

FRANCISCO LÚZIO DE PAULA RAMOS

FEBRE TIFÓIDE: A EXPERIÊNCIA DO INSTITUTO EVANDRO CHAGAS

**Belém
2005**

ii

FRANCISCO LÚZIO DE PAULA RAMOS**FEBRE TIFÓIDE: A EXPERIÊNCIA DO INSTITUTO EVANDRO CHAGAS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-graduação do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.

ORIENTADORA: Profa. Dra. Tereza Cristina Corvelo

**Belém
2005**

iii

FRANCISCO LÚZIO DE PAULA RAMOS**Febre tifóide: a experiência do Instituto Evandro Chagas**

Dissertação aprovada para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais no Curso de Pós-graduação do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, pela Comissão formada pelos professores:

Orientadora:

Profa. Dra. Tereza Cristina Corvelo**Banca examinadora:**

Dr. Fernando Tobias da Silveira
Instituto Evandro Chagas

Prof. Dr. José Maria Vieira
Universidade Federal do Pará

Dra. Marinete Martins Povoá
Instituto Evandro Chagas**Julgada em Belém (PA), _____****Conceito: _____**

“O doente é o melhor caminho para se chegar à doença.”
(Francisco Lúzio de Paula Ramos)

Aos meus pais, *Marcos* e *Francisca in memoriam*.
à minha esposa *Alcidéa Ramos*;
Aos meus filhos *Luziane*, *Luzianderson* e *Luan*, que compreenderam minha ausência;
E, em especial, ao meu primeiro netinho *Kaiki Yuuji* que nasce junto com esta obra,
Acrescentando vida ao autor.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. **Edvaldo Carlos Brito Loureiro**, diretor do Instituto Evandro Chagas, pela amizade, confiança e incentivo.

À Dra. **Tereza Cristina Corvelo**, orientadora deste trabalho, pelo excelente nível de orientação prestado.

Aos **professores do Curso de Mestrado em Doenças Tropicais**, pelo conhecimento transmitido.

À **Ana Judith Pires Garcia**, estagiária da Seção de Bacteriologia e Micologia, a quem devo todo o valioso trabalho de digitação, organização e informatização desta obra.

A **todo o pessoal da Seção de Bacteriologia e Micologia do Instituto Evandro Chagas**, pela amizade, compreensão e apoio.

SUMÁRIO

	LISTA DE FIGURAS	viii
	LISTA DE TABELAS	ix
	RESUMO	x
	ABSTRACT	xi
1	INTRODUÇÃO	1
1.1	CONSIDERAÇÕES GERAIS	1
1.2	HISTÓRICO	3
1.3	ETIOLOGIA	4
1.4	EPIDEMIOLOGIA	5
1.5	PATOGENIA	7
1.6	QUADRO CLÍNICO	9
1.7	DIAGNÓSTICO	13
1.8	TRATAMENTO	14
1.9	PREVENÇÃO E CONTROLE	16
1.10	OBJETIVOS	18
1.10.1	Geral	18
1.10.2	Específico	18
2	MATERIAL E MÉTODOS	19
2.1	CASUÍSTICA	19
2.1.1	Critérios de Inclusão	19
2.1.2	Critérios de exclusão	20
2.2	PROCEDIMENTOS LABORATORIAIS	20
2.2.1	Hemocultura	20
2.2.2	Coprocultura	21
2.2.3	Reação de Widal	22
2.3	LEVANTAMENTO DOS ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	27
2.4	ASPECTOS ÉTICOS	27
2.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	28
3	RESULTADOS	29
4	DISCUSSÃO	47
5	CONCLUSÕES	60
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
	ANEXOS	68

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 -	Principais surtos de febre tifóide registrados pelo Instituto Evandro Chagas, ocorridos no Estado do Pará, no período de 1989 a 2004	2
FIGURA 2 -	Esquema dos eventos etiopatogênicos da febre tifóide	8
FIGURA 3 -	Perfuração em alça intestinal (seta) causada pela <i>Salmonella</i> Typhi	12
FIGURA 4 -	Peça de necropsia evidenciando úlceras em intestino causadas pela ação invasiva da <i>Salmonella</i> Typhi	12
FIGURA 5 -	Áreas endêmicas de febre tifóide no mundo e identificação das áreas de ocorrência de resistência antimicrobiana à <i>Salmonella</i> Typhi	15
FIGURA 6 -	Colônias de <i>Salmonella</i> Typhi em placa de agar <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i>	25
FIGURA 7 -	Diferenciação da <i>Salmonella</i> Typhi de outros membros da família <i>Enterobacteriaceae</i> , em tubos de TSI (Tríplice Açúcar Ferro)	25
FIGURA 8 -	Perfil bioquímico da <i>Salmonella</i> Typhi	26
FIGURA 9 -	Cepa de <i>Salmonella</i> Typhi em cartela Mini-api	26
FIGURA 10 -	Febre tifóide, por microrregião de procedência, Pará, IEC, 1987 a 2004	31
FIGURA 11 -	Febre tifóide, por município de procedência, Estado do Pará, IEC, 1987 a 2004	32
FIGURA 12 -	Casos de febre tifóide por bairro de procedência, Belém, IEC, 1987 a 2004	33
FIGURA 13 -	Distribuição sazonal da febre tifóide demanda espontânea, IEC, 1987 a 2004	41
FIGURA 14 -	Distribuição sazonal da febre tifóide demanda espontânea e surtos, IEC, 1987 a 2004	41
FIGURA 15 -	Rendimento da coprocultura e da hemocultura em relação ao tempo de doença, IEC, 1987 a 2004.....	43
FIGURA 16 -	Comparação da reação de Widal mediante os tipos de isolamento, IEC, 1987 a 2004.....	44
FIGURA 17 -	Moradia ribeirinha no município de Limoeiro do Ajurú, Pará, Janeiro de 2003.....	49
FIGURA 18 -	Condensações parahilares, bilateralmente, configurando quadro radiológico de pneumonia em criança com febre tifóide (2004).....	51
FIGURA 19 -	Caso de febre tifóide com manifestação íctero-febril	52

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	Distribuição de frequência da febre tifóide por faixa etária e gênero (surto, demanda espontânea e total), IEC, 1987 a 2004...	30
TABELA 2 -	Febre tifóide, por nível de escolaridade, IEC, 1987 a 2004.....	33
TABELA 3 -	Febre tifóide, segundo o estado civil, IEC, 1987 a 2004.....	34
TABELA 4 -	Febre tifóide, segundo a ocupação, IEC, 1987 a 2004.....	35
TABELA 5 -	Febre tifóide, segundo o tipo de moradia, IEC, 1987 a 2004.....	36
TABELA 6 -	Febre tifóide, segundo o sistema de abastecimento de água, IEC, 1987 a 2004.....	3
TABELA 7 -	Febre tifóide, segundo o destino dos dejetos, IEC, 1987 a 2004...	37
TABELA 8 -	Febre tifóide, segundo o destino do lixo domiciliar, IEC, 1987 a 2004.....	38
TABELA 9 -	Febre tifóide, segundo os sinais e sintomas, IEC, 1987 a 2004.....	39
TABELA 10 -	Febre tifóide, segundo o antibiótico utilizado antes do atendimento, IEC, 1987 a 2004.....	40
TABELA 11 -	Relação entre o isolamento por cultivo (hemocultura e/ou coprocultura) e a reação de Widal no diagnóstico da febre tifóide em casos de surto e demanda espontânea, IEC, 1987 a 2004.....	45
TABELA 12 -	Febre tifóide, segundo o número total de leucócitos, IEC, 1987 a 2004.....	46

RESUMO

A febre tifóide é doença infecciosa de distribuição mundial e, estando estreitamente relacionada com baixos níveis sócio-econômicos, ocorre com maior frequência nos países em desenvolvimento. Neste trabalho é apresentada a experiência do Instituto Evandro Chagas (IEC) com essa doença desde 1987 até 2004, período no qual se construiu uma casuística de 443 casos, todos diagnosticados por meio do isolamento da *Salmonella* Typhi no sangue e/ou nas fezes, sendo alguns deles complementados com a reação sorológica de Widal. Os casos foram procedentes de Belém e do interior do Estado, ora encaminhados ao IEC pelas respectivas unidades do Sistema Único de Saúde para esclarecimento diagnóstico de síndrome febril, a maioria de curso prolongado, aqui designados como “demanda espontânea”, ora detectados por ocasião da investigação de surtos ocorridos em localidades do interior. Discutiram-se aspectos relacionados à apresentação clínica, com ênfase às manifestações atípicas; à distribuição por gênero e faixa etária; à sazonalidade; e à distribuição por área de procedência, identificando-se os municípios de maior prevalência, e a distribuição por bairros, em relação aos casos procedentes de Belém. Foram discutidos, também, aspectos relacionados ao diagnóstico laboratorial com ênfase à aplicação dos métodos de cultivo (coprocultura e hemocultura) comparando o rendimento delas em relação ao tempo de doença e a relação dessas provas com a reação de Widal, comparando o valor desta como método auxiliar ou complementar no diagnóstico da doença. As análises estatísticas foram realizadas por meio do programa Bio Estat versão 3.0, aplicando-se o teste do qui-quadrado e teste “G” e a significância estatística foi aceita ao nível de 95%. Os resultados nos permitiram tirar as seguintes conclusões: 1) em situações de normalidade epidemiológica a febre tifóide acomete mais a faixa etária do adulto jovem, enquanto que, nas situações epidêmicas, a faixa etária mais atingida é a infantil; 2) existem homogeneidade entre as amostras provenientes dos casos de surtos e da demanda espontânea quanto à distribuição dos gêneros, sendo que o masculino está mais exposta à febre tifóide; 3) no interior do Estado a doença se mostrou mais frequente nas regiões onde se concentra maior número de populações ribeirinhas e, em relação à capital, ela mostra a maior prevalência no bairro do Jurunas; 4) a enfermidade tem um perfil sazonal, que mostra a maior ocorrência na segunda metade do ano, favorecida provavelmente por fatores geo-climáticos e culturais; 5) a febre tifóide constitui sério problema de saúde pública no Estado do Pará, confirmando sua estreita relação com os elevados níveis de pobreza; 6) a fórmula leucocitária revelou padrão normal ou leucocitose em maior percentual em relação à leucopenia; 7) na abordagem laboratorial não se deve prescindir dos ensaios que visam ao isolamento em detrimento do teste sorológico, e a coprocultura e a hemocultura devem ser solicitadas em todos os casos sem se levar em conta o tempo de evolução do quadro clínico; 8) em nossa região, nas áreas onde não há disponibilidade das provas de cultivo a reação de Widal pode ser uma alternativa de valor diagnóstico; 9) é enfermidade de curso clínico prolongado e com manifestações clínicas atípicas (pneumonias e hepatite colestática) cujos sinais/sintomas, quando presentes, devem suscitar a suspeita por parte do investigador; 10) nas regiões de elevada endemicidade, a febre tifóide pode causar um impacto negativo na economia tanto pelos custos gerados com exames laboratoriais, tratamento, hospitalizações e eventuais intervenções cirúrgicas, como por afastar o trabalhador do seu posto de trabalho por um período de tempo prolongado.

ABSTRACT

Typhoid fever is an infection disease of world occurrence, but as it is strictly related with low socioeconomic levels it occurs most frequently in developing countries. In this work we present the experience of Instituto Evandro Chagas (IEC) with that disease since 1987 up to 2004, period in which a number of 443 cases was accumulated, all diagnosed by *Salmonella Typhi*'s isolation from blood or feces, being some of them complemented with Widal serologic reaction. The cases were proceeding from Belém and the municipal districts of Pará state conducted to IEC by the respective Units from Health System for etiologic diagnosis of fever syndrome, most of them of persistent course, here designated as "spontaneous" demand, at that time detected during outbreak investigations occurred in the municipal districts. We discussed aspects related to the clinical presentation, with emphasis to the atypical manifestations, the distribution according to sex and age group, the seasoning, the distribution by origin area, identifying the municipal districts of larger prevalence, and the distribution by districts, in relation to the cases coming from Belém. We also discussed aspects related to the laboratorial diagnosis emphasizing the application of the cultivation methods (coproculture and hemoculture) comparing their performance concerning the time of disease and the relationship of those tests with Widal reaction, by measuring the value of these as auxiliary or complementary method in the diagnosis of the disease. Clinical, epidemiological and laboratorial analyses were made, using Bio Estat version 3.0 program by applying qui-square and G test and the statistic significance was accepted at 95% level. The results allowed us to have the following conclusions: 1) in situations of epidemic normality the typhoid fever affects more the young adult group, while, in the epidemic situations, the affected age group is the infantile; 2) there is homogeneity among the samples from cases of outbreaks and the spontaneous demand according to the gender distribution, but males are more exposed to typhoid fever; 3) in municipal districts of the State the disease was shown to be more frequent in the areas where it concentrates larger number of populations who live near rivers and, in relation to the capital, it showed larger prevalence in jurunas district; 4) the illness has a seasonal profile, which shows the largest occurrence in the second half of the year, probably favored by geo-climatic and cultural factors; 5) the typhoid fever constitutes serious problem of public health in the State do Pará, confirming its narrow relationship with the high poverty levels; 6) the leukocytic formula revealed normal pattern or leucocytosis compared to leucopenia; 7) in the laboratorial approach it should not dispense the assays that seek to the isolation in detriment of the serological test, and the coproculture and the hemoculture should be requested in all the cases without considering the time of evolution of the clinical situation; 8) in our area, where there is not availability of cultivation tests, Widal reaction can be an alternative of value diagnosis; 9) it is illness of persistent clinical course and with atypical clinical manifestations (pneumonias and cholestatic hepatitis) whose signs/symptoms, when presented, should raise the suspicion by the investigator; 10) in the areas high endemicity, the typhoid fever can cause a negative impact in the economy not only for the costs generated with laboratorial exams, treatment, hospitalizations and eventual surgical interventions, but also because it can let the worker to be away from work for a prolonged period of time.

1. INTRODUÇÃO

1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

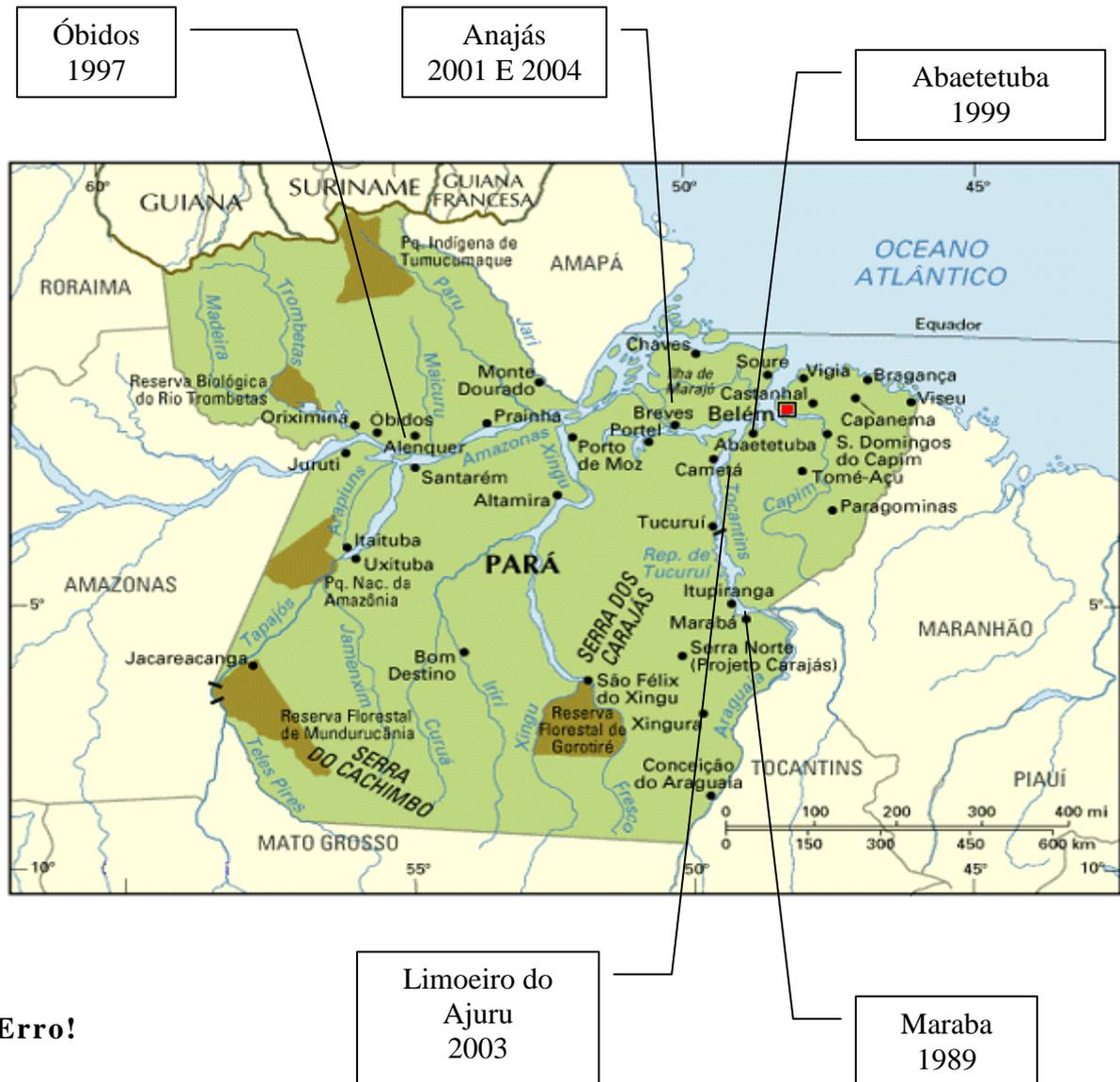
Conforme relatam SANTOS *et al.* (1992), durante a década de 1980 o Estado do Pará registrara o maior número de casos de febre tifóide na região amazônica, período em que foi responsável pela média anual de 117 casos do referido agravo. Em 11 anos o Estado acumulou 1.282 casos, chegando a notificar 281 casos no ano de 1985, com coeficiente de 6,8 naquele ano.

Bastaram apenas alguns meses, vivenciados na Seção de Bacteriologia e Micologia do Instituto Evandro Chagas (IEC), para percebermos que a febre tifóide era doença de elevada freqüência em nosso meio, fato que nos motivou a estudá-la.

No final da década de 1980, chamados para atender surto da doença nos municípios de Marabá e de Abaetetuba (dados não publicados), davam mostra da importância da febre tifóide na região, o que se consubstanciava com a demanda de atendimentos na Seção de Bacteriologia do IEC, em Belém, a pacientes encaminhados das unidades do Sistema Único de Saúde (SUS), da capital e do interior do Estado, para esclarecimento diagnóstico de síndrome febril, em meio aos quais detectava-se uma média anual em torno de 20 casos de febre tifóide. Surto se sucederam em diferentes áreas da região, particularmente no Estado do Pará, ressaltando aqueles de grandes proporções como os que foram registrados nos municípios de Óbidos (RAMOS *et al.*, 1998), de Moju (RAMOS *et al.*, 2000) e de Anajás (LOUREIRO *et al.*, 2001), além de outros como os de Breves, de Barcarena e de Igarapé Miri que, embora não tenham atingido a dimensão desses, ainda assim, demandaram cuidados especiais, despertando preocupação nas autoridades de saúde pública locais.

Algumas características da febre tifóide em nossa região, sobretudo as de cunho epidemiológico, quando analisadas à luz das características geo-climáticas e culturais da

região, sobretudo do Estado do Pará, demonstram imensamente estreita relação com estas. Esses achados são altamente relevantes do ponto de vista da saúde pública, merecendo ser divulgados, a bem da adoção de medidas mais eficazes e mais práticas com vistas ao combate e ao controle da doença.



Erro!

Figura 1 – Principais surtos de febre tifóide registrados pelo Instituto Evandro Chagas, ocorridos no Estado do Pará, no período de 1989 a 2004.

1. Fonte: Instituto Evandro Chagas

Embora pensemos que a história da febre tifóide tenha iniciado com a descoberta do seu agente causal, que se deu no ano de 1880 pelo cientista Carl Joseph Eberth (PELCZAR *et al.*, 1997), ela tem como marco o ano de 1643 quando foi descrita por Thomas Willis, que na ocasião a definiu indistintamente empregando os termos tifóide e tifus. Enquanto autores ingleses e franceses travavam discussão no afã de definir esses termos, que começaram a ser clareados por Junker em 1718, os alemães, liderados por Hildebrand, já em 1810 separaram ambas as entidades como tifóide (tifus intestinal) e petequial (exantemáticos e murinos) (LEDERMANN, 2003). No ano de 1829, o Dr. P. Ch. A. Louis, em Paris, descreveu a febre tifóide separando-a claramente de outras febres e associou a expressão clínica da infecção com as lesões patológicas no intestino, nos linfonodos mesentéricos e no baço (Edelman & Levine, 1986). No ano de 1884, o alemão Gaffkei cultivou e isolou a *Salmonella Typhi* de cultura pura do baço de paciente infectado (EDELMAN & LEVINE, 1986). Pfeiffer & Kalle, no ano de 1896, prepararam a primeira vacina contra febre tifóide a partir de bacilos mortos pelo calor e demonstraram o desenvolvimento de anticorpos que protegiam passivamente cobaias contra infecções experimentais (EDELMAN & LEVINE, 1986).

A febre tifóide já incomodou bastante os países industrializados onde causou várias vítimas, inclusive durante as guerras, quando, em algumas delas chegou a representar expressiva causa de morte de soldados, como na guerra franco-prusiana, em 1870, na qual a *Salmonella Typhi* infectou 74.205 soldados das tropas de Bismarck, matando 8.904 deles (LEDERMANN, 2000). Fora das guerras também representou constante perigo às populações daqueles países, provocando epidemias de expressivas repercussões (LEDERMANN, 2003). No período compreendido entre 1.900 e 1.907 a cidade de Nova York apresentava entre 3.000 e 4.500 casos de febre tifóide por ano (FINKBEINER, 1996). Isso nos dá a dimensão do que essa doença representou para os países industrializados no passado.

No entanto, o marco da história da febre tifóide, que retrata fielmente o papel do portador na cadeia epidemiológica da doença, foi o papel da cozinheira americana Typhoid Mary, que foi responsável por sete surtos familiares. Foi fundamental a atuação do epidemiologista George Soper na investigação descrevendo que todas as famílias atingidas tiveram Mary como cozinheira. No total foram atingidas 22 pessoas entre as quais uma teve êxito letal. (FINKBEINER, 1996).

1.3 ETIOLOGIA

A febre tifóide é causada pela *Salmonella* Typhi, um sorotipo da espécie *Salmonella enterica*, que é membro da família Enterobacteriaceae. Como qualquer outro componente dessa família de bactérias, apresenta extrema facilidade para crescer nos meios de cultura comuns.

Essa bactéria foi descoberta no ano de 1880 por Karl Joseph Eberth (PELCZAR *et al.*, 1997), por isso é também denominada de bacilo de Eberth. Trata-se de um bacilo Gram negativo, móvel, não fermentador da lactose e não produtor de gás após fermentar a glicose; é lisina descarboxilase positivo e ornitina descarboxilase negativo; produz H₂S e não utiliza o citrato de Simmon como fonte de carbono; não possui triptofano-desaminase e não produz indol.

O bacilo causador da febre tifóide apresenta três antígenos: um somático “O”, um flagelar “H” e outro de envoltório “Vi”. O antígeno flagelar é de natureza protéica e é termolábil enquanto que o antígeno somático é de natureza glico-lipo-proteica e é termoestável. A formação de anticorpos contra esses antígenos permite o diagnóstico

sorológico, cuja técnica mais difundida é a clássica reação de Widal. A pesquisa de anticorpos anti-Vi tem aplicação na detecção de portadores assintomáticos, que são os principais elementos da cadeia epidemiológica da febre tifóide por se constituírem os principais transmissores da doença.

Ao contrário das outras *Salmonella*, que acometem uma grande diversidade de espécies animais, a *S. Typhi* acomete exclusivamente o homem. Ela pode se alojar na vesícula biliar humana por longo período, condicionando-o como portador, em cujo estado é transmissor em potencial, o fazendo por meio das fezes. A bactéria pode permanecer viável por várias semanas na água, no esgoto e em diversos tipos de alimentos como leite, manteiga, cremes e outros laticínios, além de mariscos, ostras e outros moluscos (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2002).

1.4 EPIDEMIOLOGIA

A febre tifóide é transmitida principalmente de forma indireta, por meio de água e de alimentos, especialmente leite e derivados, contaminados com fezes ou com urina de doentes ou de portadores; as moscas raramente participam da transmissão. Alimentos conservados sob baixa temperatura podem veicular a *Salmonella Typhi* uma vez que nem o resfriamento nem o congelamento a destroem; praticamente todos os alimentos, quando manipulados por portadores podem veicular a *S. Typhi*, mas as ostras e outros moluscos, assim como o leite e derivados são os principais alimentos responsáveis pela transmissão da febre tifóide (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2002). No entanto, a carga bacteriana infectante requerida para que o adoecimento venha ocorrer é grande, sendo necessários de 10^6

a 10^9 organismos (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2002), fato que torna incomum a ocorrência de surtos de febre tifóide após enchentes, quando provavelmente há maior diluição do agente no meio hídrico, e conseqüentemente menor possibilidade de reunir concentração de organismos em quantidade comparável à dose infectante (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2002).

A febre tifóide tem distribuição mundial, sendo responsável por cerca de 17 milhões de casos anualmente em todo o mundo ocasionando em torno de 600.000 óbitos (CHIN, 2001). A forma de transmissão da doença (rota fecal-oral) a torna mais comum nas regiões mais carentes de saneamento básico e de educação sanitária e ambiental (FICA *et al.*, 2001), razão pela qual a grande maioria dos casos da doença se concentra nos países do terceiro mundo, porquanto nessas regiões do planeta predominam populações com elevados níveis de pobreza e baixos níveis sócio-econômico-culturais.

Na América do Sul, um dos países de maior endemicidade é o Chile, no qual, por várias décadas prevaleceram condições de hiperendemicidade, o que o tornou palco de extensa epidemia a partir de 1977, que se prolongou por dez anos, período no qual, em certas comunidades, chegou-se a registrar taxas de 500 casos por 100.000 habitantes; atualmente aquele país apresenta taxas em torno de 8,0 a 9,0 casos por 100.000 habitantes. Essa substancial queda da incidência deveu-se provavelmente às melhorias de saneamento básico adotadas ali com a chegada da cólera nos anos 90 (ZUNINO, 1999).

A superação dos problemas de saneamento básico foram determinantes para a redução do número de casos nos países do primeiro mundo, mas as viagens aos países onde a doença é endêmica colocam os países ricos em constante sintonia com o problema (OBRIEN *et al.*, 2001). Os portadores de *Salmonella Typhi*, oriundos das áreas endêmicas, têm sido responsáveis por surtos da doença nos Estados Unidos ao contaminarem água ou alimentos (BIRKHEAD *et al.*, 1993; XERCAVINS *et al.*, 1997).

No Brasil, as regiões Norte e Nordeste são as áreas de maior prevalência (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2002), mas surtos epidêmicos têm sido registrados em várias localidades cuja frequência, nos últimos anos, tem dado à febre tifóide a conotação de doença re-emergente no país (ARRUDA & ARAÚJO, 1997).

1.5 PATOGENIA

A febre tifóide é doença exclusiva do homem. A porta de entrada da *Salmonella* Typhi é a via digestiva, sendo a acidez gástrica a primeira barreira à doença, mas nem sempre capaz de conter a infecção. A carga bacteriana necessária para infectar o homem é de 10^6 a 10^9 bactérias ingeridas (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2002); cargas menores podem ocasionar infecções sub-clínicas (SARAVIA-GOMEZ *et al.*, 1997).

Uma vez alcançado o intestino delgado a bactéria atravessa o epitélio intestinal possivelmente ao nível do íleo distal. A colonização provavelmente envolve um mecanismo de interação molecular com a participação de elementos fimbriais bacterianos e de receptores celulares do hospedeiro; esse mecanismo ainda não se encontra muito claro (HOUSE *et al.*, 2001).

Ao atravessar o epitélio a bactéria alcança as células M, de provável origem no epitélio intestinal, assim penetrando nas placas de Peyer, formadas sobretudo por células mononucleares como os linfócitos T e por células dendríticas que secretam IL-2 e TNF-alfa sob estimulação microbiana induzida pelo encontro com a *Salmonella*. Após o contato com as células M o agente infeccioso é internalizado e, alcançando primeiramente com um grupo de células apresentadoras de antígenos, é parcialmente fagocitado e neutralizado. Algumas

bactérias escapam a essa barreira e alcançam as placas de Peyer. As células dendríticas apresentam o antígeno bacteriano provocando a ativação de linfócitos T e B (ANDRADE & ANDRADE Jr., 2003).

O contato com as placas de Peyer produz uma linfangite com necrose multifocal, por ação direta das toxinas bacterianas, em decorrência de fenômenos isquêmicos explicáveis pelo processo inflamatório agudo. A patogenia da febre tifóide depende da capacidade do agente sobreviver no interior dos macrófagos (SARAVIA-GOMEZ *et al.*, 1997).

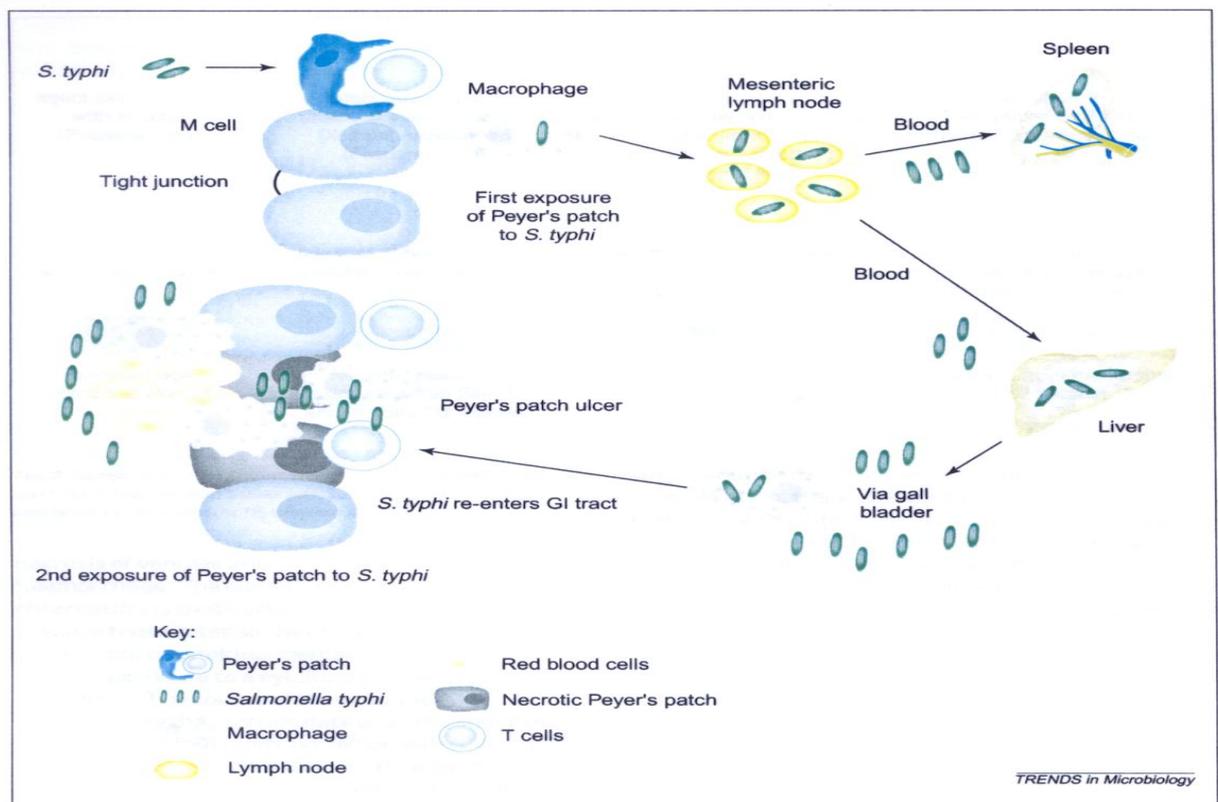


Fig. 1. The natural history of *Salmonella typhi* infection. *Salmonella* sites *in vivo* might result from production of

Figura 2 - Esquema dos eventos etiopatogênicos da febre tifóide.

Fonte: PARRY *et al.*, 2002.

Em seguida, as bactérias ganham o duto torácico e caem na corrente circulatória e daí se disseminam por todo o organismo, mas atingindo preferencialmente órgãos do sistema

retículo endotelial e a vesícula biliar. Desta, após colonizá-la, passa a ser eliminada a partir da terceira semana de doença, podendo assim, a partir desse período, ser detectada nas fezes. De volta então ao intestino são capazes de provocar fenômenos hemorrágicos e necróticos locais. Cerca de 2% dos casos apresentam perfuração intestinal seguida de peritonite (SARAVIA-GOMEZ *et al.*,1997). A peritonite e a septicemia são as causas mais comuns de morte na febre tifóide. Isso ocorre em menos de 5% dos pacientes, mas com mortalidade aproximadamente de 40% e aumentando substancialmente para 83% se o tratamento for retardado por mais de 96 horas (VAN BASTEN & STOCKENBRÜGGER, 1994).

1.6 QUADRO CLÍNICO

O período de incubação da febre tifóide varia entre uma e três semanas, com média de duas semanas.

Acomete a todas as faixas etárias, mas atinge principalmente a faixa entre os 15 e os 45 anos de idade (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2002).

A sintomatologia clássica consiste em febre alta, cefaléia, mal estar geral, anorexia, bradicardia relativa (dissociação pulso-temperatura), constipação intestinal ou diarreia, e tosse seca. Em alguns pacientes há uma alternância entre diarreia e constipação no curso da doença; roséolas tíficas, que aparecem principalmente no tronco de pacientes de pele branca podem surgir em torno do terceiro dia de doença. Hepatoesplenomegalia pode estar presente. Atualmente essa apresentação clássica é mais difícil de ser observada, sendo mais freqüente um quadro em que a febre é a manifestação mais expressiva. Nas crianças a doença

costuma ser mais benigna e a diarreia é mais freqüente do que nos adultos (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2002).

Nas áreas endêmicas, muitos pacientes, particularmente crianças com idade abaixo de cinco anos podem apresentar um quadro inespecífico e não ser reconhecido como febre tifóide (PARRY *et al.*, 2002).

Apesar de ser aguda, a doença costuma evoluir gradualmente e a automedicação, com antimicrobianos, pode mascarar o quadro clínico e dificultar o diagnóstico precoce (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2002).

A doença evolui com bacteremia e, sendo sistêmica, qualquer órgão pode ser afetado, ocasionando quadros atípicos com implicação no diagnóstico (RAMOS, 2004), além de outras complicações como colecistites (JARAMILLO – SAMANIENGO, 2001); pancreatite aguda (HANDAL *et al.*, 2000); complicações osteoarticulares (RIVADENEIRA *et al.*, 1989); comprometimento renal (KHAN *et al.*, 1998) podendo, até mesmo, num só paciente ocasionar múltiplas complicações como vasculite cutânea, abscesso esplênico e pancreatite (LAMBOTTE *et al.*, 2000); além disso, a febre tifóide é capaz de ocasionar seqüelas importantes e inclusive o câncer de vesícula (SHUKLA *et al.*, 2000).

As complicações ocorrem em 10 a 15 % dos pacientes e são particularmente comuns naqueles pacientes que apresentam a doença por mais de duas semanas (PARRY *et al.*, 2002).

O diagnóstico da febre tifóide pode ser clínico e laboratorial. Em nossa região, em meio a tantas outras causas de doença febril, com sintomatologia semelhante, o diagnóstico clínico se torna muito difícil, principalmente nos primeiros dias de doença, quando o diagnóstico diferencial com doenças como dengue, malária, leptospirose, hepatites virais e outras, que são igualmente endêmicas na região, é praticamente impossível. Além disso, é possível encontrar-se associação entre elas, como demonstram Quiroz & Delgado (1996), que

relataram caso de associação entre febre tifóide e malária em um soldado peruano. Dessa forma, em nosso meio, o emprego da ferramenta laboratorial para a conclusão diagnóstica, principalmente no início do quadro, se torna imprescindível.

Os principais exames utilizados para o diagnóstico laboratorial específico da febre tifóide são: a hemocultura, a coprocultura e a reação de Widal. O isolamento do agente também pode ser obtido da urina (urocultura) e da medula óssea (mielocultura), sendo que esta, apesar de apresentar maior sensibilidade, uma vez que não sofre a influência do uso prévio de antimicrobianos, não tem aplicabilidade prática por se tratar de processo invasivo e de relativa complexidade, condicionando sua coleta ao âmbito hospitalar e, por isso, reservada apenas a circunstâncias especiais. A reação de Widal tem sofrido críticas e o seu emprego tem sido motivo de controvérsias, sobretudo nas áreas endêmicas (OLOPOENIA & KING, 2000; Ramos, 2004). Recentemente, ensaios sorológicos promissores têm sido desenvolvidos como o Multi-Test Dip-S-Ticks, o TyphiDot e o Tubex, os quais detectam IgG, IgG e IgM e IgM, respectivamente (OLSEN *et al.*, 2004), assim como testes imunoenzimáticos para o diagnóstico rápido através da urina (FADEEL *et al.*, 2004).

Técnicas moleculares também têm sido desenvolvidas visando a dar maior segurança ao diagnóstico e possibilitar melhor conhecimento sobre a epidemiologia da doença e do agente (LING *et al.*, 2000; QUINTAES *et al.*, 2004).

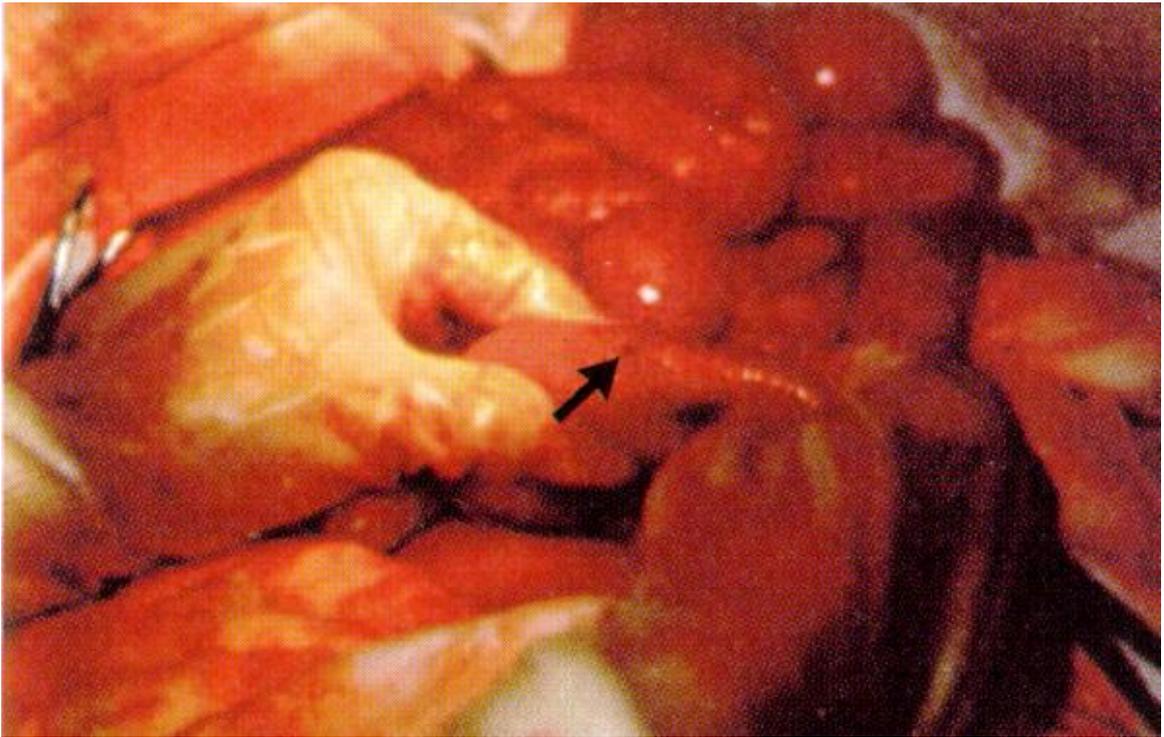


Figura 3 – Perforação em alça intestinal (seta) causada pela *Salmonella Typhi*

Fonte: PARRY *et al.*, 2002.



Figura 4 - Peça de necrópsia evidenciando úlceras em intestino causadas pela ação invasiva de *Salmonella Typhi*.

Fonte: <http://www.fcm.unicamp.br/departamento/anatomia/pecastgimim.html>

1.7 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da febre tifóide pode ser clínico e laboratorial. Em nossa região, em meio a tantas outras causas de doença febril, com sintomatologia semelhante, o diagnóstico clínico se torna muito difícil, principalmente nos primeiros dias de doença, quando o diagnóstico diferencial com doenças como dengue, malária, leptospirose, hepatites virais e outras, que são igualmente endêmicas na região, é praticamente impossível. Além disso, é possível encontrar-se associação entre elas, como demonstram Quiroz & Delgado (1996), que relataram caso de associação entre febre tifóide e malária em um soldado peruano. Dessa forma, em nosso meio, o emprego da ferramenta laboratorial para a conclusão diagnóstica, principalmente no início do quadro, se torna imprescindível.

Os principais exames utilizados para o diagnóstico laboratorial específico da febre tifóide são: a hemocultura, a coprocultura e a reação de Widal. O isolamento do agente também pode ser obtido da urina (urocultura) e da medula óssea (mielocultura), sendo que esta, apesar de apresentar maior sensibilidade, uma vez que não sofre a influência do uso prévio de antimicrobianos, não tem aplicabilidade prática por se tratar de processo invasivo e de relativa complexidade, condicionando sua coleta ao âmbito hospitalar e, por isso, reservada apenas a circunstâncias especiais. A reação de Widal tem sofrido críticas e o seu emprego tem sido motivo de controvérsias, sobretudo nas áreas endêmicas (OLOPOENIA & KING, 2000; Ramos, 2004). Recentemente, ensaios sorológicos promissores têm sido desenvolvidos como o Multi-Test Dip-S-Ticks, o TyphiDot e o Tubex, os quais detectam IgG, IgG e IgM e IgM, respectivamente (OLSEN *et. al.*, 2004), assim como testes imunoenzimáticos para o diagnóstico rápido através da urina (FADEEL *et. al.*, 2004).

Técnicas moleculares também têm sido desenvolvidas visando a dar maior segurança ao diagnóstico e possibilitar melhor conhecimento sobre a epidemiologia da doença e do agente (LING *et. al.*, 2000; QUINTAES *et. al.*, 2004).

1.8 TRATAMENTO

O tratamento específico é realizado com antibióticos; entre os mais utilizados estão: cloranfenicol, ampicilina, a associação de sulfametoxazol com trimetoprim, amoxicilina e as quinolonas: ciprofloxacina e ofloxacina; além da ceftriaxona, que também tem sido uma alternativa. Não obstante o relato de cepas resistentes em algumas partes do mundo (GAUTAN *et al.*, 2002) e até mesmo na região amazônica (ALECRIM *et al.*, 2002), o cloranfenicol continua sendo a droga de primeira escolha para o tratamento da febre tifóide em nosso meio (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2002), embora em outras regiões do mundo a preferência recaia sobre as quinolonas, especialmente as fluoroquinolonas (MASKALYK, 2003). Vale ressaltar que cepas de *S. Typhi* resistente a todos esses antibióticos têm se tornado cada vez mais comuns, particularmente na Ásia e na América Latina (MASKALYK, 2003).

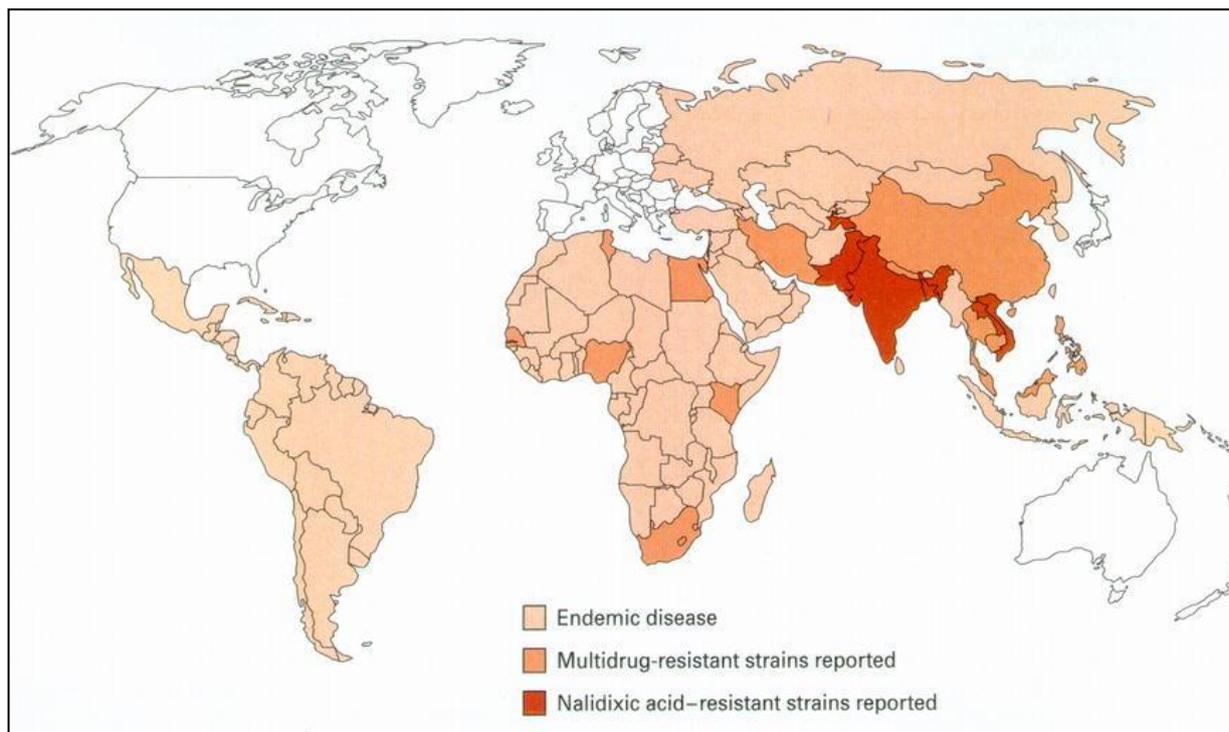


Figura 5 – Áreas endêmicas de febre tifóide no mundo e identificação das áreas de ocorrência de resistência antimicrobiana à *Salmonella Typhi*.

Fonte: PARRY *et al*, 2002.

Nos casos severos de febre tifóide caracterizados por delírios, estupor, coma ou choque, os pacientes têm sido beneficiados com a administração de dexametasona (PARRY *et al.*, 2002).

Vale lembrar que o cloranfenicol pode apresentar toxicidade medular que pode se manifestar sob a forma de anemia (dose dependente) ou mesmo anemia aplástica (reação idiossincrásica), a qual é rara.

O tratamento do estado de portador é feito preferencialmente com ampicilina, pois o cloranfenicol não apresenta boa perfusão no sistema biliar. No caso de persistência do estado de portador, após o tratamento com ampicilina, recomenda-se o uso da ciprofloxacina (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2002).

1.9 PREVENÇÃO E CONTROLE

O controle da febre tifóide requer uma série de medidas tanto individuais como coletivas. Esse problema só pode ser eliminado definitivamente com a construção de obras de saneamento básico e com o fornecimento de água potável de boa qualidade à população. Além disso, é imprescindível que se preste assistência médica de boa qualidade, a qual requer um bom preparo das equipes de saúde para se fazer um diagnóstico seguro e, conseqüentemente, se instituir o tratamento adequado. Nesse pormenor, o portador constitui o alvo mais importante, pois sendo ele o principal elemento da cadeia epidemiológica, é considerado o maior responsável pela transmissão e pela manutenção da doença no meio. Ao final do tratamento de um paciente com febre tifóide, é imprescindível que se faça o controle de cura. Ademais, as divisões de vigilância sanitária das secretarias de saúde devem estabelecer um controle rigoroso dos manipuladores de alimento, adotando medidas que visem a identificar portadores entre esses indivíduos. Outra medida de fundamental importância é promover adequada educação sanitária da população. Ao lado disso, a divisão de vigilância epidemiológica deve empenhar-se no sentido de descobrir e notificar os casos.

Quanto à prevenção por meio de vacina, deve-se salientar que, do ponto de vista prático, a imunização contra a febre tifóide não é recomendada por ocasião de surtos e nem das situações de calamidade; a vacina atualmente disponível apresenta baixo poder imunogênico e a proteção tem curta duração, sendo indicada apenas em situações especiais como para pessoas sujeitas a exposições excepcionais como no caso de viagens às áreas de elevada endemicidade (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2002).

Mais recentemente as vacinas “Ty21” e “Vi”, de uso oral, têm sido recomendadas para pessoas que viajam de áreas indenes para as áreas endêmicas (PARRY *et al.*, 2002). O ensaio que utiliza o polissacarídeo (Vi) como imunógeno na vacina, concluiu que, além de

inócua e eficaz, ela apresenta uma vantagem até então desconhecida, traduzida pelo potente estímulo imunogênico conferido a indivíduos que já apresentam algum nível de anticorpos, revelando-se, assim, uma interessante e promissora ferramenta para o controle da doença nas áreas endêmicas (PANCHANATHAN *et al.*, 2001).

1.10 OBJETIVOS

1.10.1 Geral

Investigar as características epidemiológicas e clínicas da febre tifóide e o valor prático das provas laboratoriais clássicas empregadas no seu diagnóstico.

1.10.2 Específicos

- Avaliar as características epidemiológicas da doença considerando as peculiaridades regionais (culturais, religiosas e econômicas).
- Comparar o valor da prova sorológica com o cultivo (hemocultura e coprocultura) no diagnóstico da febre tifóide.
- Descrever as características clínicas da doença.
- Sugerir medidas de controle adaptadas às características regionais.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 CASUÍSTICA

A casuística foi constituída de 443 casos de febre tifóide diagnosticados a partir do ano de 1987 até dezembro de 2004. A construção dessa casuística partiu do atendimento a 326 pacientes que ou foram encaminhados pelas unidades do Sistema Único de Saúde (SUS) de Belém e do interior do Estado ao Instituto Evandro Chagas, ou procuraram espontaneamente o IEC para esclarecimento de quadro febril. Neste caso, os pacientes foram atendidos primeiramente no Programa de Malária do IEC e, depois de afastada a hipótese dessa parasitose foi encaminhados à Seção de Bacteriologia para complementação diagnóstica. Os demais 117 casos foram detectados no decorrer de investigações de surtos da doença ocorridos em localidades do interior da região amazônica, assim distribuídos: Tarauacá-AC em 1995 (nove casos), Óbidos-PA em 1997 (16 casos), Moju-PA em 1999 (30 casos), Anajás-PA em 2001 (30 casos) e em 2004 (26 casos) e de Limoeiro do Ajurú-PA em 2003 (seis casos). Referidas investigações decorreram de atendimentos a chamados das Secretarias de Saúde dos municípios supracitados.

2.1.1 Critérios de Inclusão

Incluiu-se no estudo somente os casos confirmados laboratorialmente por meio do isolamento do agente no sangue e/ou nas fezes (hemocultura e coprocultura), respectivamente.

2.1.2 Critérios de Exclusão

Não foram considerados os casos diagnosticados somente pela reação de Widal ou aqueles definidos por critérios clínico-epidemiológicos, como se adota na vigência de surtos.

2.2 PROCEDIMENTOS LABORATORIAIS

2.2.1 Hemocultura

O meio de cultura empregado na realização desse ensaio foi o caldo triptose de soja (TSB) com anticoagulante (polianetol sulfonato de sódio - SPS) na concentração de 0,025% (Preparado na própria Seção de Bacteriologia). Foram utilizados frascos com 10 e com 50 mililitros do meio referido e a quantidade de sangue semeado nos mesmos correspondeu a 10% do volume do caldo de cultura. Assim, para a investigação em crianças com idade pré-escolar utilizaram-se frascos com 10 mL do caldo, nos quais foram semeados um a dois mililitros de sangue do paciente e para as crianças maiores e adultos empregaram-se frascos com 50 mL do meio de cultura, nos quais foram semeados cinco mililitros do sangue do enfermo. Os frascos, uma vez semeados com o sangue, foram incubados a 37°C e examinados diariamente. Aqueles que não apresentaram crescimento até o 15º dia de incubação foram considerados negativos. Nos meios em que se detectou crescimento bacteriano, o que é reconhecido pela turvação do caldo, foram feitos repiques em placas de Agar *Salmonella Shigella* (ASS). Após 24 horas de incubação das placas de ASS, cinco ou mais colônias lactose negativas (Colônias claras) foram repicadas para tubos de Agar tríplice

açúcar ferro (TSI), dos quais, após 24 horas de incubação a 37°C, foram feitos repiques para a série de provas bioquímicas, por meio da qual se fez a identificação presuntiva do agente bacteriano. As provas bioquímicas empregadas foram: Prova da fermentação dos açúcares (glicose, lactose, sacarose e maltose) e do manitol, além das provas do vermelho de metila, da redução do nitrato a nitrito, de Voges Proskauer, do indol, da urease, do citrato de Simmons, da descarboxilação dos aminoácidos lisina, arginina e ornitina, da desaminação da fenil alanina, da motilidade e da produção do gás sulfídrico (H₂S). Em seguida, a identificação foi complementada com os testes sorológicos, submetendo-se cada uma das cepas à reação com anti-soros polivalentes somáticos contendo os grupos de A a I e aos anti-soros somático e flagelar do grupo D (*vide* anexo I). As culturas foram consideradas negativas, e conseqüentemente desprezadas, se nenhum crescimento bacteriano foi observado após 15 dias de incubação.

2.2.2 Coprocultura

Os espécimes fecais foram coletados em frascos apropriados (coletores universais) e processados segundo método padrão (*vide* anexo II), com a semeadura das fezes se dando dentro das duas primeiras horas após a efetivação da coleta. Os testes visando as identificações bioquímicas e sorológica foram realizados seguindo o mesmo caminho descrito na hemocultura.

2.2.3 Reação de Widal

Já no ano de 1903 Smith e Reagh mencionaram os diferentes comportamentos dos antígenos flagelares e somáticos de *Salmonella*, ainda que seus dados tenham despertado pouco interesse até surgirem os trabalhos de Weil e Felix publicados no ano de 1917 (DOMÍNGUEZ *et al.*, 1991).

A essência da reação de Widal é medir os níveis de anticorpos aglutinantes produzidos contra os antígenos “O” e “H” da *Salmonella Typhi*. Com esse fim, esse teste vem sendo utilizado desde 1896, mas, atualmente a credibilidade desse ensaio se encontra desgastada, permeando muitas controvérsias, enquanto novas técnicas surgem como resultado do avanço tecnológico (OLOPOENIA & KING, 2.000).

Nas regiões endêmicas a reação de Widal é capaz de causar mais dúvidas do que certezas (RAMOS, 2004). Vale mencionar que a presença de anticorpos aglutinantes que possam reagir cruzadamente com os antígenos “O” e “H” da *Salmonella Typhi* é uma realidade nessas áreas. Ressalte-se que a *Salmonella Typhi*, segundo o esquema de Kauffman, compõe o grupo D, no qual são conhecidos pelo menos 140 outros sorotipos com identidade antigênica com o antígeno “H” da *Salmonella Typhi*, e mais 61 outros com semelhança antigênica com o antígeno “O” (DOMÍNGUEZ *et al.*, 1991). Além disso, nas áreas endêmicas é maior a possibilidade da presença de pacientes que já tenha contraído a febre tifóide no passado e, conseqüentemente, possuir anticorpos, os quais poderão ser detectados durante a investigação de um caso de febre de origem desconhecida mesmo que o quadro seja devido à outra doença febril, situação essa que é muito comum em nosso meio, haja vista a existência de muitas outras patologias que fazem o diagnóstico diferencial com a febre tifóide na Amazônia.

Outras particularidades que merecem menção por terem influência direta na interpretação desse teste são: 1- Os anticorpos anti-O e anti-H têm evoluções diferentes; o anti-O aparece primeiro, já podendo ser detectados na primeira semana, o anti-H surge mais tarde, alcançando o nível máximo por volta da terceira ou quarta semana de enfermidade (DOMÍNGUEZ JR *et al.*, 1991); 2- os anticorpos anti-O alcançam títulos menores do que os anti-H além de desaparecerem antes destes, enquanto duram em torno de nove a doze meses, os anti-H permanecem por vários anos (DOMÍNGUEZ *et al.*, 1991); 3- pode ocorrer a ausência desses anticorpos em paciente com febre tifóide, assim como não é excepcional que tanto um quanto outro apareçam mais tardiamente ou até mesmo que, em torno de 30% dos pacientes, os níveis não aumentem significativamente no decorrer da doença (DOMÍNGUEZ *et al.*, 1991).

A reação de Widal apresenta duas variedades: Reação em lâmina e em tubos. A primeira é de realização fácil e prática de modo que a nos dá uma resposta rápida. No entanto, apresenta maior índice de falso-positivos, comprometendo a qualidade e a confiabilidade do teste. Por isso, não deve ser praticado, sobretudo nas áreas endêmicas (RAMOS, 2004). A reação em tubos é um teste mais sensível e mais específico e foi o ensaio sorológico aplicado em todos os casos aqui apresentados em que foi possível realizá-lo. Os antígenos empregados foram preparados na própria Seção de Bacteriologia a partir de cepas-padrão de *Salmonella* Typhi, mantidas na Seção. A suspensão de cada antígeno “O” e “H” foi obtida por meio da semeadura da cepa bacteriana em meio de cultura (Agar nutriente) em recipiente apropriado (garrafa de Roux). A massa bacteriana obtida foi dissolvida em diferente tipo de solução dependendo do antígeno a ser preparado: No caso do antígeno “O” foi utilizada solução alcoólica (40% de álcool absoluto) e no caso do antígeno “H” foi empregada a solução formolada a 0,5%. Depois de levados ao banho maria a 60°C por um período de uma hora,

fez-se a centrifugação do preparado e o sobrenadante obtido foi ressuspense em solução salina. Após isso se fez a padronização de cada solução para a diluição apropriada.

Para a realização dos testes foram utilizadas duas fileiras de tubos, cada uma delas com sete unidades (tubos de 12 por 100 mm). O último tubo de cada fileira foi utilizado como teste controle (teste negativo), pois neles não foi adicionado o soro do paciente e, portanto, não possibilitando haver qualquer reação. Esses tubos foram usados para comparar com aqueles em que foram obtidas reações duvidosas.

O preparo do teste seguiu a seguinte seqüência: No primeiro tubo de cada fileira foi colocado 0,9 mL de solução salina e 0,1 mL de soro do paciente. Em todos os demais tubos foi colocado apenas 0,5 mL da solução salina. Em seguida, o primeiro tubo foi homogeneizado e dele foi retirado 0,5 mL e colocado no segundo tubo. Nova homogeneização foi realizada, após a qual foi retirado 0,5 mL e colocado no tubo seguinte da fileira e o processo se repetiu até o sexto tubo do qual, após a homogeneização, foi retirado 0,5 mL que foi desprezado. Em seguida, a cada tubo, inclusive nos tubos-controle, foi adicionado 0,5 mL de solução do antígeno, sendo a solução do antígeno “O” colocada em uma fileira e a do “H” na outra fileira. Depois os tubos foram levados ao banho-maria a 60°C por duas horas. Após esse período, os tubos foram levados ao refrigerador com temperatura entre 2 e 8 °C onde permaneceram por cerca de 18 horas até o momento da leitura.

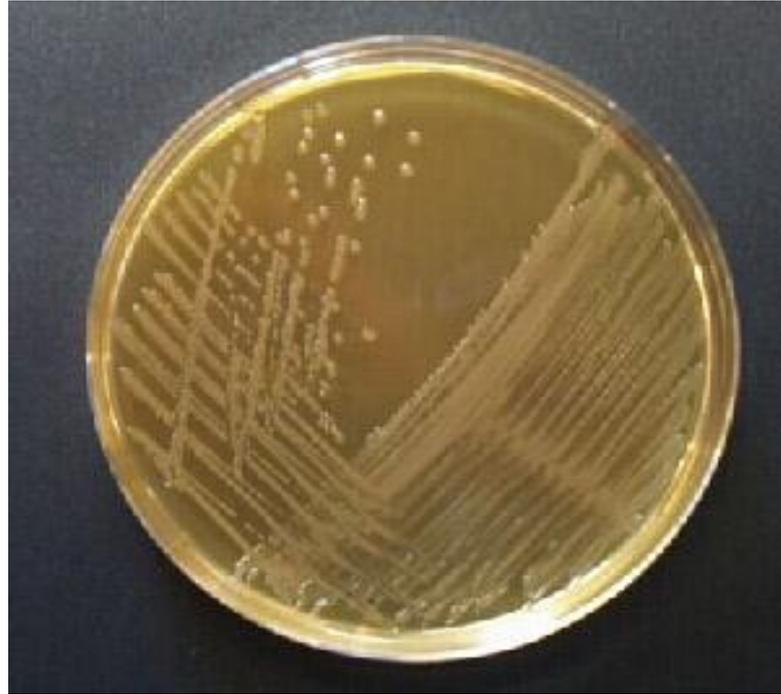


Figura 6 – Colônias de *Salmonella Typhi* em placa de Agar Salmonella Shigella.

Fonte: Instituto Evandro Chagas

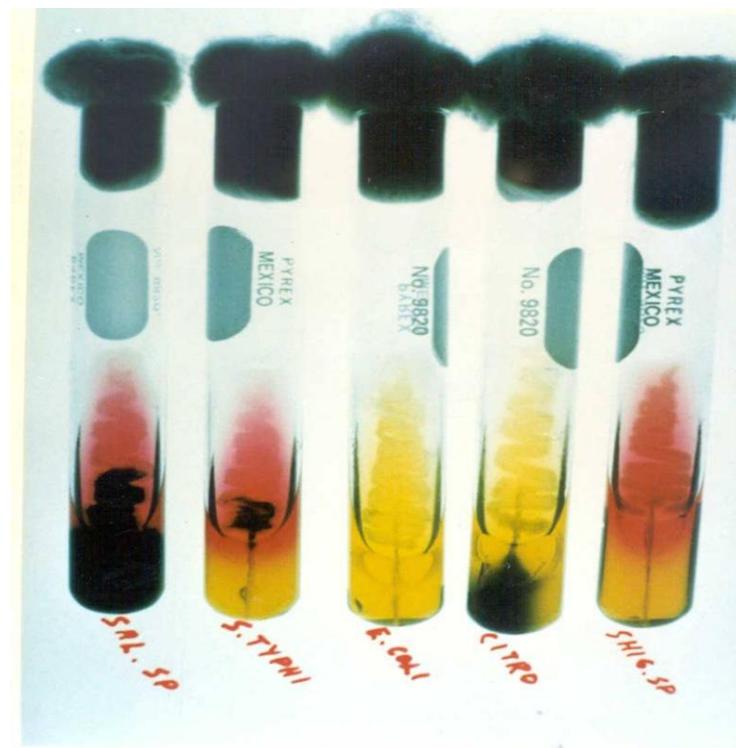


Figura 7 – Diferenciação da *Salmonella Typhi* de outros membros da família *Enterobacteriaceae*, em tubos de TSI (Tríplice Açúcar Ferro).

Fonte: Instituto Evandro Chagas

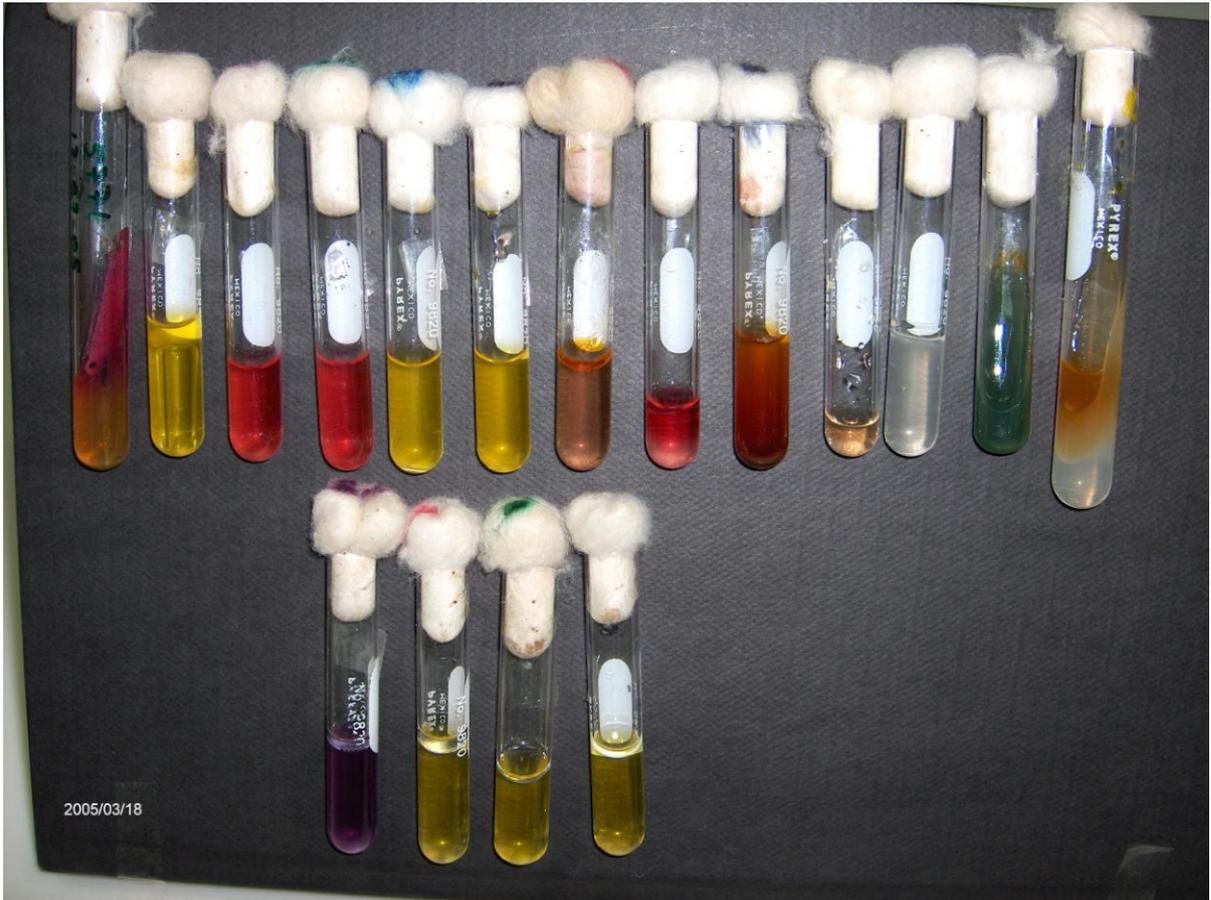


Figura 8 – Perfil bioquímico da *Salmonella* Typhi.

Fonte: Instituto Evandro Chagas

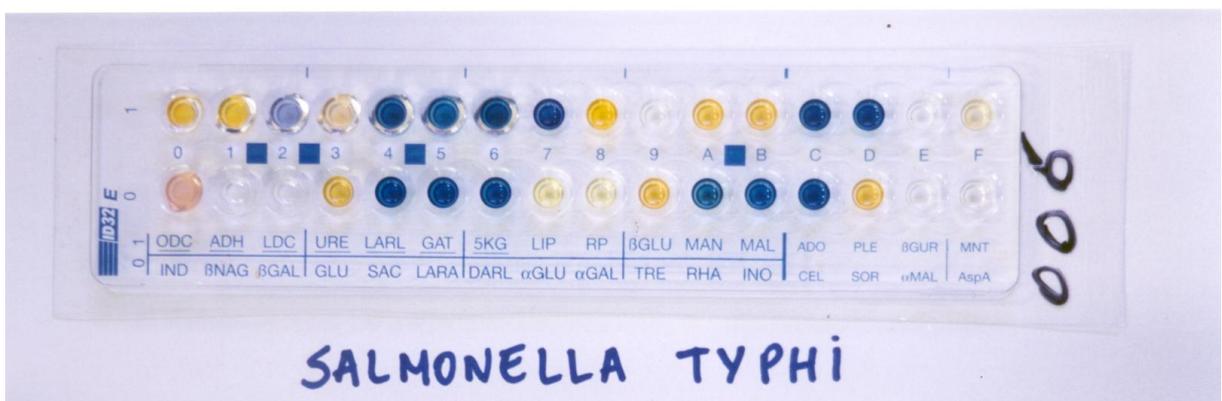


Figura 9 – Cepa de *Salmonella* Typhi em cartela Mini-api.

Fonte: Instituto Evandro Chagas

2.3 LEVANTAMENTO DOS ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Um questionário (ficha com informações clínicas e epidemiológicas) foi aplicado a cada paciente (anexo III), avaliando-se as seguintes variáveis: idade, gênero, ocupação, escolaridade, estado civil, naturalidade, município de procedência, endereço (com o bairro para aqueles residentes em Belém), e com a zona (rural ou urbana) para os procedentes do interior do Estado, condições de moradia e de saneamento básico, hábitos e costumes alimentares, mês de adoecimento e hospitalização.

No que tange aos aspectos clínicos, foram analisados os sintomas apresentados, as complicações porventura presentes e o tempo que o doente permaneceu com os sintomas.

2.4 ASPECTOS ÉTICOS

Os pacientes que tiveram a confirmação da doença foram encaminhados para tratamento nas unidades do SUS de procedência. Nesse caso, os pacientes foram orientados a submeterem-se ao controle de cura, para o qual foram disponibilizadas as realizações de três coproculturas, em dias consecutivos, iniciadas a partir do sétimo dia do encerramento do tratamento.

Todos os pacientes receberam os resultados dos seus exames, e as autoridades de saúde municipais e estaduais foram devidamente notificadas dos casos. Nesse pormenor, vale ressaltar que alguns surtos registrados no interior do Estado (RAMOS *et al.*, 2000, LOUREIRO *et al.*, 2001) foram sinalizados às respectivas secretarias a partir das notificações feitas pelo IEC.

Conforme rege a Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, este projeto foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Evandro Chagas protocolado sob nº 0016/2004, tendo recebido aprovação pelo mesmo em reunião realizada em 22 de dezembro de 2004.

2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram feitas pelo programa Bio Estat versão 3.0 (AYRES *et al.*, 2003), aplicando-se os testes adequados como o teste do qui-quadrado e o teste G. A significância estatística foi aceita ao nível de 95%.

3 RESULTADOS

A distribuição dos casos por gênero e faixa etária se encontra na tabela 1, que revela essas variáveis num panorama geral, reunindo todos os casos tanto aqueles detectados durante atendimento oriundo da demanda espontânea no IEC quanto àqueles detectados na vigência das investigações de surtos, os quais ocorreram nos municípios de Tarauacá – AC (1995), Óbidos – PA (1997), Moju – PA (1999), Anajás – PA (2001 e 2004) e Limoeiro do Ajurú – PA (2003). A idade variou de 1 a 82 anos, com média de 22,4 anos e, de modo geral, como mostrado na tabela 1, a faixa etária mais atingida foi àquela compreendida entre 15 e 30 anos de idade. Porém, quando se analisaram apenas os casos detectados durante os surtos essa faixa sofreu um deslocamento acentuado para a esquerda, ou seja, para a idade infantil, que foi responsável por 47,01% dos casos, enquanto que nas situações não epidêmicas essa faixa etária representou 25,16% do total de casos, bem como 41% dos casos de surto e 37% na demanda espontânea estavam na faixa etária de 15 a 30 anos e na faixa etária de 31 a 50 anos 25,34% foram casos da demanda espontânea *versus* 6,84% para os casos de surto. Assim, em relação à idade observou-se diferença estatística significativa entre os casos procedentes da demanda espontânea e os de surto ($\chi^2 = 26,166$; gl = 4; $p = 0,0000$), de modo que nos casos de surto a tendência é diminuir o número de casos da doença à medida que o indivíduo acresce com a idade, enquanto que na demanda espontânea esta tendência inverte-se.

Quando se analisou a distribuição por gênero observou-se que nos casos oriundos de surtos houve um ligeiro predomínio do gênero masculino (53,84% contra 46,16%), mas nas situações de “normalidade epidemiológica” o predomínio do gênero masculino foi substancial (61,97% contra 38,03%). E aplicando-se o teste do χ^2 de homogeneidade observou-se que as amostras provenientes dos casos de surto e demanda espontânea são

homogêneas quanto à distribuição dos gêneros feminino e masculino, cuja significância estatística (χ^2 de homogeneidade = 17,09; GL = 1, $p = 0,00000$), demonstra que, o gênero masculino parece estar mais exposto à febre tifóide.

Tabela 1 – Distribuição de frequência da febre tifóide por faixa etária e gênero (surtos, demanda espontânea e total), IEC, 1987 a 2004.

Faixa etária	Surto		Demanda espontânea		TOTAL		N	%
	Gênero							
	M	F	M	F	M	F		
0 a 5	8	7	7	6	15	13	28	6,32
6 a 14	17	23	38	31	55	54	109	24,6
15 a 30	28	20	78	44	106	64	170	38,38
31 a 50	6	2	49	24	55	26	81	18,29
> 50	4	2	9	2	13	4	17	3,83
Ignorado	0	0	21	17	21	17	38	8,58
Total	63	54	202	124	265	178	443	100

No tocante à distribuição da doença por microrregião as de maior prevalência foram: Belém, Furos e Baixo Tocantins, (Figura 10).

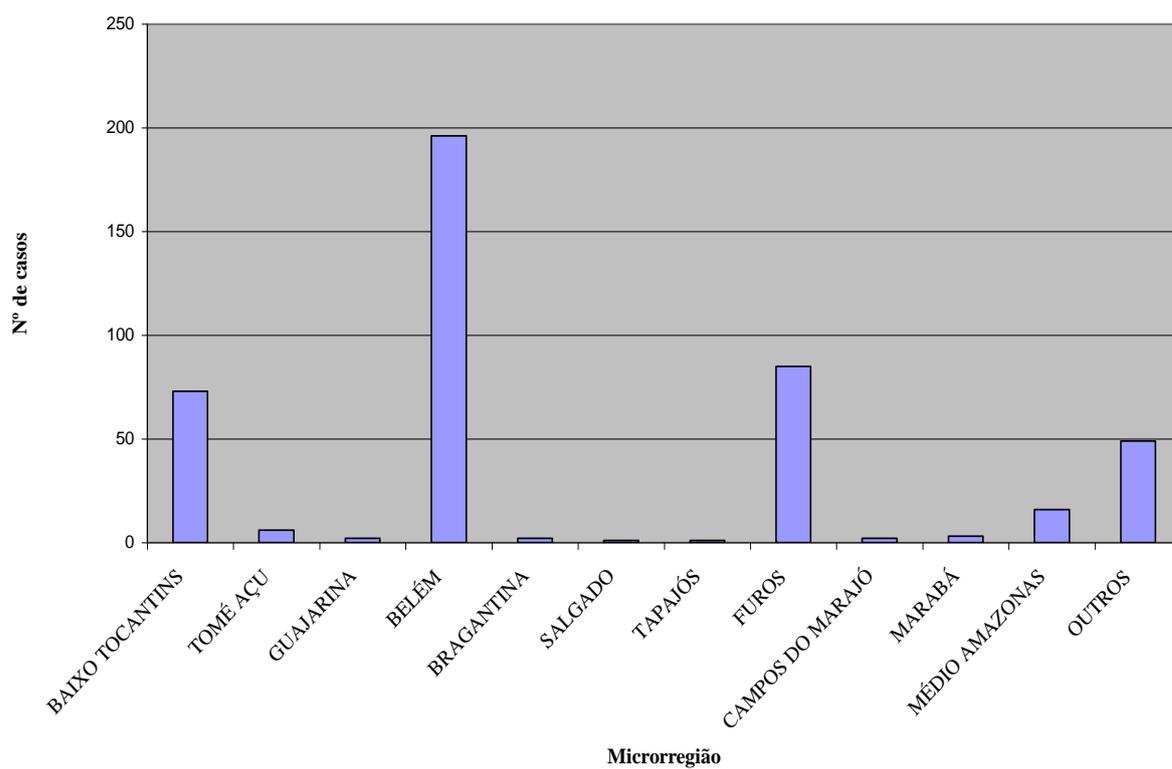


Figura 10 – Febre tifóide, por microrregião de procedência, Pará, IEC, 1987 a 2004.

Em relação ao município de procedência, 37,81% (149/394) foram procedentes de Belém enquanto que 62,18% (245/394) procederam do interior do Estado, como representados na Figura 11.

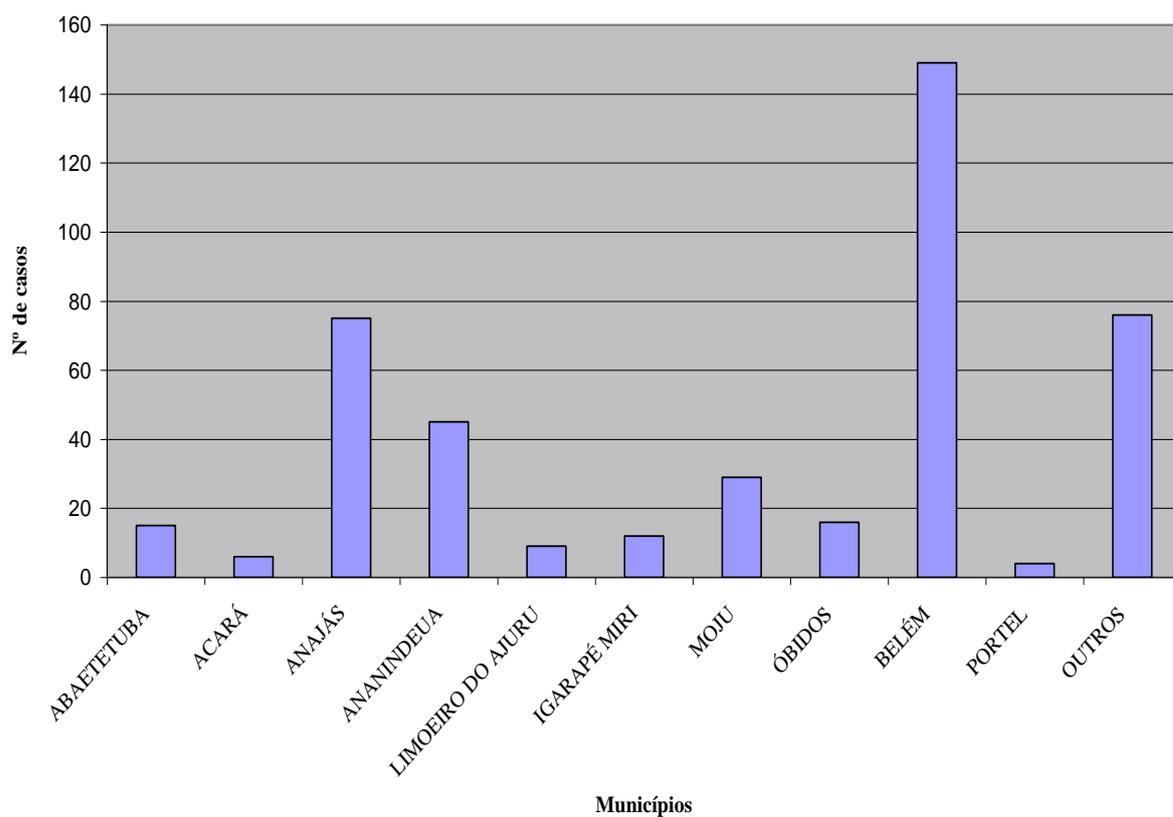


Figura 11 – Febre tifóide, por município de procedência, Estado do Pará, IEC, 1987 a 2004.

Considerando os casos procedentes de Belém, analisou-se a distribuição por bairros (Figura 12), na qual evidenciou-se a ocorrência da doença predominantemente no bairro do Jurunas, seguido pelos bairros do Guamá, da Sacramento e do Marco.

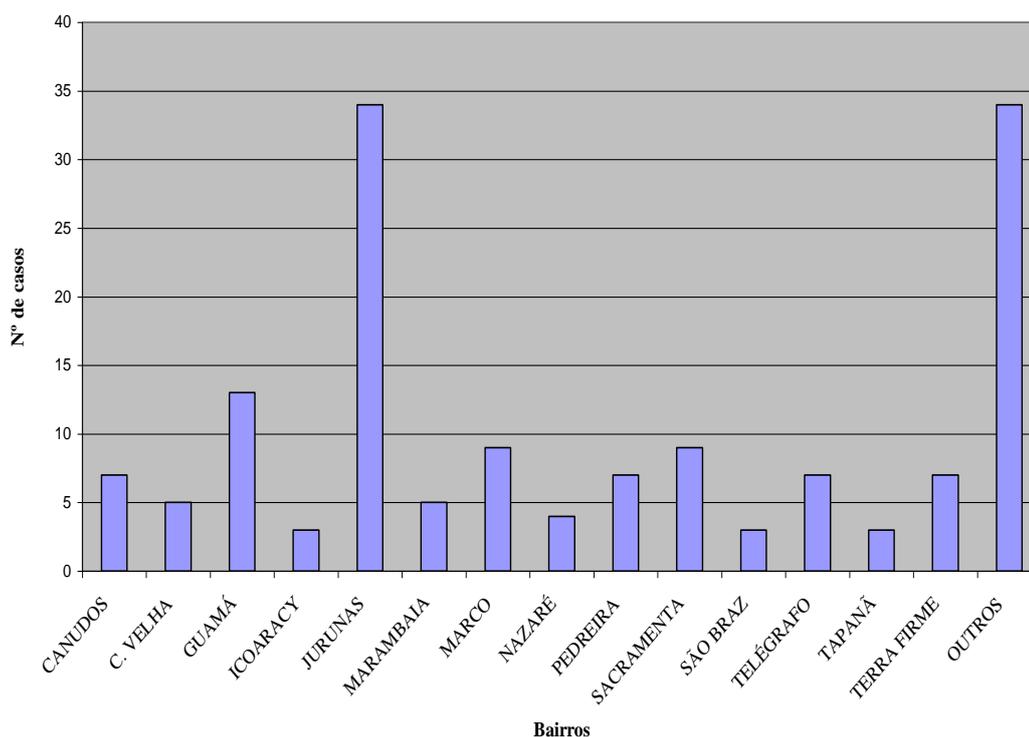


Figura 12 – Casos de Febre tifóide por bairro de procedência, Belém, IEC, 1987 a 2004.

Quanto à escolaridade, conforme mostra a tabela 2 constatou-se que a doença predominou entre os indivíduos com menor índice de escolaridade.

Tabela 2 – Febre tifóide, por nível de escolaridade, IEC, 1987 a 2004.

Escolaridade	Nº	%
Alfabetizado	25	5,64
Ensino fundamental	175	39,5
Ensino médio	70	15,8
Ensino superior	9	2,03
Não informado*	164	37,03
TOTAL	443	100

*Incluem grupo de crianças não alfabetizadas e adultas sem informação sobre escolaridade.

Com relação ao estado civil verificou-se que os indivíduos solteiros adquiriram mais a doença do que os demais (Tabela 3).

Tabela 3 – Febre tifóide, segundo o estado civil, IEC, 1987 a 2004.

Estado civil	Nº	%
Solteiro	183	41,3
Casado	68	15,35
Viúvo	2	0,45
Divorciado	3	0,68
Não informado*	187	42,22
TOTAL	443	100

*Incluem grupo de crianças, e de adultos sem informação sobre o estado civil.

No que se refere à ocupação observou-se que a maioria era estudante, seguida por trabalhadores sem qualificação (cuja ocupação foi rotulada como serviços gerais), pela dona de casa e pelo trabalhador da agricultura (Tabela 4). Sendo que uma grande parcela amostral (37,49%) compreendeu crianças abaixo da faixa etária escolar, e adultos sem ocupação.

Tabela 4 – Febre tifóide, segundo a ocupação, IEC, 1987 a 2004.

Ocupação	Nº	%
Agricultura	26	5,87
Aposentado	5	1,12
Dona de casa e doméstica	31	7,00
Estudante	139	31,38
Marítimo	6	1,35
Pescador	2	0,45
Professor	1	0,22
Serviços gerais	67	15,12
Não informado*	166	37,49
TOTAL	443	100

*Incluem grupo de crianças, e de adultos sem ocupação.

A tabela 5 informa sobre as condições de moradia, sendo que não foi possível a obtenção dados para a maioria dos pacientes, contudo entre aqueles com informações disponíveis, verificou-se que a maior proporção morava em casa de madeira (31,15%), seguida pelo tipo de moradia de alvenaria (24,15%).

Tabela 5 – Febre tifóide, segundo o tipo de moradia, IEC, 1987 a 2004.

Tipo de moradia	Nº	%
Madeira	138	31,15
Alvenaria	107	24,15
Enchimento	4	0,92
Outros	6	1,35
Não informado*	188	42,43
TOTAL	443	100

*Incluem grupo de crianças e de adultos sem informação sobre o tipo de moradia.

No tipo de abastecimento de água residencial, prevaleceu o fornecimento através do sistema público (28,67%), sendo o restante do consumo de água proveniente de poço ou rio / igarapé, conforme discriminado na tabela 6.

Tabela 6 – Febre tifóide, segundo o sistema de abastecimento de água, IEC, 1987 a 2004.

Abastecimento de água	Nº	%
Sistema público	127	28,67
Poço escavado / aberto	61	13,77
Poço artesiano	48	10,84
Rio / igarapé	58	13,09
Não informado*	149	33,63
TOTAL	443	100

*Incluem grupo de crianças e adultos sem informação sobre o tipo de abastecimento de água.

Em relação ao destino dado aos dejetos 25,96% informaram possuir fossas secas nas residências, 21,22% possuíam fossas biológicas, 12,64% possuíam fossa apenas escavada, 5,42% não possuíam privada, sendo os dejetos depositados a céu aberto e 1,35% destinavam os dejetos em cursos d'água (Tabela 7).

Tabela 7 – Febre tifóide, segundo o destino dos dejetos, IEC, 1987 a 2004.

Destino dos dejetos	N	%
Fossa seca	115	25,96
Fossa biológica	94	21,22
Fossa negra	2	0,45
Céu aberto	24	5,42
Curso d' água	6	1,35
Escavação	56	12,64
Não informado*	146	32,96
TOTAL	443	100

*Incluem grupo de crianças e adultos sem informação sobre o destino dos dejetos.

Quanto ao destino dado ao lixo domiciliar 35,89% informaram que o lixo domiciliar era recolhido pelo sistema de coleta pública, 10,16% o queimavam, 7,67% o depositavam a céu aberto e 0,45% o enterravam (Tabela 8).

Tabela 8 – Febre tifóide, segundo o destino do lixo domiciliar, IEC, 1987 a 2004.

Destino do lixo	N	%
Coleta pública	159	35,89
Queimado	45	10,16
Enterrado	2	0,45
Céu aberto	34	7,67
Não informado*	203	45,82
TOTAL	443	100

*Incluem grupo de crianças e adultos sem informação sobre o destino do lixo.

Para 71 (16,02%) dos pacientes foi perguntado sobre o consumo de açaí e 68 (95,77%) deles responderam que beberam o referido suco, sendo que 43 (60,56%) o fizeram diariamente, 10 (14,08%) semanalmente e 15 (21,12%) eventualmente.

Com relação ao período em que o indivíduo esteve sintomático, considerando a data do início dos sintomas e a data do atendimento, observou-se que o tempo de doença variou de 2 a 87 dias, com média de 17 dias.

No que diz respeito aos sinais / sintomas, examinados entre os 443 pacientes, foram observados por ordem decrescente de frequência, febre, cefaléia, calafrios, dor abdominal, diarréia, vômitos, náuseas, tosse constipação intestinal e icterícia, respectivamente, como citados na tabela 9.

Tabela 9 – Febre tifóide, segundo os sinais e sintomas, IEC, 1987 a 2004.

Sinal / sintoma	<i>f</i>	%
Febre	390	98,48
Cefaléia	316	79,79
Calafrios	276	69,69
Dor abdominal	187	47,22
Diarréia	180	45,45
Vômitos	121	30,55
Náuseas	110	27,77
Tosse	63	15,9
Constipação intestinal	27	6,81
Icterícia	10	2,52
Não informado*	47	10,6

*Incluem grupo de crianças e adultos sem informação sobre sinais e sintomas.

Dos 443 pacientes avaliados 87 (19,63%) necessitaram de internação, sendo que cinco deles (5,74%) foram internados mais de uma vez; um dos quais precisou de internação por quatro vezes durante o período em que esteve doente.

Cento e trinta e nove (31,37%) dos pacientes já estavam fazendo uso de antibióticos antes do atendimento. A tabela 10 mostra os antibióticos mais freqüentemente utilizados pelos pacientes.

Tabela 10 – Febre tifóide, segundo o antibiótico utilizado antes do atendimento, IEC, 1987 a 2004.

Antibiótico utilizado	Nº	%
Cloranfenicol	36	25,9
Ampicilina	25	18
Benzetacil	3	2,15
Ciprofloxacina	2	1,43
Sulfazotrim	5	3,6
Amicacina	1	0,72
Outros	67	48,2
TOTAL	139	100

Quanto à distribuição sazonal as figuras 13 e 14 evidenciam que a doença ocorreu ao longo de todo o ano, mas foi claramente mais incidente no segundo semestre. A figura 13, que se refere somente aos casos da demanda da Seção de Bacteriologia do Instituto Evandro Chagas, revela mais claramente esse perfil sazonal da doença, com a maior incidência na segunda metade do ano. A figura 14, que mostra o total geral de casos, incluindo também aqueles oriundos de surtos, revela um aumento dos casos a partir dos meses de abril e maio, com um platô entre maio e julho, seguido de novo aumento a partir do mês de setembro. E ao comparar-se a distribuição sazonal da febre tifóide entre as amostras de surto e de normalidade epidemiológica (demanda espontânea) verificou-se que a diferença, expressa em termos de $\chi^2 = 3,96$; GL = 1; $p = 0,0465$, é estatisticamente significativa, indicando que na demanda espontânea a ocorrência de indivíduos com febre tifóide é maior no segundo semestre do ano.

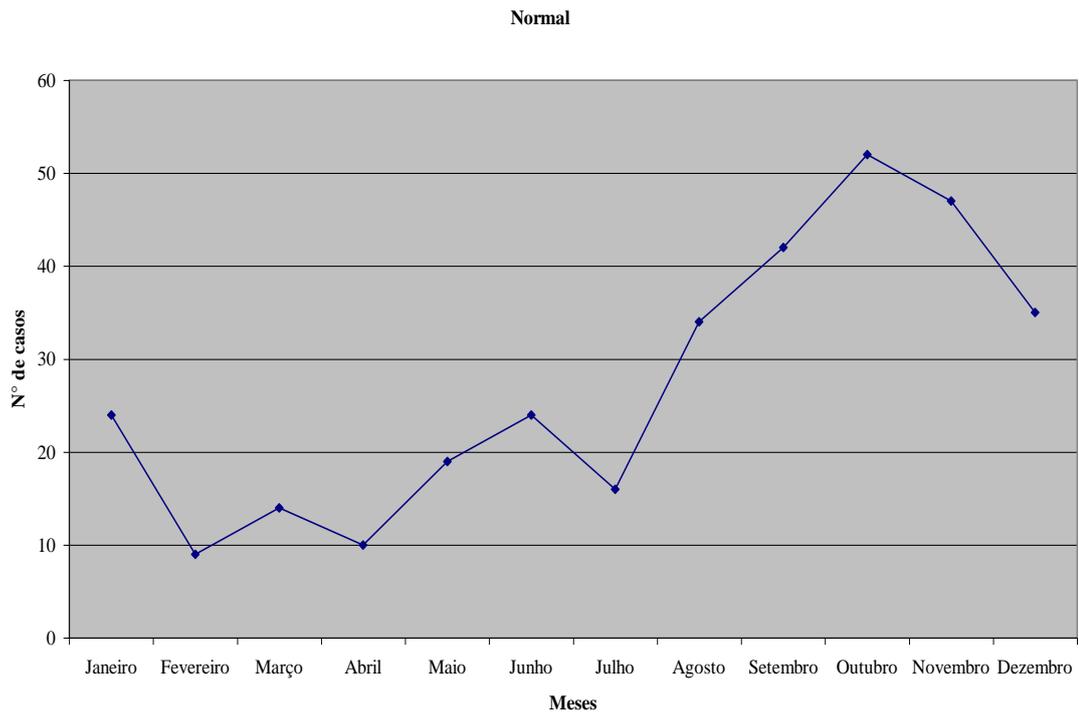


Figura 13 – Distribuição sazonal da febre tifóide demanda espontânea, IEC, 1987 a 2004.

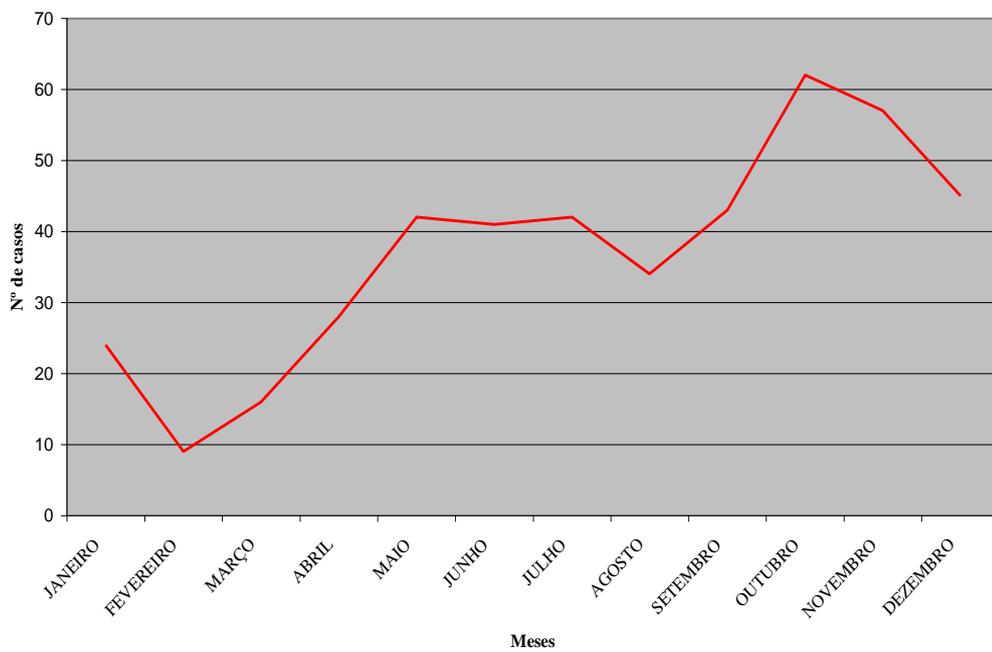


Figura 14 – Distribuição sazonal da febre tifóide demanda espontânea e surtos, IEC, 1987 a 2004.

No que concerne ao diagnóstico laboratorial considerou-se apenas os 443 casos definidos por isolamento (no sangue ou nas fezes). Entre estes isolados 163 foram obtidos por hemocultura, 207 somente após da coprocultura e 73 casos foram detectados simultaneamente por ambas as provas laboratoriais. A hemocultura apresentou maior sensibilidade nas três primeiras semanas de doença; a partir de então mostrou diminuição progressiva do índice de positividade. À semelhança da hemocultura, a coprocultura também apresentou progressiva queda do índice de positividade a partir da terceira semana de doença, porém, diferentemente daquela, evidenciou inversão da curva em relação às duas primeiras semanas, quando, à medida que os dias de doença foram se passando, enquanto a hemocultura manteve a sua sensibilidade em nível mais ou menos constante, a coprocultura foi aumentando a sua sensibilidade. Vale ressaltar que, apesar da coprocultura ter apresentado maior índice de positividade na terceira semana de doença, pôde-se notar que, durante as duas primeiras semanas e principalmente na segunda, esse ensaio apresentou índice de positividade substancial (Figura 15).

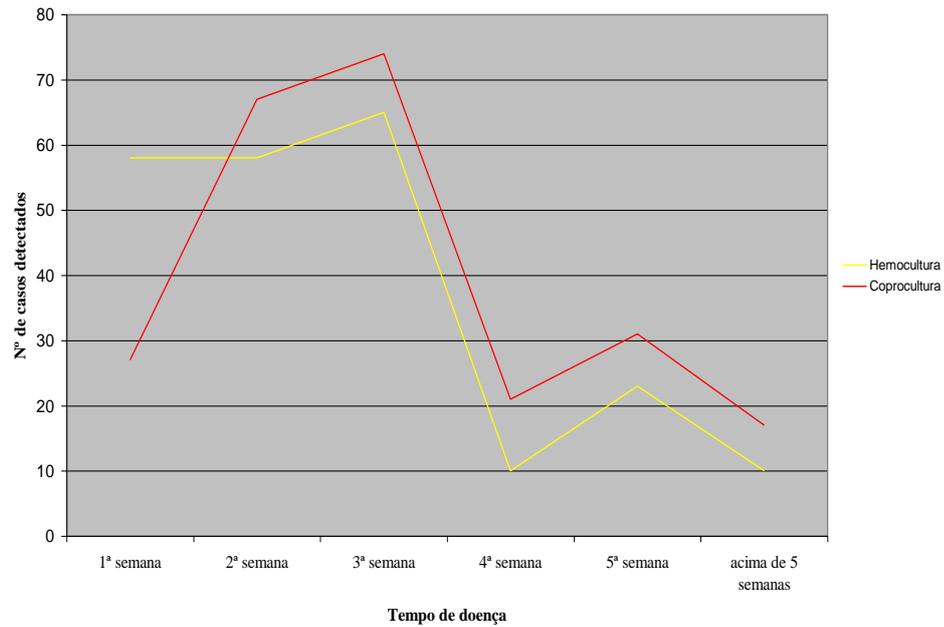


Figura 15 – Rendimento da coprocultura e da hemocultura em relação ao tempo de doença, IEC, 1987 a 2004.

Adicionalmente, um total de 245 pacientes complementou a investigação com a reação de Widal. E ao comparar-se os tipos de isolamento utilizado com os resultados da reação de Widal (Figura 16), observaram-se associações altamente significativas ($\chi^2 = 11,69$; GL = 2: $p = 0,0029$), mostrando maior positividade na reação de Widal em consonância com a coprocultura, enquanto que, com a hemocultura ocorre aumento da negatividade.

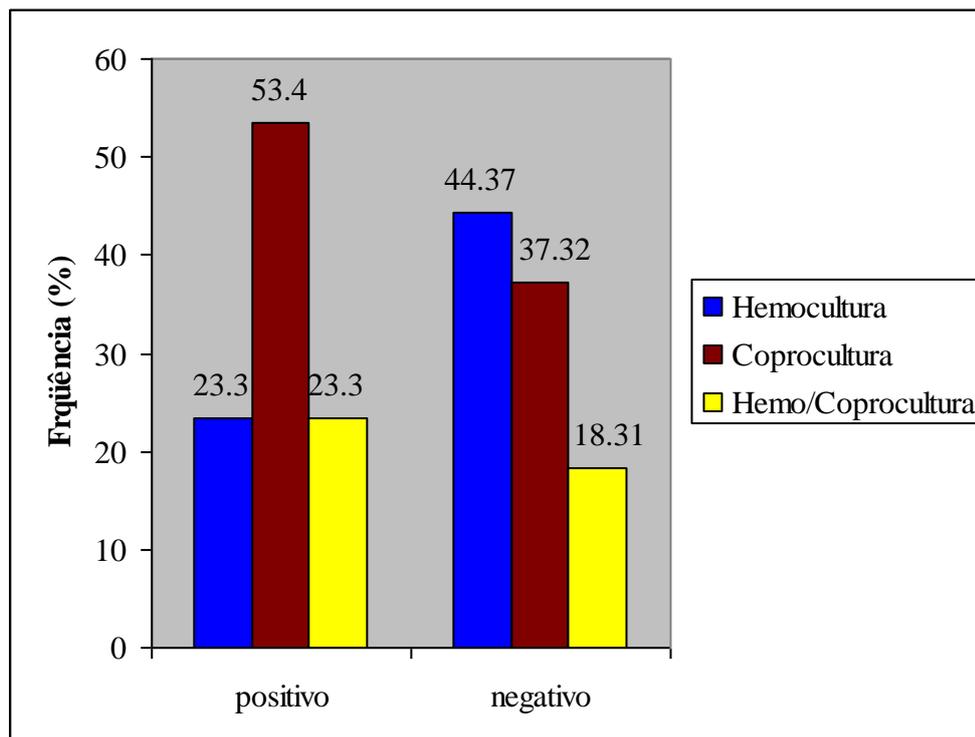


Figura 16 – Comparação da reação de Widal mediante os tipos de isolamento, IEC, 1987 a 2004.

Por outro lado, somente 150 deles foram selecionados, *a posteriori*, porque se submeteram a este teste a partir do início da segunda semana de doença, uma vez que antes desse período as aglutininas não se encontram em nível detectável no soro, a não ser que o paciente já tenha apresentado a enfermidade no passado. Destes, 83 (55,33%) foram positivos e 67 (44,67%), negativos, sendo que 14 pacientes apresentaram o teste de Widal positivo já na primeira semana de doença.

Por sua vez, a diferença entre as proporções de surto e demanda espontânea determinada pelo isolamento por hemocultura e /ou coprocultura e complementada pelos resultados da reação de Widal, como dispostos na tabela 11, foi muito significativa ($z = 3,54$; $p_{unilateral} = 0,0002$), mostrando que na demanda espontânea a reação de Widal apresentou maior número de positividade.

Tabela 11 – Relação entre o isolamento por cultivo (hemocultura e/ou coprocultura) e a reação de Widal no diagnóstico da febre tifóide em casos de surto e demanda espontânea, IEC, 1987 a 2004.

Casos isolados	Reação de Widal		TOTAL
	Positivo	Negativo	
por cultivo			
Demanda espontânea	66	35	101
Surto	17	32	49
Total	83	67	150

Ao mesmo tempo, é também importante destacar certos aspectos do diagnóstico laboratorial, como segue: 1) Importante índice de coproculturas que positivaram antes de completar a segunda semana de doença 21,21% (94/443), tendo inclusive 6,09% delas (27/443) positivado antes mesmo do paciente completar a primeira semana de enfermidade; 2) Hemoculturas que se revelaram positivas depois de quatro ou mais semanas do início do quadro clínico: 9,70% (43/443), algumas vezes estando o paciente fazendo uso de antibióticos; e 3) Falso-negativo da prova sorológica de Widal, que foi observada em 44,67% dos casos.

Realizou-se hemograma de 70 pacientes e os resultados são mostrados na tabela 12 na qual se destaca que a maioria dos pacientes (55,71%) apresentou o número total de leucócitos normal e 12,86% apresentaram leucocitose e 31,41% leucopenia.

Tabela 12 – Febre tifóide, segundo o número total de leucócitos (IEC, 1987 a 2004).

Nº de leucócitos	Nº	%
Menor do que 5000	22	31,43
Entre 5000 e 10.000	39	55,71
Maior do que 10.000	9	12,86
TOTAL	70	100

4 DISCUSSÃO

O panorama geral da distribuição da febre tifóide por faixa etária, constituída principalmente dos casos investigados em momentos não epidêmicos, mostrou uma maior frequência de pessoas entre os 15 e 30 anos de idade (Tabela 1), portanto, muito próximo daquela que é observada no Brasil, que fica entre 15 e 45 anos (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2002). Porém, em circunstâncias epidêmicas a faixa etária mais acometida mostrou um desvio para a esquerda, evidenciando uma elevada ocorrência entre as crianças. Nas situações de “normalidade epidemiológica” a febre tifóide parece ser doença adquirida fora de casa. Essa hipótese é apoiada no fato de, nos tempos atuais, vários fatores relacionados à vida moderna obrigarem os indivíduos a fazerem mais comumente refeições e lanches na rua, o que representaria maior exposição à doença; corrobora essa hipótese o fato da maioria dos pacientes acometidos serem de baixo nível de escolaridade e, portanto, de pouca ou nenhuma educação sanitária e, assim, menos exigentes quanto à qualidade higiênica do alimento que consomem. Some-se a isso, ainda, o fato da maioria dos pacientes pertencer à faixa etária dos adultos jovens, na qual os estudantes e os trabalhadores representam parte substancial. Nas circunstâncias epidêmicas, principalmente quando a água é o veículo de disseminação, o que parece ser a tônica da região (LOUREIRO *et al.*, 2001 & LOUREIRO *et al.*, 2001), sugerindo que a doença é adquirida dentro de casa, pois o veículo comum (a água) invade as residências e torna a todos (adultos e crianças) igualmente expostos; sendo o sistema imunológico das crianças menos competente do que o dos adultos há de se convir que isso as deixem mais vulneráveis ao adoecimento.

A distribuição por gênero revelou que o masculino foi o mais atingido pela doença particularmente nas situações não epidêmicas (Tabela 1). Esse é mais um fator que corrobora

a hipótese da doença, nessas circunstâncias, ser adquirida fora de casa, pois o homem, por constituir ainda o principal pilar do sustento da família, permanece mais tempo fora de casa do que a mulher, não obstante esta, na sociedade moderna, estar competindo com o homem no mercado de trabalho. Entretanto, devemos considerar que, no interior do Estado, que contribuiu com a maior parte dessa casuística (62,18%), essa ainda não seja a realidade, uma vez que nessas áreas ainda se guarda muito preconceito em relação à atuação do gênero feminino em determinados tipos de trabalho.

Quanto à distribuição geográfica da doença no Estado do Pará, evidenciou-se maior prevalência nas microrregiões do Baixo Tocantins, do Médio Amazonas Paraense e de Furos (IBGE, 1983) conforme já demonstrara Ramos & Lins-Lainson (1997); e entre os casos oriundos de Belém, observou-se maior ocorrência no bairro do Jurunas, conforme já demonstraram Ramos & Lins-Lainson (1997). É muito provável que o fato da doença apresentar maior prevalência nessas regiões se deva a maior concentrações de populações habitando áreas ribeirinhas, onde as condições do solo alagadiço, pelas freqüentes inundações proporcionadas pelos movimentos das marés, não permitem a construção de privadas, nem de poços, obrigando as pessoas a construírem suas casas sobre palafitas e a destinarem seus dejetos na própria água que elas consomem (Figura 17).



Figura 17– Moradia ribeirinha no município de Limoeiro do Ajurú, Pará, Janeiro de 2003.

Já com relação à distribuição dos casos em Belém, uma das hipóteses levantadas visando explicar essa maior frequência da doença no bairro do Jurunas, pode estar relacionada com a condição de bairro portuário, pois desta forma ele serve de porta de entrada e, muitas vezes, de estabelecimento de pessoas procedentes das áreas de maior endemicidade da doença, como os municípios das microrregiões referidas (RAMOS & LINS-LAINSON, 1997). Vale mencionar ainda que, o referido bairro, é o local de maior comercialização e de maior consumo do suco do açaí em Belém, fruto cuja safra se dá no 2º semestre do ano, fato que coincide com o período sazonal da doença. Sabendo-se que a febre tifóide é doença estreitamente relacionada com a falta de saneamento básico e de higiene individual e coletiva e, apesar de não existir nenhum estudo que possa comprovar isto, não devem ser ignoradas as condições de higiene precárias em que esse produto é preparado e comercializado no bairro

do Jurunas assim como em outros bairros de Belém. Por estas razões, deve ser encorajada a busca de explicações para essa estreita e curiosa relação entre a febre tifóide e o referido bairro.

A febre tifóide está diretamente associada a baixos níveis sócio-econômicos. Ela se dissemina por via oral-fecal e a sua transmissão é particularmente fácil, mediante a contaminação de água ou alimentos manipulados por um portador não detectado. No presente estudo, a obtenção de informações quanto as condições de saneamento somente foi possível em torno de 60% do total da amostra estudada. E entre esta parcela de pessoas infectadas constatou-se que, aproximadamente 33% das habitações eram construções precárias de madeira ou enchimento, com cerca de 38% sendo abastecidas com água de poço ou rio / igarapé, enquanto que os dejetos em cerca de 46% dos casos eram depositados de forma inadequada, ou seja, sem saneamento básico (fossa seca, negra, céu aberto, curso d'água ou escavação), e apenas 36% delas dispunham de um sistema público de coleta de lixo.

A partir desses indicadores, que reflete as deficientes condições de saneamento em que vivem as populações da nossa região, podemos dizer que a febre tifóide continua sendo um sério problema de saúde pública na região norte, que é responsável por mais da metade dos casos notificados em nosso país (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 1999/2000).

Com relação aos sintomas, como descritos na tabela 9, salvo algumas variações, estão de acordo com o que está descrito na literatura (BIRKHEAD, 1993; FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2002). Porém, há de se ressaltar a presença de queixa respiratória, aqui representada pela tosse, que esteve presente em 15,90% dos casos, bem como, a ausência das roséolas tíficas, que alguns autores chegam a referi-las em até 11% dos casos (BIRKHEAD *et al.*, 1993). Em referência às roséolas tíficas - *rash* cutâneo que se manifesta principalmente no tronco, geralmente após o terceiro dia de doença – é de se esperar que em nossa região seja um achado raro, uma vez que a formação étnica de nossa população é

trihíbrida, resultando predominantemente indivíduos de pele parda e, esse sinal, é mais comum em pessoas de pele clara (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2002). No que tange às queixas respiratórias, é prudente que se esteja atento para o comprometimento pulmonar, uma vez que na febre tifóide, a pneumonia é uma das complicações descritas na literatura (CASTELL *et al.*, 1997). Em nossa experiência registramos pelo menos três casos de pneumonia (dados não publicados), ressaltando o caso de uma criança de seis anos de idade, procedente de Belém (bairro do Jurunas), que pôde ser documentado inclusive com exame radiológico como registrado na figura 18.

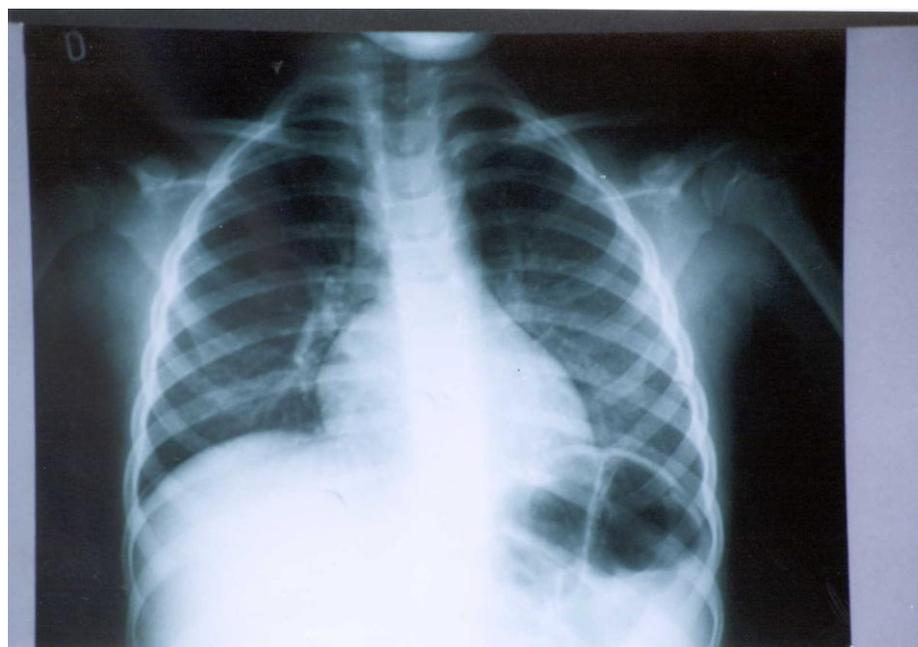


Figura 18 – Condensações parahilares, bilateralmente, configurando quadro radiológico de pneumonia em criança com febre tifóide (2004).

Vale ressaltar também a presença da icterícia (Figura 19) que, ainda que nessa casuística apareça em reduzido percentual (2,52%), a sua presença merece bastante atenção do investigador pelo fato de sinalizar um possível caso de febre tifóide em cujo curso houve comprometimento hepático (RAMOS, 2004). Além disso, é considerável o número de

doenças na região que podem cursar com síndrome íctero-febril, a exemplo das hepatites virais, da leptospirose, da malária, da febre amarela, etc., e que, sobretudo por se tratarem de doenças de notificação obrigatória precisam ter o diagnóstico estabelecido.



Figura 19 - Caso de febre tifóide com manifestação íctero-febril.

Considerando-se que o tempo de doença variou de 2 a 87 dias, com média de 17,0 dias, e que as provas laboratoriais apresentaram melhor rendimento até a terceira semana de doença (Figura 15), denota-se que a demora ao atendimento pode significar insucesso no diagnóstico laboratorial e, conseqüentemente, na definição do caso, haja vista que o Ministério da Saúde só reconhece os casos que são definidos por meio do isolamento do agente. Como agravante desse pormenor, some-se a isso o fato de, nessa casuística, haver elevado percentual de casos (31,37%) que já se apresentaram ao atendimento fazendo uso de algum antimicrobiano, condição essa que impõe maior dificuldade ao isolamento de qualquer

agente bacteriano, além de mascarar o quadro clínico dificultando inclusive o diagnóstico precoce (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2002). Portanto, da somatória desses fatores relacionados à apresentação clínica e à interferência no diagnóstico laboratorial, se pode deduzir que grande parte dos pacientes acometidos de febre tifóide em nossa região pode não estar tendo o diagnóstico estabelecido; Essas condições, reunidas, são determinantes para prejudicar o diagnóstico e fazer com que o caso passe despercebido. Isso se refletirá negativamente sobre o controle da doença, visto que os índices de prevalência e incidência da enfermidade estarão abaixo da realidade regional e, certamente, nessas condições, a doença será subestimada pelas autoridades de saúde, em cujas mãos passam as decisões sobre os programas de combate e controle dos agravos dessa natureza.

A média de tempo de adoecimento foi de 17,0 dias, o que demonstra que a febre tifóide é doença de curso prolongado. Se contabilizássemos o período de tempo total que o indivíduo permaneceu com os sintomas (aqui se considerou apenas o tempo decorrido entre o início dos sintomas e o dia do atendimento), não se levando em conta os dias que o indivíduo permaneceu doente após o início do tratamento, desde que a resposta à terapêutica nem sempre é imediata, podendo levar alguns dias até que os sintomas desapareçam e, ainda, o período de convalescença, certamente determinaria uma média de tempo maior. Somando-se esse fato com o de que a doença em foco acomete principalmente a faixa etária produtiva (adulto jovem), podemos deduzir que a febre tifóide deva ter influência fortemente negativa sobre a economia da região, uma vez que obriga o indivíduo a se afastar do seu posto de trabalho por um período de tempo bem considerável. Some-se a isso o elevado índice de internações hospitalares (19,63%) registrado, e nesse pormenor, ressaltamos que 5,74% deles foram internados, pela mesma causa, mais de uma vez.

A distribuição sazonal da doença no Estado do Pará parece ser diferente do resto do país (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2002). As figuras 13 e 14 evidenciam que a

doença apresentou maior incidência na segunda metade do ano, período em que se vive o chamado “verão amazônico”. Apesar de que esse aumento veio a se tornar bem evidente a partir dos meses de julho e agosto, nota-se que os casos começaram a aumentar a partir do final do mês de abril, mantendo-se assim nos meses de maio e junho, fato que nos faz acreditar que isso seja devido à influência do primeiro surto ocorrido no município de Anajás, cuja investigação teve início no mês de abril de 2001 e também do surto do município de Moju, que teve início no mês de maio de 1999. É possível que esse padrão sazonal se deva à combinação de fatores climáticos, ambientais e sócio-econômico-culturais, peculiares do Estado. Nesse aspecto, fatores relevantes são os hábitos e os costumes alimentares da população bem como as festas religiosas e folclóricas, que são muito marcantes na cultura regional, sendo causa de intenso movimento de pessoas, que se deslocam de um município a outro por ocasião desses eventos, nos quais comparecem em grande número. Vale salientar que, por serem eventos realizados nas ruas (procissões) ou em praças públicas (Shows, arraiais etc.), a grande maioria dos eventos folclóricos e religiosos que ocorrem no Estado do Pará acontece na 2ª metade do ano, época de pouca chuva na região, o que nos leva a crer que esses eventos exerçam marcante influência nessa distribuição temporal da doença em nosso meio. Ressalte-se, que a maior de todas essas festas da região, o Círio de Nossa Senhora de Nazaré, realizado em Belém, ocorre a cada ano sempre no segundo domingo do mês de outubro.

Além desses, outros fatores também devem influenciar esse comportamento sazonal tais como: 1) O calor intenso proporcionado pelas altas temperaturas registradas nesse período do ano em nossa região, o que é determinante para o aumento do consumo de produtos refrigerados como sucos, sorvetes e outros alimentos similares que, principalmente quando preparados sem a observância dos bons hábitos de higiene, podem veicular a bactéria entre a população uma vez que a *Salmonella Typhi* tem capacidade de sobreviver por até

alguns meses na temperatura de congelamento; 2) O consumo do suco do açaí, fruto regional muito apreciado pela grande maioria da população do Estado, cuja safra se dá precisamente na 2ª metade do ano, período em que o grande aumento da oferta desse produto faz baixar consideravelmente o preço, favorecendo maior acesso da população a ele, principalmente a de baixa renda; e 3) A procura por praias e por outros balneários espalhados por todo o Estado, onde ocorre intenso comércio, predominando comidas e bebidas na maioria de qualidade higiênica duvidosa.

Por outro lado, o principal período de férias da população do Estado do Pará corresponde ao mês de julho, quando grande parte dessa população, principalmente a da capital, se desloca para o interior. Deve-se mencionar ainda, que esse deslocamento se dá também entre as populações das cidades interioranas. Como o período de incubação da doença pode durar até três semanas, é natural que muitos casos venham a se manifestar somente no mês de agosto, o que pode explicar o fato do início da ascensão do número de casos se dar durante o citado mês.

Considerando que a confirmação diagnóstica da febre tifóide é feita somente por provas laboratoriais e que há um considerável número de doenças que fazem o diagnóstico diferencial com ela, alguns aspectos relacionados ao diagnóstico laboratorial dessa doença merecem ampla avaliação, pois representam fatores de influência direta nesse diagnóstico final, se não forem executados adequadamente. Nesse aspecto, merece especial menção a relação entre a prova laboratorial e o tempo de evolução da doença, normalmente adotada pelo investigador quando da conduta diagnóstica; Esses testes são rotineiramente solicitados obedecendo-se a ordem cronológica natural dos eventos fisiopatológicos. Dessa forma, costuma-se solicitar a hemocultura na primeira semana de doença e a coprocultura somente depois de completada a terceira semana de enfermidade. Becker *et al.* (1986) referiram um rendimento de 80% do hemocultivo quando realizado na primeira semana de doença e que

esse rendimento caiu para 20 a 30% a partir da terceira semana de adoecimento. Cabe ressaltar, que em nosso meio a diminuição do rendimento da hemocultura e da coprocultura a partir da terceira semana de doença, como pode ser visto na figura 15, pode estar relacionada com o uso de antimicrobiano, pois 31,37% dos pacientes já estavam fazendo uso de algum antibiótico antes de serem atendidos no Instituto Evandro Chagas e, além disso, é muito provável que um índice bem maior de casos estivesse sob o uso dessas drogas no momento do atendimento, pois dois aspectos devem ser levados em conta nesse contexto: 1 – Com a facilidade que se tem de adquirir essas drogas nas farmácias, é muito difícil que o paciente suporte três ou mais semanas de febre elevada sem se automedicar e, 2 – Grande parte dos pacientes não sabe referir exatamente o nome ou o grupo da droga que está fazendo uso. Mesmo assim se, no caso das hemoculturas e das coproculturas, tivéssemos obedecido à ordem cronológica dos eventos fisiopatogênicos, um considerável índice de casos teria escapado ao diagnóstico e, com relação à reação de Widal, se somente esse exame tivesse sido solicitado nos casos em que essa prova foi falso-negativa, outro importante índice de casos teria também ficado sem o diagnóstico. Com esses resultados há de se convir que a abordagem laboratorial de pacientes suspeitos de febre tifóide deve ser preferencialmente feita por meio de cultivos, sem se levar em conta o período de doença, e o resultado negativo da reação de Widal não afastam a possibilidade de se tratar da doença. Aliás, o falso-negativo dessa prova tem sido bem relatado na literatura (DOMINGUES *et al.*, 1991; RAMOS & LINS-LAINSAN, 1997; Ramos, 2001; 2004). Este fenômeno, por sua vez, se reveste de vital importância para o diagnóstico e para o controle da doença, porque com a excessiva valorização desse teste, em detrimento dos procedimentos que visam ao isolamento do agente (hemocultura e coprocultura), poderá originar uma cascata de eventos negativos, pois, primeiramente terá repercussão direta sobre o retardamento do diagnóstico e, secundamente, sobre o aparecimento de complicações, como as hemorragias e as perfurações intestinais,

cujas ocorrências estão estreitamente relacionadas com o curso prolongado da enfermidade (PARRY *et al.*, 2002) e, finalmente, sobre o controle da enfermidade, uma vez que o não estabelecimento do diagnóstico de certeza implica o uso de alternativas terapêuticas inapropriadas e, por conseguinte, ineficazes, o que oportuniza a formação de portadores, os quais constituem os únicos reservatórios do bacilo tífico na natureza e principais responsáveis pela transmissão e pela manutenção da doença no meio. Ademais, nessas circunstâncias em que o caso tende a passar despercebido, a subnotificação se agrava, contribuindo para tornar os índices de prevalência e de incidência da doença, ainda mais aquém da realidade, e assim prejudicar a tomada de medidas de controle da enfermidade por não despertar a devida atenção das autoridades de saúde. Em contrapartida em nossa região devido as dificuldades de infra-estrutura laboratorial particularmente nas localidades mais distantes, a reação de Widal torna-se uma alternativa viável, pois se observou que a proporção de positividade (55%) é consideravelmente mais elevada do que a negatividade (45%), validando o teste de Widal como prova auxiliar no diagnóstico da doença.

A demora em se estabelecer o diagnóstico implica também o aumento dos custos com o doente, tendo em vista a extravagância propedêutica que se delineia nessas circunstâncias, visto que, a indefinição do caso obriga o investigador a buscar, progressivamente, alternativas diagnósticas mais sofisticadas e dispendiosas. Além do que, não raras vezes, o paciente experimenta duas ou mais internações durante o período de doença, o que também constitui fator negativo do ponto de vista econômico. Agravante econômico ainda maior são as intervenções cirúrgicas, advindas das emergências médicas ocasionadas pelas complicações da doença, entre as quais a perfuração intestinal é a mais freqüente e mais séria (VAN BASTEN & STOCKENBRÜGGER, 1994).

E ainda, o afastamento prolongado do indivíduo do seu posto de trabalho, constitui outro agravante para a economia regional, uma vez que na maioria dos casos, enquanto não

tratada convenientemente, a doença se prolonga, algumas vezes demasiadamente (RAMOS & LINS-LAINSAN, 1997); como a enfermidade acomete principalmente a população pobre, o setor produtivo deve ser o mais prejudicado.

Mas, o ônus maior ocasionado por tudo isso é à saúde pública, pois, numa região endêmica, onde muitos pacientes, pelas razões acima expostas, podem estar escapando ao diagnóstico e, por conseguinte, sendo inadequadamente tratados, infere-se que o índice de incidência da doença estará sempre em elevação, pois, a forma de propagação da doença nos dá a certeza de que o número de doentes varia na razão direta do número de portadores, o que é considerado um agravante epidemiológico, levando-se em conta as precárias condições de saneamento em que vive a maioria da população da região. Assim, a febre tifóide representa uma constante ameaça a essas populações, sobretudo por se tratar de doença de elevado potencial epidêmico.

Considerando-se o leucograma, que foi realizado em 70 pacientes, observou-se que apenas 31,43% deles apresentaram leucopenia, que no passado era considerada como parâmetro para o diagnóstico presuntivo da febre tifóide, quando associada a uma suspeita clínica. Os demais 68,57% ou apresentaram o leucograma normal (55,71%) ou até mesmo evidenciaram leucocitose (12,86%). Becker *et al.* (1986) observou leucopenia em 47% de crianças com idade pré-escolar, estando os demais com os leucócitos dentro da faixa da normalidade. No mesmo trabalho os autores encontraram leucopenia em apenas 14% de crianças na faixa etária escolar, dentre os quais somente 7% apresentaram leucocitose. Esses achados permitem admitirmos que o padrão leucopênico nem sempre é observado e que até mesmo a leucocitose pode ser encontrada em casos de febre tifóide mesmo sem complicações.

Somente com a realização de obras do saneamento básico e com o fornecimento de água e consumo de boa qualidade à população é possível eliminar a febre tifóide. Diante das dificuldades para se implantar plenamente obras de saneamento básico na região, tanto pelo

alto custo como pelas barreiras geo-climatológicas de vastas áreas, não só estado do Pará como na Amazônia em geral, destacando-se principalmente as grandes distâncias e as dificuldades de acesso, a resolução desses problemas em caráter imediato é desafio quase que impossível a ser vencido. Entretanto algumas medidas de imediato devem ser tomadas, entre elas, uma vigilância mais efetiva para identificar com mais exatidão as áreas de maior endemicidade a fim de promover funções mais eficazes de controle da transmissão voltando-se principalmente para a prevenção de epidemias.

Em termos gerais, este estudo pode contribuir para orientar ações preventivas, a exemplo de algumas medidas sanitárias e de controle ambiental que deveriam ser intensificadas na região, como: a) estabelecer maior controle nos sistemas públicos de abastecimento e distribuição da água; b) estimular práticas educativas de higiene pessoal e de alimentação, ou seja, lavagem das mãos, cuidados com a refrigeração, armazenamento adequado, o preparo e a manipulação de alimentos dentre outros; c) implementar os investimentos em saneamento básico; d) estabelecer ações que visem a identificar portadores assintomáticos da bactéria entre manipuladores de alimento; e) reforçar as ações de vigilância epidemiológica.

5 CONCLUSÕES

1 – Em situações de normalidade epidemiológica a febre tifóide acomete mais a faixa etária do adulto jovem, enquanto que, nas situações epidêmicas, a faixa etária mais atingida é a infantil;

2 – Existem homogeneidade entre as amostras provenientes dos casos de surtos e demanda espontânea quanto à distribuição dos gêneros, sendo que o masculino está mais exposto à febre tifóide;

3 – A doença, no interior do Estado, se mostrou mais freqüente nas regiões onde se concentra maior número de populações ribeirinhas e, em relação à capital, ela mostrou maior prevalência no bairro do Jurunas;

4 – A doença tem um perfil sazonal que mostra a maior ocorrência na segunda metade do ano, favorecida provavelmente por fatores geo-climático e cultural;

5 – A febre tifóide constitui sério problema de saúde pública no estado do Pará, confirmando sua estreita relação com os elevados níveis de pobreza;

6 – A fórmula leucocitária revelou padrão normal ou leucocitose em maior percentual em relação a leucopenia;

7 – Na abordagem laboratorial não se devem prescindir dos ensaios que visam ao isolamento em detrimento do teste sorológico e a coprocultura e a hemocultura devem ser solicitados em todos os casos sem se levar em conta o tempo de evolução do quadro clínico;

8 – A reação de Widal pode ser considerada uma alternativa de valor diagnóstico, nas áreas da nossa região com indisponibilidade de aplicação de provas de cultivo;

9 – É enfermidade de curso clínico prolongado e com manifestações clínicas atípicas (pneumonias e hepatite colestática) que obrigam o investigador a valorizar sinais / sintomas semelhantes em casos de febre prolongada de etiologia obscura;

10 – A febre tifóide, nas regiões de elevada endemicidade, pode causar um impacto negativo na economia tanto pelos custos gerados com exames laboratoriais, tratamento, hospitalizações e eventuais intervenções cirúrgicas, como por afastar o trabalhador do seu posto de trabalho por um período de tempo prolongado;

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALECRIM, W.D., LOUREIRO, A.C.S.P., MORAES, R.S., MONTE, R.L; LACERDA, M.V.G. Febre tifóide: recaída por resistência antimicrobiana. Relato de caso. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 35 (6): 661-663, 2002.
- ANDRADE, D.R. & ANDRADE, J.R.D.R. Typhoid fever as cellular microbiological model. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, 45 (4): 185-191, 2003.
- ARRUDA, A.H.S. & ARAÚJO, T.M. Epidemia de Febre Tifóide em Laranja da Terra / Espírito Santo: Relato preliminar. **Informe Epidemiológico do SUS**, 1: 21-31, 1997.
- ARRUDA, A.H.S. Febre tifóide: Doença reemergente no Brasil? **Revista de Patologia Tropical**, 26: 163-171, 1997.
- AYRES, M., AYRES, J.R. M., AYRES, D.L., SANTOS, A.S. Bio Estat 3.0 aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas. Belém: Sociedade Civil Mamirauá / MCT – CNPq / Conservation International, 291 p, 2003.
- BECKER, A.K., DURÁN, I.G., LEWINE, W.C., LARCO, R.C.,TABOADA, H.L. Alteraciones Hematológicas de la Fiebre Tifóidea. **Revista Chilena Del Pediatría**, 57(1): 13-17, 1986.
- BIRKHEAD, G.S., MORSE, D.L., LEVINE, W.C., FUDALA, J.K., KONDRACHI, S.F., CHANG, H.G., SHAYEGANI, M., NOVICK, L., BLAKE, P.A. Typhoid fever at a resort hotel in New York: a large outbreak with an unusual vehicle. **The Journal of Infectious Diseases**, 167: 1228-1232, 1993.
- CASTELL, C. D, MARTINÉZ, A & MAZA, A. Compromiso pulmonar en un paciente con fiebre tifoidea. **Rev. Colomb. Neumol**, 1997; 9: 30 - 32.

- CHIN, J. El control de las enfermedades transmisibles: **Informe oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública**. (17) Washington, EUA: OPAS; OMS, 2001. p. 355-357.
- DOMÍNGUEZ, J.R., AUPFRAID, P., CONCHEIRO, M.S. Utilidad del serodiagnóstico mediante prueba de Widal en la detección de una salmonelosis. **Boletín del Control de Calidad, Madrid**; 3 (2): 54-56, 1991.
- EDELMAN, R. & LEVINE, M.M. Summary of an International Workshop on Typhoid Fever. **Reviews of Infectious Diseases**. 8(3). May – June 1986.
- FADEEL, M.A., CRUMP, J.A., MAHONEY, F.J., NAKHLA, I.A., MANSOUR, A.M., REYAD, B., MELEGI, D.E., SULTAN, Y., MINTZ, E.D., BIBB, W. Rapid diagnosis of typhoid fever by enzyme-linked immunosorbent assay detection of *Salmonella* serotype Typhi antigens in urine. **Ambulatorial Journal Tropical Medicine Hygiene**, 70 (3): 323-328, 2004.
- FICA, A.C., ALEXANDRE, M.S., PRAT, S.M., FERNÁNDEZ, A.R., FERNÁNDEZ, J.O., HEITMANN, I.G. Cambios epidemiológicos de las salmonelosis en Chile. Desde *Salmonella typhi* a *Salmonella enteritidis*. **Revista Chilena de Infectología**. 18 (2). 2001.
- FINKBEINER, A.K. Quite Contrary: Was ‘Typhoid Mary’ Mallon a symbol of the threats to individual liberty or a necessary sacrifice to public health?. **Sciences** (New York), 36 (5): 38-43, 1996.
- FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. Ministério da Saúde. Febre tifóide. **Guia de vigilância epidemiológica**. (1), p. 331 – 345, Brasília (DF); 2002.
- GAUTAN, V., GUPTA, N.K., CHAUDHARY, U., ARORA, D.R. Sensitivity Pattern of *Salmonella* serotypes in Northern India. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, 6 (6): 281-287, 2002.

- HANDAL, R.Y., BERNABE, M.M.P., NAVA, G.F., CHAVEZ, E.E. Pancreatitis aguda secundária a fiebre tifoidea en un preescolar. **Revista Gastroenterologia del Mexico**; 65 (1): 30-33, 2000
- HOUSE, D., BISHOP, A., PARRY, C., DOUGAN, G., WAIN, J. Typhoid fever: pathogenesis and disease. **Current Opinion in Infectious Diseases**, 14: 573-578, 2001.
- IBGE. Censo Demográfico: dados gerais, migração, instrução, fecundidade, mortalidade. Rio de Janeiro: IBGE, 1983. p. LXXI-II (Recenseamento geral do Brasil 1980, 9: v.1, t.4, n.6).
- JARAMILLO-SAMANIENGO, J.G. Colecistites aguda alitiasica en el curso de la fiebre tifoidea en niños. **Revista de Gastroenterologia del Peru**, 21 (1): 36-41 , 2001.
- KHAN, M., COOVADIA, Y., STURM, A.W. Typhoid Fever Complicated by Acute Renal Failure and Hepatitis: Case Reports and Review. **The American Journal of Gastroenterology**, 93 (6), 1998.
- LAMBOTTE, O., DEBORD, T., CASTAGNÉ, C., ROUÉ, R. Unusual Presentation of Typhoid Fever: Cutaneous Vasculitis, Pancreatitis, and Splenic Abscess. **The British Infection Society**, 42(2): 161-2, 2001.
- LEDERMANN, W.D. El bacilo de Eberth lleva los médicos al tribunal. **Revista Chilena Infectologia**, edición aniversario: 62 – 64, 2003.
- LEDERMANN, W.D. Una historia del bacilo de Eberth desde Junker hasta Germanier. **Revista Chilena Infectologia** Edición aniversario, 58 – 61, 2003.
- LEDERMANN, W.D. El bacilo de Eberth va la guerra con a Royal Army. **Revista Chilena Infectologia**, 17 (2): 167 – 172, 2000.
- LING, M.J., LO, N.W.S., HO, Y.M., KAM, K.M., HDA, N.T.T., PHI, L.T., CHENG, A.F. Molecular Methods for the Epidemiological Typing of *Salmonella enterica* Serotype

Typhi from Hong Kong and Vietnam. **Journal of Clinical Microbiology**, 38 (1): 292-300, 2000.

LOUREIRO, E.C.B., SÁ, L.L.C., RAMOS, F.L.P., CINTYA, O.S., CARREIRA, A.G.A., LIMA, K.V.B., SANTOS, E.C.O., VICENTE, A.C.P. Detecção de *Salmonella* Typhi por PCR em ambientes aquáticos durante surto de febre tifóide ocorrido em Anajás, PA, 2001. In: **Resumo do XXI Congresso Brasileiro de Microbiologia**; Foz do Iguaçu, p. 51, 2001.

LOUREIRO, E.C.B., SÁ, L.L.C., RAMOS, F.L.P., VICENTE, A.C.P. Detecção de *Salmonella* Typhi por PCR em ambientes aquáticos durante surto de febre tifóide ocorrido em Moju, PA, 1999. In: **Resumo do XXXVI Congresso da Sociedade Brasileiro de Medicina Tropical**, 2000; São Luiz; p. 188. 2001

MASKALIK, J. Typhoid fever. **Journal Ambulatorial Medicine Clinical**, 169 (2): 132, 2003.

O'BRIEN, D., TOBIN, S., BRAUN, G.V., TORRESI, J. Fever in Returned Travelers: Review of Hospital Admission for a 3-Year Period. **Clinical Infection Diseases**, 33: 603-9, 2001.

OLOPOENIA, L.A. & KING, A.L. Widal agglutination test – 100 years later: still plagued by controversy. **The Fellowship of Postgraduate Medicine**, 76: 80-84, 2000.

OLSEN, S.J., PRUCKLER, J., BIBB, W., THANH, N.T.M., TRINH, T.M., MINH, N.T., SIVAPALASINGAM, S., GUATA, A., PHUONG, P.T., CHINH, N.T., CHAUN, V., CAM, A.D., MINTZ, E.D. Evaluation of Rapid Diagnostic Tests for Typhoid fever. **Journal of Clinical Microbiology**, 42 (5): 1885-1889, 2004.

PANCHANATHAN, V., KUMAR, S., YEAP, W., DEVI, S., ISMAIL, R., SARIJAN, S., SAM, S.M., JUSOH, Z., NORDIM, S., LEBoulLEUX, D., PANG, T. Comparison of Safety and immunogenicity of a Vi polysaccharide typhoid vaccine with a whole-cell

killed vaccine in Malaysian Air Force recruits. **Bulletin of World Organization**; 79 (9): 811-817, 2001.

PARRY, C.M., HIEN, T.T., DOUGAN, G., WHITE, N.J., FARRAR, J.J.. Typhoid Fever. **The New England Journal of Medicine**, 347 (22), 2002.

PELCZAR, J.R..M.J., CHAN, E.C.S., KRIEG, N.R. Microbiologia conceitos e aplicações. 2ª ed, São Paulo: Makron Books, p. 1 – 19, 1997.

QUINTAES, B.R., LEAL, N.C., MOURA, E., REIS, F., HOFER, E. Optimization of randomly amplified polymorphic DNA-polymerase chain reaction for molecular typing of Salmonella enterica serovar Typhi. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 37 (2): 143-147, 2004.

QUIROZ, O.F. & DELGADO, L.H. Fiebre tifoidea y ciprofloxacina. **Boletín de la Sociedad Peruana de Medicina Interna**, 9 (2): 1-5, 1996.

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

RAMOS, F.L.P. Febre tifóide e reação de Widal: velhas parceiras, novos conceitos. **Revista Paraense de Medicina**, 18 (1): 68-9, 2004.

RAMOS, F.L.P. Febre Prolongada ou Tardamente Diagnosticada? **Revista Sociedade Brasileira Medicina Tropical**, 34 (1): 101, 2001.

RAMOS, F.L.P., LOUREIRO, E.C.B., MELO, A.J.M. Surto Epidêmico de Febre Tifóide no Município de Moju, Estado do Pará: Análise Preliminar. Resumo **XX Congresso Brasileiro de Microbiologia**, Salvador, BA, 2000.

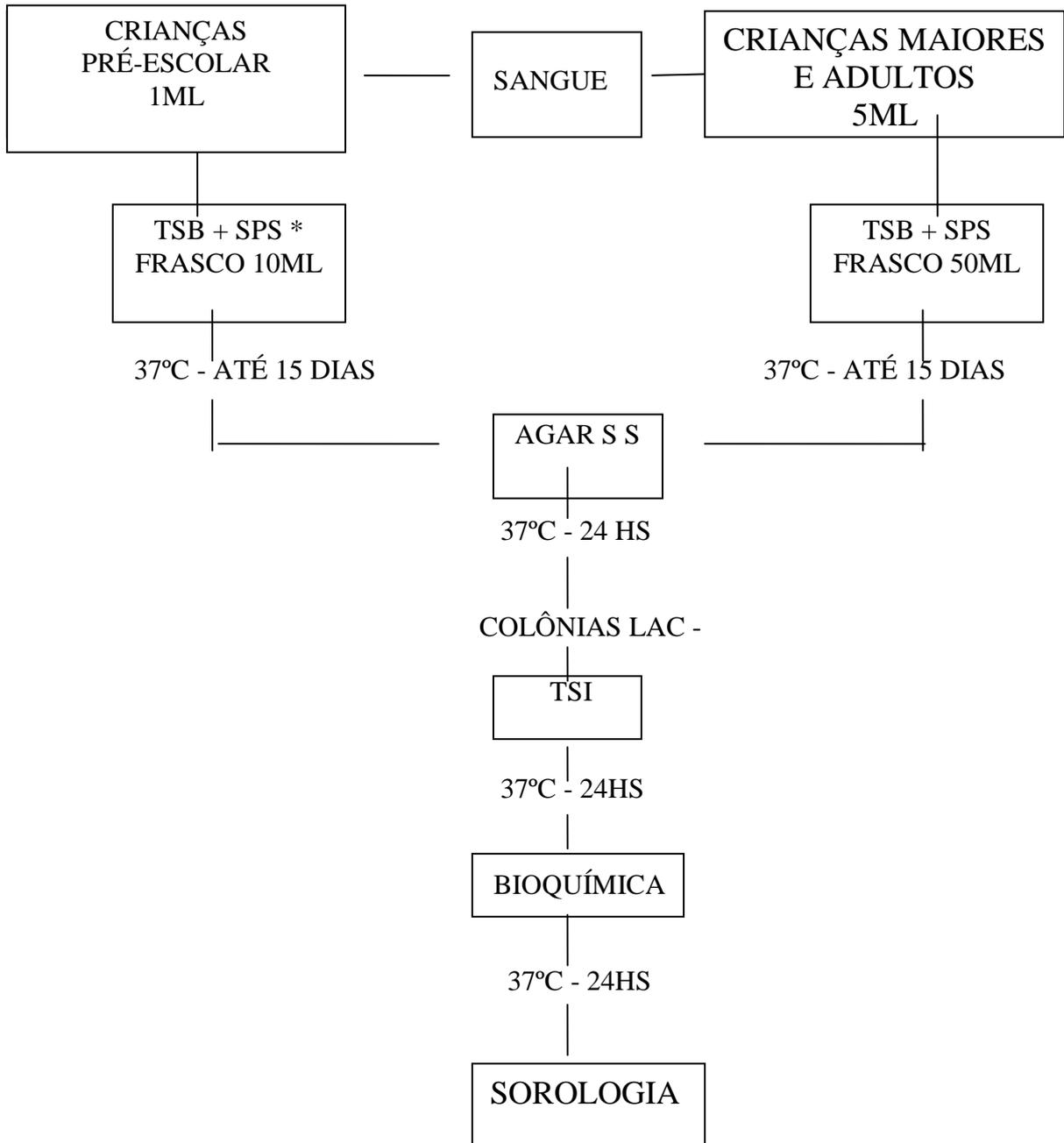
RAMOS, F.L.P., OLIVEIRA, J.R.S., SILVA, J.C.L. Epidemia de febre tifóide na localidade Cipoal, município de Óbidos, Estado do Pará – Análise preliminar. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 31(supl I): 77, 1998.

- RAMOS, F.L.P. & LINS-LAINSON, Z.C. Febre tifóide: Enfoque clínico, epidemiológico e laboratorial de 86 casos diagnosticados no Instituto Evandro Chagas, Belém, Pará, de janeiro de 1993 a março de 1997. **Revista Paraense de Medicina**, 11(2): 8-13, 1997.
- RIVADENEIRA, S., OLEA, P., LAVAL, E., ERCILLA, A. Complicaciones osteoarticulares de la fiebre tifoidea y de los paratífus. **Revista Chilena de Infectología**, 6 (1): 1989
- SANTOS, E.O., ROSA, J.F.T., JESUS, I.M., LOUREIRO, E.C.B. A Saúde das Populações da Amazônia Brasileira. In: YARZABAL L, ESPINAL C & ARAGON LE (ed.). **Enfoque Integral de la Salud Humana en la Amazonia**. Caracas: Universidade Central da Venezuela, p. 95 – 156, 1992.
- SARAVIA-GÓMEZ, J., FOCACCIA, R., LIMA, V.P. Febres Tifóide e Paratífóide. In: VERONESI, R., FOCACCIA, R. **Tratado de Infectología**. Rio de Janeiro / São Paulo: Atheneu, p. 697 – 709, 1996.
- SHUKLA, V.K., SINGH, H., PANDEY, M., UPADHYAY, S.K., NATH, G. Carcinoma of the Gallbladder – Is it a Sequel of Typhoid?. **Digestive Diseases and Sciences**,; 45 (5): 900 – 903, 2000.
- VAN, B.J.P. & STOCKENBRÜGGER, R. Typhoid perforation A review of the literature since 1960. **Tropical and Geographical Medicine**, 46 (6): 336-339, 1994.
- XERCAVINS, M., LIOVET, T., NAVARRO, F., MORERA, M.A., MORÉ, J., BELLA, F., FREIXAS, N., SIMÓ, M., ECHEITA, A., COLL, P., GARAU, J., PRATS, G. Epidemiology of na Unusually Prolonged Outbreak of Typhoid Fever in Terrassa, Spain. **Clinical Infectious Diseases**, 24: 506-10, 1997.
- ZUNINO, E. Vacunation antitífica. **Revista Chilena Infectologia**, 1999; 16 (Supl. 1): 82-4.

ANEXOS

ANEXO 1

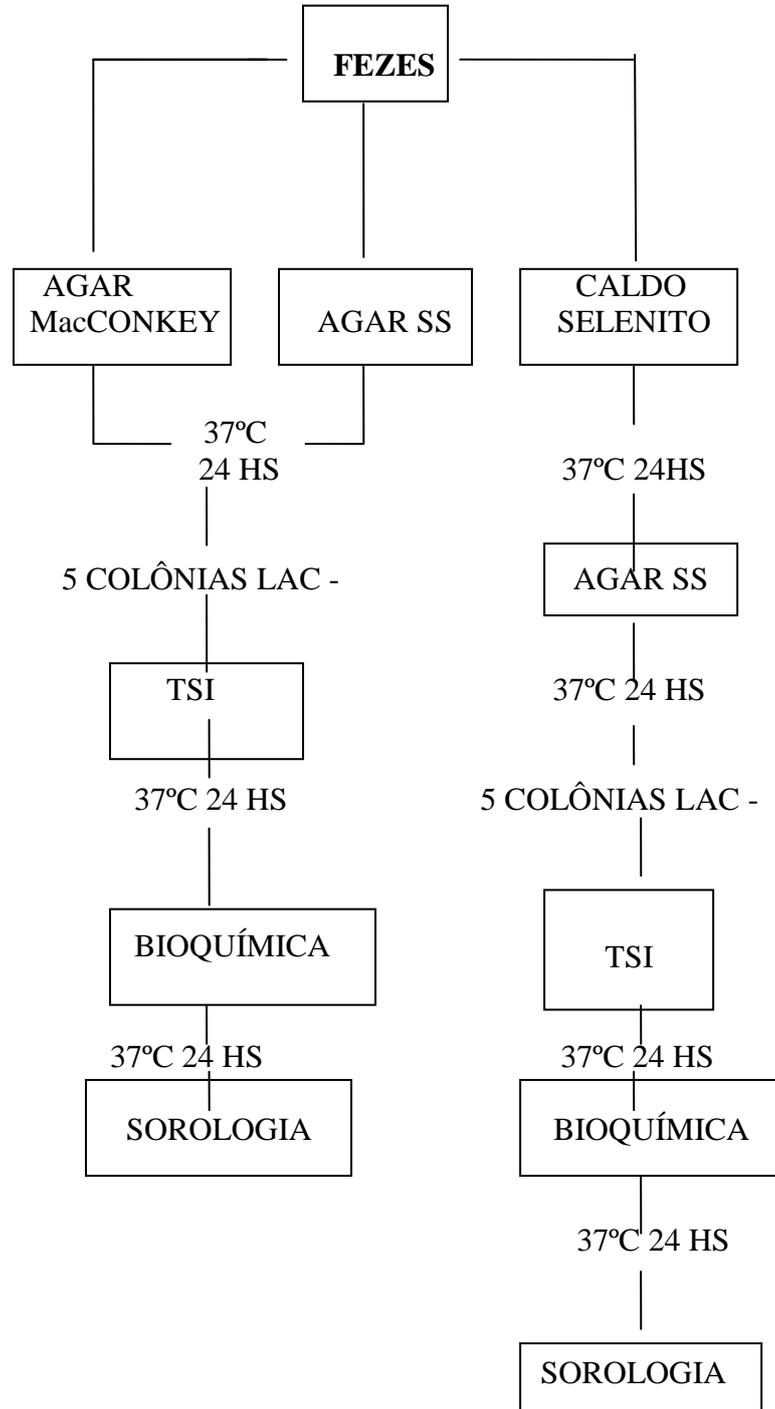
**PROCEDIMENTO LABORATORIAL PARA ISOLAMENTO DE *Salmonella* Typhi
DE ESPÉCIME CLÍNICO (HEMOCULTURA)**



* Tryptic soy broth acrescido de 0,025% de polianetol sulfonato de sódio

ANEXO 2

**PROCEDIMENTO LABORATORIAL PARA O ISOLAMENTO DE *Salmonella Typhi*
DE ESPÉCIME CLÍNICO (COPROCULTURA)**



ANEXO 3

**M.S. - SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE
INSTITUTO EVANDRO CHAGAS
SEÇÃO DE BACTERIOLOGIA E MICOLOGIA**

FICHA EPIDEMIOLÓGICA

Registro

nº: _____

Data: ____/____/____

Categoria do Atendimento: Normal (Rotina) SurtoColeta de Material: Fezes Sangue Soro**DADOS PESSOAIS E OCUPACIONAIS**

Nome: _____ idade: _____

Data do Nascimento: ____/____/____ Sexo: Masculino Feminino

Naturalidade: _____

Escolaridade: Analfabeto Alfabetizado Fundamental Médio SuperiorEstado Civil: Solteiro(a) Casado/Amasiado(a) Viúvo(a) Divorciado/ Separado(a)

Ocupação: _____ Tempo nessa ocupação: _____

DADOS DE MORADIA E DE CONDIÇÕES DE HABITAÇÃO

Endereço: _____ fone: _____

Bairro: _____ Cidade: _____ UF: _____

Zona: Rural Urbana Tempo de Moradia: _____ Número de Co-habitantes: _____Tipo de Edificação: Alvenaria Madeira Enchimento OutrosTipo de Terreno: Firme (Seco) AlagadoFonte de Abastecimento de Água: Sistema Público Poço Escavado / Aberto Poço Artesiano Rio / IgarapéDestino dos Dejetos: Fossa Seca Fossa Biológica Fossa Negra Céu Aberto Curso D'água Escavação (Buraco)Destino do Lixo: Coleta Pública Queimado Enterrado Céu Aberto**HÁBITOS ALIMENTARES**Faz refeições fora de casa? Sim Não **Frequência:** Diariamente Semanalmente Mensalmente EventualmenteConsome Açai? Sim Não **Frequência:** Diariamente Semanalmente Mensalmente Eventualmente**HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL**Ausentou-se da cidade onde mora nos últimos 30 dias? Sim Não

Caso afirmativo, para onde? Cidade: _____ UF: _____

Início dos sintomas em dias: _____ (com base na data do atendimento)

Mês: _____

Há outro caso na casa? Sim Não **Quantos?** _____

Esteve hospitalizado? Sim Não **Quantas vezes?** 1 vez 2 vezes 3 vezes

Fez uso de antibiótico? Sim Não

Se afirmativo, qual? Cloranfenicol Ampicilina Ciprofloxacina Amicacina
 Benzetacil Vancomicina Sulfametoxazol com trimetoprima Outro (citar)

SINTOMATOLOGIA

Febre Cefaléia Calafrios Náuseas
 Vômitos Dor Abdominal Diarréia Constipação Intestinal
 Tosse Hepatomegalia Esplenomegalia Icterícia

RESULTADOS DE EXAMES

HEMOCULTURA: RESULTADO: Positivo Negativo

COPROCULTURA: RESULTADO: Positivo Negativo

REAÇÃO DE WIDAL: RESULTADO: Positivo Negativo

Titulação: 'O' _____ 'H' _____