis, sobretudo na rede pública, que atende a camada mais pobre da população, a qual, por sua vez, constitui a camada da população mais exposta e mais vulnerável a contrair as doenças infecciosas, além de ser o segmento mais dependente dos serviços públicos.

Em relação à dificuldade do reconhecimento clínico, cabe destacar o que foi demonstrado nas figuras 5 e 6, e nas tabelas 6 e 13, revelando o quão difícil é o reconhecimento clínico entre as doenças infecciosas, uma vez que a maioria dos sinais/sintomas apresentados é comum a várias doenças (COURA & PEREIRA, 2019a). Ashley, Phyo & Woodro, (2018) referem que a malária é dividida em duas apresentações: (i) Malária não complicada; e (ii) Malária severa. A malária não complicada tem sinais/sintomas inespecíficos, inclusive diarreia, podendo se confundir com muitas outras doenças, trazendo embaraços para os médicos assistentes. A presença concomitante de várias doenças no mesmo espaço, como ocorre nas regiões tropicais e

subtropicais do globo, e ainda a semelhança clínica entre elas, cujo sinal/sintoma mais comum é a febre, são determinantes para dificultar o diagnóstico, exigindo expertise do examinador (RAMOS, 2020a). Além do mais, há muitos casos em que o indivíduo apresenta coinfeção podendo albergar dois ou mais agentes infecciosos, o que propicia superposição de sinais/sintomas (RAMOS, 2020g). Ukaegebu (2014) mostra forte relação entre malária e febre tifoide na Nigéria ao relatar essa coinfeção entre pacientes nigerianos, corroborando o que outros autores têm demonstrado na Amazônia. O confundimento pode envolver não somente a clínica, mas aspectos do hemograma também, como citado por Boruchoff, 1990 (Apud Garcia 2009), quando faz alusão à síndrome hematofagocítica associada a vírus, como o Epstein-Barr (EBV) e o Parvovirus B19, que podem ativar macrófagos dentro da medula óssea, os quais passam a fagocitar células sanguíneas indistintamente ocasionando citopenias; no caso do envolvimento do EBV, este passaria a revelar um padrão do hemograma totalmente diferente do seu.

Costa et. al. (2012) e Ramos & Pinto (2020) chegaram a relatar infecção tripla reunindo malária mista (por *P. vivax* e *P. falciparum*) e doença de Chagas aguda, demonstrando a força das coinfeções em nosso meio. Este relato revela, portanto, o quão é desafiador a abordagem clínica à síndrome febril em áreas tropicais.

A própria casuística apresentada neste trabalho revela a coinfeção em 15 ocasiões conforme mostrado na tabela 2, na qual se destaca a coinfeção dengue e Chikungunya como a mais frequente, o que poderia ser justificado pelo fato das duas doenças serem transmitidas pelo mesmo inseto vetor (*Aedes aegypti*), como discutido por Ramos (2020d).

Em nossos achados 31 casos que fizeram parte do grupo sem desfecho diagnóstico ficaram com o tempo de adoecimento bem acima da média dos demais, separando-se extraordinariamente desta (vide figura 3). A média do tempo de adoecimento deles ficou em 95,9 dias, um pouco abaixo da média do grupo anterior. Eles muito provavelmente constituíram casos de doenças não infecciosas que, por não serem estudadas na nossa instituição foram encaminhados a instituições congêneres para avaliação diagnóstica, e não retornaram mais ao IEC deixando-nos essa lacuna de incerteza. A literatura nos apresenta um vasto número de outras causas de febre prolongada de origem obscura, das mais variadas naturezas, como aquelas causadas

pelo uso de medicamentos, as de causa fictícia, e, inclusive, um variado número de casos que ficam sem diagnóstico (EFSTATHIOU et. al., 2010).

Os resultados reunidos neste estudo de certa forma corroboram a sustentação de Bartolomei (2014) no que concerne ao tempo demasiadamente prolongado do período de febre, quando o referido autor estabelece o limite de três meses de duração como aceitável para admiti-lo como febre de causa infecciosa, sugerindo que após este período a causa da febre já foge da esfera infecciosa e se aproxima daquelas de outras origens, cabendo, nestes casos, investiga-las apropriadamente. Em muitos estudos, as causas mais comuns de febres que se apresentam com tempo demasiadamente grande são de natureza inflamatória (autoimune) e neoplásica.

A presença de pacientes que se distanciaram acentuadamente da média entre os 430 casos que não tiveram desfecho diagnóstico estabelecido no IEC, e considerando que as possíveis causas infecciosas foram exaustiva e pertinentemente pesquisadas por meios diagnósticos apropriados, leva-nos a denotar uma provável etiologia neoplásica ou autoimune, cujas confirmações não puderam ser constatadas por nós em face do não retorno dos pacientes ao nosso serviço. Cabe ressaltar que foram registrados 31 casos com essas características, e que a média do tempo de adoecimento neste grupo foi de 95,9 dias, muito próximo dos 90 dias, que é o tempo limite sugerido por Bartolomei (2014) para se estabelecer uma etiologia não infecciosa. Cabe lembrar ainda que, em se tratando de organismos patogênicos, a relação parasito/hospedeiro, por não ser uma relação amistosa, na maioria das vezes a sua tendência é não ser duradoura, haja vista que os dois organismos envolvidos no processo buscam a resolução imediata do problema, ou com a eliminação do parasito pelo sistema imune do hospedeiro ou com a eliminação do hospedeiro pela ação virulenta do parasito.

No que concerne às infecções registradas neste estudo com essas características, todas foram causadas por microrganismos de habitat intracelular, denotando-se que essa condição favorece o estabelecimento de uma relação mais duradoura, muitas vezes até por toda a vida do indivíduo, por mecanismos ainda pouco conhecidos da ciência. Na tuberculose e na toxoplasmose, por exemplo, seus agentes etiológicos podem permanecer quiescentes no interior de macrófagos até por toda a vida do hospedeiro, vindo a manifestar seus efeitos patogênicos por ocasiões de quedas do estado imune destes. Uma das circunstâncias em que isso acontece é na vigência da infecção pelo HIV, que propicia o aparecimento da neurotoxoplasmose em pacientes previamente

infectados pelo *Toxoplasma gondii*, por exemplo; e quanto à tuberculose, sua emergência cresceu em todo o mundo após o advento da AIDS. Hoje, o crescimento da coinfeção tuberculose/HIV tem sido preocupação das autoridades mundiais e inclusive do Brasil, pelo impacto que isso causa no controle do agravo (BRASIL, 2019). A força da coinfeção tuberculose/HIV fez as autoridades de saúde brasileiras admitirem o teste para o HIV (principalmente o teste rápido) para todo paciente diagnosticado com tuberculose (FEITOSA & HIJJAR; BRASIL; 2019); nesta mesma referência há alusão também à demora do diagnóstico da tuberculose, referindo que esta doença tem levado até 552 dias para ser diagnosticada.

7.4 QUANTO À DISTRIBUIÇÃO POR FAIXA ETÁRIA E GÊNERO

No que concerne à distribuição por faixa etária, o fato do maior número de casos ter ocorrido nos adultos jovens revela que as doenças infecciosas representam um importante impacto sobre a economia de uma região ao acometer com maior frequência as faixas etárias que representam a principal força de trabalho. Em nossa casuística, 60,8% dos casos ocorreram em pacientes com idade entre 18 e 40 anos contra 39,2% com idade acima disso. E o sexo masculino foi o mais acometido (56,45% contra 43,6%), conforme tabelas 3 e 4.

As análises estatísticas revelaram que pertencer ao gênero masculino e ter idade inferior ou igual a 40 anos, apresentam 1,5 vezes chance de terem uma doença infecciosa do que as mulheres da mesma faixa etária. Esse resultado vai ao encontro do que revela BRASIL (2018), mostrando que a leptospirose, por exemplo, acomete mais o sexo masculino na faixa etária entre 15 e 50 anos de idade, e que a maior parte das infecções por leptospira se passa nas áreas urbanas, sendo que 41% delas são adquiridas nos domicílios, e o sexo masculino constitui 79% dos casos. Achado semelhante ao de Ramos (2004b), que demonstrou maior incidência da febre tifoide no sexo masculino e na faixa etária ente 15 e 45 anos de idade, semelhante ao registrado em BRASIL (2021).

Some-se a isto o fato de a maioria dos casos serem constituídos de febre prolongada de origem obscura (FPOO), cuja média foi de 28,6 dias, motivando um longo período de afastamento do trabalhador do seu posto de trabalho. Neste contexto, cabe salientar ainda que esse período corresponde à data em que o paciente foi abordado em nosso atendimento e não à data da resolução do caso, significando que esse

afastamento deve ter um período ainda maior. Isso está na dependência do tipo da doença e das complicações decorrentes dela. Na febre tifoide, por exemplo, cuja média do tempo de adoecimento registrada neste estudo foi de três semanas, se o caso evoluir para complicações cirúrgicas, como nas perfurações intestinais, o retorno do paciente às suas atividades laborais pode demorar dois ou mais meses. Nos casos de febre do chikungunya, a ação inflamatória sobre as articulações, decorrentes da infecção, podem demorar muitos meses até a completa recuperação do paciente (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 2011).

Em parte, a maior distribuição dos casos na faixa etária jovem e no sexo masculino poderia ser explicada pelo fato dos jovens (sobretudo masculinos) apresentarem comportamentos mais intempestivos, serem mais impetuosos e imprudentes, tornando-se mais vulneráveis a adquirir essas doenças ao frequentar ambientes mais promíscuos. Enquanto isso, a faixa etária mais idosa costuma apresentar comportamento mais reservado, ter atitudes mais comedidas e prudentes e ser mais recolhida ao ambiente familiar.

7.5 NO QUE TANGE À DISTRIBUIÇÃO SAZONAL

Em relação à distribuição sazonal, observou-se um panorama muito interessante nos nossos resultados, no qual os três grupos de doenças, quando vistos conjuntamente, mostraram um cenário próprio de cada um deles. Enquanto as doenças virais incidem principalmente no primeiro semestre, sobretudo nos primeiros meses, as doenças parasitárias revelaram uma distribuição bimodal, ou seja, com incidências maiores nos dois extremos do ano (primeiros e últimos meses), com menor incidência nos meses centrais; enquanto isso, as doenças bacterianas se distribuíram uniformemente ao longo do ano. No entanto, quando se analisa individualmente cada doença, notam-se alguns comportamentos sazonais peculiares, os quais devem estar ligados a fatores eco-ambientais, climatológicos, ou à biologia dos seus agentes e dos vetores ligados a eles, e, ainda, aos hábitos e costumes da população. A leptospirose, por exemplo, apresenta uma incidência bem evidente no início do ano, que corresponde ao período de maiores índices pluviométricos da região, como revelam Moraes et. al. (2005) e De Souza et. al., (2016), mostrando que este é o período de maior precipitação pluviométrica no Estado do Pará e na Amazônia Legal, o qual se dá entre os meses de dezembro e maio. Esse

fator climatológico, associado a outras variáveis, tais como atividades ocupacionais, que colocam trabalhadores mais expostos a adquirir a infecção, como o são os trabalhadores que labutam nas redes de esgoto, na coleta do lixo, na construção civil entre outros, e ainda a massiva presença de favelas, que reúne muitas moradias em áreas de baixada, sujeitas a grandes alagamentos, e onde há carência de saneamento básico, favorecem a doença. BRASIL (2018) corrobora nosso achado revelando que na região Norte a maior incidência da leptospirose se dá no mês de março; refere ainda que nas regiões Sudeste e Sul, onde se concentra a maior população urbana do País, a maior incidência se dá nos três primeiros meses do ano, acompanhando o índice pluviométrico dessas regiões, o que se assemelha com a nossa região.

A febre tifoide, por sua vez, tem maior registro na segunda metade do ano. Sendo ela uma doença de veiculação hídrico-alimentar, esse comportamento pode encontrar explicação em vários fatores, como aqueles relacionados ao aumento do consumo de bebidas e de alimentos, sendo um desses alimentos o suco do açaí, que tem sua safra no segundo semestre, hipótese esta já levantada por Ramos (2005). Para explicar essa sazonalidade da febre tifoide o autor menciona, ainda, atividades relacionadas à cultura, aos costumes e à religiosidade da população, como é o caso do envolvimento das pessoas com os festivais folclóricos, os Círios e outros eventos, nos quais há muito consumo de bebidas e de comidas típicas regionais, o que faz aumentar a exposição ao risco de adoecimento pela *Salmonella Typhi*.

A tuberculose, apesar de ter mostrado um pico no mês de agosto tem a destacar uma distribuição mais ou menos semelhante ao longo do ano. A sífilis, no entanto, comportou-se como a febre tifoide.

As doenças virais, com exceção da infecção pelo HIV, mostraram nitidamente maior ocorrência nos primeiros meses do ano. Ressalte-se que as arboviroses (dengue e febre do chikungunya) devem ter exercido grande influência nisso, uma vez que ambas são transmitidas pelo mesmo vetor, o inseto *Aedes aegypti*, que tem maior proliferação neste período do ano, proporcionado pelo maior número de criadouros às suas larvas, tendo em vista as coleções de água a serem formadas pelas águas das chuvas, amparado por terrenos irregulares e sem pavimentação. Apesar de não ser transmitida por mosquitos, a mononucleose infecciosa apresentou comportamento semelhante ao das arboviroses; isso talvez também esteja relacionada à forma de transmissão, que se faz por meio de contato direto com a saliva do infectado, e o confinamento nos meses

chuvosos, ocasionado pelo inverno amazônico, que promove maior aproximação entre as pessoas em lugares fechados.

Entre as doenças parasitárias, a doença de Chagas aguda (DCA) se destacou por se distribuir com maior frequência no segundo semestre, com um grande pico no mês de outubro. Este comportamento é semelhante ao da febre tifoide, e esta é outra evidência da estreita relação de ambas as doenças com o suco do açaí cuja safra de seu fruto se dá neste período do ano.

A malária apresentou picos nos meses de março e de agosto. Cabe salientar que o aumento no período chuvoso (mês de março) encontra paralelo nas arboviroses, uma vez que a doença também é transmitida por mosquitos (do gênero *Anopheles*), que, à semelhança do *Aedes*, também se beneficiam da formação de coleções hídricas, as quais servem de criadouros para o desenvolvimento de suas larvas; o pico em agosto, porém, é muito provável ter sido ligado ao movimento de pessoas após as férias do mês de julho, quando muita gente se desloca entre as cidades por todo o Estado, inclusive da capital para o interior, fazendo fluxos de ida e volta entre localidades malarígenas e áreas sem malária, e assim acabam adquirindo a infecção pelo *Plasmodium*, e a doença vem a se manifestar quando essas pessoas retornam aos seus locais de origem, ainda dentro do período de incubação.

7.6 QUANTO À ANÁLISE DO HEMOGRAMA

Ao iniciar esta análise, cabe salientar que estudos de natureza igual ao deste são escassos na literatura médica mundial. Os principais portais médicos foram consultados, mas poucos artigos foram encontrados. E nem de longe têm a abrangência e a ordenação do estudo ora proposto, o que, de certa forma, dificultou a discussão deste tópico. No geral, os artigos têm abrangência restrita a apenas uma doença específica, explorada conforme sua importância no cenário da saúde pública mundial ou regional, tal qual a malária, a dengue, etc. Ainda assim, o hemograma é explorado restritamente em relação aos achados já conhecidos. É o caso do hematócrito e da plaquetopenia na dengue, e a plaquetopenia na malária.

A abrangência do estudo em tela é percebida nas tabelas 7 e 8, bem como nas figuras 13, 14 e 15, nas quais é apresentada uma análise da distribuição das médias dos elementos sanguíneos nos três principais grupos de doenças infecciosas: bacterianas,

parasitárias e virais, que foram os grupos de doenças detectados neste estudo. Nas tabelas 9 a 16, excetuando nesta sequência somente a tabela 13, e nas figuras 16 até a 24, os resultados nos suscitaram aprofundar as análises, por nos terem revelado situações capazes de nos levar a prever não somente o grupo da doença, mas a doença especificamente.

Observam-se na tabela 7 que os valores das médias dos leucócitos e dos neutrófilos apresentaram uma nítida diferença entre os três grupos de doenças (bacterianas, parasitárias e virais), de modo que esses valores se mostraram bem maiores nas doenças bacterianas do que nas demais, sendo que as doenças bacterianas ocuparam o polo superior, pois o seu perfil é o do aumento numérico dos neutrófilos, que reflete o aumento também do número total dos leucócitos. A média dos leucócitos foi $12.702/\text{mm}^3$ e a de neutrófilos foi $10.049/\text{mm}^3$. A média dos linfócitos se mostrou normal ($1.954/\text{mm}^3$). Portanto, a leucocitose, quando presente nas doenças bacterianas, fez-se à custa da neutrofilia, uma vez que os linfócitos se apresentaram numericamente normais. Por outro lado, nas doenças virais observou-se padrão oposto ao das doenças bacterianas, ou seja, os elementos estão numericamente reduzidos, fazendo as doenças virais ocuparem o polo oposto ao das bactérias. Enquanto nas doenças bacterianas os leucócitos ultrapassaram o limite superior, nas virais a média dos leucócitos esteve ligeiramente superior ao limite inferior da normalidade ($5.932/\text{mm}^3$); e isso se deveu à redução numérica dos neutrófilos e dos linfócitos. Portanto, são bem nítidas as mudanças numéricas das principais células brancas entre esses dois grupos de doenças. Enquanto isso, nas doenças parasitárias esses elementos celulares assumiram valores intermediários entre os grupos bacterianos e virais. Essa posição intermediária reflete grande semelhança desse grupo com o grupo controle, o que justifica seu perfil se ajustar aos níveis de normalidades destes elementos celulares. No entanto, quanto aos linfócitos, notam-se uma diferença em favor das doenças parasitárias em comparação com os demais grupos de doenças e inclusive com o grupo controle.

A constatação da redução numérica dos elementos celulares sanguíneos nas doenças virais foi registrada também em estudos feitos por Barros (2008) e por Faria & Bazon (2016), que registraram principalmente leucopenia e linfopenia, sendo que o primeiro não encontrou associação entre leucopenia e a presença de anticorpos da classe IgM, conforme objetivo do estudo. Nos três estudos, todos feitos com a dengue, a plaquetopenia foi relevante. Nenhum desses estudos fez referência aos neutrófilos,

deixando essa imensa lacuna nos resultados. No estudo em tela, a leucopenia também esteve presente, porém, a causa desta foi a redução numérica de ambas as células (neutrófilos e linfócitos), sendo que a neutropenia foi mais presente em relação à linfopenia.

Outra forma de notar a acentuada diferença entre as doenças virais e as bacterianas, pelo prisma do hemograma, é a constatação de que, decisivamente, nas doenças bacterianas as reduções numéricas das células não têm expressão, mas somente o aumento delas; enquanto que, nas doenças virais, não há nenhuma expressão no aumento numérico delas, mas somente na redução.

Por sua vez, nas doenças parasitárias de acometimento sistêmico o hemograma se caracterizou pelo predomínio da normalidade do número de leucócitos, estando eles normais em 69,6% contra 17,8% de leucocitose e 1,5% de leucopenia. Isso nos leva a valorizar a afirmativa de Failace & Fernandes (2015) de que, ao analisar o hemograma, devemos nos ater principalmente à fórmula leucocitária em detrimento do número total de leucócitos. Para o referido autor, leucopenia e leucocitose, isoladamente, podem não ter nenhuma expressão. É evidente que valores extremos terão expressão sim. Leucocitoses e leucopenias muito acentuadas podem sinalizar leucemia, por exemplo, mas o autor certamente se refere às variações pequenas. Portanto, naqueles casos em que o hemograma se apresenta com seus elementos celulares numericamente normais, como é o caso das doenças parasitárias, a dificuldade para se encontrar algum sinal diagnóstico no hemograma é bem maior. Registre-se, ainda, que hemogramas normais ou aparentemente normais, são encontrados também nas doenças bacterianas e nas virais, mas em baixas proporções.

No estudo em apreço, foi observado que nas doenças bacterianas a proporção neutrófilos/linfócitos elevou-se de 2:1 (dois neutrófilos para um linfócito), que é o valor normal dessa proporção, chegando a atingir 22 vezes este valor, com variação média de 6:1 (seis para um), ou seja, seis neutrófilos para um linfócito. Olhar para o hemograma por este prisma pode nos ajudar a entender as suas alterações e relacioná-las às condições clínicas quando estivermos diante dessas situações de dificuldade. Nas doenças parasitárias e nas bacterianas assim como nas virais em que o hemograma estiver normal, esse olhar pode ser particularmente útil.

Apesar de registrarmos 14 casos (10,4%) de leucocitose por neutrofilia nas doenças parasitárias, a alteração que nos inclina a crer que seja a mais importante neste

grupo de doenças é traduzida pelo número de linfócitos. Dez casos (7,4%) cursaram com linfocitose absoluta, e 41 (30%) apresentaram linfocitose relativa, caracterizada pelo encurtamento da relação neutrófilos/linfócitos, que se configurou dessa maneira por causa da linfocitose absoluta ou por causa da linfocitose relativa, deixando a relação neutrófilo/linfócito 1:1 (um para um) ou até invertida 1:2 (um para dois), ou seja, um neutrófilo para dois linfócitos; estas, mais precisamente nas situações de linfocitose absoluta. Comportamento este bem diferente do que se vê nas doenças bacterianas nas quais se vê alargamento dessa proporção, e a mesma se dá pelo aumento numérico dos neutrófilos.

Cabe salientar, ainda, que este aumento da proporção entre neutrófilos e linfócitos pode ocorrer também em duas outras situações: (i) Pela redução numérica dos linfócitos, e (ii) Pela simultânea elevação numérica dos neutrófilos e redução dos linfócitos. A primeira alteração leva-nos a suspeitar de infecção pelo HIV, e a segunda, de coinfeção tuberculose/HIV. Tanto a primeira quanto a segunda são situações que podem sinalizar a coinfeção tuberculose/HIV; na primeira, a presença do vírus ou mesmo a combinação dele com a medicação antirretroviral (ARV) são fatores que reduzem o número de linfócitos, e até a redução global das células (CARVALHO & HAMER 2017); na segunda, principalmente na síndrome retroviral aguda, a redução dos linfócitos se dá por influência do HIV, e o aumento numérico dos neutrófilos; dá-se pela atuação do bacilo da tuberculose que, por ser uma bactéria, suscita aumento do número de neutrófilos. Se for importante realizar o teste rápido para HIV em todos os pacientes com tuberculose (FEITOSA & HIJJAR, 2019), o que dizer em situações nas quais o hemograma esteja configurado desta maneira? Portanto, em várias situações podemos encontrar informações valiosas no hemograma, se seguirmos as orientações de Failace & Fernandes (2015), de dar atenção à formulação leucocitária, muito mais do que ao número total de leucócitos.

Nas doenças parasitárias, portanto, somadas as duas formas de linfocitose (absoluta e relativa), a linfocitose se fez presente em 37,8% dos casos. Em relação à cinética linfocitária neste grupo observou-se que a doença de Chagas aguda (DCA) e a toxoplasmose foram as infecções mais envolvidas com estes resultados; isso pode ser explicado pelo fato de ambas perfazerem 63,2% de todos os casos de doenças parasitárias aqui diagnosticadas, sendo que a toxoplasmose predominou quando a linfocitose foi absoluta e a DCA, quando a linfocitose foi relativa.

O olhar com mais afinco à formulação leucocitária também nos ajuda a perceber uma diferença na relação neutrófilos/linfócitos ao compararmos as doenças parasitárias com as virais. Nas primeiras, a linfocitose relativa se dá por influência do aumento numérico dos linfócitos, conforme se vê na tabela 7, a qual mostra que a média dos linfócitos foi maior na doença parasitária do que a da doença viral; na doença viral, por sua vez, essa relação sofre encurtamento (linfocitose relativa) por influência da redução numérica dos neutrófilos, cuja média nas doenças virais foi menor em relação à doença parasitária (Tabela 7). Nas infecções virais a redução numérica dos neutrófilos foi superior à dos linfócitos (32,8% de neutropenia contra 25,4% de linfopenia), motivo pelo qual houve leucopenia em 38,8% dos casos. No total, a média dos leucócitos nas doenças virais foi de $5.932/\text{mm}^3$, muito próxima do limite inferior que é de $5.000/\text{mm}^3$.

Na infecção parasitária, o número de neutrófilos mostrou tendência à normalidade, assim como nos demais grupos de doenças, e o aumento médio dos linfócitos empurrou o número total de leucócitos para próximo do limite superior, bem diferente do que ocorreu na infecção viral cuja média ficou próxima do limite inferior. Portanto, enfatizando uma vez mais, essas duas situações se diferenciaram grandemente das doenças de causa bacteriana pelo fato de, nestas, a cinética da formulação leucocitária ser devida unicamente ao envolvimento dos neutrófilos, não havendo participação dos linfócitos, que tendem a estar numericamente normal, ao passo que, nas doenças parasitárias, a linfocitose relativa se deve à elevação dos linfócitos e, nas virais, ela se deve à redução dos neutrófilos.

Ao se comparar doenças bacterianas com doenças parasitárias e virais, como se observa na tabela 7, o aumento numérico dos leucócitos e dos neutrófilos evidenciou a diferença entre estes dois grupos de doenças. Essas duas variáveis são tão semelhantes em favor da doença bacteriana, que na figura 30 ambas registraram valores muito próximos sob a curva ROC. É importante salientar, porém, que a leucocitose pode se apresentar desgarrada da neutrofilia, e, nesses casos, não se coaduna com doença bacteriana. Doenças como mononucleose infecciosa e esquistossomose mansônica podem resultar em leucocitose, sendo a primeira por linfocitose e a segunda por eosinofilia, podendo inclusive caracterizar a síndrome de Loeffler (Ramos, 2020e). Se a leucocitose sem neutrofilia não corresponde à doença bacteriana, o inverso, entretanto, é verdadeiro, pois, na doença bacteriana a neutrofilia pode ser registrada sem que haja leucocitose.

Comparando-se as doenças bacterianas com as virais, tomando-se por base o número de neutrófilos, observa-se significância estatística, isso porque a neutrofilia é a principal alteração deflagrada pela infecção de origem bacteriana, como se pode vê na figura 13, enquanto que, inversamente, na doença viral o número de leucócitos (leucopenia) foi fortemente influenciado pela redução numérica dessas células, caracterizada pela neutropenia. Quando se comparou a neutropenia da doença viral com o grupo controle obteve-se significância estatística revelando que a leucopenia na doença viral foi, realmente, influenciada pela neutropenia.

Se considerarmos que, de modo geral, grande número dos casos das doenças parasitárias e virais apresentou predomínio da normalidade desses três elementos celulares básicos (leucócitos totais, neutrófilos e linfócitos), como citado acima, outros caminhos devem ser tomados para fortalecer ainda mais essa diferenciação, e outra variável como o tempo de adoecimento assume importante valor quanto a isto, pois, um hemograma que se apresenta normal em um paciente com síndrome febril prolongada tende mais a sugerir uma doença parasitária, excluídos os casos de infecção pelo HIV e pelo EBV, uma vez que a média de dias de adoecimento das doenças virais ficou em torno de 7 dias, ao passo que nas doenças parasitárias, essa média ficou em 32,5 dias. Entretanto, se o paciente for abordado com menos de uma semana de doença, por exemplo, as provas inflamatórias (VHS e PCR) podem ser de grande valia nesta diferenciação, uma vez que, nas doenças virais, excluídas a AIDS e a febre do chikungunya, essas provas inflamatórias foram quase sempre normais, como pormenorizaremos mais adiante (Figuras 25 e 26).

Ressalte-se que, na diferenciação entre doenças de causa parasitária e de etiologia viral, as plaquetas mostraram significância estatística tendo como “sucesso” as doenças parasitárias. Muito provavelmente este achado foi influenciado pelos casos de malária, doença da qual a plaquetopenia é forte preditora diagnóstica e, inclusive, prognóstica. A plaquetopenia registrou especificidade igual a 87,0% em favor da malária quando comparada a outras infecções parasitárias, e de 98,0% quando comparada ao grupo controle (Figura 19).

7.7 NO QUE CONCERNE ÀS PECULIARIDADES DO HEMOGRAMA EM RELAÇÃO A DOENÇAS ESPECÍFICAS

7.7.1 A malária e a plaquetopenia

Entre os casos que revelaram peculiaridades ao hemograma, chama-nos atenção a relação da malária com a plaquetopenia, porque esta alteração se revelou o achado hematológico mais importante nesta doença, chegando a representar 64% dos casos, mostrando uma forte predição diagnóstica. Ademais, a plaquetopenia se mostrou também um sinal preditor prognóstico, ao revelar sua associação inversamente proporcional ao índice parasitário, ou seja, quanto maior foi o número de parasitas no sangue, menor foi o número de plaquetas, mostrando-se, portanto, um sinal de gravidade da doença. Esse mesmo achado foi registrado por outros autores (SILVA, 2009; LACERDA, 2007; RIOS-ORREGO et. al., 2005). Em estudo realizado em Sucre, na Venezuela, a plaquetopenia foi encontrada em 65% dos casos de malária, muito semelhante ao que foi registrado no nosso estudo que encontrou essa anormalidade em 64% dos casos. Rios-Orrego et. al. (2005), encontrou plaquetopenia em 71% dos pacientes do seu estudo. No mesmo estudo de Sucre 43% dos casos com plaquetopenia foram relacionados a casos graves, com plaquetas abaixo de 60.000/mm³ de sangue, a ponto de 44% destes, precisarem transfundir plaquetas (RODRIGUES-MORALES, 2005).

Nossos resultados revelaram que, em nosso meio, a plaquetopenia presente em pacientes febris procedentes do interior do Estado, é indicativa de malária, independentemente do padrão da febre, e se mostra mais preditora do que a própria febre, pois a malária nem sempre se apresenta com a febre no seu padrão característico de intermitência, uma vez que o ritmo da febre depende de fatores ligados ao sistema imune do hospedeiro, que por sua vez é muito influenciado pelo número de vezes que o paciente adquiriu a doença, e, ainda, pela quantidade de inoculações sofridas pelo paciente quando da exposição aos mosquitos transmissores (Ramos, 2020b). Ademais, a malária pode manifestar sinais/sintomas diferentes do usual podendo ser confundida facilmente com outras doenças (TORRUS et. al., 2015). Siqueira et. al. (2018) lista vários fatores que podem influenciar as manifestações clínicas da malária, lembrando o largo espectro clínico com que ela pode se manifestar. Entre esses fatores estão: comorbidades, número de exposições à infecção e o uso de medicações profiláticas. A

figura 19 vem ao encontro dessas afirmações ligadas às predições da plaquetopenia na malária; tanto a curva ROC A (comparando a plaquetopenia da malária com outras infecções parasitárias) quanto a B (comparando a malária com o grupo controle) mostraram a acurácia do teste, cujas sensibilidade e especificidade foram, respectivamente, 68,0% e 87,0%, na primeira comparação e 68,0% e 98,0% na segunda, fato corroborado pelos valores preditivos, que revelaram que um paciente oriundo do interior do Estado, sofrendo de febre acompanhada de plaquetopenia, tem 66,0% de chance de ter malária, enquanto que a chance do paciente não ter malária se ele não tem plaquetopenia é de 88,0%.

A plaquetopenia, portanto, constitui importante fator a ser considerado na abordagem a um caso de síndrome febril, uma vez que a malária nem sempre se apresenta com o seu característico perfil clínico, caracterizado pela febre intermitente, tornando-se, dessa maneira, semelhante à maioria das outras doenças circulantes na região, dificultando a suspeição clínica. A suspeição de malária é importante também pelo fato de essa forte relação da doença com a plaquetopenia predizer riscos de sangramentos, o que nos desperta para a necessidade premente de se conduzir qualquer caso suspeito de malária tal como se procede com a infecção pelo vírus dengue, evitando-se usar medicamentos como anti-inflamatórios não hormonais (AINEs), assim como salicilatos no combate à febre (BRASIL, 2016). Ademais, a malária é uma doença revestida de gravidade, principalmente quando se trata do *P. falciparum*, que pode culminar com malária cerebral, que é causa de evolução ao coma em 20% dos casos (WAH, 2016).

O índice de parasitemia na malária também merece menção especial por constituir sinal de gravidade da infecção malárica, pois quanto maior for o número de parasitas no sangue maior é a intensidade da infecção, por suscitar mais intensa participação do sistema imune. Alecrim (2021) refere que índices de parasitemia altos indicam gravidade e requerem internação hospitalar tanto na infecção por *Plasmodium falciparum* quanto na infecção por *Plasmodium vivax*. Ao se comparar o número de plaquetas com o índice de parasitemia na infecção malárica, observou-se que ambos se comportaram como variáveis dependentes, uma vez que o aumento de um está relacionado com a diminuição do outro, tal como se pode observar na figura 20. Para se construir o índice parasitário, cujo reconhecimento é de suma importância, dada a indicação de gravidade do caso, são necessários técnicos com boa habilidade no

diagnóstico microscópico da doença, o que nem sempre se tem disponível em qualquer laboratório, até mesmo em relação à eficácia da técnica diagnóstica e ao reconhecimento do *Plasmodium* (PAZ & SANTIAGO, 2015; RIVERA et. al., 2017; ZIMMERMAN & HOWES, 2015). Rivera et. al. (2017), faz alusão às ocasiões em que se encontra dificuldade em se estabelecer o diagnóstico da malária, pois ainda persistem deficiências na identificação dos diferentes estágios morfológicos das quatro espécies de *Plasmodium*, assim como na identificação de infecções mistas. Esses fatos fortalecem a importância do hemograma no tocante ao processo diagnóstico da malária, uma vez que ele permite, pela simples contagem do número de plaquetas, auxiliar o diagnóstico e também o prognóstico. Ou seja, indiretamente, o hemograma pode nos fornecer importante ajuda na predição da gravidade da infecção malárica. Portanto, a plaquetopenia, além de constituir achado preditor diagnóstico também o é prognóstico.

A plaquetopenia, na malária, já foi relatada também por Morales-Rodrigues (2005), Silva (2009), Alecrim et. al. (2021) e Costa et. al. (2017), e tem sido objeto de estudos de vários outros para tentar entender o seu papel na doença, que ainda é um assunto mal compreendido nessa patologia. Na tentativa de dar essa explicação (Touze et. al., 1990 (Apud Silva, 2009), refere que durante a infecção malárica são produzidos anticorpos antiplaquetários, os quais atrairiam as plaquetas removendo-as da circulação. Tal relato sugere que quanto maior for a parasitemia maior será a presença desses anticorpos, e, conseqüentemente, maior número de plaquetas serão consumidas; este fato fora corroborado pelo relato de Rio-Orrego et. al. (2005), Kurtzals (1998) e Grau (2003) apud Silva (2009), que revelaram a existência de níveis séricos elevados de interleucina 10 relacionado com a plaquetopenia na malária. Esse papel da autoimunidade sobre a plaquetopenia também é compartilhado por Alecrim et. al., (2021). Costa et. al. (2017) atribui a plaquetopenia à ativação da cascata de coagulação e à presença de processos inflamatórios inerentes à própria doença. Todos estes relatos fortalecem a constatação do efeito da infecção malárica no sistema imune do hospedeiro e o reflexo disso sobre o número de plaquetas do indivíduo. Ao constatarmos no nosso estudo a relação do índice de parasitemia com a plaquetopenia na malária, corroboramos essa afirmação.

Tentando relacionar outras variáveis à plaquetopenia na malária, Lacerda (2007) encontrou o gênero masculino, a primo-infecção e a alta parasitemia como variáveis

independentes associadas à plaquetopenia, e encontrou correlação inversa entre a plaquetometria e o volume plaquetário médio na malária por *Plasmodium vivax*.

Na tentativa de relacionar a plaquetopenia ao tempo de adoecimento, para saber se com o passar dos dias de doença as plaquetas seriam cada vez mais consumidas e, portanto, diminuídas numericamente, fez-se análise estatística comparando um grupo de pacientes com até sete dias de doença com outro grupo que reuniu mais de sete dias de febre (Figura 21). A análise revelou não haver diferença estatística entre o número de plaquetas e o tempo de adoecimento. Surez-Mutis & Espinosa (2019), porém, fazem alusão às alterações nas vias de coagulação assim como alteração funcional de plaquetas como importantes vias da patologia na malária, relacionando ambas as alterações com o período precoce da infecção. As autoras, no entanto, referiram-se mais à participação do *Plasmodium falciparum*, ao passo que em nosso estudo, esta espécie só foi achada em duas ocasiões, tendo sido as demais por *Plasmodium vivax* e, ainda assim, em uma das vezes o *P. falciparum* esteve associado ao *P. vivax* configurando a malária mista.

7.7.2 A febre tifoide e o número de leucócitos normal ou diminuído

A febre tifoide foi uma das dez doenças mais frequentes entre as detectadas neste estudo, e foi a mais frequente entre as doenças de etiologia bacteriana (Figuras 6 e 7), o que nos leva a admiti-la como um importante problema de saúde pública na região. Essa afirmativa encontra apoio em BRASIL (2021), que mostra sua distribuição no âmbito do País, cenário em que se pode perceber que ela é uma doença que marca a desigualdade social, pois sua distribuição é maior nas regiões mais pobres do Brasil, as regiões Norte e Nordeste, mormente na primeira, reafirmando que é uma doença relacionada a baixos níveis socioeconômicos. Os índices do Brasil, no que pese a subnotificação, são corroborados por GBD (2018a,b), que mostra a dimensão desse problema de saúde pública a nível mundial, sendo ela uma das maiores causas de morbimortalidade por doenças infecciosas no planeta. Wain (2015) relata que a febre tifoide é a doença preponderante entre as febres entéricas em todo o mundo. E em estudo realizado no IEC, em Belém, reunindo uma série histórica que vai do ano 1991 ao ano 2008, Loureiro et. al. (2010), revelou que a *Salmonella Typhi* foi a mais prevalente entre todas as Salmonelas isoladas na instituição, no período.

No Brasil, mesmo havendo escassez de dados de morbimortalidade relacionados à febre tifoide, que se deve em parte à subnotificação e em parte à dificuldade diagnóstica, ainda assim a *Salmonella Typhi* representa 37% dos casos de doença diarreica (PAGANO & CAETANO, 2019). Pitzer et. al. (2019) mostra os desafios que a febre tifoide representa para os serviços de vigilância, que reflete no seu controle, em seis países africanos e asiáticos, onde se destacam problemas relacionados, sobretudo, à dificuldade diagnóstica que, por sua vez, é ocasionada por dificuldade de uso do cultivo (fator econômico), e pela baixa sensibilidade desse método; cabendo mencionar ainda, neste contexto, a presença de outras patologias de apresentação clínica semelhante, dificultando o seu reconhecimento; e, ainda, pelo emprego da reação de Widal (a nível global), que tem baixa especificidade, e o largo uso de antibióticos de forma empírica, que altera o curso clínico, principalmente abrandando o quadro e, somado a isso, essas drogas ainda são capazes de interferir no rendimento dos cultivos. Tudo isso impacta negativamente o controle e o combate da doença, tornando invisível um problema que no século 21 ainda é um grande desafio em saúde, globalmente. Considere-se, ainda, nesse contexto, o fato da doença poder se apresentar com manifestações clínicas não usuais (Ramos 2005; Ramos 2020c, g) que dificultam ainda mais a suspeição.

Contrariamente à maioria das outras doenças com as quais a febre tifoide faz diagnóstico diferencial, as quais têm incidência igualmente elevada na região, para cujos diagnósticos se conta com vastos recursos imunodiagnósticos, sobretudo o sorológico, largamente empregados para esse fim, a febre tifoide, é desprovida desse favorecimento, haja vista que, a reação de Widal, que no passado foi amplamente empregada, hoje no Brasil está restrita a situações especiais, uma vez que a falta de padronização das técnicas e os resultados falso-positivos e falso-negativos tornam este ensaio mais confundidor do que esclarecedor, sobretudo nas regiões endêmicas (RAMOS, 2004b).

A ausência de um método sorológico eficaz constitui a grande desvantagem da febre tifoide em relação à maioria das doenças de ocorrência comum na região. Sem a possibilidade do uso da sorologia, o diagnóstico fica restrito aos exames de cultivos (hemocultura, mielocultura e coprocultura), que, como mencionado, não estão facilmente disponíveis, e, além disso, a exceção da mielocultura, sofrem forte influência da ação de antibióticos (PITZER et. al., 2019).

Tentando mostrar que a febre tifoide pode ter sido a causa de muitos casos de febre em que não se chegou ao diagnóstico, compararam-se os casos de febre tifoide com um grupo de pacientes extraído dos 430 casos febris que ficaram sem desfecho diagnóstico. Selecionaram-se, neste grupo, os pacientes que apresentaram mais de três semanas de adoecimento, uma vez que essa foi a média do tempo de doença dos pacientes com febre tifoide.

A comparação, tanto do ponto de vista clínico quanto do perfil do hemograma, levou-nos a suspeitar que estes pacientes possam ter representado casos de febre tifoide, só não o sendo confirmados por causa da baixa sensibilidade das culturas e dos fatores interferentes no seu rendimento como é o caso do uso de remédios antes do exame, e o fato de não se poder usar métodos sorológicos para o diagnóstico da febre tifoide. Cabe mencionar que a hemocultura perde sua sensibilidade em relação ao tempo de adoecimento, e os casos de febre tifoide diagnosticados neste estudo tiveram em média três semanas de adoecimento.

Na literatura, são muitas as publicações abordando e evidenciando os diversos fatores que concorrem para as dificuldades do desfecho diagnóstico da febre tifoide. Mogasale et. al. (2016), por exemplo, explora a sensibilidade da hemocultura revelando sua variabilidade em função dela sofrer considerável influência de múltiplos fatores, que podem interferir sobremaneira no seu desempenho tais como a qualidade do caldo de cultura contido no frasco, que depende do fabricante, assim como a falta de padronização quanto ao volume de sangue a ser inoculado no caldo, e ainda o tempo de doença no momento da abordagem. Há autores que afirmam ser o rendimento da hemocultura melhorado na razão direta do volume de sangue inoculado no caldo de cultura (ANTILLON et. al., 2018). Esse fator é tão importante que, com o aumento do volume de sangue inoculado, a sensibilidade da hemocultura aumenta de modo até poder se equiparar com a sensibilidade da mielocultura, mas o volume de sangue a ser inoculado teria que ser 15 ml (MOGASALE et. al., 2016).

O rendimento da hemocultura sofre influência negativa também do uso prévio de antibióticos (PITZER et. al., 2019). Este autor relata, ainda, que a dificuldade do reconhecimento clínico bem como a carência de recursos laboratoriais para o seu diagnóstico são também observados em várias partes do mundo, como em países africanos e asiáticos, regiões nas quais se tem observado realidades comparadas às nossas: baixa sensibilidade das hemoculturas, pressão seletiva para emergência de cepas

resistentes aos antibióticos, presença de outras patologias com apresentação clínica indistinguíveis da febre tifoide, dificuldade para o uso de hemocultura etc (PITZER et. al., 2019).

Ao passarem despercebidos da assistência, os pacientes com febre tifoide deixarão de ser tratados adequadamente, pois certamente o serão de modo empírico. Tampouco passarão pelo obrigatório controle de cura, e, dessa maneira, é bem provável a formação de portadores assintomáticos, que é caracterizado pelo alojamento da *S. Typhi* na vesícula biliar, condição esta que o torna o principal eixo da cadeia de transmissão da doença e mantenedor da bactéria em natureza. Essa sequência de fatores constitui um círculo vicioso que contribui grandemente para dificultar ainda mais o combate e o controle da doença, pois quanto mais portadores assintomáticos houver, mais transmissores haverá, e quanto mais pessoas para transmitir, mais doentes haverá.

Em que pese se tratar de doença bacteriana, os achados preditores no hemograma são representados pela ausência de leucocitose, contrariando o comportamento normalmente encontrado nas doenças bacterianas que é representado pela leucocitose à custa da neutrofilia. Ou seja, o paciente com febre tifoide ou apresenta o número de leucócitos normais ou apresenta leucopenia. Esta nos parece ser a grande “chave” para o diagnóstico, principalmente se o hemograma se comportar com leucopenia, que é afeito à doença viral, mas o tempo de doença prolongado deve desviar nosso olhar das doenças virais, levando-nos a pensar em febre tifoide, uma vez que as doenças virais são de curso autolimitado.

Ao comparar os valores numéricos dos leucócitos ocorridos na febre tifoide com os das outras infecções bacterianas e com o grupo controle, só se obteve diferença estatisticamente significativa na comparação com o grupo constituído de outras infecções bacterianas, não o sendo quando da comparação com o grupo controle ($p = 0,0002$). A explicação para esse achado é que, uma vez sendo o número de leucócitos quase sempre normal na febre tifoide, este constitui o mesmo achado que é encontrado nas pessoas saudáveis. Este fato dá mais consistência à afirmação de que o hemograma de pacientes com febre tifoide tende a ser normal. Este aspecto precisa ser ressaltado ao profissional de saúde que está na linha de frente da assistência, pois os valores de leucócitos encontrados nessa doença conforme demonstrado neste estudo, assim como em outros (RAMOS, 2020c), embora em números normais ou diminuídos, podem

predizer o diagnóstico de febre tifoide mediante pacientes com febre nos quais outras doenças tenham sido investigadas e nada tenha sido encontrado.

Portanto, diante de todos esses fatos negativos em relação ao diagnóstico clínico e laboratorial da febre tifoide, o hemograma surge como alternativa valiosa para a resolução deste problema, pois, desde que adequadamente analisado, sobretudo acrescido da clínica, e de uma pertinente investigação envolvendo outras doenças que constituem diagnóstico diferencial com ela, o hemograma traz grande contribuição para o desfecho do caso e o conseqüente tratamento clínico e epidemiológico dele. O tratamento epidemiológico diz respeito à adequada condução pós-tratamento medicamentoso, que constitui o imperativo controle de cura, o qual tem como objetivo identificar e tratar o portador assintomático, que, como já mencionado, é o elemento primordial da cadeia de transmissão da doença, e o principal mantenedor da *Salmonella Typhi* na natureza.

A busca de alternativas para o auxílio ao diagnóstico significa ampliar o horizonte de informações capazes de sinalizarem favoravelmente a presença da doença e minimizar os danos causados pela dificuldade diagnóstica revelada pelos meios comumente empregados. Jenkins et. al. (2019), identificou fatores que classificou como possivelmente associado à infecção por *Salmonella Typhi*, entre os quais figuram as condições sanitárias e a contaminação da água de consumo. No estudo atual, dentre as variáveis que analisamos, além do número de leucócitos normais, identificou-se a procedência da zona rural e a queixa de diarreia e/ou constipação com significâncias estatísticas capazes de predizerem a infecção pela *Salmonella Typhi* (Tabela 11).

7.7.3 A linfopenia e a infecção pelo HIV/AIDS

Em relação às condições mórbidas ocasionadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), tanto a síndrome retroviral aguda quanto a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), a particularidade do hemograma se prende ao número de linfócitos (Tabela 14), na qual se vê que na nossa casuística 59,0% dos pacientes com HIV apresentaram linfopenia. Nestas situações a linfopenia constituiu o mais importante achado, o que provavelmente é reflexo da fisiopatogenia da doença, uma vez que o HIV infecta os linfócitos TCD4, abatendo-os com seu efeito citopático, embora Carvalho & Hamer (2017) relatem que a reatividade linfocitária seja elemento

característico nos pacientes HIV positivos pelo próprio mecanismo de ativação celular dos linfócitos infectados, e ressalta a semelhança entre a reatividade e a linfopenia. Os mesmos autores relataram no mesmo estudo 10% de pancitopenia ressaltando que esta esteve associada à gravidade ou agravamento do quadro clínico por possível agressão medular proporcionada pelos antiretrovirais.

Em sendo esta população de células (CD4+) a mais representativa numericamente de todos os linfócitos, representando cerca de 60% de toda a população destes (ACADEMIA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA, 2018), a sua diminuição traz substancial impacto sobre o total de linfócitos do indivíduo.

A estatística aplicada à população do nosso estudo revelou pelo teste do qui-quadrado ($p = 0,008$), que apresentar linfócitos numericamente normais diminuem a chance de se tratar de infecção pelo HIV, mas não mostrou significância estatística quando comparou a linfopenia com outras infecções virais. Contudo, devemos considerar que, em outras palavras, ter linfopenia aumenta a chance de ser infecção pelo HIV, pois a outra condição restante, a linfocitose, não foi registrada em nenhum dos 22 casos aqui registrados. Conforme pode ser visto na tabela 14 nossos resultados registraram apenas linfopenia (13/22 - 59,0%) e linfócitos normais (9/22 - 41,0%), com predomínio da primeira, não havendo nenhum caso com linfocitose entre os pacientes infectados pelo HIV. O fato da estatística não registrar diretamente o “peso” da linfopenia em favor de infecção pelo HIV talvez esteja relacionado com o grupo ao qual foi comparado (o grupo de infecções virais) em que a linfopenia também mostrou força, tendo sido ela registrada em 25,4% dos casos. No grupo de infecções virais a leucopenia foi dividida entre a neutropenia e a linfopenia (Figura 14).

Em doenças infecciosas, uma associação que ganhou repercussão após o advento da AIDS foi a coinfeção HIV/tuberculose. Neste estudo observou-se um achado que se mostra particularmente interessante: sete dos 22 pacientes infectados com HIV (63,6%) apresentaram um aumento da proporção entre os neutrófilos e os linfócitos, cujo padrão revelou que esse distanciamento entre essas duas populações de células ocorreu simultaneamente pelo aumento dos neutrófilos e pela diminuição dos linfócitos. Esse comportamento estaria relacionado com a coinfeção HIV/tuberculose? A resposta a esta pergunta seria dada com a elaboração de estudos em que se reunisse maior número de casos para uma melhor visualização deste achado. Enquanto isso, este fato pode servir de um orientador ao diagnóstico dessa associação, ou seja, devemos suspeitar de

uma coinfeção tuberculose/HIV quando diante de um caso cujo hemograma reúna, simultaneamente, as duas condições (neutrofilia e linfopenia), conforme foi comentado anteriormente. A neutrofilia estaria ligada à ação do bacilo de Koch, pois essa condição é afeita às infecções bacterianas, e a linfopenia, à ação do HIV, pelo seu efeito citopático contra os linfócitos TCD4+. Estar alerta para essa configuração do hemograma é de extrema valia, pois, como é recomendado, deve-se buscar através do teste rápido para HIV em todos os pacientes com tuberculose, pois, no Brasil, há uma probabilidade grande de se detectar essa coinfeção (FEITOSA & HIJJAR, 2019).

Este estudo também demonstrou que a tuberculose está entre as doenças de maior tempo de adoecimento. Ela foi a responsável por todos os casos das doenças bacterianas que tiveram tempo de adoecimento acima de 60 dias, sendo assim distribuídos: dois ficaram acima de 60 dias, cinco acima de 90, e três tiveram 120 dias ou mais de adoecimento. Essa demora em se chegar ao diagnóstico indica que ainda se tem dificuldade de reconhecer clinicamente a tuberculose, apesar de se tratar de doença secular. Essa dificuldade é maior ainda quando se trata de tuberculose extrapulmonar. Com esta forma da doença pacientes são encontrados com três ou mais meses de adoecimento, mesmo experimentando internação hospitalar (RAMOS, 2020f). Recursos como estes a serem buscados no hemograma devem ser adicionados no contexto diagnóstico da síndrome febril de curso prolongado, pois podem ajudar a minimizar o problema da dificuldade diagnóstica da tuberculose.

7.7.4 A linfocitose e a mononucleose infecciosa

A mononucleose infecciosa é uma das poucas doenças infecciosas cujo perfil do hemograma é bem estabelecido na literatura. A característica principal é a linfocitose, uma vez que a infecção suscita proliferação de linfócitos, e envolve linfócitos CD8 e CD4, mas o principal envolvido é o CD8 (COURA & PEREIRA, 2019b). A linfocitose pode ser acentuada o suficiente para elevar o número total de leucócitos determinando a leucocitose, mas outros padrões no hemograma, inclusive com leucopenia, podem ocorrer.

No estudo apenso, foram detectados 29,2% de linfocitose entre os acometidos pela mononucleose infecciosa, e as estatísticas revelaram que, mesmo estando com os linfócitos numericamente normais, a chance de ser infecção pelo Epstein-Barr é

aumentada quando comparada às demais infecções virais. Pedroso & Neves (2015) referem que a leucocitose é a resposta hematológica esperada na mononucleose infecciosa, mas refere que no início da infecção podemos ter leucopenia. A leucocitose pode ultrapassar os 20.000 leucócitos/mm³ em cerca de 15% dos pacientes adultos, sendo ela devida à linfocitose, apresentando comumente linfócitos atípicos.

Cabe mencionar, ainda, que a mononucleose infecciosa foi uma das cinco doenças que apresentou tempo de adoecimento acima dos 60 dias (dois casos). Isso significa que é uma doença cujo reconhecimento clínico é dificultoso em algumas ocasiões. Entre as doenças de causa viral ela dividiu com a infecção pelo HIV essa característica de febre prolongada, que pode ter envolvimento também do citomegalovírus, que neste estudo não teve nenhum registro. Em sendo a infecção pelo EBV e pelo HIV semelhantes clinicamente, e ambos os vírus cursam com febre prolongada, e considerando ainda as diferentes maneiras de se conduzir cada uma delas, e considerando também a gravidade assumida, sobretudo pelas doenças determinadas pelo HIV, sem minimizar os perigos das infecções pelo EBV por ser ele um vírus oncogênico, é necessário que saibamos reconhecer precocemente essas diferenças. Tomando os valores dos leucócitos totais, dos neutrófilos e particularmente dos linfócitos, percebe-se nas tabelas 14 e 15 as diferenças entre as duas infecções, nas quais há redução no envolvimento do HIV e aumento numérico na infecção pelo EBV. Essa diferença, com particularidade ao número de linfócitos, é mais bem visualizada na figura 23.

7.7.5 A linfocitose e as doenças parasitárias sistêmicas, exceto a calazar

A tabela 7 revela que a média dos linfócitos nas doenças parasitárias é maior do que a mesma média nos demais grupos de doenças (bacterianas e virais), e maior também do que a do grupo controle. Na tabela 8 essa mesma superioridade numérica dos linfócitos em relação aos demais grupos é apresentada por meio das médias, das medianas e do desvio padrão que revelaram diferenças estatísticas, em que as doenças parasitárias se diferenciaram das demais infecções pelo valor médio dos linfócitos ($p > 0,0001$). Em complemento a estes dados, o gráfico 16 revelou a distribuição dos linfócitos comparando toxoplasmose e doença de Chagas aguda (DCA) com outras infecções (bacterianas e virais) e com o grupo controle.

Enquanto a linfocitose representou 25,6% dos casos de toxoplasmose e DCA, contra 9,4% das outras infecções e 2,8% do grupo controle, diferenças estatísticas significantes foram vistas tanto na comparação entre doença parasitária e outras infecções quanto entre doenças parasitárias e o grupo controle. Na literatura encontramos poucas publicações para confrontar com nossos achados. Antunes & Morais (2019), avaliaram 412 hemogramas de indivíduos de Anápolis, Goiás, que apresentaram doença parasitária, mas sendo a infecção restrita ao intestino, não havendo envolvimento sistêmico no estudo; e como era de se esperar o estudo resultou em alta taxa de anemia e eosinofilia; e surpreendentemente de leucocitose, mas provavelmente esta esteve relacionada com a eosinofilia, o que não foi analisado pelo autor. Santos (2003) refere apenas a eosinofilia relacionada à infecção parasitária; ele fez referência à linfocitose, apenas relacionada a outras infecções como a mononucleose infecciosa, e cita que a linfocitose pode ser achada inclusive na tuberculose, mas essa citação vai de encontro aos nossos resultados entre os quais não houve registro de linfocitose na tuberculose, o que está de acordo com a natureza da infecção, pois, em se tratando de doença bacteriana, as células sanguíneas que aumentam são os neutrófilos. Registre-se, porém, que a autora não citou a fonte e os dados não foram próprios.

Failace & Fernandes (2015) citam que a linfocitose pode ser encontrada na doença de Chagas aguda (DCA), fato concordante com nosso achado. E Nunes (2020) ao relatar um surto familiar de DCA em Belém, Pará, encontraram dois casos de DCA (entre quatro relatados) com sorologias positivas também para mononucleose. Os autores consideraram três hipóteses para este achado: (i) coinfeção entre DCA e mononucleose infecciosa, (ii) reações sorológicas cruzadas entre as duas doenças, e (iii) trataram-se de casos de mononucleose causados pela DCA. Os autores consideraram a última hipótese a mais provável pelo fato de já terem vivenciado casos semelhantes em suas experiências.

7.7.6 A pancitopenia e a leishmaniose visceral com particular referência à neutropenia

A leishmaniose visceral (LV) apresentou, como característica hematológica marcante, a anemia (presente em 10/14 – 71,4 %); a plaquetopenia (responsável por 07/14 – 50,0%); e a leucopenia (representada em 12/14 – 85,7%), que, em conjunto,

caracteriza a pancitopenia, a qual se fez presente em (06/14 – 42,8%) casos (Tabela 16). Merece menção o fato de que este estudo não registrou pancitopenia em nenhuma outra doença, apenas na leishmaniose visceral.

A leucopenia, como fator isolado, foi a principal marca na LV, tendo sido ela nitidamente influenciada pela neutropenia, uma vez que esta esteve presente em 10/14 (71,4%) dos casos.

Cabe destacar, ainda, que a neutropenia, por sua vez, sofreu, na razão inversa, influência marcante do tempo de adoecimento conforme mostra a figura 24. Ou seja, quanto maior foi o tempo de adoecimento, menor foi o número de neutrófilos. Fazendo um paralelo desse resultado com o que se viu na malária, quando se comparou a plaquetopenia com o índice parasitário, a neutropenia e o tempo de adoecimento mostraram-se variáveis dependentes uma da outra, na leishmaniose. McFarlane et. al. (2008) mostrou que o papel dos neutrófilos é fundamental na resposta imune protetora à infecção por *Leishmania donovani*, que não deve diferir da resposta à *Leishmania chagasi*, a espécie circulante entre nós. Segundo o autor os neutrófilos atuam em duas vertentes: (i) Na morte direta do parasito; e, (ii) Influenciando significativamente a resposta Th1. Esse fato torna imperiosa a necessidade de se investir no diagnóstico precoce dessa doença, pois, com o passar dos dias de evolução da infecção, a diminuição numérica dos neutrófilos vai deixando o paciente cada vez mais desprovido dessa defesa moldada no período inicial da doença, e, assim, o doente fica mais vulnerável a infecções bacterianas oportunistas, tornando o quadro mais ameaçador à vida.

O trabalho de McFarlane foi posteriormente complementado por Sacramento et. al. (2015) que demonstraram o papel crítico da atuação de receptores TLR9 no recrutamento de neutrófilos durante a resposta imune à infecção por *Leishmania infantum* cujo complexo processo estaria associado à ativação de células dendríticas. Costa & Costa (2019) relataram a participação dos neutrófilos na defesa à infecção por *Leishmania*, lembrando a hipótese “cavalo de troia” que ocorre quando da interação dos neutrófilos com os fagócitos mononucleares (células dendríticas, macrófagos etc). Coutinho & Pedroso (2015) referem que esta interação faz aumentar a adesão ao endotélio vascular próximo ao processo infeccioso; segundo ainda esses autores os neutrófilos ingerem anticorpos e bactérias opsonizadas pelo complemento, destroem as bactérias extracelulares ao expô-las a metabólitos de oxigênio tóxico na presença de

mieloperoxidase e se utilizam de importantes peptídeos lesivos (defensivas) às bactérias.

Essas informações são de extrema importância e muito preocupantes quando as confrontamos com os resultados deste estudo, uma vez que a leishmaniose visceral está entre as doenças de maior tempo de adoecimento entre as que aqui registramos, com uma média de 113 dias. Esse fato nos leva a crer que, assim como acontece com a tuberculose, com a qual a LV divide o maior período de adoecimento entre as doenças circulantes entre nós, também haja dificuldade de reconhecimento clínico à LV na rede de assistência primária à saúde, e que essa dificuldade é responsável pelo agravamento dos casos, e possivelmente de morte dos pacientes principalmente por complicações advindas de infecções secundárias, a exemplo do que ocorre na AIDS.

A plaquetopenia esteve presente em 50,0% dos casos de LV e em 23 (74,2%) dos casos de malária. Como ambas as doenças são de procedência do interior, é importante nos atermos em dois aspectos pra diferenciá-las: (i) O tempo de adoecimento; e (ii) A formulação leucocitária. Observou-se que a malária tem uma baixa média do tempo de adoecimento, aproximando-se ao tempo da doença viral; 54,0% dos casos foram diagnosticados com menos de sete dias de evolução da doença. A LV, por sua vez, registrou a média de 113 dias de tempo de doença. Isto se deve ao fato da relativa facilidade do diagnóstico da malária, pautada no bem difundido e estruturado emprego da gota espessa para a pesquisa do parasita em pacientes febris, hoje mais ainda aplicada com a campanha de incentivo ao diagnóstico também da doença de Chagas aguda, que pode ser feito pelo mesmo método.

Quanto à formulação leucocitária, a LV tem como característica a redução numérica dos elementos celulares, (neutrófilos e linfócitos), mormente dos neutrófilos, refletindo na elevada frequência de leucopenia (85,75), fato este que é raramente registrado na malária, como se pode constatar no anexo F, o qual registra que na malária não foi encontrado um padrão capaz de identificar a doença entre as demais, tendo, inclusive, revelado casos que cursaram com leucocitose a custa da neutrofilia, tal como acontece no padrão bacteriano. O único achado capaz de identificar a malária entre as demais doenças foi a plaquetopenia, sobre a qual se fez comentários em outro tópico. Ademais, acrescentamos a pancitopenia, que esteve presente somente na LV. Isso é explicado pela fisiopatogenia das duas enfermidades; enquanto o *Plasmodium* executa seu ciclo inicialmente no fígado e depois nos eritrócitos, a *Leishmania* tem tropismo

pelos órgãos do sistema hematopoético, principalmente a medula óssea, interferindo na produção celular.

A relação do tempo de adoecimento com a neutropenia, estando a primeira muito provavelmente relacionada com a dificuldade de reconhecimento clínico, e a segunda com a gravidade da doença, nos chama a atenção para a necessidade de se investir na melhora do reconhecimento clínico da LV na tentativa de abreviar o diagnóstico e evitar riscos de agravamentos com óbitos por infecções secundárias.

7.8 QUANTO À ANÁLISE DAS PROVAS INFLAMATÓRIAS (VHS E PCR)

A distribuição dos valores da velocidade de hemossedimentação (VHS) e da proteína C reativa (PCR) nos seus respectivos gráficos, corroboradas com as análises estatísticas a elas referidas, mostra que estas provas inflamatórias, apesar de inespecíficas, forneceram ajuda substancial na identificação das doenças infecciosas, podendo ser úteis desde que interpretadas com rigor, sobretudo quando é feita por meio da comparação dessas doenças entre si. Os valores revelaram que nas doenças virais, essas provas tentem a ser normais e mostraram que esse grupo de doenças foi um excelente parâmetro ao ser confrontado com as doenças bacterianas e parasitárias. Os testes estatísticos sustentaram esta afirmativa mostrando forte significância quando se faz comparações entre as doenças bacterianas e parasitárias com as virais (Tabela 21).

Porém, ao se comparar as doenças bacterianas com as parasitárias, essa significância estatística se mostra fraca, refletindo aquilo que se observa visualmente nos gráficos (Figuras 25 e 26), revelando uma aproximação entre as doenças bacterianas e parasitárias, no tocante às provas inflamatórias.

Nossos resultados evidenciaram que os achados relativos às provas inflamatórias (VHS e PCR), sobretudo a PCR, vão ao encontro do que refere Serufo et. al. (2015), admitindo que essa prova seja útil para diferenciar as infecções bacterianas das virais, uma vez que este ensaio se apresenta elevado nas doenças bacterianas, e geralmente está com valores normais nas doenças virais. Portanto, ressaltamos que a diferença entre os grupos bacterianos e virais, foi marcante em ambas as provas, mas principalmente com relação à PCR. Essa mesma observação nos foi apresentada na diferenciação entre doenças parasitárias e virais. Porém, essa diferença não foi bem evidenciada quando comparamos doenças bacterianas com doenças parasitárias. Dessa maneira, no que

concerne à avaliação das duas provas inflamatórias, as doenças virais parametrizaram as doenças bacterianas e parasitárias (Tabelas 17 e 18). Souza (2009), estudando o comportamento da VHS em pacientes infectados pelo vírus dengue concluiu que esta prova mostrou-se com valores abaixo do normal em grande parte dos pacientes, sobretudo nas formas hemorrágicas, e sugeriu que esta prova fosse solicitada em casos suspeitos de dengue, pelo seu baixo custo e pela boa correlação diagnóstica e prognóstica.

Nossos resultados também nos revelaram que, quanto maior o valor dessas provas, ou seja, quanto mais o valor se afasta dos parâmetros normais, mais elas se mostraram indicativas de doenças bacterianas ou parasitárias, mormente das primeiras, e, sobretudo, tratando-se da PCR, que se mostrou mais fiel preditora de doença bacteriana em relação às doenças virais e parasitárias.

Martins et. al. (2014), estudando o valor da VHS e da PCR como complemento ao diagnóstico de pacientes infectados com tuberculose, concluiu que ambas são bons marcadores não só para o auxílio diagnóstico, mas também para o acompanhamento de pacientes com tuberculose, principalmente a PCR. Nos pacientes do nosso estudo a VHS e a PCR, sobretudo esta, atingiram os valores mais altos nas doenças bacterianas; na tuberculose, os valores de ambas posicionaram-se mais em torno ou acima de 100 mm/h (VHS) e 100mg/dl (PCR), a ponto de valores nesses níveis (próximos ou acima de 100) despertarem esta suspeita. Tassis (2015), estudando a PCR como biomarcador de inflação em pacientes idosos portadores de infecção bacteriana, também concluiu que essa proteína constitui bom preditor diagnóstico de infecção bacteriana entre pacientes idosos.

A diferença desse trabalho em relação ao nosso se prende à faixa etária, uma vez que em nosso estudo não foram incluídos pacientes com mais de 60 anos. Apesar de nossos resultados revelarem que as provas inflamatórias (VHS e PCR) aumentaram nas doenças bacterianas e parasitárias, mostrando-se elas, portanto, bem diferentes das doenças virais, mas a figura 28 faz referência à maior afinidade delas com as doenças bacterianas, revelando que os valores sob a curva ROC são maiores para PCR e VHS nas doenças bacteriana em relação às doenças parasitárias.

7.9 QUANTO ÀS COMPARAÇÕES ENTRE OS MOMENTOS DENOMINADOS T0 e T1 (“Tê zero” e “Tê um”)

Os achados contidos nas tabelas 19 e 20, nas quais são comparados os valores do hemograma, da VHS e da PCR, entre os três grupos de doenças com o grupo controle, corroboraram os resultados obtidos na comparação entre os momentos T0 e T1 (tê zero e tê um), reafirmando que as mudanças nos elementos componentes do hemograma, bem como das duas provas inflamatórias decorreram das doenças infecciosas que os acometeram.

Os resultados mostrados no anexo H, no qual se comparou parâmetros do hemograma e os valores da VHS e da PCR entre os grupos de doenças (parasitárias, bacterianas e virais) com o grupo controle, composto por pessoas aparentemente saudáveis, e considerando a comparação desses mesmos valores entre os pacientes nos momentos T0 e T1 (tê zero e tê um) referidos acima, reafirmaram essa relação dos exames com os estados patológicos.

8 CONCLUSÕES

✓ As alterações constatadas no hemograma e nas provas inflamatórias foram deflagradas pela situação clínica instalada nos pacientes, pois, superada a fase aguda da doença, seus valores voltaram aos níveis de normalidade.

✓ O tempo de adoecimento foi fundamental para a construção do diagnóstico da síndrome febril de caráter infeccioso, mostrando diferenças importantes entre grupos de doenças; assim, reunindo variáveis como o tempo de adoecimento, características clínico-epidemiológicas, alteração reacional do hemograma, da VHS e da PCR, é possível prever grupos de doenças e até mesmo se chegar a algumas doenças especificamente, como febre tifoide, tuberculose, toxoplasmose, malária, calazar e infecção pelo HIV.

✓ Segue abaixo o algoritmo (Figuras 31) que sugere os caminhos a serem seguidos para se alcançar o diagnóstico da síndrome febril de caráter infeccioso, com base nas características do hemograma, nos valores da VHS e da PCR, no tempo de adoecimento, e nas características clínicas e epidemiológicas dos pacientes.

Algoritmo de resolução da Síndrome febril de caráter infeccioso a partir do tempo de adoecimento, dos valores da Velocidade de hemossedimentação (VHS) e da Proteína C Reativa (PCR) e das características do hemograma

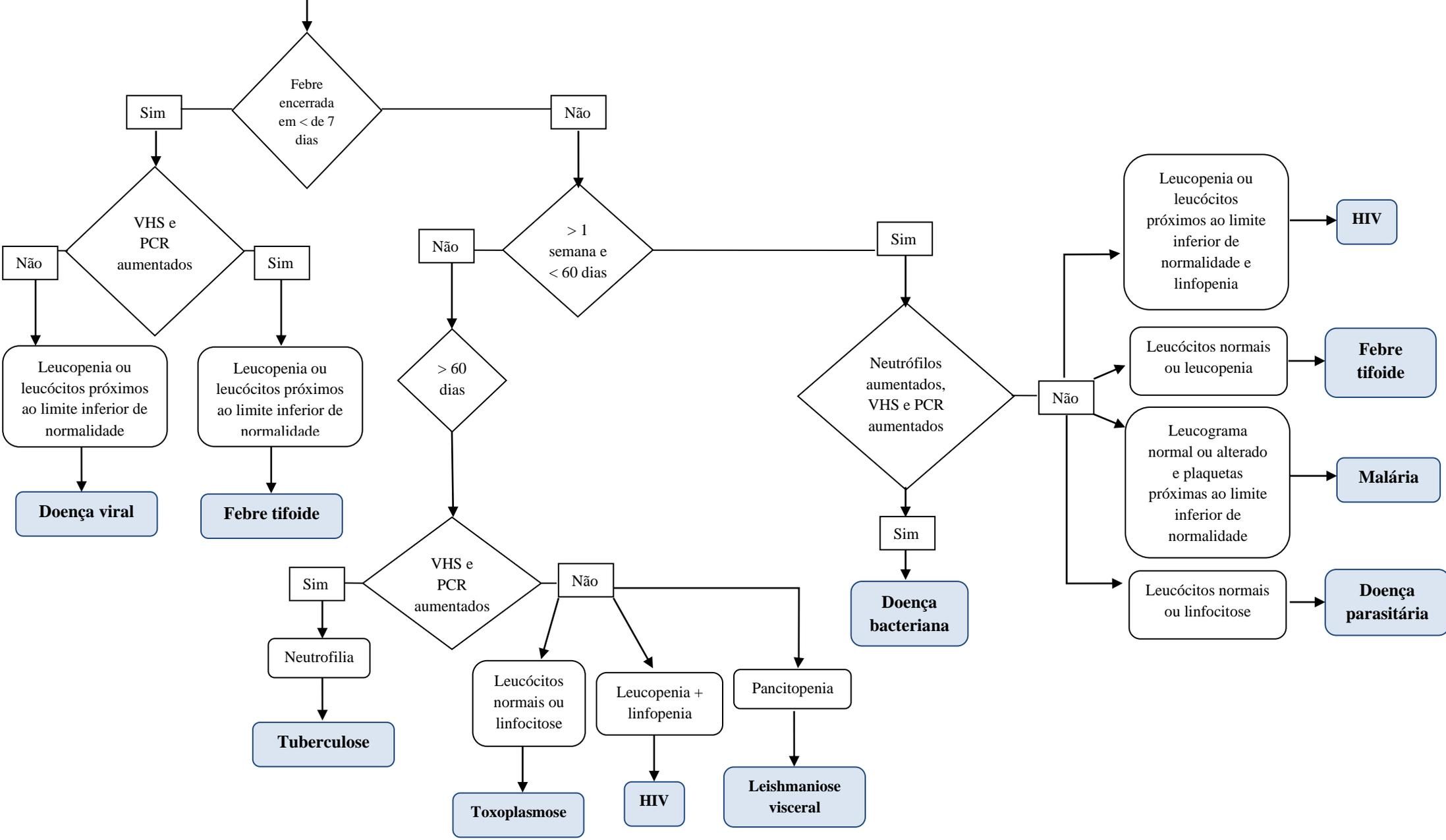


Figura 31. Algoritmo de classificação de doença febril de origem infecciosa.

REFERÊNCIAS

ACADEMIA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA. **Curso de Interpretação do Hemograma e Coagulograma**. São José do Rio Preto, 2018. Curso on-line. Disponível em: <http://www.ciencianews.com.br>. Acesso em 20 ago. 2018.

ALECRIM, M. G. C. et. al. **Malária**. Disponível em www.fmt.am.gov.br/manual/malaria.htm. Acesso em 04/02/2021.

AMARAL, C.N. et. al. A importância do perfil clínico-laboratorial no diagnóstico diferencial entre malária e hepatite aguda viral. **Jornal de Pediatria (Rio de Janeiro)**. v. 79, n. 5, p. 429-34, 2003.

ANTILLON, M. et. al. The Relationship Between Blood Sample Volume and Diagnostic Sensitivity of Blood Culture for Typhoid and Paratyphoid Fever: A Systematic Review and Meta-Analysis. **The Journal of the Infectious Diseases**. Vol. 218 (Suppl 4). 2018.

ANTUNES, R. S. & MORAIS, A. F. **Correlação de alterações hematológicas em doenças parasitárias**. Setor de Parasitologia Humana e Hematologia do Laboratório Sabin de Análises Clínicas – Núcleo Técnico Operacional (NTO). Brasília, Brasil. Ago, 2019.

ASHLEY, E. A., PHYO, A. P., WOODROU, C. J. Malaria. **The Lancet**. v. 391. April 21, p. 1608-1621, 2018.

AYRES, M.; AYRES, M. J.; AYRES, D. L.; et al. **Bioestat 5.0 – Aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas**. Sociedade Civil Mamirauá MCT – CNPq; 2007.

ATTARD, L. et. al. Overview of fever of unknown origin in adult and pediatric patients. **Clinical and Experimental Rheumatology**. p. s10-s24, 2018.

BARROS, L. P. S. et. al. Análise crítica dos achados hematológicos e sorológicos de pacientes com suspeita de dengue. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v. 30, n. 5, p. 363-366, 2008.

BARTOLOMEI, I. J. P. Síndrome febril e significância clínica. **PROCLIM**. Ciclo 12, v 1. p. 95-121, 2014.

BEERS, M. H. (Org.). **Manual Merck: diagnóstico e tratamento**. 19. ed. São Paulo: Roca, 2014.

BELTRAN-SILVA, S. L. CHACÓN-HERNANDEZ, S. S., MORENO-PALACIOS, E. PEREYRA-MOLINA, J. A. Clinical and differential diagnosis: dengue, chikungunya and Zika. **Revista Medica del Hospital General de Mexico**. v. 8, n. 3, p. 146-153, 2018.

BENSEÑOR, I.M. et al. **Epidemiologia Clínica e Medicina Baseada em Evidência**. In: BENSEÑOR, I.M e LOTUFO, P.A. *Epidemiologia Abordagem Prática*. 2 ed. São Paulo: Sarvier, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Biossegurança em laboratórios biomédicos e de microbiologia** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, 3. Ed. Em português rev e atual. – Brasília: Ministério da Saúde, 2006, 290 p.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia prático de tratamento da malária no Brasil. Série A. **Normas e Manuais Técnicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Instituto Evandro Chagas. **Relatório de atividades 2014**. Ananindeua, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Instituto Evandro Chagas. **Relatório de atividades 2015**. Ananindeua, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico – adultos e crianças**. 5ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 58 p. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Leptospirose: Situação epidemiológica do Brasil no período de 2007 a 2016. **Boletim Epidemiológico**, v. 49, 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Série A. **Normas e Manuais Técnicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doenças Tropicais Negligenciadas. **Boletim Epidemiológico**, n. esp., 2021.

BURATTINI, M. N. Raciocínio Médico e Inferência. In: MASSAD, E., MENEZES, R. X. de, SILVEIRA, P. S. P. e ORTEGA, N. R. **Métodos Quantitativos em Medicina**. 1. ed. Barueri: Manole. p. 207 – 223, 2004.

CAPRA, M., STEFANI, S.D. & ROITHMANN, S. **Hematologia**. In: STEFANI, S.D & BARROS, E. *Clínica Médica: consulta rápida*. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, p. 137-157, 2002.

CARMICHAEL, A. & WILLS, M. The immunology of infection. **Defence Against Infection**. p. 611-618, 2013.

CARVALHO, R. C. & HAMER, E. R. Perfil de alterações no hemograma de pacientes HIV+. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**. v. 49: n. 1, p. 57-64, 2017.

COSTA, A. S. L. et. al. Infecção tripla por *Trypanosoma cruzi*, *Plasmodium vivax* e *Plasmodium falciparum*: relato de caso. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v. 48, n. 6, p. 421-425, Dez. 2012.

COSTA, A. G. et. al. Influência da infecção por *Plasmodium vivax* nos marcadores hematológicos e hepáticos em pacientes de um município da Região Amazônica brasileira. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**. v. 8, n. 2, p. 13-21, 2017.

COSTA, D. L. & COSTA, C. H. N. Leishmaniose visceral. In: COURA, JR & PEREIRA, N. G. **Fundamentos das Doenças Infecciosas e Parasitárias**. 1 ed. Rio de Janeiro. Elsevier. p. 226-238, 2019. a

COURA, J. R., PEREIRA, N. G. Conduta nas Doenças Infecciosas e Parasitárias. In: COURA, JR & PEREIRA, N. G. **Fundamentos das Doenças Infecciosas e Parasitárias**. 1 ed. Rio de Janeiro. Elsevier. p. 53-56, 2019. b

COURA, J. R., PEREIRA, N. G. Mononucleose Infecciosa. In: COURA, JR & PEREIRA, N. G. **Fundamentos das Doenças Infecciosas e Parasitárias**. 1 ed. Rio de Janeiro. Elsevier. p. 1026-1032, 2019.

COUTINHO, R. L.; PEDROSO, E. R. P. Relação hospedeiro-parasito, patogênese e imunopatologia das doenças infecciosas – fatores que modificam a resposta aos microrganismos – a microbiota normal. In: PEDROSO, E. R. P. (org.); ROCHA, M. O. C. (org.). **SMI – Série medicina interna: doenças infecciosas**. Rio de Janeiro: Rubio, 2015. p. 1-25.

CUTLER, P. Febre prolongada. In: CUTLER, P. **Como solucionar problemas em clínica médica: dos dados ao diagnóstico**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 366-370, 1999.

CUNHA, B. A.; LORTHOLARY, O.; CUNHA, C. B. Fever of Unknown Origin: A Clinical Approach. **The American Journal of Medicine**. v. 128, p. 1138e1-1138e15, 2015.

CYRILLO, M. A. Febre de origem indeterminada. **Prática hospitalar**. Ano XI. n. 63, mai-jun, p. 47-52, 2009.

DE SOUZA, E. B. et. al. Sazonalidade da precipitação sobre a Amazônia legal brasileira: clima atual e projeções futuras usando o modelo REGCM4. **Revista Brasileira de Climatologia**. v. 18, p. 293-306, 2016.

EFSTATHIOU, S. P. et.al. Fever of Unknown Origin: Discrimination between infectious and non-infectious causes. **European Journal of Internal Medicine**. v. 21, p. 137-142, 2010.

FAILACE, R. & FERNANDES, F. **Hemograma: Manual de interpretação**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015. 463 p.

FARIA, J. R. & BAZONE, P. S. Alterações no hemograma de pacientes com dengue no município de São José do Calçado, ES, Brasil. **Ciências Farmacêuticas**. v. 28, n. e4.a. p. 241-246. 2016.

FEITOSA, J. V. P. & HIJJAR, M. A. Tuberculose. In: COURA, JR & PEREIRA, N. G. **Fundamentos das Doenças Infecciosas e Parasitárias**. 1 ed. Rio de Janeiro. Elsevier. p. 658-719. 2019

GARCIA, C. A. C., GOMEZ, L. T. & CEBALLOS, J. V. Leucocitos em sangue, eritrosedimentación y proteína C reactiva em pacientes de 0 a 90 días de edad com fiebre sin focalización. **Anales de Pediatría (Barcelona)**. v. 68, n. 2, p. 103-109, 2008.

GARCIA, S. O. et al. Doenças hematológicas associadas ao eritrovirus. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v. 31, n. 4, p. 285-290, 2009.

GBD – Global Burden of Disease, 2017. Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**. v. 392: 1736-38, 2018a.

GBD – Global Burden of Disease, 2017. Diseases and injury incidence and prevalence Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**. v. 392: 1789-1858, 2018b.

GOURIET, Frédérique et al. Evaluation of Sedimentation Rate, Rheumatoid Factor, C-Reactive Protein, and Tumor Necrosis Factor for the Diagnosis of Infective Endocarditis. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 13, n. 2, p. 301, 2006.

HATANAKA, V. M. A. e BENSEÑOR, I. M. **Avaliação de Testes Diagnósticos**. In: BENSEÑOR, I. M e LOTUFO, P. A. **Epidemiologia Abordagem Prática**. 2 ed. São Paulo: Sarvier, 2011.

HOTTZ, P. L. e PEREIRA, N. G. **Diretrizes diagnósticas para febres prolongadas de origem obscura**. Rio de Janeiro: UFRJ/HUCFF, [2010]. Disponível em: <<http://www.hucff.ufrj.br/download-dearquivos/category/26dip?download=333:rotinas>>. Acesso em: 10 jan. 2016.

JENKINS, A. P. et. al. Environmental Foundations of Typhoid Fever in the Fijian Residential Setting. **International Journal of Environmental Research and Public Health**. v. 16: 2407, p. 13-20, 2019.

KOFOED, K. et. al. Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggerin receptor expressed on myeloid cell-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. **Critical Care**, 11; R38, 2007.

KOUIJZER, L. J. E. et. al. **Fever of unknown origin: the value of FDG-PET/CT**. Elsevier, 2017.

LACERDA, M. V. G. **Manifestações clínicas e patogênese da plaquetopenia na malária**. 2007. 439 f. Tese (Doutorado em Medicina Tropical)-Universidade de Brasília, Brasília, 2007. Disponível em: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/1615>. Acesso em 11 jun. 2021.

LAMBERTUCCI, J. R., ÁVILA, R. E. e VIOLETA, I. Febre de origem indeterminada em adultos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 38(6), p.507-513, nov-dez, 2005.

LIU, A. et. al. Serum C-reactive protein as a biomarker for early detection of bacterial infection in the older patient. **Age and Ageing**. v. 39, p. 559-565, 2010.

LIU, S. et. al. Preliminary case-control study to evaluate diagnostic values of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in differentiating active crohn's disease from intestinal lymphoma, intestinal tuberculosis and Behcet's syndrome. **The American Journal of the Medical Sciences**; v. 346, n. 6, p. 467-472, 2013.

LOUREIRO, E. C. B. et. al. Sorovares de *Salmonella* de origem humana, detectados no Estado do Pará, Brasil, no período de 1991 a 2008. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**. vol. 1; n. 1. p. 93-100, 2010.

LUPPINO, R. & ASSAD, R.L. Reumatologia: propedêutica laboratorial e aplicações clínicas. **PROCLIM**. Ciclo 7 Módulo 4, p. 78-84, 2004.

McPHEDRAN, P. & ORTOLI-DREW, N. Laboratório clínico em hematologia. In: SCHIFFMAN, F.J. **Fisiopatologia Hematológica**. São Paulo: Editora Santos, p. 331-362, 2004.

MARTINS, C. et. al. Markers of acute-phase response in the treatment of pulmonary tuberculosis. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v. 50, n. 6, p. 428-433, dezembro 2014.

MASSAD, E. A teoria Bayesiana no diagnóstico médico. In: MASSAD, E., MENEZES, R.X. de, SILVEIRA, P.S.P. e ORTEGA, N.R. **Métodos Quantitativos em Medicina**. 1. ed. Barueri: Manole. p. 189 – 205, 2004.

MEDEIROS, M. M. das G. e FERRAZ, M.B. Estudos sobre diagnóstico. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 38, n. 4, p. 239-244, jul-ago 1999.

McFARLANE, E. et. al. Neutrophils Contribute to Development of a Protective Immune Response during Onset of Infection with *Leishmania donovani*. **Infection and Immunity**. v. 76, p. 532-541, 2008.

MOGASALE, V. et. al. What proportion of Salmonella Typhi cases are detected by blood culture? A systematic literature review. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**. v. 15: n. 32, p. 1-8, 2016.

MORAES, B. C. et. al. Variação espacial e temporal da precipitação no estado do Pará. **Acta Amazônica**. v 35: 2, 2005.

MULDERS-MANDERS, C.; SIMON, A.; BLEEKER-ROVERS, C. Fever of unknown origin. **Clinical Medicine**. vol. 15: n. 3, p. 280-4, 2015.

NABULSI, M.; HANI, A. & KARAM, M. Impact of C-reactive protein test results on evidence-based decision-making in cases of bacterial infection. **BMC Pediatrics**, v. 12:140, 2012.

NUNES, J. B. C. Um “arrastão” e “um estranho no ninho. *In*: RAMOS, F. L. P. **Abordagem à síndrome febril tendo a análise do hemograma como ponto de partida**. 1. ed. Curitiba: Appris, 2020. p. 71-80.

OLIVEIRA, C.; VASCONCELOS, P. Microcefalia e vírus zika. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 92, n. 2, 2016.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. OPS. **Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus chikungunya em las Americas**. Washington, D. C. OPS, 148p., 2011.

PAGANO, M.; CAETANO F. Prevalência de infecções causadas por *Salmonella sp* no Brasil no período de 2013 a 2017. **American Journal of Infection Control**. vol. 8: n. 2. Abr-jun 2019. (s)

PAZ, E. R. S., SANTIAGO, S. B. Diagnóstico de malária – A importância da habilidade em microscopia. **Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde**. v. 1, n.1, jul-dez, 2015.

PEDROSO, E. R. P.; NEVES, J. Síndrome Mononucleósica – Mononucleose infecciosa, Citomegalovirose e Toxoplasmose. *In*: PEDROSO, E. R. P. (org.); ROCHA, M. O. C. (org.). **SMI – Série medicina interna: doenças infecciosas**. Rio de Janeiro: Rubio, 2015. p. 146-172.

PEREIRA, N. G. Febres prolongadas de origem obscura. *In*: TAVARES, W., MARINHO, L.A.C. **Rotina de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, p. 1097-1109, 2007.

PEREIRA, N. G. Febres prolongadas de origem obscura. *In*: COURA, JR & PEREIRA, N. G. **Fundamentos das Doenças Infecciosas e Parasitárias**. 1 ed. Rio de Janeiro. Elsevier. p. 64-73, 2019. a

PEREIRA, N. G. Síndrome febril. *In*: COURA, JR & PEREIRA, N. G. **Fundamentos das Doenças Infecciosas e Parasitárias**. 1 ed. Rio de Janeiro. Elsevier. p. 57-63, 2019. b

PIAZZA, H.E. Cansaço, fadiga e astenia. **PROCLIM**. Ciclo 12, v. 3, p. 57-79, 2015.

PINTO, A. Y. N.; MATOS, H. J.; RAMOS, F. L. P. Setor de Atendimento Médico Unificado: criação, finalidades, contribuição para a vigilância e perspectivas. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, Belém, v. 7, n. esp., p. 99-106, 2016.

PITZER, V. E. et. al. The Invasible Burden: Diagnosing and Combatting Typhoid Fever in Asia and Africa. **Clinical Infectious Diseases**. v. 69 (suppl 5), p 395-401, 2019.

RAMOS, F. L. P. Complicações Hepatobiliares na Febre Tifoide: Relato de um Caso e Considerações Sobre as Implicações no Diagnóstico e no Controle. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 37 (Supl II): p. 90-92, 2004. a

RAMOS, F. L. P. Febre tifoide e Reação de Widal: velhas parceiras, novos conceitos. **Revista Paraense de Medicina**, v. 18, n. 1, p. 68-69, 2004. b

RAMOS, F. L. P. **Febre tifoide: A experiência do Instituto Evandro Chagas**. 2005. Dissertação (Mestrado em Clínicas das Doenças Tropicais) – Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará, Belém, 2005.

RAMOS, F. L. P. Abordagem à febre. *In*: RAMOS, F. L. P. **Abordagem à síndrome febril tendo a análise do hemograma como ponto de partida**. 1. ed. Curitiba: Appris, 2020. p. 35-40. a

RAMOS, F. L. P. Após a bonanza nova tempestade. *In*: RAMOS, F. L. P. **Abordagem à síndrome febril tendo a análise do hemograma como ponto de partida**. 1. ed. Curitiba: Appris, 2020. p. 137-144. b

RAMOS, F. L. P. Nem tanto Inocente. *In*: RAMOS, F. L. P. **Abordagem à síndrome febril tendo a análise do hemograma como ponto de partida**. 1. ed. Curitiba: Appris, 2020. p. 59-64. c

RAMOS, F. L. P. Que nem tatu. *In*: RAMOS, F. L. P. **Abordagem à síndrome febril tendo a análise do hemograma como ponto de partida**. 1. ed. Curitiba: Appris, 2020. p. 221-228. d

RAMOS, F. L. P. O mosquito guloso. *In*: RAMOS, F. L. P. **Abordagem à síndrome febril tendo a análise do hemograma como ponto de partida**. 1. ed. Curitiba: Appris, 2020. p. 199-205. e

RAMOS, F. L. P. Quem foi Loeffler? *In*: RAMOS, F. L. P. **Abordagem à síndrome febril tendo a análise do hemograma como ponto de partida**. 1. ed. Curitiba: Appris, 2020. p. 159-162. f

RAMOS, F. L. P & PINTO, A. Y. N. Sociedade anônima. *In*: RAMOS, F. L. P. **Abordagem à síndrome febril tendo a análise do hemograma como ponto de partida**. 1. ed. Curitiba: Appris, 2020. p. 249-258. g

RAMOS, F. L. P. Somos expostos demais. *In: RAMOS, F. L. P. Abordagem à síndrome febril tendo a análise do hemograma como ponto de partida*. 1. ed. Curitiba: Appris, 2020. p. 191-196. h

RAMOS, F. L. P. Um arco-íris nos olhos. *In: RAMOS, F. L. P. Abordagem à síndrome febril tendo a análise do hemograma como ponto de partida*. 1. ed. Curitiba: Appris, 2020. p. 127-136. i

RAMOS, F. L. P. Uma pedra no caminho. *In: RAMOS, F. L. P. Abordagem à síndrome febril tendo a análise do hemograma como ponto de partida*. 1. ed. Curitiba: Appris, 2020. p. 253-258. j

RIOS-ORRIEGO, A. et. al. Evolución temporal de las plaquetas e los anticuerpos antiplaquetários em pacientes de área endémica com malária non complicada. **Anales de Medicina Interna**. v. 22, n. 12, p. 561-568, 2005.

RIVERA, R. L. et. al. Evaluación de las habilidades prácticas para realizar el diagnóstico microscópico de la malária em três províncias de La República de Cuba. **Revista Cubana de Medicina Tropical**. v. 69, n. 3, 2017.

RICHTEL, M. Imune: a extraordinária história de como o organismo se defende das doenças. **Harper Collins**, Rio de Janeiro, 2019. 399p.

RODRIGUES-MORALES, A. J. et. al. Occurrence of Thrombocytopenia in *Plasmodium vivax* Malaria. **Clinical Infectious Diseases**. V. 41, p. 129-30, 2005.

ROSMARIN, A.G. Leucócitos. *In: SCHIFFMAN, F.J. Fisiopatologia Hematológica*. São Paulo: Editora Santos, p. 97-120, 2004.

SACRAMENTO, L. et. al. Toll-Like Receptor 9 Signaling in Dendritic Cells Regulates Neutrophil Recruitment to Inflammatory Foci Following *Leishmania infantum* Infection. **Infection and Immunity**. v. 83, n. 12, p. 4.604-4.616, 2015.

SANTOS, M. M. A. **Interpretação do Hemograma: Série Branca**. FM UnB. Monitoria de Clínica Médica, 1, 2003.

SERUFO, J. C.; SERUFO, A. V.; OLIVEIRA, R.; DIAS, A. P. A.; RIBEIRO, G. O.; CLEMENTE, W. T. Técnicas diagnósticas, avaliação crítica e julgamento da propedêutica em infectologia. *In: PEDROSO, E. R. P. (org.); ROCHA, M. O. C. (org.)*. **SMI – Série medicina interna: doenças infecciosas**. Rio de Janeiro: Rubio, 2015. p. 26-48.

SHAABAN, Hamid et al. Eosinopenia: Is it a good marker of sepsis in comparison to procalcitonin and C-reactive protein levels for patients admitted to a critical care unit in an urban hospital? **Journal of Critical Care**, v. 25, n. 4, p. 570-575, 2010.

SILVA, S. B. R. **Alta frequência de plaquetopenia e fatores a ela associados em pacientes com malária causada pelo *Plasmodium vivax***. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Federal do Mato Grosso. 2009.

SINGHI, S. et al. Management Guideline. **Indian Journal of Critical Care Medicine** v. 18, p. 62-69, 2014.

SIQUEIRA, A. et. al. **Malária na atenção básica**. Nescon-UFMG, Belo Horizonte. p. 62-63, 2018.

SKLAVOU, R. et. al. Variation of serum C-reactive protein (CRP) over time in pediatric cancer patients with febrile illness and its relevance to identified pathogen. **Clinical Biochemistry**. v. 45 p. 1178-1182, 2012.

SOUZA, L.J. de. et. al. Velocidade de hemossedimentação na dengue: rastreo e prognóstico. **Revista Brasileira de Clinica Medica**. v. 7, p. 309-312, 2009.

STAMM, A. M. N. F. & SANTOS, P.C. D. Febre de origem obscura. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 6; n. 14, 2017.

STOLZ, D. et. al. BAL neutrophils, serum procalcitonin, and C-reactive protein to predict bacterial infection in the immunocompromised host. **CHEST**; v. 132, p. 504-514, 2007.

SUDREZ-MUTIS, M. C. & ESPINOSA, F. E. M. Malária. In: COURA, JR & PEREIRA, N. G. **Fundamentos das Doenças Infecciosas e Parasitárias**. 1 ed. Rio de Janeiro. Elsevier. p. 279-293, 2019.

TASSIS, R.V. de. Proteína C reativa como biomarcador no diagnóstico precoce de infecção bacteriana na pessoa idosa. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**.v. 13, n. 1, p. 24-7, jan-mar 2015.

TORRÚS, D. et. al. Diagnóstico microbiológico de la malaria importada. **Enfermedades Infecciosas e Microbiologia Clínica**. v. 33, (Supl 2), p. 40-46, 2015.

UKAEGBU, C. O. et. al. Incidence of concurrent malaria and typhoid fever infection in febrile patients in Jos, Plateau Stat Nigeria. **International Journal of Scientific and technology research**, v. 3, n. 4, p. 157-161, 2014.

UNGER, M. et. al. Fever of unknown origin (FUO) revised. **The Center European Journal of Medicine**. vol. 128: p. 796-801, 2016.

VENTURA, A. M. R. S. **Anemia da malária por *Plsmodium vivax*: estudo clínico e laboratorial em crianças e adolescentes** / Ana Maria Revorêdo da Silva Ventura. – Rio de Janeiro, 2010.

WAIN, J. et. al. Typhoid fever. **The Lancet**. v. 385, mar, 2015.

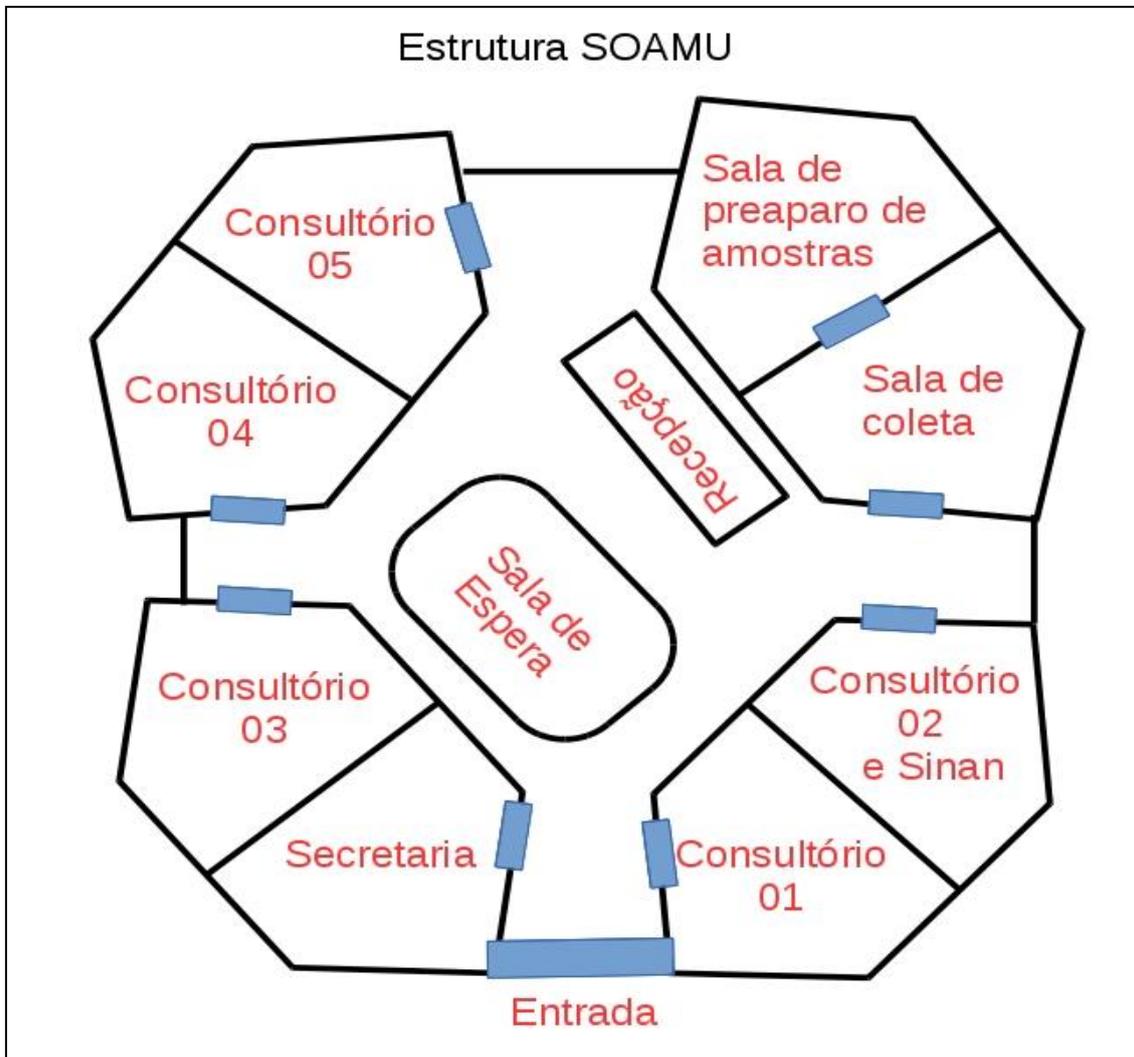
WAH, S. T. et. al. Molecular basis of human cerebral malaria development. **Tropical Medicine and Health**. v. 44, n. 33, p. 3-7, 2016.

WESTER, A.L., BLAASAAS, K.G., & WYLLER, T.B. Is the concentration of C-reactive protein in bacteremia associated with age? **Immunity & Ageing**. v. 5, n. 8, 2008.

ZIMMERMAN, P. A. & HOWES, R. E. Malária diagnosis for malaria elimination. **Current Opinion**. V. 28, n. 5, p. 446-454, 2015.

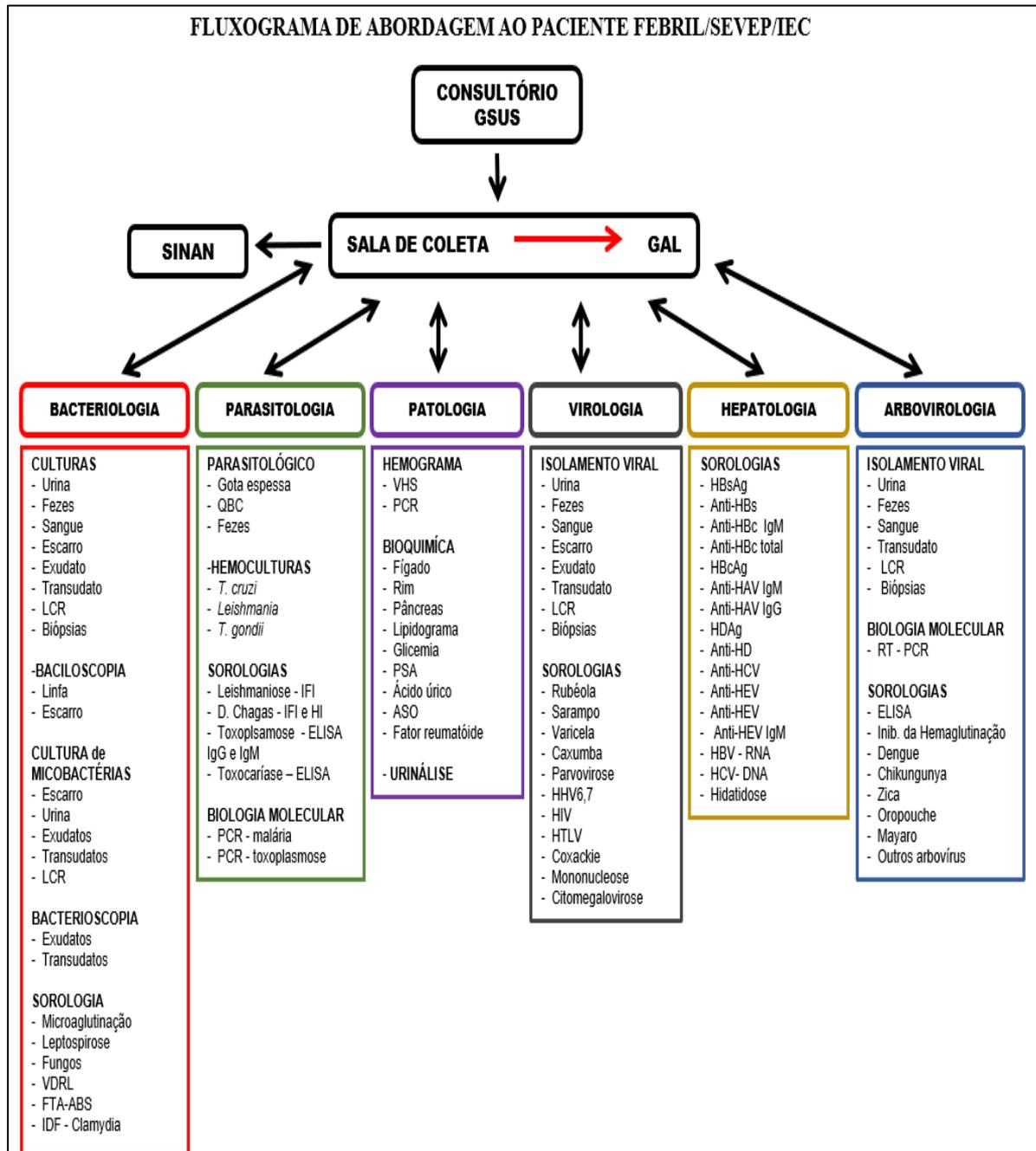
ANEXO A

Panorama da planta baixa do prédio do Setor de Atendimento Médico Unificado (SOAMU)/IEC/SVS/MS.



ANEXO B

FLUXOGRAMA DE ABORDAGEM AO PACIENTE FEBRIL



ANEXO C



**INSTITUTO EVANDRO CHAGAS – SVS/MS
SERVIÇO DE EPIDEMIOLOGIA - SEVEP
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE
APLICADO AO PACIENTE FEBRIL**

Se você tem 18 ou mais anos e menos de 60 anos de idade, está sendo convidado a participar, como voluntário, de uma pesquisa intitulada **“Avaliação do hemograma, da velocidade de hemossedimentação (VHS) e da proteína C reativa (PCR) como preditores diagnósticos da síndrome febril de caráter infeccioso”**.

Esta pesquisa tem como alvo pacientes que se encontram com febre como você, que foram encaminhados para o Instituto Evandro Chagas com o intuito de que descubramos a doença que lhe está atingindo. Você não deixará de fazer os exames que o médico solicitou ao lhe encaminhar para cá. Nós só queremos acrescentar mais três exames aos que você já iria fazer. Os exames são: HEMOGRAMA, VELOCIDADE DE HEMOSSEDIMENTAÇÃO (VHS) E PROTEINA C REATIVA (PCR). Todos são feitos no mesmo sangue que você irá coletar.

Nosso objetivo com essa pesquisa é descobrir se o uso desses exames, em conjunto, é capaz de ajudar a descobrir mais depressa a doença que você tem.

O hemograma é o exame mais solicitado em medicina, pois ele tem inúmeras utilidades na clínica.

A VHS e a PCR são exames que analisam condições inflamatórias que o paciente está sofrendo, inclusive as inflamações causadas pelas doenças infecciosas, sendo que nessas, esses exames diferenciam as infecções causadas por bactérias das infecções causadas por vírus.

BENEFÍCIOS, PREJUÍZOS E RISCOS

Se, ao final da pesquisa, os resultados das análises mostrarem que, de fato, esses três exames são úteis para o diagnóstico das doenças febris, isso trará um enorme benefício para todos nós envolvidos com a saúde humana assim como para os pacientes e para a sociedade como um todo, principalmente porque os casos serão resolvidos com maior rapidez e também porque terão menor custo para os planos de saúde, para os cofres públicos e pra você mesmo, como usuário desses sistemas.

O único prejuízo que você poderia ter ao participar dessa pesquisa seria com a divulgação do seu nome, mas o sigilo em torno do seu nome lhe é inteiramente assegurado. Isso jamais ocorrerá, pois nas análises dos dados serão utilizados apenas os números de registro, nunca os nomes dos pacientes.

Na coleta de sangue, você sentirá a dor relativa à penetração da agulha para a retirada do sangue, mas isso não está relacionado com este estudo, pois de qualquer

maneira você irá ter seu sangue coletado pra realização do exame que você veio fazer, esteja você fazendo ou não parte desta pesquisa.

Você já iria coletar sangue por causa do exame que lhe foi solicitado e nós vamos apenas acrescentar os que foram citados acima e mais alguns, caso sejam necessários. Até poderá acontecer de precisarmos coletar um pouco mais de sangue do que você coletaria, mas nem sempre isso será necessário. Mas, caso seja, você será avisado no momento da coleta e terá a liberdade para recusar caso assim decida. Nós também precisaremos coletar urina e fezes, caso isso não tenha sido solicitado pelo médico que lhe encaminhou pra cá.

Caso você não aceite participar desse estudo o seu atendimento será feito mesmo assim.

Caso aceite, ainda assim você poderá, a qualquer momento, solicitar que seu nome seja retirado da pesquisa.

Ao paciente não haverá nenhum benefício financeiro assim como não precisará pagar nada por isso.

Mesmo que seu médico não tenha solicitado, além dos exames já citados acima, nós também faremos exames pra saber se seu fígado (TGO, TGP, bilirrubinas, fosfatase alcalina e gama GT), rim (ureia e creatinina) e pâncreas (amilase e lípase) foram afetados pela sua doença. Também faremos alguns exames pra reumatismo (ASO e fator reumatoide), pra colesterol, triglicerídios e pra diabete, assim como de urina (rotina e cultura) e cultura das fezes, caso sejam necessários.

Você receberá todos os resultados desses exames e será encaminhado para tratamento com seu médico, ou, em alguns casos, será tratado aqui mesmo no instituto, caso seu diagnóstico seja doença de Chagas aguda, febre tifoide (tifo), leishmaniose, malária ou esquistossomose (barriga d'água). Caso você seja tratado aqui o médico que o encaminhou pra cá será comunicado.

Depois do tratamento, tenha sido ele feito aqui ou pelo médico que o encaminhou, você precisará fazer uma nova bateria de exames. Repetirá quase todos os que você fez, pois precisamos saber se você melhorou de fato. Isso será feito mesmo que você não seja tratado aqui, por isso, solicitamos que você retorne conosco pra repetir os exames. A pesquisa só estará completa se você cumprir essa etapa. Todos os resultados desses novos exames você também receberá.

Precisamos também que você nos permita guardar o seu material biológico que sobrar após a pesquisa (sangue, soro, fezes, urina), assim como o micróbio que encontrarmos no seu corpo pra que eles possam ser usados futuramente em outras pesquisas, caso seja necessário. Tudo ficará devidamente armazenado nas dependências deste instituto, sob nossa responsabilidade.

Declaro que li as informações acima sobre a pesquisa intitulada: “**Avaliação do hemograma, da velocidade de hemossedimentação (VHS) e da proteína C reativa (PCR) como preditores diagnósticos da síndrome febril de caráter infeccioso**”. e que me sinto suficientemente esclarecido(a) sobre o conteúdo desse estudo, sobretudo acerca dos riscos e benefícios.

Declaro ainda que, por minha livre vontade, aceito participar da pesquisa cooperando com o fornecimento de uma amostra de sangue ou de fezes ou de urina, ou de qualquer espécime que for ser utilizado para o diagnóstico da minha doença, permitindo inclusive que a mesma seja armazenada neste instituto para outras pesquisas futuras.

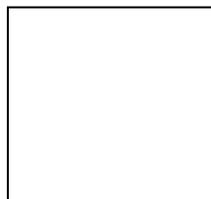
Belém, ____/ ____/ ____.

Assinatura do paciente/Representante legal: _____

Testemunha: _____

Assinatura do pesquisador responsável: _____

Impressão do dedo polegar, caso não saiba assinar.



Documento em duas vias. Rubrica em todas as páginas do TCLE: Participante da pesquisa e o pesquisador responsável.

Os telefones para contato, caso necessite são:

- Francisco Lúzio de Paula Ramos – Coordenador da pesquisa - 3214-2194
- Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Evandro Chagas - 3214-2237

ANEXO D



INSTITUTO EVANDRO CHAGAS – SVS/MS SERVIÇO DE EPIDEMIOLOGIA - SEVEP TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE APLICADO AO GRUPO CONTROLE

Se você tem 18 ou mais anos e menos de 60 anos de idade, está sendo convidado a participar, como voluntário, de uma pesquisa intitulada **“Avaliação do hemograma, da velocidade de hemossedimentação (VHS) e da proteína C reativa (PCR) como preditores diagnósticos da síndrome febril de caráter infeccioso”**.

Esta pesquisa tem como alvo as pessoas que se encontram com febre, que foram encaminhados para o Instituto Evandro Chagas a fim de descobrir a doença que lhe está acometendo. Embora esse não seja seu caso, pois você não está com febre, mas você, mesmo assim, está sendo convidado a participar da pesquisa como integrante do denominado grupo controle. Esse grupo é composto de pessoas que não estão apresentando febre e que procuraram o instituto pra fazer exames por outras razões; ou está aqui em visita, por trabalho ou mesmo estudando. Nós só queremos fazer três exames em você: o HEMOGRAMA, a VELOCIDADE DE HEMOSSEDIMENTAÇÃO e a PROTEINA C REATIVA. Todos são feitos no sangue.

Nosso objetivo com essa pesquisa é descobrir se o uso desses exames, em conjunto, é capaz de ajudar a descobrir mais depressa a causa das febres. O grupo controle que você comporá servirá para comparar com o grupo dos pacientes que estão com febre. Nas pesquisas científicas é muito importante fazer comparações entre grupos com e sem a doença para dar mais força aos testes estatísticos que serão usados no estudo.

BENEFÍCIOS, PREJUÍZOS E RISCOS

Se, ao final da pesquisa, os resultados das análises mostrarem que, de fato, esses três exames são úteis para o diagnóstico das doenças febris, isso trará um enorme benefício para todos nós envolvidos com a saúde humana assim como para os pacientes e para a sociedade como um todo, principalmente porque os casos serão resolvidos com maior rapidez e também porque terão menor custo para os planos de saúde, para os cofres públicos e pra você mesmo.

O prejuízo que você poderia ter ao participar desta pesquisa seria com a divulgação do seu nome, mas nós lhe asseguramos que isso é impossível, uma vez que, para as análises dos dados só usaremos os números dos registros dos participantes da pesquisa, nunca os nomes.

Na coleta de sangue, você sentirá a dor relativa à penetração da agulha para a retirada do sangue, o que será realizado por técnicos experientes.

Caso aceite participar da pesquisa, ainda assim você poderá, a qualquer momento, solicitar que seu nome seja retirado da pesquisa. Salientamos que não haverá nenhum benefício financeiro a quem participar desse estudo.

Asseguramos-lhe que você receberá os resultados desses exames que fará, os quais serão avaliados pelo médico responsável pela pesquisa. Caso a leitura dos exames permita identificar alguma alteração, você será devidamente orientado e encaminhado se for o caso. Ou faremos exames complementares na tentativa de esclarecer a alteração. Precisamos também que você nos permita guardar o seu material biológico que sobrar após a pesquisa (sangue, soro) para que eles possam ser usados futuramente em outras pesquisas, caso seja necessário. Tudo ficará devidamente armazenado nas dependências deste instituto, sob nossa responsabilidade.

Declaro que li as informações acima sobre a pesquisa intitulada: **“Avaliação do hemograma, da velocidade de hemossedimentação (VHS) e da proteína C reativa (PCR) como preditores diagnósticos da síndrome febril de caráter infeccioso”** e que me sinto suficientemente esclarecido(a) sobre o conteúdo desse estudo, sobretudo acerca dos riscos e benefícios. Declaro ainda que, por minha livre vontade, aceito participar da pesquisa cooperando com o fornecimento de uma amostra de sangue permitindo inclusive que a mesma seja armazenada neste instituto para outras pesquisas futuras.

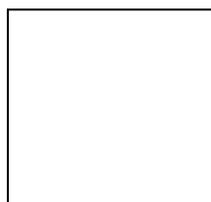
Belém, ____/____/____.

Assinatura do participante/Representante legal: _____

Testemunha: _____

Assinatura do pesquisador responsável: _____

Impressão do dedo polegar, caso não saiba assinar.



Documento em duas vias. Rubrica em todas as páginas do TCLE: Participante da pesquisa e o pesquisador responsável.

Os telefones para contato, caso necessite são:

- Francisco Lúzio de Paula Ramos – Coordenador da pesquisa - 3214-2194
- Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Evandro Chagas - 3214-2237

ANEXO E

Parecer Consubstanciado do CEP

INSTITUTO EVANDRO
CHAGAS/IEC/SVS/MS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO HEMOGRAMA, DA VELOCIDADE DE HEMOSSIDIMENTAÇÃO (VHS) E DA PROTEÍNA C REATIVA (PCR) COMO PREDITORES DIAGNÓSTICOS DA SÍNDROME FEBRIL DE CARÁTER INFECCIOSO.

Pesquisador: FRANCISCO LUZIO DE PAULA RAMOS

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 73063317.4.0000.0019

Instituição Proponente: Instituto Evandro Chagas/SVS/MS

Patrocinador Principal: Instituto Evandro Chagas/SVS/MS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.481.100

Apresentação do Projeto:

Estudo de caso-controle que será objeto de tese de doutorado a ser desenvolvido no Instituto Evandro Chagas (IEC), tendo o Setor de Atendimento Médico Unificado (SOAMU) como norteador de todo o desenvolvimento do projeto a ser executado conjuntamente com as Seções Técnico-Científicas, onde ficam os laboratórios da instituição. Este estudo será desenvolvido dentro da mais absoluta rotina diagnóstica e dinâmica de vigilância estabelecidas no IEC e não interferirá no que já é executado na instituição, tanto no plano diagnóstico quanto no plano da vigilância epidemiológica.

Este estudo é uma proposta de modelo de abordagem à febre de origem infecciosa e que tem os exames de baixo custo e de baixa complexidade (hemograma, VHS e PCR) como base para o diagnóstico.

Objetivo da Pesquisa:**Objetivo Primário:**

Avaliar a aplicação do hemograma, da velocidade de hemossedimentação (VHS) e da proteína C reativa (PCR), associados a achados clínicos e epidemiológicos, como preditores diagnósticos da síndrome febril de caráter infeccioso.

Objetivos Secundários:

-Avaliar separadamente o perfil do hemograma, da velocidade de hemossedimentação (VHS) e da

Endereço: Rodovia BR-316, Km 07, S/N

Bairro: Levilândia

CEP: 67.030-000

UF: PA

Município: ANANINDEUA

Telefone: (91)3214-2237

Fax: (91)3214-2233

E-mail: cep@iec.pa.gov.br

INSTITUTO EVANDRO
CHAGAS/IEC/SVS/MS



Continuação do Parecer: 2.481.100

proteína C reativa (PCR) como provas complementares ao diagnóstico das doenças febris de causas bacteriana, viral e parasitária;

-comparar o perfil do hemograma, da velocidade de hemossedimentação (VHS) e da proteína C reativa (PCR) entre doenças de causa bacteriana, viral e parasitária.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O único prejuízo que o paciente poderia ter ao participar dessa pesquisa seria com a divulgação do seu nome, mas o sigilo em torno do seu nome lhe é inteiramente assegurado. Isso jamais ocorrerá pois, nas análises dos dados serão utilizados apenas os números de registro, nunca os nomes dos pacientes.

Benefícios:

Se, ao final da pesquisa, os resultados das análises mostrarem que, de fato, esses três exames são úteis para o diagnóstico das doenças febris, isso trará um enorme benefício para todos nós envolvidos com a saúde humana assim como para os pacientes e para a sociedade como um todo, principalmente porque os casos serão resolvidos com maior rapidez e também porque terão menor custo para os planos de saúde, para os cofres públicos e pra você mesmo, como usuário desses sistemas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de mérito científico inquestionável por buscar ferramentas de baixo custo e complexidade com o fim de tornar muito mais rápido o diagnóstico das doenças febris de origem infecciosa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados

Recomendações:

Recomendamos a aprovação do presente projeto. FRANCISCO LUZIO DE PAULA RAMOS

Recomendamos que a coordenação mantenha atualizados todos os documentos pertinentes ao projeto.

Este CEP se incumbirá dos procedimentos de acompanhamento preconizados pela Resolução 466/12 Publicada no DOU nº 12, 13 de junho de 2013 – Seção 1 – Página 59 e suas complementares, do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde.

Endereço: Rodovia BR-316, Km 07, S/N
 Bairro: Levilândia CEP: 67.030-000
 UF: PA Município: ANANINDEUA
 Telefone: (91)3214-2237 Fax: (91)3214-2233 E-mail: cep@iec.pa.gov.br

Continuação do Parecer: 2.481.100

PROJETOS COM MAIS DE TRÊS ANOS

1. Deverá ser encaminhado relatório semestral e, ao final, elaborado um relatório consolidado, incluindo os resultados finais da pesquisa, em um prazo máximo de 60 (sessenta) dias, após a finalização da mesma.

PROJETOS COM MENOS DE TRÊS ANOS

1. Deverá ser encaminhado relatório incluindo os resultados finais da pesquisa, em um prazo máximo de 60 (sessenta) dias, após a finalização da mesma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica FRANCISCO LUZIO DE PAULA RAMOS

1. Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa-CEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa na forma proposta.

Considerações Finais a critério do CEP:

FRANCISCO LUZIO DE PAULA RAMOS

Conforme Res. CNS 466/12, a responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais da pesquisa. Nesse sentido, ressaltamos as seguintes atribuições do pesquisador:

1. Apresentar o protocolo devidamente instruído ao CEP ou à CONEP, aguardando a decisão de aprovação ética, antes de iniciar a pesquisa;
2. Desenvolver o projeto conforme delineado;
3. Elaborar e apresentar os relatórios parcial (is) e final;
4. Apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;
5. Manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda responsabilidade, por um período de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa;
6. Encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e
7. Justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Endereço: Rodovia BR-316, Km 07, S/N

Bairro: Levilândia

CEP: 67.030-000

UF: PA

Município: ANANINDEUA

Telefone: (91)3214-2237

Fax: (91)3214-2233

E-mail: cep@iec.pa.gov.br

INSTITUTO EVANDRO
CHAGAS/IEC/SVS/MS



Continuação do Parecer: 2.481.100

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_974444.pdf	31/01/2018 10:43:20		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_controle.pdf	31/01/2018 10:42:53	FRANCISCO LUZIO DE PAULA RAMOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_BIOBANCO2.pdf	29/11/2017 11:08:12	FRANCISCO LUZIO DE PAULA RAMOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_BIOBANCO.pdf	29/11/2017 11:07:20	FRANCISCO LUZIO DE PAULA RAMOS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia_SAPAR.pdf	29/11/2017 11:06:45	FRANCISCO LUZIO DE PAULA RAMOS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ANUENCIA_SAHEP.pdf	29/11/2017 11:06:14	FRANCISCO LUZIO DE PAULA RAMOS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ANUENCIA_SABMI.pdf	29/11/2017 11:05:36	FRANCISCO LUZIO DE PAULA RAMOS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia_SAARB.pdf	29/11/2017 11:04:41	FRANCISCO LUZIO DE PAULA RAMOS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AUNENCIA_SAVIR.pdf	29/11/2017 11:04:08	FRANCISCO LUZIO DE PAULA RAMOS	Aceito
Outros	RESPOSTA_PENDENCIA.pdf	25/08/2017 10:52:44	FRANCISCO LUZIO DE PAULA RAMOS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_FINAL.doc	25/08/2017 10:48:32	FRANCISCO LUZIO DE PAULA RAMOS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_anuencia1.pdf	09/08/2017 14:20:03	FRANCISCO LUZIO DE PAULA RAMOS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_anuencia.pdf	09/08/2017 14:19:34	FRANCISCO LUZIO DE PAULA RAMOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_paciente.pdf	09/08/2017 14:19:06	FRANCISCO LUZIO DE PAULA RAMOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	tcle.pdf	09/08/2017 14:18:48	FRANCISCO LUZIO DE PAULA RAMOS	Aceito

Endereço: Rodovia BR-316, Km 07, S/N

Bairro: Levilândia

CEP: 67.030-000

UF: PA

Município: ANANINDEUA

Telefone: (91)3214-2237

Fax: (91)3214-2233

E-mail: csp@iec.pa.gov.br

INSTITUTO EVANDRO
CHAGAS/IEC/SVS/MS



Continuação do Parecer: 2.481.100

Justificativa de Ausência	tcle.pdf	09/08/2017 14:18:48	FRANCISCO LUZIO DE PAULA RAMOS	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	09/08/2017 14:18:11	FRANCISCO LUZIO DE PAULA RAMOS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ANANINDEUA, 01 de Fevereiro de 2018

Assinado por:
Arnaldo Jorge Martins Filho
(Coordenador)

Endereço: Rodovia BR-316, Km 07, S/N
Bairro: Levilândia CEP: 67.030-000
UF: PA Município: ANANINDEUA
Telefone: (91)3214-2237 Fax: (91)3214-2233 E-mail: cep@iec.pa.gov.br

ANEXO F

Estatística descritiva dos valores das variáveis do hemograma, dos níveis séricos da VHS e da PCR na leishmaniose visceral, na malária, na febre tifoide, no HIV e na mononucleose (EBV).

Leishmaniose visceral (n= 14)	Limite inferior	Limite superior	Média ± DP	Mediana
Plaquetas/mm ³	78,000	442,000	184,500 ± 98,339	145,500
Leucócitos/mm ³	1,250	6,900	3,178 ± 1,772	2,590
Neutrófilos/mm ³	75,0	3,726	1,564 ± 1,088	1,220
Linfócitos/mm ³	246,0	2,191	1,075 ± 495,8	1,041
PCR (mg/dl)	1	339	69 ± 89	40,5
VHS (mm/h)	5	140	90 ± 48	106
Malária (n= 31)	Limite inferior	Limite superior	Média ± DP	Mediana
Plaquetas/mm ³	42,000	236,000	124,374 ± 9,249	119,000
Leucócitos/mm ³	2,500	14,570	7,617 ± 3,262	7,100
Neutrófilos/mm ³	650,0	13,842	5,103 ± 3,348	3,996
Linfócitos/mm ³	420,0	4,118	1,762 ± 885	1,63
PCR (mg/dl)	33	245	104 ± 50	93
VHS (mm/h)	3	123	63 ± 35	68
Febre tifoide (n= 19)	Limite inferior	Limite superior	Média ± DP	Mediana
Plaquetas/mm ³	79,000	734,000	277,500 ± 147,205	271,000
Leucócitos/mm ³	2,670	10,420	6,366 ± 1,978	6,740
Neutrófilos/mm ³	1.445	6,996	3,628 ± 1,592	3,550
Linfócitos/mm ³	694,0	4,255	2,163 ± 1,073	1,976
PCR (mg/dl)	2	354	98 ± 99	56
VHS (mm/h)	21	135	58 ± 30	54
HIV (n= 22)	Limite inferior	Limite superior	Média ± DP	Mediana
Plaquetas/mm ³	148,000	455,000	25,000 ± 82,268	239,000
Leucócitos/mm ³	2,000	13,400	5,434 ± 2,445	4,970
Neutrófilos/mm ³	1,280	12,730	3,571 ± 2,400	3,013
Linfócitos/mm ³	311,0	2,480	1,203 ± 2,400	912,5
PCR (mg/dl)	1	205	46 ± 60	22,5
VHS (mm/h)	5	145	80 ± 46	101,5
EBV (n= 24)	Limite inferior	Limite superior	Média ± DP	Mediana
Plaquetas/mm ³	128,000	494,000	310,958 ± 102,383	297,000
Leucócitos/mm ³	3,170	14,970	8,651 ± 3,187	9,300
Neutrófilos/mm ³	1,205	12,575	4,389 ± 2,756	3,683
Linfócitos/mm ³	782,0	7,209	3,221 ± 1,763	2,707,5
PCR (mg/dl)	1	80	16 ± 21	7
VHS (mm/h)	2	120	36 ± 33	25

ANEXO G

Comparação entre infecção pelo HIV e mononucleose em relação às variáveis hematológicas, e valores da VHS e da PCR.

VARIÁVEIS	INFECÇÃO VIRAL		p-valor	OR (IC 95%)	P (valor)
	HIV (n= 22)	EBV (n= 24)			
Nº Plaquetas/mm ³					
≤150.000	1	1	0,58*	1	
150.000 - 400.000	19	18		1,05 (0,06; 18,2)	0,49
> 400.000	2	5		0,4	0,77
Nº de Leucócitos/mm ³					
≤ 5.000	12†	4	0,009*	1	
5.000 - 10.000	9	13		0,23 (0,05; 0,95)	0,08
>10000	1	7†		0,47 (0,1; 1,03)	0,001
Nº de Neutrófilos/mm ³					
≤ 2700	9	7	0,68*	1	
2700 - 6200	12	15		0,62 (0,18; 2,16)	0,66
> 6200	1	2		0,38	0,92
Nº de Linfócitos/mm ³					
≤ 1000	13†	1	<0.0001*	1	
1000 - 3500	9	16		0,04 (0,005 - 0,39)	0,0019
>3500	0	7		–	
VHS					
≤40 mm/h	6	15†	0,036**	1	
>40 mm/h	16†	9		4,44 (1,27 - 15,1)	0,036
PCR					
≤20 mg/dl	11	17	0,25**	1	
>20 mg/dl	11	7		2,43 (0,72 - 8,2)	0,25

*Teste G; **Qui-quadrado; †Célula com significância estatística (análise de resíduos)

ANEXO H

Frequência dos parâmetros sanguíneos, VHS e PCR das doenças parasitárias, bacterianas e virais em comparação com o grupo controle.

VARIÁVEL	Parasitária	Controle	(p-valor)	OR (IC 95%)	p (valor)
	N= 129	N= 213			
Nº Plaquetas/mm ³					
≤150.000	35	3		1	
150.000 - 400.000	75	194	<0.0001*	0,033 (0,009; 0,11)	<0.0001
> 400.000	19	16		0,10 (0,03; 0,39)	0,0006
Nº de Leucócitos/mm ³					
≤ 5.000	25	16		1	
5.000 - 10.000	80	189	<0.0001*	0,27 (0,14; 0,53)	0,0002
>10000	22	8		1,76 (0,63; 4,9)	0,4
Nº de Neutrófilos/mm ³					
≤ 2700	36	9		1	
2700 - 6200	73	197	<0.0001*	0,09 (0,04; 0,2)	<0.0001
> 6200	20	7		0,71 (0,23; 2,2)	0,77
Nº de Linfócitos/mm ³					
≤ 1000	14	0			
1000 - 3500	93	208	<0.0001*	1	
>3500	22	5		9,84 (3,61; 26,8)	<0.0001
VHS					
≤40 mm/h	46	202		1	
>40 mm/h	83	11	<0.0001**	33,13 (16,36; 67,1)	<0.0001
PCR					
≤20 mg/dl	47	211		1	
>20 mg/dl	82	2	<0.0001**	184,1 (43,7; 775,2)	<0.0001
VARIÁVEL	Bacteriana	Controle	(p-valor)	OR (IC 95%)	p (valor)
	N= 77	N= 213			
Nº Plaquetas/mm ³					
≤150.000	9	3		1	
150.000 - 400.000	49	194	<0.0001*	0,08 (0,02; 0,32)	<0.0001
> 400.000	19	16		0,39 (0,09; 1,7)	0,36
Nº de Leucócitos/mm ³					
≤ 5.000	7	16		1	
5.000 - 10.000	35	189	<0.0001*	0,42 (0,16; 1,1)	0,13
>10000	35	8		10,0 (3,1; 32,3)	<0.0001
Nº de Neutrófilos/mm ³					
≤ 2700	8	9		1	
2700 - 6200	28	197	<0.0001*	0,16 (0,06; 0,45)	0,0004
> 6200	41	7		6,59 (1,89; 2,29)	0,0047

VARIÁVEL	Bacteriana	Controle	(p-valor)	OR (IC 95%)	P (valor)
Nº de Linfócitos/mm³					
≤ 1000	10	0			
1000 - 3500	60	208	<0.0001*	1	
>3500	7	5		4,85 (1,49; 15,8)	0,01
VHS					
≤40 mm/h	23	202		1	
>40 mm/h	54	11	<0.0001**	43,11(19,8; 93,9)	<0.0001
PCR					
≤20 mg/dl	19	211		1	
>20 mg/dl	58	2	<0.0001**	332,0 (72,9; 1422,9)	<0.0001
VARIÁVEL	Viral	Controle	(p-valor)	OR (IC 95%)	p (valor)
	N= 113	N= 213			
Nº Plaquetas/mm³					
≤150.000	4	3		1	
150.000 - 400.000	96	194	0,23	0,37 (0,08; 1,69)	0,35
> 400.000	13	16		0,6 (0,11; 3,22)	0,87
Nº de Leucócitos/mm³					
≤ 5.000	45	16		1	
5.000 - 10.000	60	189	<0.0001*	0,11 (0,6; 0,21)	<0.0001
>10000	8	8		0,35 (0,11; 1,1)	0,13
Nº de Neutrófilos/mm³					
≤ 2700	38	9		1	
2700 - 6200	66	197	<0.0001*	0,07 (0,04; 0,17)	<0.0001
> 6200	9	7		0,3 (0,09; 1,04)	0,1
Nº de Linfócitos/mm³					
≤ 1000	31	0			
1000 - 3500	72	208	<0.0001*	1	
>3500	10	5		5,77 (1,9; 17,5)	0,0016
VHS					
≤40 mm/h	69	202		1	
>40 mm/h	44	11	<0.0001**	11,7 (5,7; 23,9)	<0.0001
PCR					
≤20 mg/dl	76	211		1	
>20 mg/dl	37	2	<0.0001**	51,36 (12,1; 218,3)	<0.0001

*Teste G; **Qui-quadrado