

A woman with curly hair is smiling and writing in a notebook at a desk. In the background, another person is visible, also working at a desk. The scene is set in a classroom or study area with large windows.

# INFECTOLOGIA

curso • **SUSEME Emergência e CTI**

Este ebook tem como objetivo preparar para o concurso  
SUSEME-acadêmico bolsista.

Ressaltamos que o conteúdo deste ebook é resumido e não deve ser usado com o intuito de se estudar amplamente sobre os temas aqui presentes. Portanto, este material não contempla todas as informações necessárias durante a formação acadêmica.

Indicamos ao aluno que não tem como meta ser aprovado neste concurso o uso dos conteúdos presentes em nossos cursos do plano PRO, os quais foram estruturados para reforço universitário

## SUMÁRIO

Introdução.....	4
Uso Racional de Antibióticos .....	4
Meningites e Encefalites.....	9
Meningite Bacteriana.....	10
Meningites Virais .....	15
Meningite Tuberculosa.....	17
Endocardite Infecçiosa .....	19
SIDA/AIDS .....	31
Dengue, Chikungunya e Zika Vírus .....	47
Tuberculose.....	61
Sepse e Choque Séptico.....	71
Doenças infecciosas e parasitárias .....	79
Leptospirose.....	80
Febre Amarela .....	84
Malária.....	86
Febre Maculosa Brasileira .....	89
Doenças de notificação compulsória/obrigatória e imediata.....	90

## INTRODUÇÃO

Se existe um assunto que deve ser prioridade do “Aluno SUSEME”, com certeza é a Infectologia, responsável por aproximadamente 20% das questões. Neste ebook, vamos abordar o uso racional de antibióticos, Meningites e Encefalites, Endocardite, AIDS, as principais arboviroses, Tuberculose e outras doenças infecciosas e parasitárias.

Lembrando que o objetivo não é esgotar cada assunto, mas entregar a segurança de acertar as questões que envolvam esses tópicos na prova!

E aí, já vestiu o seu Jaleko?

## USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS

Os antibióticos são utilizados para tratar infecção do tipo bacteriana. Porém, seu uso inadequado pode gerar um efeito paradoxal, devido à sua relação com a resistência aos antimicrobianos, o que dificulta cada vez mais o tratamento dessas doenças.

Os principais fatores (negligenciados) envolvidos em uma terapia inadequada são:

- **Exposição prévia a antibióticos:** principal causa de indução de cepas resistentes. Seu efeito é mais significativo quando antibióticos de amplo espectro são utilizados de forma indiscriminada.
- **Duração de hospitalização e internação prévia:** o simples fato do paciente permanecer no hospital pode aumentar o risco de infecção bacteriana. Uma internação de mais de 3 dias é fator de risco independente para infecção por Enterococo Resistente à Vancomicina (VRE), por exemplo.

- **Presença de dispositivos invasivos:** a “invasão” do paciente, por cateter venoso central, intubação orotraqueal ou sonda vesical, é fator de risco para infecção por bactéria multirresistente. Não é à toa que a primeira conduta em um paciente com cateter venoso central e que apresente sinais de infecção seja retirar o cateter (e isso já foi cobrado em prova!).
- **Flora microbiana local:** a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) é responsável por realizar o levantamento e divulgar os principais patógenos envolvidos na infecção hospitalar da região em questão. Isso é importante porque além dos patógenos variarem em grau de “importância” de uma região para outra, tal variação também ocorre entre os diferentes setores dentro do mesmo hospital. Portanto, isso influencia no antibiótico a ser utilizado.
- **Doença de base:** a doença de base pode influenciar no antibiótico mais adequado para tratar determinada infecção. Exemplos: pacientes com fibrose cística possuem maior risco de colonização por *Pseudomonas aeruginosa*, assim como alcoólatras possuem maior risco de colonização por *Klebsiella pneumoniae*. Isso deve ser pensado em uma situação de tratamento de pneumonia;
- **Propriedades físico-químicas dos antibióticos:** o assunto aqui pode ser exaustivo. Não vamos enveredar pela farmacologia agora. O que pode ser cobrado é o tipo de solubilidade do antibiótico, pois isso determina a forma de distribuição e eliminação. Os lipofílicos, diferentemente dos hidrofílicos, podem atingir melhores concentrações no compartimento intracelular, visto que podem atravessar a membrana lipídica.

Hidrofílicos
Betalactâmicos
Aminoglicosídeos
Glicopeptídeos
Linezolid
Polimixinas
Daptomicina

Lipofílicos
Fluoroquinolonas
Macrolídeos
Lincosamidas
Tetraciclina e Tigeciclina
Rifampicina
Metronidazol
Azoles
Equinocandinas
Daptomicina

Sim, a **Daptomicina** é solúvel tanto em meio aquoso quanto em meio lipídico, pois sua molécula possui uma parte polar e outra apolar!

Outro ponto que você deve ter atenção em uma questão de uso racional de antibióticos: existem patógenos que são os principais associados à infecção nosocomial (aliás, nosocomial significa hospitalar) e que possuem maior chance de desenvolverem resistência. Para memorizá-los? “**ESKAPE** do erro”!

**E** – *Enterococcus faecium* (VRE)

**S** – *Staphylococcus aureus* (MRSA)

**K** – *Klebsiella sp.* e *Escherichia coli*, produtores de BLEA

**A** – *Acinetobacter baumannii*

**P** – *Pseudomonas aeruginosa*

**E** – *Enterobacteriaceae*

**VRE:** Enterococo resistente à Vancomicina

**MRSA:** Staphylococcus Aureus Resistente à Meticilina (no Brasil é à Oxacilina, mas a sigla ficou consagrada)

**BLEA:** Beta-lactamase

É importante destacar que o tipo mais comum de infecção hospitalar (nosocomial) envolve o trato urinário e a conduta mais importante para profilaxia é a lavagem das mãos, antes e após o contato com o paciente.

O que foi dito até agora é importante, mas não vamos nos iludir...você está aqui para saber qual antibiótico usar em determinada infecção, não é? E isso não está errado, afinal, grande parte das questões que envolve antibióticos realmente são diretas e questionam qual antibioticoterapia é a mais adequada diante da infecção em questão. Isso será melhor abordado quando discutirmos os tratamentos das doenças, mas vamos adiantar as principais escolhas diante dos principais (para provas) patógenos.

Em seguida, preparamos uma tabela com os principais patógenos encontrados nos diferentes sítios de infecção! Isso ajuda na escolha adequada da antibioticoterapia.

*S.aureus* → Oxacilina

*S.aureus* resistente à meticilina/oxacilina (MRSA) → Glicopeptídeos (Vancomicina e teicoplanina)

*S.pneumoniae* → Penicilina G, Amoxicilina;

*S.pneumoniae* resistente à Penicilina → Vancomicina // em meningites: vanco + ceftriaxona

*Enterococcus spp.* → Penicilina, Vancomicina, Aminoglicosídeos (estreptomicina, gentamicina)

SÍTIO DE INFECÇÃO	GERME COMUM
Trato urinário	<i>Escherischia coli</i> e outros gram-negativos, <i>S.aureus</i>
Ossos e articulações	<i>S.aureus</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>E.coli</i> .
Pele e tecido subcutâneo	<i>Streptococcus pyogenes</i> . <i>S.aureus</i>
Intestino	<i>E.coli</i> , <i>Shigella spp.</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>Clostridium spp.</i>
Abdome	Enterobactérias ( <i>E.coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> ), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>S.aureus</i> , Anaeróbios.
Sistema Nervoso Central	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i> , Enterobactérias, <i>Streptococcus agalactiae</i> (grupo B), <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>M. tuberculosis</i>
Genital	<i>Lactobacilos</i> , <i>difteróides</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>estafilococos coagulase negativos</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>estreptococos alfa e gama hemolíticos</i> , <i>Escherichia coli</i> e <i>leveduras</i> .
Sistêmico	<i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> e outras enterobactérias, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>S. pneumoniae</i> e <i>Candida albicans</i> .



Trato respiratório superior	<b><i>Streptococcus pneumoniae,</i></b> <b><i>Haemophilus influenzae,</i></b> <b><i>Streptococcus pyogenes,</i></b> <b><i>Pseudomonas aeruginosa,</i></b> <b><i>Acinetobacter spp., Klebsiella pneumoniae</i></b>
Trato respiratório inferior	<b><i>Streptococcus pneumoniae,</i></b> <b><i>Haemophilus influenzae,</i></b> <b><i>Staphylococcus aureus,</i></b> <b><i>Anaeróbios da cavidade oral,</i></b> <b><i>Moraxella catarrhalis,</i></b> outros <b>Gram negativos.</b>

## MENINGITES E ENCEFALITES

Podemos dividir as infecções do Sistema Nervoso Central em duas grandes áreas: As Meningites, que por sua vez podem ser subdivididas em Bacteriana, Viral e Tuberculosa, e as Encefalites. Para favorecer a didática, vamos abordá-las separadamente. Porém, já adiantamos que na prática o que costuma ocorrer são Meningoencefalites (embora na maioria das vezes esse termo seja usado como sinônimo de meningite), ou seja, o agente infeccioso pode gerar inflamação tanto no encéfalo quanto na meninge.

Para a sua prova de Acadêmico Bolsista, você deve priorizar as diferenças entre as análises do Líquor em cada tipo de meningite, o principal agente etiológico de acordo com a faixa etária (na bacteriana) e o tratamento!

## MENINGITE BACTERIANA

### AGENTE ETIOLÓGICO

Período Neonatal (até 28 dias de vida): *Streptococcus agalactiae* (estreptococo do grupo B), seguido pela *E.coli*.

Entre 2 e 20 anos de idade predomina a *Neisseria meningitidis* (meningococo). A partir dos 20 anos começa a predominar o *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo)

Faixa etária	Agente etiológico mais comum
Até 28 dias de vida (neonatos)	<b><i>Streptococcus agalactiae</i></b> (estreptococo do grupo B)
2 a 20 anos	<b><i>Neisseria meningitidis</i></b> (meningococo)
A partir dos 20 anos	<b><i>Streptococcus pneumoniae</i></b> (pneumococo)

Mas pode ser que uma questão pergunte qual é o agente etiológico mais comum de forma geral, englobando todas as idades. E isso traz um problema: no último edital (2020) do SUSEME para a prova de Acadêmico Bolsista, é possível verificar que nas referências bibliográficas estão presentes materiais do Ministério da Saúde e o Harrison (20ª edição). Porém, essas referências discordam entre si quando o assunto é o principal causador de Meningite bacteriana:

O Harrison afirma que 50% dos casos são causados pelo *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo), enquanto o Ministério da Saúde afirma que a *Neisseria meningitidis* (meningococo) é a principal causadora, responsável por 38% dos casos.

#### DICA DE PROVA

Devido à divergência apresentada entre o Harrison e o Ministério da Saúde, atente-se ao enunciado: caso ele pergunte sobre o principal agente etiológico no Brasil, fique com a *Neisseria meningitidis*.

#### QUADRO CLÍNICO

A reação imune do hospedeiro, e não a presença da bactéria em si, é a principal responsável pelo quadro clínico da meningite.

A tríade clássica é composta por FEBRE, CEFALÉIA E RIGIDEZ DE NUCA.

Outros achados possíveis são: náuseas, vômitos, fotofobia, convulsão, petéquias e púrpuras.

Quando o encéfalo é envolvido (causando encefalite), pode haver paralisias, tremores, ptose palpebral e nistagmo.

#### DICA DE PROVA

Em lactentes, a apresentação clássica cursa com abaulamento de fontanela (devido à hipertensão intracraniana), febre, irritabilidade, agitação, choro persistente e recusa alimentar.

## DIAGNÓSTICO

A punção lombar é o padrão-ouro para o diagnóstico. Porém, antes de tal procedimento é recomendado coletar hemoculturas e iniciar antibioticoterapia empírica (lembre-se que a meningite bacteriana é grave e pode deixar sequelas para o resto da vida caso o tratamento seja iniciado tardiamente).

Existem ainda, casos que exigem uma neuroimagem, que pode ser tomografia ou ressonância:

- Imunodeprimidos ou com câncer
- TCE recente
- Alteração do nível de consciência
- Papiledema
- Déficit neurológico focal

Essa particularidade existe devido ao risco de haver algum tipo de massa no parênquima cerebral, que poderia levar à herniação cerebral durante a punção.

Mais importante do que essa particularidade (para o concurso, claro!), você deve saber as principais **contraindicações** para a realização da punção lombar:

- Hipertensão intracraniana grave (anisocoria, bradicardia, hipertensão arterial, respiração arritmica)

- Insuficiência respiratória aguda
- Discrasia sanguínea
- Piodermite no sítio de punção

Nos lactentes, o abaulamento de fontanela NÃO contraindica a punção lombar!

Antes de abordarmos as alterações dos principais parâmetros do líquido, é importante que você saiba como ele é em uma situação normal.

No paciente saudável, o líquido possui aspecto límpido, sendo muitas vezes comparado à “água de rocha”. A glicose nele é de cerca de 2/3 da glicemia e as proteínas alcançam o valor normal de até 30 mg/dl.

PARÂMETRO	ALTERAÇÃO
Pressão de abertura	> 18 cmH <sub>2</sub> O (adultos) > 8 cmH <sub>2</sub> O (crianças)
Coloração	Turvo (aumento de células) Purulento (presença de neutrófilos degenerados)
Contagem celular	> 100 células/mm <sup>3</sup> (geralmente > 500 células/mm <sup>3</sup> ). Predominam neutrófilos ou polimorfonucleares.
Bioquímica	Glicose < 40 mg/dl (hipoglicorraquia) Proteínas > 45 mg/dl
Teste de <i>Limulus</i>	Detecta endotoxina de Gram-negativos
ELISA	Capaz de detectar tanto o antígeno quanto o anticorpo
Exame microbiológico	Coloração e cultura

## TRATAMENTO

Segundo o Ministério da Saúde, temos:

### 1. Para adultos:

Agente	Antibiótico	Dose	Intervalo	Duração
<i>Neisseria meningitidis</i>	Ceftriaxone	2g	12 em 12 horas	7 dias
<i>Haemophilus influenzae</i>				
<i>Streptococcus pneumoniae</i>				
Enterobactérias				
<i>Pseudomonas</i>	Meropenem	2g	8 em 8 horas	10 a 14 dias

### 2. Para crianças com mais de 2 meses de idade:

Agente	Antibiótico	Dose diária	Intervalo	Duração
<i>Neisseria meningitidis</i>	Penicilina ou	200 a 400 mil UI/kg/dia	4/4 horas	5 a 7 dias
	Ampicilina ou	200-300 mg/kg/dia	6/6 horas	
	Ceftriaxone	100 mg/kg/dia	12/12 horas	

<b>Streptococcus pneumoniae</b>  -Sensível à penicilina  -Resistente à penicilina e à cefalosporina de 3ª geração e sensível à rifampicina	Penicilina G ou Ampicilina	200 – 400 mil UI/kg/dia	4/4 horas	10 a 14 dias
	Vancomicina	200-300 mg/kg/dia	6/6 horas	
	+ Cefalosporina de 3ª geração + rifampicina	60 mg/kg/dia	6/6 horas	
		100 mg/kg/dia	12/12 horas	
		20 mg/kg/dia	12/12 horas	
<b>H.influenzae</b>	Ceftriaxona ou cefotaxima	100 mg/kg/dia	12/12 horas	7 a 10 dias
		200 mg/kg/dia	6/6 horas	
<b>Pseudomonas aeruginosa</b>	Ceftazidima	150-200 mg/kg/dia	8/8 horas	21 dias
<b>Listeria monocytogenes</b>	Ampicilina + Amicacina	30 mg/kg/dia	12/12 horas	21 dias ou mais

## MENINGITES VIRAIS

Com um quadro clínico semelhante ao da Meningite bacteriana, a viral é até mais comum que está e possui um prognóstico melhor.

## AGENTE ETIOLÓGICO

Os mais comuns, sem dúvida, são os enterovírus (coxsackie, ecovírus, poliovírus e enterovírus humano 68 a 71). Outros possíveis causadores são: HSV-2 (meningite herpética); Varicela-Zóster; Epstein-Barr (EBV); HIV; Caxumba.

## QUADRO CLÍNICO

Como foi já dito, o quadro não muda aqui. A tríade clássica é encontrada com maior frequência: febre, cefaleia e rigidez de nuca. Outros achados são: mialgia, dor abdominal, fotofobia, náuseas e vômitos.

Convulsões e sinais focais, com paralisia de pares cranianos são observados quando há comprometimento do encéfalo (ENCEFALITE). A meningite em si não compromete as funções cerebrais. Logo, os sinais e sintomas que envolvem esse parâmetro são consequências da encefalite. Como muitas vezes há sinais tanto de meningite quanto de encefalite, usa-se o termo meningoencefalite.

### DICA DE PROVA

**Crianças que tiveram contato prévio com o vírus do Sarampo e apresentam achados como alteração do comportamento, mioclonias e/ou síndrome demencial, devemos pensar na Panencefalite esclerosante subaguda, causada por uma variável do vírus do sarampo.**

## DIAGNÓSTICO

Novamente, a análise do líquido é o padrão-ouro!

Na meningite viral ele está claro ou levemente opaco, a celularidade está aumentada, porém menor que 500 células/mm<sup>3</sup> (a bacteriana costuma ter celularidade maior que 500 células/mm<sup>3</sup>). Há predomínio de mononucleares, glicose costuma estar normal e as proteínas podem variar de 20 a 80 mg/dl.



## TRATAMENTO

Podendo ser feito ambulatorialmente em pacientes com imunidade preservada, o tratamento consiste em suporte clínico na maioria das vezes, ou seja, controle dos sintomas.

Há discussão em relação ao uso de Aciclovir, que é recomendada em meningites virais mais graves, como a herpética (causada pelo HSV-1), Varicela-Zóster ou EBV.

Vale lembrar que no caso de meningite viral causada pelo HIV deve-se utilizar os antirretrovirais.

## MENINGITE TUBERCULOSA

Com alto potencial de morbimortalidade, a meningite tuberculosa é uma forma bastante grave da tuberculose. O agente etiológico já é seu conhecido: *Mycobacterium tuberculosis* (ou Bacilo de Koch – BK) e a vacina BCG não impede totalmente que essa forma da doença se desenvolva.

## QUADRO CLÍNICO

É caracterizado por três fases:

1. **Pródromo:** sintomas inespecíficos por 1 a 2 semanas, como febre, mal-estar, mialgia, apatia, cefaleia, anorexia, vômitos.
2. **Menígea:** a tríade clássica pode ser detectada: febre + cefaleia + rigidez de nuca
3. **Fase avançada:** torpor, coma, crise convulsiva, hemiplegia.

Podem haver complicações, como compressão de pares cranianos, hidrocefalia hiperbárica, hiponatremia por SIAD, tuberculomas expansivos.

## DIAGNÓSTICO

O padrão-ouro continua sendo a análise do líquido, mas a Radiografia de tórax e a TC de crânio contrastada possuem seu papel no direcionamento diagnóstico.

No líquido, haverá hiperproteinorraquia (entre 100-500 mg/dl), celularidade entre 100-500/mm<sup>3</sup> com predomínio de mononucleares na maioria das vezes e a hipoglicorraquia (< 40 mg/dl, geralmente). É importante destacar que a baciloscopia do líquido raramente é positiva para o BAAR. Já a cultura é positiva em até 60% dos casos.

Visto que muitas questões que envolvem esta matéria tentam avaliar se você sabe distinguir os tipos de meningite (principalmente a viral e bacteriana), a tabela a seguir será útil:

Parâmetro	Normal	Meningite Bacteriana	Meningite Viral	Meningite Tuberculosa
Pressão de abertura (cmH <sub>2</sub> O)	< 18	Aumentada	Normal ou aumentada	Aumentada
Celularidade (células/mm <sup>3</sup> )	0 a 4	> 500	Aumentada, mas < 500	Aumentada, mas < 500
Polimorfonucleares	0	> 66 a 77%	< 34% (no início do quadro podem ser predominantes, confundindo com a meningite bacteriana)	< 34%
Linfomononucleares	100%	< 34%	> 66%	> 66%
Proteínas (mg/dl)	40	> 40	20 a 80	> 100
Glicose (mg/dl)	> 40	< 40	Geralmente normal (hipoglicorraquia é encontrada em até 30% dos casos)	< 40
Bacterioscopia	-	+	-	- ou +
Cultura	-	+	-	- ou +

## TRATAMENTO

O tratamento da meningite tuberculosa, que será abordada com mais detalhes quando falarmos de tuberculose, deve ser de 9 meses: **2RIPE/7RI** (2 meses de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol + 7 meses de rifampicina e isoniazida).

Lembre-se que para crianças, não utilizamos o etambutol!

Os glicocorticoides estão indicados para prevenir sequelas e piora clínica nos primeiros dias de RIP. Essa piora pode ser causada pela liberação de antígenos dos bacilos mortos.

## ENDOCARDITE INFECCIOSA

Em uma definição simples, consiste em uma infecção bacteriana (ou fúngica) da superfície endocárdica, mais comumente localizada ao nível das valvas cardíacas. Porém, é possível que a infecção esteja localizada em outras áreas do endocárdio. Quando ocorre em um endotélio extracardíaco, a infecção recebe o nome de endarterite e pode levar à manifestações clínicas semelhantes às da Endocardite.

Para a sua prova de Acadêmico Bolsista, foque nas bactérias mais envolvidas de acordo com determinado fator de risco, nos achados periféricos da endocardite e no tratamento empírico.

## CLASSIFICAÇÃO

Pode ser aguda ou subaguda. Estas, por sua vez, podem ser diferenciadas tanto pelo tempo decorrido após o surgimento dos sintomas quanto pelo modo de instalação do quadro clínico.

É importante destacar que alguns fatores determinam a evolução para uma ou outra classificação: virulência do patógeno, imunidade e fatores de risco associados.

	< 6 semanas entre o início dos sintomas e o óbito
Aguda	Desenvolvimento rápido dos sintomas, com febre alta e queda do estado geral
	> 6 semanas entre o início dos sintomas e o óbito
Subaguda	Início insidioso, com febre baixa, perda ponderal e sudorese noturna

## PATOGÊNESE

O desenvolvimento da doença requer uma interação entre um ou mais eventos deflagradores com um ou mais fatores de risco do paciente.

O principal evento deflagrador é a **lesão endocárdica**, que pode ser causada por doença reumática, calcificação senil, turbilhonamento do sangue, cardiopatias congênitas, dentre outros.

Como você bem deve lembrar da Tríade de Virchow, a lesão endotelial promove agregação plaquetária, o que pode culminar em trombose venosa profunda. Aqui não é diferente: a lesão no endocárdio promove essa agregação de plaquetas e fibrina, formando o que chamamos de vegetação. No momento, ela ainda não está infectada, podendo ser chamada de Endocardite Trombótica Não Bacteriana (ETNB).

### DICA DE PROVA

**Algumas doenças, por promoverem um estado de hipercoagulabilidade podem gerar ETNB espontaneamente, ou seja, sem que ocorra lesão endocárdica!**

**Lúpus Eritematoso Sistêmico e Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo (Libman-Sacks) são exemplos.**

O próximo passo para o desenvolvimento da doença é a bacteremia, que pode ter diferentes origens: infecção de pele, uso de drogas intravenosas, periodontite e outras.

A endocardite ocorre mais frequentemente no lado esquerdo do coração (valvas mitral e aórtica). Os estafilococos e estreptococos são mais eficazes em se aderir à vegetação, visto que possuem proteínas de adesão que possuem alta afinidade pela matriz de plaquetas e fibrina da ETNB.

Com o evento deflagrador, falta a associação dos **fatores de risco!** Vamos discuti-los:

- **Uso de drogas intravenosas (IV)**

Quando há aplicação de qualquer droga intravenosa, qual é a **primeira** câmara cardíaca que entra em contato com tal substância? Isso mesmo, o átrio direito (aplicação de droga em veia periférica → retorno venoso para o átrio direito → ventrículo direito → pulmão → átrio esquerdo → ventrículo esquerdo → circulação sistêmica). O material injetado possui partículas que podem lesar o endocárdio, além de poder ser uma ponte para bactérias que estavam no meio externo.

É por isso que diante de evento deflagrador + uso de drogas IV como fator de risco, a principal valva acometida é a TRICÚSPIDE (coração direito), apesar de mais de uma valva poder ser acometida. A principal bactéria envolvida é o *Staphylococcus aureus*.

**DICA DE PROVA**

**Endocardite + drogas IV → Valva tricúspide → *Staphylococcus aureus***

Devido ao risco de endocardite, todo paciente com hemocultura positiva para *S.aureus* deve ter solicitado um Ecocardiograma transesofágico para avaliação.

- **Próteses valvares**

Apesar de muitos acreditarem, este não é o principal fator de risco associado à endocardite (por enquanto)! Vamos explicar isso mais adiante.

Nos primeiros meses após a cirurgia, as valvas mecânicas geram maior risco de desenvolvimento da doença. Porém, foi observado que após cinco anos, a taxa de infecção é semelhante entre as valvas mecânica e biológica.

Os casos associados à essas próteses podem ser divididos em precoce e tardio:

Precoce → Menos de dois meses após a cirurgia (mais associados à infecção hospitalar)

Intermediária → 2 a 12 meses após a cirurgia (pode ocorrer tanto por infecção hospitalar quanto comunitária)

Tardia → Mais de um ano após a cirurgia (mais associados à infecção comunitária)

### DICA DE PROVA

O aumento da incidência de endocardite tem relação com a maior eficácia dos tratamentos de doenças cardiovasculares! A própria colocação de prótese valvar, como vimos, é fator de risco para a doença. Outra relação é possível aqui: como as doenças cardiovasculares costumam ser mais frequentes em maiores de 50 anos, a idade média dos acometidos pela endocardite aumentou gradualmente, estando agora na faixa dos 47-69 anos!

- **Doença estrutural cardíaca**

Atualmente, é o fator de risco mais associado à endocardite (cerca de 75% dos pacientes possuem tal fator de risco). Mas não confunda: ela não é a que gera maior risco de desenvolvimento da doença! A explicação é que a população com doença estrutural cardíaca é maior que a população com prótese valvar. Logo, se analisarmos todos os pacientes com endocardite, o número de pacientes em que o fator de risco associado será doença estrutural cardíaca vai ser maior do que os pacientes com prótese valvar. Como a expectativa de vida aumenta cada vez mais, assim como as comorbidades...o maior número de colocação anual de prótese valvar pode gerar uma mudança nesse dado epidemiológico, em que a prótese valvar se tornará o principal fator de risco associado à endocardite!

**INDIVIDUALMENTE** falando, a prótese valvar é a condição que possui maior **risco** para o desenvolvimento de endocardite infecciosa.

E dentro das possibilidades de doença estrutural cardíaca, qual seria a mais comum na população? É o **PROLAPSO DE VALVA MITRAL** (com regurgitação)!

### DICA DE PROVA

Principal condição cardíaca predisponente → prolapso de valva mitral com regurgitação.

Se o enunciado especificar países em desenvolvimento (como o Brasil) → doença reumática será a condição cardíaca mais associada!

- **Endocardite infecciosa prévia**

Com a valva previamente danificada, as condições para o surgimento de um novo caso permanecem! Lembre-se que basta haver lesão endocárdica para estimular a formação de uma vegetação.

- **Procedimentos intravasculares ou cateteres intravenosos**

Possuem semelhante raciocínio ao que abordamos no uso de drogas intravenosas anteriormente. Geralmente possuem origem nosocomial, ou seja, é desenvolvida 72 horas após internação ou 60 dias após alta hospitalar. A principal bactéria envolvida continua sendo o *S.aureus*.

- **Doenças sistêmicas**

Diabetes mellitus, doença renal crônica em hemodiálise e infecção pelo vírus HIV são condições associadas frequentemente. No caso do HIV, deve-se pensar **também** em bactérias atípicas para endocardite: *Bartonella spp.*, *Salmonella spp.* e *Streptococcus pneumoniae*.



### DICA DE PROVA

Frequentemente são cobradas questões com o famoso “exceto” no enunciado. Então, é importante saber as lesões que **NÃO** predisõem endocardite infecciosa (mas que podem confundir):

- Defeito de septo atrial tipo ostium secundum
- Revascularização miocárdica
- Sopros cardíacos funcionais
- Prolapso de valva mitral SEM sopro
- Doença reumática prévia SEM disfunção valvar
- Desfibriladores implantáveis ou marca-passo definitivos

Outro ponto desta matéria que você deve focar é na principal bactéria associada à determinado tipo de condição. Anteriormente, já adiantamos que no caso de uso de drogas intravenosas o *S.aureus* deve ser o primeiro pensamento. Vamos abordar outras condições:

**Endocardite subaguda de valvas nativas** → *Streptococcus viridans* (alfa-hemolíticos)

**Endocardite subaguda em pacientes com cirrose hepática ou diabetes mellitus (com valvas nativas)** → *Streptococcus* do grupo B.

**Endocardite subaguda + idosos/tumor colorretal (com valvas nativas)** → *Streptococcus bovis* (atualmente chamado de *Streptococcus gallolyticus*).

**Endocardite aguda + lesões de pele (com valvas nativas)** → *S.aureus*

Perceba que as condições acima foram de valvas nativas. No caso de próteses valvares temos:

No período precoce → predomínio de Estafilococos coagulase-negativos

Período tardio → Estreptococos e S.aureus

No período intermediário há uma mistura dos microrganismos possíveis.

### **QUADRO CLÍNICO**

De um quadro insidioso à sepse, a endocardite infecciosa possui manifestações clínicas variadas. A febre é a mais comum, seguida do sopro cardíaco. Estes achados geralmente estarão no enunciado da questão!

Após abordarmos os quadros presentes na endocardite subaguda e aguda, vamos analisar os achados periféricos, que são frequentemente cobrados em prova.

### **ENDOCARDITE SUBAGUDA**

Febre baixa por semanas ou meses, sudorese noturna, fadiga, astenia, perda ponderal, sopro cardíaco na ausculta. Pode haver artrite ou mialgias difusas.

No exame laboratorial, pode haver anemia de doença crônica, geralmente sem leucocitose, VHS elevado e fator reumatoide positivo.

### **ENDOCARDITE AGUDA**

Quadro toxêmico, com febre elevada, sopro cardíaco e prostração. No laboratório há leucocitose e VHS também elevada!

## ACHADOS PERIFÉRICOS:

FENÔMENOS EMBÓLICOS	FENÔMENOS IMUNOLÓGICOS
Petéquias (mais comum em conjuntiva, palato e extremidades)	<b>Manchas de Roth (encontrada na fundoscopia – são hemorragias retinianas de centro esbranquiçado)</b>
Lesões de Janeway (máculas hemorrágicas <u>não</u> dolorosas em palma da mão e planta do pé)	<b>Poliartrite ou poliartralgia</b>
Hemorragias subungueais/Splinter (lesão vermelho-acastanhadas, lineares no leito ungueal)	<b>Nódulos de Osler (nódulos dolorosos encontrados frequentemente em superfície palmar dos quirodáctilos)</b>  <b>Baqueteamento digital</b>  <b>Glomerulonefrite</b>

## COMPLICAÇÕES

- **Locais:** a lesão direta do endocárdio pode gerar complicações como **Insuficiência cardíaca congestiva** (principal causa de óbito na endocardite infecciosa) e Infarto Agudo do Miocárdio (por embolização de vegetação para artéria coronária) são as mais importantes.
- **Embólicas:** seu risco aumenta de acordo com o tamanho e movimentação da vegetação. Atenção à circulação para refletir sobre essa complicação: a embolia pulmonar, nesse caso, é originada de uma endocardite infecciosa

**DIREITA**, enquanto as embolias de rins, fígado, baço e SNC são provenientes de uma endocardite **ESQUERDA**.

- **Imunológicas:** Dos achados apresentados na tabela anterior, glomerulonefrite relacionada à circulação de complexos imunes é a complicação imunológica que mais pode gerar complicações clínicas
- **Febre prolongada:** duração maior que cinco dias. Pode estar relacionada com infecções nosocomiais, extensão da infecção além da valva, hipersensibilidade a drogas.
- **Infecção metastática em sítios distantes:** osteomielite, artrite séptica ou abscesso epidural podem ser provocados pela bacteremia proveniente da endocardite.

## DIAGNÓSTICO

Para o diagnóstico definitivo, são utilizados os critérios de Duke modificados, em que são necessários **dois critérios maiores ou um maior + três menores ou cinco menores**.

## CRITÉRIOS DE DUKE MODIFICADOS

### MAIORES

1. Hemocultura positiva
  - a) Microrganismos típicos isolados em duas amostras: *S.bovis*, organismos HACEK, *S.aureus* ou enterococos.
  - b) Hemoculturas persistentemente positivas: duas hemoculturas positivas com mais de 12 horas de diferença ou três hemoculturas positivas com pelo menos uma hora de intervalo entre a primeira e a

última ou quatro ou mais hemoculturas com a maioria delas positiva e pelo menos uma hora de intervalo entre a primeira e a última.

c) Uma única cultura positiva para *Coxiella burnetii*.

## 2. Evidências de envolvimento endocárdico

Achados ecocardiográficos, como vegetação móvel aderida à valva ou abscesso ou nova deiscência parcial de prótese valvar ou nova regurgitação valvar.

## MENORES

1. Condição predisponente
2. Febre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$
3. Fenômenos vasculares: embolia arterial, êmbolos pulmonares sépticos, hemorragia intracraniana, lesões de Jeneway
4. Fenômenos imunológicos
5. Evidências microbiológicas: hemoculturas positivas que não preenchem critérios maiores ou evidências sorológicas de infecção ativa

## TRATAMENTO

Deve ser prolongado, com doses elevadas e administração parenteral. Isso porque o local onde a vegetação está localizada não possui vascularização, o que dificulta a ação dos antibióticos no local.

Como o objetivo desta apostila não é esgotar totalmente o assunto, vamos focar no tratamento empírico, que é o mais cobrado em provas. Para isso, podemos utilizar a tabela abaixo (Cecil, 24<sup>a</sup> edição):

Característica do paciente	Microrganismo mais envolvido	Tratamento
<b>Valva nativa, infecção comunitária</b>	S.aureus, Estreptococos, Enterococo	<b>Oxacilina</b> 2g IV 4/4h + <b>Penicilina G</b> 4mi de unidades IV 4/4h + <b>Gentamicina</b> 1mg/kg IV 8/8h
<b>Associada a cuidados médicos; usuários de drogas</b>  <b>Alérgicos à penicilina</b>	Estafilococos metilicina resistentes  Gram-negativos	<b>Vancomicina</b> 15-20 mg/kg IV 8/8h ou 12/12h + <b>Gentamicina</b> 1mg/kg IV 8/8h
<b>Valva protética</b>	S.epidermidis resistente à oxacilina e cefalosporinas	<b>Vancomicina</b> 15-20 mg/kg IV 8/8h ou 12/12h + <b>Gentamicina</b> 1mg/kg IV 8/8h + <b>Rifampicina</b> 300 mg IV ou VO 8/8h

A maioria das referências indicam iniciar a contagem do tempo de antibiótico apenas após negatização das hemoculturas!

### QUANDO É INDICADO REALIZAR CIRURGIA?

Existem diversas indicações para esse procedimento. Os mais beneficiados são os que possuem extensão da infecção para estruturas miocárdicas, disfunção valvar protética e insuficiência cardíaca resultante de dano valvar.

Emergencial (em menos de 24h, mas na verdade é para fazer o mais rápido possível!) → Ruptura para o saco pericárdico, abscesso do seio de Valsalva roto para o coração direito, regurgitação aórtica aguda com fechamento precoce de valva mitral.

Urgência (em 1 a 2 dias) → Obstrução valvar por vegetação, prótese instável, insuficiência mitral ou aórtica aguda com ICC classe III ou IV, perfuração de septo, terapia antibiótica ineficaz.

## PROFILAXIA

As indicações atuais são para procedimentos dentários ou cirúrgicos nos casos em que, caso ocorresse endocardite infecciosa, apresentariam pior prognóstico:

- Presença de valvas protéticas
- História prévia de Endocardite
- Doenças Cardíacas Congênitas
- Transplantados cardíacos que desenvolvem valvulopatias

As drogas indicadas são: **para via oral** → Amoxicilina 2g (alternativa: Cefalexina 2g, Clindamicina 600mg ou Azitromicina/Claritromicina 500mg)

**Para via intravenosa ou intramuscular** → Ampicilina 2g, Cefazolina/Ceftriaxona 1g, Clindamicina 600mg ou Vancomicina 15-20mg/dose IV.

## SIDA/AIDS

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA/AIDS) é uma condição patológica que está entre as mais estudadas do mundo! Nas provas de Acadêmico Bolsista, a cobrança alterna principalmente entre os esquemas terapêuticos e os métodos diagnósticos..., mas não subestime os outros tópicos deste tema.

## AGENTE ETIOLÓGICO

Você já deve saber que o agente etiológico dessa síndrome é o HIV (vírus da imunodeficiência humana), pertencente à família dos retrovírus. Estes possuem o RNA como material genético, sendo capazes de gerar a fita de DNA que irá

integrar-se ao DNA da célula hospedeira através da enzima transcriptase reversa.

Existem dois tipos de vírus (HIV-1 e HIV-2). O HIV-1 é o mais comum e virulento, enquanto o HIV-2, apesar de ser menos comum, está presente principalmente no continente africano.

As principais células infectadas são as que expressam as moléculas de CD4, como linfócitos T helper e macrófagos.

O HIV utiliza a glicoproteína gp120 para ligar-se ao CD4. Em seguida, a gp41 liga-se à correceptores de membrana, CXCR4 e CCR5, que permitem a internalização do vírus. No meio intracelular, agem a transcriptase reversa e a integrase, responsáveis por gerar uma fita de DNA a partir do RNA e integrar o DNA viral ao DNA da célula hospedeira, respectivamente. Com isso, proteínas virais são formadas e culminarão na gênese de novos vírus, que são liberados e invadem outras células.

## EPIDEMIOLOGIA

Mundialmente, a prevalência tem aumentado, enquanto a incidência tem diminuído. Isso pode ser explicado por dois fatores principais: a maior eficácia da **terapia antirretroviral** permite que as pessoas infectadas tenham maior expectativa de vida, ao mesmo tempo que o número de casos novos diminui devido ao maior **acesso à informação**, facilitando a disseminação das ideias de prevenção.

No Brasil, o sexo masculino é o que possui maior número de infectados em relação ao sexo feminino (2,2:1). A faixa etária predominante é de 25 a 39 anos. Entretanto, o Ministério da Saúde tem focado bastante em estratégias de prevenção e promoção à saúde entre os jovens de 15 a 24 anos, visto que foi notado um relevante crescimento de casos novos nessa faixa etária.



### Modos de transmissão:

- Relação sexual: hetero ou homossexual.
- Sangue ou outros hemoderivados: transfusão de sangue ou hemoderivados e uso de drogas injetáveis.
- Vertical: transplacentária ou durante o parto.
- Acidente de trabalho com material biológico: é incomum.

#### DICA DE PROVA

Apesar de intuitivo, vale ressaltar que nos menores de 13 anos predomina a transmissão vertical, enquanto nos maiores de 13 anos predomina a transmissão sexual!

### Estágios da doença

São três estágios principais: Infecção aguda, Latência clínica (portador assintomático) e fase sintomática (AIDS).

#### 1. Infecção Aguda

Com período de incubação entre 1 e 3 semanas. Os sinais e sintomas, **quando presentes**, são inespecíficos e geram um quadro semelhante ao da mononucleose: febre, linfonodomegalia generalizada, rash cutâneo, mialgias e faringite. Pode haver encefalite e/ou meningite.

É importante lembrar que quanto maior a carga viral e menor a resposta imunológica, maior será a chance de gerar manifestações clínicas.

A produção de anticorpos anti-HIV ocorre 2 a 3 meses após a primo-infecção. Logo, nessa primeira fase os testes sorológicos costumam ser negativos e o diagnóstico pode ser feito apenas pelo teste molecular (que detecta o RNA viral).

#### DICA DE PROVA

**O período entre a infecção viral e a produção de anticorpos específicos é denominado JANELA IMUNOLÓGICA! Mas há um detalhe, o teste ELISA de quarta geração mede também um antígeno (p24), por isso pode fazer o diagnóstico antes de termos anticorpos**

## 2. Latência clínica

Dura 6 anos ou mais em até 85% dos casos, isso mesmo sem tratamento! Como sinal, pode haver apenas linfonodomegalia persistente.

A principal característica desta fase é a grande produção de anticorpos anti-HIV pela resposta humoral (soroconversão). Assim, há queda na viremia e consequente latência da doença. A replicação viral ainda ocorre, mas em menor escala. Nesse sentido, tanto os testes sorológicos quanto os moleculares são positivos!

## 3. Fase sintomática

Com a queda contínua de linfócitos T-CD4 e aumento de viremia, sinais e sintomas começam a surgir e variam de acordo com os níveis de linfócitos T-CD4: entre 350 e 200 células/mm<sup>3</sup> surgem infecções bacterianas com ou sem apresentações atípicas, reativação de infecções atípicas e sintomas constitucionais (febre, perda de peso); quando abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup>, surgem as chamadas doenças definidoras de AIDS.

## MANIFESTAÇÕES DE IMUNODEFICIÊNCIA MODERADA (LINFÓCITOS T-CD4 ENTRE 350 E 200 CÉLULAS/MM<sup>3</sup>)

Perda ponderal inexplicada	Diarreia crônica por mais de um mês
Febre persistente	Candidíase oral e/ou vulvovaginal
Leucoplasia pilosa oral	Tuberculose pulmonar
Infecções bacterianas graves	Anemia
Angiomatose bacilar	Displasia cervical
Herpes-Zóster	Listeriose
Neuropatia periférica	PTI (Púrpura Trombocitopênica Idiopática)

## DOENÇAS DEFINIDORAS DE AIDS

(As doenças em negrito são as que não exigem confirmação diagnóstica, sendo aceito o diagnóstico presuntivo)

Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Pneumonia bacteriana recorrente
<b>Herpes-simples com úlceras mucocutâneas</b> ou visceral em qualquer localização	<b>Candidíase esofágica</b> ou de traqueia, brônquios ou pulmões
Tuberculose extrapulmonar	Sarcoma de Kaposé
<b>Doença por Citomegalovírus</b>	<b>Neurotoxoplasmose</b>
Encefalopatia pelo HIV	Criptococose extrapulmonar
<b>Infecção disseminada por micobactérias não <i>M.tuberculosis</i></b>	<b>Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP)</b>

Criptosporidiose intestinal crônica (duração > 1 mês)	Micoses disseminadas
Septicemia recorrente por <i>Salmonella</i> não <i>typhi</i>	Linfoma não Hodgkin de células B ou primário do sistema nervoso central
Carcinoma cervical invasivo	Reativação de Doença de Chagas
Leishmaniose atípica disseminada	Nefropatia ou cardiomiopatia sintomática associada ao HIV

#### DICA DE PROVA

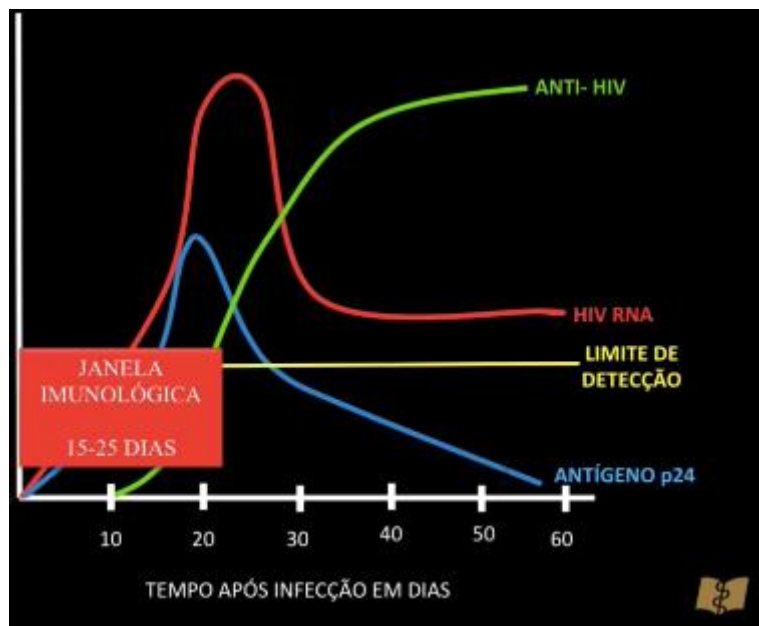
O SUSEME “ama” perguntar o principal causador de pneumonia no paciente com SIDA: *Pneumocystis jirovecii*. O tratamento preferencial é com SMT-TMP (Sulfametoxazol-trimetoprim). Como alternativa, temos: clindamicina + primaquina.

Em caso de  $PaO_2 < 70$ , recomenda-se o uso de Prednisona 40 mg VO.

#### DIAGNÓSTICO

Os diferentes métodos diagnósticos se baseiam em detecção de anticorpos anti-HIV, detecção do antígeno p24, pesquisa do material genético (RNA viral ou DNA pró-viral, gerado a partir da ação da transcriptase reversa) e cultura.

Para saber o melhor momento para solicitar determinado tipo de método diagnóstico, é importante ter a noção do momento em que cada fator passa da linha “limite de detecção”. Observe a imagem:



Percebe-se que no décimo dia de infecção, por exemplo, exames que avaliam a presença de anticorpos anti-HIV não são eficazes, visto que tal elemento começa a passar o limite de detecção a partir do vigésimo dia pós-infecção (muitas vezes passam essa linha apenas após 30 a 90 dias!). Até o décimo dia, então, o ideal são os exames que pesquisam a presença do RNA viral.

Os exames sorológicos podem ser: Imunoensaios (ELISA), Testes Rápidos e Testes complementares (têm o objetivo de confirmação diagnóstica. São eles: Western Blot, Imunoblot, Imunofluorescência Indireta, Imunoensaios em linha)

Os principais fluxogramas diagnósticos determinados pelo Ministério da Saúde são:

- a. 1º teste rápido utilizando sangue como amostra → se positivo → 2º teste rápido utilizando sangue como amostra (com metodologia diferente do 1º)
- b. Teste rápido de fluido oral → Teste rápido de sangue
- c. Imunoensaio (4ª geração) → Teste molecular → Western Blot (caso teste molecular negativo)
- d. Imunoensaio → Western Blot/Imunoblot



## TRATAMENTO

É chamado de Terapia Antirretroviral (TARV), vamos primeiro apresentar as classes e fármacos utilizados e posteriormente vamos analisar os principais esquemas terapêuticos.

CLASSE	DROGA	PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS
ITRN (Inibidores da Transcriptase Reversa Nucleotídeos)	Zidovudina (AZT)	Profilaxia da transmissão vertical; Mielopatia, anemia, neutropenia, náuseas, mal-estar, cefaleia, insônia, mioipatia ungueal
	Lamivudina (3TC)	Usada na hepatite B (cuidado com o aumento da resistência viral); Cefaleia, náusea, diarreia, dor abdominal e insônia
	Tenofovir (TDF)	Alteração da função renal e diminuição da densidade óssea (osteoporose e osteopenia); Pacientes coinfectados (hepatite B e HIV); Risco de reativar a hepatite B após a suspensão
	Abacavir (ABC)	Usar quando disfunção renal; Reação de hipersensibilidade; Aumenta o risco de IAM
ITRNN (Inibidores da Transcriptase Reversa Não Nucleotídeos)	Efavirenz (EFZ)	Não interage com o tratamento da tuberculose; Exantema, efeitos no SNC, ginecomastia; Alimentos ricos em gordura aumenta a absorção e efeitos colaterais; Não usar em pacientes psiquiátricos
	Nevirapina (NVP)	Hepatite fulminante, exantema, síndrome de Stevens-Johnson
IP (Inibidores de Protease)	Atazanavir (ATZ/r)	Icterícia; Não usar com IBP
	Darunavir (DRV/r)	Maior barreira genética entre os inibidores de protease; Interage com rifampicina e alguns anti-convulsivantes
	Lopinavir (LPV/r)	Apresentação líquida em pacientes que não deglutem; PEP em crianças; Muita diarreia, muita náusea, pancreatite, dislipidemia e parestesias
	Ritonavir (RTV/r)	Aumenta o nível sérico dos antirretrovirais - inibição do citocromo p450
IF (Inibidores de fusão)	Enfuvirtida	Apresentação líquida em pacientes que não deglutem; PEP em crianças; Muita diarreia, muita náusea, pancreatite, dislipidemia e parestesias
Inibidores de Integrase	Raltegravir	Subcutâneo; Só utilizado na ausência de opções; Utilizado em pacientes em UTI; Efeitos colaterais são nódulos subcutâneos nos locais de aplicação
	Dolutegravir	Não interage com a rifampicina; Usar em pacientes graves
Inibidores do CCR5	Maraviroc	Interação com alguns anti-convulsivantes; Aumenta a concentração plasmática da metformina; Diminui a secreção tubular de creatinina sem alterar a função renal

Atualmente, a indicação para iniciar o tratamento é: Pessoa vivendo com HIV (PVHIV), independentemente de seu quadro clínico e/ou imunológico.

Existem situações que exigem maior urgência em iniciar o TARV, visto que este pode impactar de forma positiva na morbimortalidade do paciente. São elas:

1. PVHIV sintomáticas, principalmente ao manifestarem as doenças definidoras de AIDS.
2. PVHIV com linfócitos T-CD4 < 350 células/mm<sup>3</sup>
3. Hepatite B
4. Hepatite C
5. Tuberculose ativa: antes de iniciar a TARV, deve-se tratar a Tuberculose
6. Risco cardiovascular elevado: escore de Framingham > 20%

É importante destacar que a contagem de Linfócitos T-CD4 são utilizados para determinação do prognóstico, enquanto a carga viral sugere a resposta terapêutica. Logo, é preciso dosar a carga viral antes do início do tratamento para que seja possível acompanhar o seu valor posteriormente.

Com essas noções iniciais, podemos passar ao preparo dos esquemas de TARV. Ela é formada a partir de **três** antirretrovirais: **dois** deles devem ser da classe de Inibidores da Transcriptase Reversa Nucleotídeo (ITRN/ITRNT). Estes **devem ser associados à uma outra classe**: Inibidores da Transcriptase Reversa Não Nucleotídeo (ITRNN), Inibidores de Protease (IP) ou Inibidor da Integrase (INI).

No Brasil, o esquema mais utilizado é: Lamivudina + Tenofovir + Dolutegravir. Observe, de acordo com a tabela anteriormente exposta, que os dois primeiros fármacos são da classe ITRN/ITRNT, enquanto o último é da classe INI. As exceções para esse esquema preferencial são: coinfeção com tuberculose e gestação, em que o Dolutegravir é substituído por Raltegravir (RAL) ou Efavirenz (EFV).

#### DICA DE PROVA

**Além dos nomes dos fármacos mais utilizados, é importante que você saiba suas respectivas abreviações, que estão entre parênteses na tabela. Isso porque muitas vezes o esquema surge na prova com abreviações!**

Em qualquer esquema terapêutico, deve haver atenção aos possíveis efeitos adversos dos antirretrovirais, pois dependendo da gravidade, é necessário pensar em alternativas para o atual esquema. Os principais são:



Antirretroviral	Efeitos adversos
ABC	Reação de hipersensibilidade (promovida pelo alelo HLA-B*5701)
AZT	Anemia e neutropenia grave Acidose láctica, hepatomegalia, miopatia, lipodistrofia
DTG	Insônia, cefaleia, náuseas e vômitos, hepatotoxicidade
DRV	Hepatotoxicidade
EFV	Toxicidade no SNC, convulsões, hepatotoxicidade, ginecomastia
RAL	Rabdomiólise, miopatia, mialgia, hepatotoxicidade, erupção cutânea
TDF	Diminuição da densidade óssea, nefrotoxicidade, acidose láctica, hepatomegalia

O TDF/3TC estão em presentes em um único comprimido, aumentando a adesão terapêutica. Além disso, apresentam boa performance em relação a supressão virológica e toxicidade.

O DTG pode gerar insônia e cefaleia, além de aumentar os níveis séricos de metformina. Logo, em pacientes diabéticos, é necessário um ajuste na dose de metformina para manter o controle glicêmico.

Os efeitos adversos clinicamente importantes do RAL são bastante raros, sendo sua maior desvantagem a posologia (administração duas vezes ao dia), o que reduz a adesão ao tratamento.

Já o EFV, além dos efeitos mostrados na tabela, tem a desvantagem da alta prevalência de resistência primária em pacientes virgens de tratamento e a baixa barreira genética para o desenvolvimento de resistência.

A tabela abaixo apresenta alternativas em casos de impossibilidade de utilização do TDF, DTG ou mesmo EFV.

Intolerância/contraindicação ao DTG

Substituir por EFV

Contraindicação ao TDF

Pesquisar alelo HLA-B\*5701, relacionado à reação de hipersensibilidade ao Abacavir (ABC) → se negativo → substituir TDF por ABC.  
Se positivo → substituir TDF por AZT

Intolerância ao EFV na coinfeção por Tuberculose

Substituir EFV por RAL

#### DICA DE PROVA

**Para o seu concurso, você deve focar principalmente nos esquemas:**

**“clássico”: 3TC + TDF + DTG**

**Gestantes: 3TC + TDF + RAL**

**Coinfeção por TB: 3TC + TDF + RAL ou EFV**

Em caso de falha terapêutica, devemos pensar em: baixa adesão ao tratamento (principal causa), esquema inadequado, resistência viral e fatores farmacológicos (interações medicamentosas, fatores que dificultam absorção ou aceleram eliminação).

#### DICA DE PROVA

**A Síndrome de Reconstituição Imune ocorre após o início da TARV. É caracterizada por uma piora clínica do paciente associada à intensa resposta inflamatória. Isso ocorre porque com a TARV, o sistema imune do paciente, antes imunodeprimido, tem condições de combater infecções subclínicas**

#### PROFILAXIAS

Existem três tipos de profilaxia: a pós-exposição (PEP), a pré-exposição (PREP) e a da transmissão vertical.

#### PÓS-EXPOSIÇÃO

Deve ser iniciada em, no máximo, 72 horas após a exposição. O ideal é o início nas duas primeiras horas pós-exposição.

Deve-se considerar alguns fatores para avaliar a necessidade de iniciar a quimioprofilaxia: tipo de exposição (sexual, percutânea etc), material biológico envolvido (sangue, sêmen, fluido vaginal), tempo transcorrido até o atendimento e condição sorológica para o HIV da pessoa exposta e da pessoa fonte (a quimioprofilaxia é não está indicada em casos de infecção descartada na pessoa fonte ou em evidência de infecção na pessoa exposta. Neste último caso, deve-se realizar o tratamento em si).

O esquema do PEP é: **TENOFOVIR (TDF) + LAMIVUDINA (3TC) + DOLUTEGRAVIR (DTG)**, por **28 dias**.

As pessoas expostas devem ser orientadas sobre a necessidade de realizar novos testes em 30 a 90 dias.

### PRÉ-EXPOSIÇÃO

Esse tipo de profilaxia é indicado para grupos e condições que, reconhecidamente, têm maior risco de infecção pelo HIV. O Ministério da Saúde indica o seguinte:

SEGMENTOS POPULACIONAIS PRIORITÁRIOS	DEFINIÇÃO	CRITÉRIO DE INDICAÇÃO PARA PREP
Gays e outros homens que fazem sexo com homens	Homens que se relacionam sexualmente e/ou afetivamente com outros homens	Relação sexual anal (receptiva ou insertiva) ou vaginal, sem uso de preservativo, nos últimos seis meses  E/OU  Episódios recorrentes de Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)
Pessoas trans	Pessoas que expressam um gênero diferente do sexo definido ao nascimento. Nesta definição são incluídos: homens e mulheres transexuais, transgêneros, travestis ou outras pessoas com gênero não binário	
Profissionais do sexo	Homens, mulheres e pessoas trans que recebem dinheiro ou benefícios em troca de serviços sexuais, regular ou ocasionalmente.	E/OU  Uso repetido de Profilaxia Pós-Exposição (PEP)

<p>Parcerias sorodiscordantes para o HIV</p>	<p>Parceria heterossexual ou homossexual na qual uma das pessoas é infectada pelo HIV, e a outra não</p>	<p>Relação sexual anal ou vaginal com uma pessoa infectada pelo HIV sem preservativo</p>
--	--	--

O esquema do PREP é com **TENOFOVIR (TDF) + ENTRICITABINA (FTC)**

A concentração celular desses fármacos atinge o nível de proteção de forma diferente de acordo com a situação: em relações **anais**, são necessários cerca de **7 dias**, enquanto em relações **vaginais**, são **20 dias** de uso.

#### PROFILAXIA DE TRANSMISSÃO VERTICAL

Toda gestante com HIV deve receber TARV **a partir da 14ª semana de gestação**.

O esquema preferencial é: **TENOFOVIR (TDF) + LAMIVUDINA (3TC) + RALTEGRAVIR (RAL)**.

No recém-nascido, além dos cuidados gerais, deve-se administrar AZT em solução oral, 4mg/kg/dose de 12 em 12 horas. Essa conduta deve ser realizada, de preferência, ainda na sala de parto.

#### MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS

Já mostramos as doenças definidoras de AIDS e alguns achados clínicos que podem surgir no paciente sintomático. Agora, vamos abordar os pontos mais importantes das principais manifestações sistêmicas.

**Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii***: já foi abordado anteriormente. Apenas adicionaremos a informação de que o diagnóstico é feito com o isolamento do

patógeno nos tecidos ou fluidos, além de um quadro de pneumonia em paciente com CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup>.

**Tuberculose pulmonar:** como já foi abordado em seu capítulo próprio, a tuberculose tem grande relação com a imunossupressão característica da AIDS. O tratamento é o clássico 2RIPE/4RI. Está indicado o início de TARV em todo paciente coinfectado TB-HIV.

**Pneumonia bacteriana:** principal patógeno em pacientes com HIV é o *Streptococcus pneumoniae*, seguido do *Haemophilus influenzae*.

**Sarcoma de Kaposi:** apresentação com infiltrado bilateral em lobos inferiores, padrão nodular difuso, derrame pleural sanguinolento, linhas B de Kerley, adenopatia hilar ou mediastinal. Não é apenas uma neoplasia pulmonar, como muitos acreditam, mas também de pele e vísceras, como trato gastrointestinal. Há forte associação etiológica entre o Herpes-Vírus 8 (HHV-8) e o Sarcoma de Kaposi.

## SISTEMA NERVOSO:

1. Meningoencefalite: comumente criptocócica (*Cryptococcus neoformans*); subagudo; achados clássicos podem estar presentes, como cefaleia, náuseas, rigidez de nuca. Diagnóstico pela análise de líquido. **Tratamento com anfotericina B seguida de fluconazol.**
2. Lesões focais: comumente toxoplasmose. Tratamento com **Sulfadiazina + Pirimetamina**, em um período de 4 a 6 semanas.
3. Neuropatias periféricas

## SISTEMA GASTROINTESTINAL

1. Candidíase oral e esofágica: tratamento preferencial com fluconazol. A nistatina em suspensão oral 5 ml pode ser utilizada na oral. Na maioria dos casos, é acompanhada de queilite angular.
2. Leucoplaquia/leucoplasia pilosa: está associada ao vírus Epstein-Barr (EBV). São lesões fibrilares esbranquiçadas, que diferentemente da candidíase, as lesões não são retiradas por espátula. **Tratamento com podofilina tópica ou aciclovir.**
3. Esofagite: cursa com odinofagia e dor retroesternal. Pode haver úlceras esofagianas por CMV ou Herpes-simples e úlceras aftosas. O tratamento depende de cada caso: CMV → Ganciclovir / Herpes-simples → Aciclovir / Úlcera aftosa → Talidomida

## DENGUE, CHIKUNGUNYA E ZIKA VÍRUS

### DENGUE

Dentre as quatro doenças transmitidas pelo *Aedes aegypti*, a dengue é a mais cobrada em provas para Acadêmico bolsista. As questões variam entre quadro clínico, diagnóstico e tratamento.

A Dengue é uma arbovirose (virose transmitida por artrópodes) que pode gerar quadros leves ou evoluir para grande gravidade. Seu agente causador (ou etiológico) é um arbovírus de RNA, da família *Flaviviridae* e do gênero *Flavivírus*. São conhecidos cinco sorotipos diferentes: DENV1 (mais comum), DENV2, DENV3, DENV4 e DENV5. Este último ainda não foi encontrado no Brasil. Como a infecção confere imunidade ao sorotipo específico (imunidade homóloga), hipoteticamente, uma pessoa poderia ter dengue 05 vezes.

Já o vetor (ou transmissor) é a fêmea do mosquito *Aedes aegypti*, que adquire o vírus ao picar uma pessoa infectada. Ou seja, a fonte de infecção e o reservatório são o ser humano.

O *Aedes aegypti* possui hábitos diurnos e vespertinos. Logo, não é preciso usar repelente à noite se seu objetivo é unicamente evitar ser vítima dele.

#### DICA DE PROVA

**As bancas de prova gostam de brincar com os termos vetor, transmissor, agente etiológico, causador. Então, reforçando:**

**Agente etiológico = causador = arbovírus (que possui 05 tipos)**

**Vetor = transmissor = FÊMEA do *Aedes aegypti***

O ciclo evolutivo não é cobrado diretamente em provas. Mas vamos resumi-lo:

Fêmea do *Aedes aegypti* pica homem doente (com viremia, ou seja, vírus no sangue, que é o período de 1 dia antes do surgimento da febre até o 6º dia de doença) -> vírus se desenvolve no aparelho digestivo do mosquito -> após 8-12 dias migra para as glândulas salivares do mosquito, onde permanece até ser transmitido à um novo ser humano.

#### DICA DE PROVA

**O *Aedes albopictus* também é capaz de transmitir a dengue, a Chikungunya e o Zika vírus!**



## QUADRO CLÍNICO E ALTERAÇÕES LABORATORIAIS:

O quadro clássico é de febre alta aguda, variando de 39 a 40°C, podendo durar até 7 dias. Além disso, pode haver cefaleia, dor retro-orbitária, mialgia, artralgia, prostração, exantema, prurido cutâneo, anorexia, diarreia, náuseas e vômitos.

Menos comumente pode haver choque (quando há grande perda de líquido devido à fragilidade capilar), hepatite e manifestações neurológicas, como convulsões e irritabilidade.

Os exames laboratoriais geralmente sofrem alteração entre o 3º e 7º dia de doença e há leucopenia progressiva (embora também possa haver leucocitose) seguida de trombocitopenia (redução da contagem de plaquetas). As transaminases podem estar elevadas até 3x o valor de referência.

A sintomatologia clássica da dengue oferece um “banquete” de diagnósticos diferenciais. É por isso que é OBRIGATÓRIO realizar a Prova do laço em todos os pacientes com suspeita de dengue e que não apresentem sangramento espontâneo, apesar de outras doenças também positivarem tal prova e até mesmo da possibilidade de ser negativo em pessoas com dengue.

Apesar do nome, o teste não é realizado com um laço. A forma correta segue os passos:

1. Desenhar no antebraço do paciente um quadrado de 2,5x2,5 cm (ou uma polegada de lado) e verificar a pressão arterial com esfigmomanômetro.
2. Com o valor da PA, calculamos o valor médio, dado por  $PAS + PAD/2$
3. Insuflar o manguito até o valor médio encontrado acima.
4. Esperar 5 minutos com o manguito insuflado (3 minutos para crianças)
5. Desinflar o manguito e avaliar região no interior do quadrado desenhado no primeiro passo.

A prova será positiva quando surgirem 20 ou mais petéquias no quadrado (ou 10 ou mais em crianças).

Em pessoas obesas, o teste possui menor sensibilidade.

A prova do laço é basicamente um teste de FRAGILIDADE CAPILAR, ou seja, outras doenças que podem positivá-lo são:

- Escarlatina
- Trombocitopenia
- Hemofilia
- Doenças hepáticas
- Anemia

#### DICA DE PROVA

**A prova do laço é frequentemente cobrada em questões.  
Foque nos pontos de corte para um teste positivo e nas  
outras doenças que podem positivá-la.**

A classificação atual da doença é dividida em três formas: Dengue (antiga dengue clássica), dengue com sinais de alarme e dengue grave.

**Dengue:** Os sintomas variam entre os expostos no quadro clássico que foi visto anteriormente. Pode haver hepatomegalia dolorosa e manifestações hemorrágicas como petéquias e prova do laço positiva. O Ministério da Saúde (MS) indica que para fazer parte desse grupo, a pessoa deve viver em região endêmica (ou ter viajado para região endêmica nos últimos 14 dias) e apresentar febre abrupta associada a dois ou mais dos sintomas.

O quadro pode durar dias ou semanas.

**Dengue com sinais de alarme:** Estão presentes os “famosos” sinais de alarme. MUITA atenção neste tópico, pois é a parte favorita do SUSEME.

Neste grupo, estão os pacientes que apresentam sinais que indicam que haverá evolução para a forma grave da doença caso não haja tratamento adequado. Geralmente, ocorre na fase de defervescência da febre (entre 3º e 7º dia) e está relacionada ao aumento da permeabilidade capilar promovido pelo estado inflamatório gerado pela infecção. Pelo menos um dos sinais deve estar presente:

- Dor abdominal intensa e contínua
- Vômitos
- Ascite, derrame pleural ou pericárdico (acúmulo de líquidos)
- Sangramento espontâneo
- Letargia ou irritabilidade (alteração do nível de consciência)
- Hipotensão postural ou lipotimia
- Hepatomegalia (no exame: mais de 2 cm abaixo do rebordo costal)
- Aumento progressivo do hematócrito

**Dengue grave:** Deve apresentar uma ou mais das seguintes situações:

- Sinais de choque: taquicardia, enchimento capilar lentificado, extremidades frias, hipotensão (em fase tardia).
- Sangramento grave (hematêmese, melena, localização no sistema nervoso central)
- Dano grave de órgãos

Existem diversas teorias de como funciona o desenvolvimento da dengue hemorrágica. Tudo indica que seja um quadro multifatorial, dependendo da virulência da cepa infectante, imunidade e intervalo de tempo entre duas infecções por sorotipos diferentes variando de três meses a cinco anos. A dengue hemorrágica está relacionada com o agravamento da fragilidade capilar, podendo gerar sangramentos espontâneos.

Em 2014, a classificação em dengue clássica, febre hemorrágica da dengue (assim como suas subclassificações de acordo com a gravidade) e dengue com complicações foi substituída pela classificação vista acima.

## DIAGNÓSTICO

A dengue apenas é realmente confirmada com exames laboratoriais específicos: sorologia IgM, detecção do antígeno NS1, isolamento viral, PCR, imunohistoquímica.

Vale lembrar que os outros exames laboratoriais, como hemograma, albumina sérica, transaminases, ureia, creatinina, eletrólitos, glicose, são exames inespecíficos e antecipam a investigação mais específica!

Assim como em outras doenças infecciosas, a investigação específica possui dois objetivos: identificar o agente etiológico e identificar anticorpos contra o agente etiológico. A preferência para um ou outro depende do momento de evolução que a doença se encontra.

### IDENTIFICAÇÃO DO AGENTE ETIOLÓGICO:

- Isolamento viral: É o padrão-ouro! A coleta sanguínea deve ocorrer até o 5º dia do início dos sintomas, pois é o período em que há viremia.
- RT-PCR: detecção do ácido nucleico viral a partir da transcrição reversa. Não é de uso rotineiro, mas possui elevadas sensibilidade e especificidade.
- Detecção do antígeno NS1: deve ser realizado até o 3º dia do início dos sintomas! Possui elevada especificidade, podendo chegar a 100%. Porém, sua sensibilidade não segue o mesmo padrão, variando de 30 a 72%.

### IDENTIFICAÇÃO DE ANTICORPOS CONTRA O AGENTE ETIOLÓGICO:

- Sorologia: consiste na detecção de anticorpos IgM. Estes são formados a partir do 5º dia de início dos sintomas. Em caso de resultado negativo entre o 6º e 10º dias após sintomas é indicado realizar o exame novamente entre o 11º e 30º dias pós-sintomas.

### DICA DE PROVA

Mais do que saber os exames específicos, você deve memorizar bem o momento certo para solicitá-los, de acordo com o dia de evolução da doença!

### TRATAMENTO

O tratamento da dengue consiste em suporte clínico, ou seja, não há nada específico para combater o vírus em si, deve haver controle dos sintomas. A maioria dos casos é autolimitado, mas nas situações em que há sinais de alarme, deve-se solicitar internação em enfermaria, enquanto em vigência de choque, a internação deve ser em CTI.

**Hidratação:** oral (60 ml/kg/dia) quando não há sinais de alarme nem choque. Venosa (10 ml/kg na primeira hora em sinal de alarme e 20 ml/kg em 20 minutos em caso de choque) quando estes últimos estão presentes.

**Sintomáticos:** antitérmicos, como paracetamol e dipirona. Antieméticos, como metoclopramida e bromoprida.

Lembre-se de que AAS e anti-inflamatórios não hormonais estão contraindicados, visto que atuam como opositores da função plaquetária e a própria dengue já pode cursar com plaquetopenia, ou seja, esses fármacos podem agravar a redução da contagem de plaquetas e facilitar sangramentos espontâneos.

## CHIKUNGUNYA

Tendo os mesmos transmissores da dengue (*A.aegypti* e *A.albopictus*), o vírus CHIKV infecta humanos e está mais relacionado à morbidade, visto que a artralgia típica pode persistir por meses, comprometendo a qualidade de vida. No Brasil, a maioria dos casos ocorre no Nordeste.

Nesse caso, o mosquito também adquire o vírus picando uma pessoa no período de viremia (de 2 dias pré-sintomas até 8 dias pós-sintomas, que apesar de semelhante, diferencia-se do período de viremia da dengue).

A doença confere imunidade à novas infecções. Porém, é possível que um mesmo indivíduo possua dengue e chikungunya

## QUADRO CLÍNICO

É dividido em doença aguda, subaguda e crônica.

**Aguda:** dura de 3 a 10 dias e é semelhante ao quadro da dengue, com febre aguda podendo cursar com dor retro-orbitária, prostração, dor abdominal, diarreia, náuseas e vômitos. Porém, o destaque do quadro clínico da Chikungunya é a artralgia, que geralmente é poliarticular, acomete grandes e pequenas articulações (com predomínio de regiões distais) bilateral e simétrica. Além disso, pode haver edema.

Outros sintomas que podem surgir nessa fase são: calafrios, conjuntivite, faringite, neurite. Pode haver linfonodomegalia e erupções cutâneas.

**Subaguda:** dura de 14 dias a 3 meses. As manifestações podem variar de acordo com sexo e idade. O sexo feminino está mais associado a exantema, vômitos, sangramento e úlceras orais, enquanto os mais idosos estão mais associados a dor articular, edema e maior duração da febre.

Pode haver melhora do quadro seguida de recaída dos sinais e sintomas. Além disso, achados menos comuns são: prurido generalizado, depressão e lesões purpúricas, vesiculares e bolhosas.

**Crônica:** dura mais de 3 meses. A variação das manifestações de acordo com sexo e idade também ocorre. Há persistência de dor articular (pode ser poli ou mono articular, simétrica ou assimétrica), músculo-esquelética e neuropática, havendo flutuação do surgimento e intensidade.

FATORES DE RISCO PARA CRONIFICAÇÃO DA CHIKUNGUNYA
Idade > 45 anos
Sexo feminino
História prévia de lesão articular
Maior intensidade das lesões articulares na fase aguda

#### DICA DE PROVA

O recém-nascido de mãe infectada pode adquirir o vírus por transmissão vertical (risco de 50%). Entre os neonatos, 90% evolui para a forma grave, com sintomas neurológicos, hemorrágicos e comprometimento miocárdico. O vírus NÃO é transmitido pelo aleitamento materno e NÃO há evidência de que a cesárea altere o risco de transmissão!

## DIAGNÓSTICO

Dentre os exames inespecíficos, o mais observado é leucopenia com linfopenia menor que 1.000 células/mm<sup>3</sup>. VHS e PCR geralmente estão elevadas.

Em relação aos exames específicos, temos: sorologia, PCR e isolamento viral. Durante a primeira semana de sintomas, apenas os exames que detectam a presença do vírus devem postivar (PCR e isolamento viral). Isso porque os anticorpos normalmente se desenvolvem ao final da primeira semana.

## TRATAMENTO

Assim como a dengue, não há tratamento específico. Deve-se controlar os sintomas: paracetamol e dipirona para febre e artralguas (analgésicos mais potentes, como tramadol e codeína, devem ser considerados em caso de refratariedade aos analgésicos comuns). Hidratação oral abundante, compressas frias em articulações acometidas e repouso.

Como pode haver uma linha tênue entre a suspeita de Chikungunya e dengue, evita-se utilizar AAS e AINEs.

### DICA DE PROVA

**Como devemos tratar a dor articular?**

**Leve:** dipirona via oral (30 a 50 mg/kg/dose de 6/6 horas) ou paracetamol via oral (500 a 750 mg em intervalos de 4 a 6 horas → dose diária não pode passar de 4g, devido ao risco de hepatotoxicidade)

**Moderada:** dipirona e paracetamol (VO) conjuntamente, em horários fixos de forma intercalada.

**Intensa:** medicações intravenosas (IV). Pode-se iniciar com dipirona 30 mg/kg. Caso persista: opióides, como tramadol 100 mg IV ou codeína 30 mg 6/6 horas.

**Em presença de dor neuropática:** amitriptilina ou gabapentina (1ª escolha em idosos).



O corticoide pode ser prescrito na fase crônica em pacientes que ainda não fizeram uso do mesmo.

A droga de 1ª escolha na fase crônica é hidroxicloroquina VO 6 mg/kg/dia, não podendo passar de 600 mg/dia. Metotrexato e sulfassalazina são outras opções.

Há evidências de que o REPOUSO é um importante fator para evitar que a doença evolua para a forma crônica!

## **ZIKA VÍRUS**

Não é uma gíria! O nome é em homenagem à floresta Zika, em Uganda, onde o vírus foi isolado pela primeira vez em primatas não humanos. Em 2015, os primeiros casos começaram a ser registrados no Brasil.

A transmissão também ocorre pelo *Aedes aegypti* e alguns casos de transmissão sexual foram descritos.

### **QUADRO CLÍNICO:**

Uma das principais diferenças em relação à dengue e Chikungunya é que a febre do Zika vírus é baixa e intermitente. Também podem ocorrer: exantema maculopapular pruriginoso, hiperemia conjuntival não purulenta e sem prurido, artralgia, mialgia e cefaleia.

Quando presentes, os sintomas costumam ser autolimitados a 3 a 7 dias.

Manifestações raras são: odinofagia, edema, tosse seca, hematospermia e alterações no trato gastrointestinais.

Em alguns casos pode haver complicações, cursando com acometimento neurológico (mielites, paralisia facial, meningoencefalite, parestesias).

Uma revisão de estudos realizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) constatou correlação entre Zika e a Síndrome de Guillain-Barré.

Além disso, os crescentes casos de microcefalia (principalmente no Nordeste do Brasil) foram associados à presença do Zika vírus nas mães. Mas atenção: alterações no Sistema Nervoso Central podem ocorrer sem necessariamente haver microcefalia.

#### DICA DE PROVA

**Apesar dos possíveis sintomas, 80% dos infectados são assintomáticos.**

#### DIAGNÓSTICO

Nos exames inespecíficos, novamente a leucopenia pode estar presente. Também pode haver trombocitopenia e elevação de LDH, GGT e PCR.

Para os exames específicos também são aqueles que objetivam identificar o antígeno e/ou os anticorpos.

Os exames para detecção direta do vírus são indicados entre o 4º e 7º dia após início dos sintomas.

#### TRATAMENTO

Também não há tratamento específico. O suporte clínico pode ser feito da mesma forma que o visto nos casos de Dengue e Chikungunya. Pelo mesmo motivo exposto quando falamos de Chikungunya, não é indicado o uso de AAS e AINEs.

Anti-histamínicos podem ser considerados caso surjam erupções pruriginosas.

### DICA DE PROVA

Casais que desejem ter filhos e que pelo menos uma pessoa esteja infectada, as recomendações são:

- Aguardar até 6 meses após sinais e sintomas quando o **HOMEM** foi infectado (é o tempo em que o vírus pode ser encontrado no sêmen).
- Aguardar até 8 semanas após sinais e sintomas quando a **MULHER** foi infectada (é o tempo máximo de viremia).

Devido à confusão que pode ocorrer na hora de suspeitar de Dengue, Chikungunya ou Zika, o Ministério da Saúde preparou uma tabela (2017) que ajuda na diferenciação dos casos (e também nas questões de prova!):

Sinais/sintomas	Dengue	Zika	Chikungunya
<b>Febre</b>	>38°C	Ausente ou subfebril ( $\leq 38^\circ\text{C}$ )	> 38°C
<b>Duração</b>	4 a 7 dias	1 a 2 dias subfebril	2 a 3 dias
<b>Rash</b>	A partir do 4º dia	No 1º ou 2º dia	2º ou 3º dia
<b>Frequência</b>	30-50% dos casos	90-100% dos casos	50% dos casos
<b>Mialgia (frequência)</b>	+++	++	+
<b>Artralgia (frequência)</b>	+	++	+++

Intensidade da artralgia	Leve	Leve/moderada	Moderada/intensa
Edema de articulação	Raro	Frequente e de leve intensidade	Frequente e de moderado a intenso
Conjuntivite	Raro	50-90% dos casos	30% dos casos
Cefaleia	+++	++	++
Hipertrofia ganglionar	+	+++	++
Discrasia hemorrágica	++	Ausente	+
Risco de morte	+++	+ (em casos neurológicos e para crianças com malformações congênitas graves)	++
Acometimento neurológico	+	+++	++
Leucopenia	+++	+++	+++
Linfopenia	Incomum	Incomum	Frequente
Trombocitopenia	+++	Raro	++

## TUBERCULOSE

É uma doença infectocontagiosa, tendo como principal agente etiológico o *Mycobacterium tuberculosis*, que tem como sítio preferido o parênquima pulmonar, embora seja possível haver a tuberculose extrapulmonar, onde outros órgãos e sistemas são acometidos pelo *M.tuberculosis*.

Em meados do século passado a doença parecia estar controlada devido ao surgimento de fármacos que se mostraram eficazes no tratamento, reduzindo a mortalidade para menos de 10%. Porém, atualmente a doença volta a ter importância epidemiológica. Sua reemergência mundial está intimamente relacionada com a pandemia do vírus HIV e sua consequente Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA): há coinfeção com HIV em cerca de 15% dos novos casos mundiais.

### DICA DE PROVA

**No meio rural, o *Mycobacterium bovis* passa a ser o principal agente etiológico, adquirido pela ingestão de leite ou derivados não pasteurizados produzidos a partir de bovinos contaminados. O *M. bovis* gera tuberculose extrapulmonar com maior frequência que o *M.tuberculosis* (principalmente a tuberculose ganglionar).**

## AGENTE ETIOLÓGICO

Como já foi dito, o principal agente etiológico é o *Mycobacterium tuberculosis*, mas a doença também pode ser causada por outros componentes da família das micobactérias (*Mycobacteriaceae*).

O bacilo *M.tuberculosis* foi descoberto pelo cientista Robert Koch. Por isso, não é incomum escutarmos na rotina médica a frase “paciente com suspeita de BK”, onde a sigla BK significa Bacilo de Koch.

Outra característica desse bacilo é sua resistência ao ácido e ao álcool, conferidas pela sua parede celular composta por lipídios de alto peso molecular, como o ácido micólico. É nesse conceito que se baseia sua coloração pelo método de Ziehl-Neelsen: após corar a lâmina com carbolfucsina (corante vermelho), aquecê-la (o calor torna a membrana permeável ao corante) e descorá-la com álcool e ácido (nesse ponto, todas as bactérias são descoradas, exceto as álcool-ácido resistentes), acrescentando azul de metileno, ocorre retenção do corante vermelho inicial no BK, que contrasta com o fundo azul do último corante.

Agora, você já entende outra sigla que também é frequentemente atribuída ao *M.tuberculosis*, que é BAAR (Bacilo Álcool-Ácido Resistente), mas atenção, outras bactérias, principalmente micobactérias, também são BAAR.

O *M.tuberculosis* é aeróbio obrigatório. Por isso, a região pulmonar mais acometida é o ápice, em que há maiores tensões de oxigênio.

#### DICA DE PROVA

**Em concursos, sempre devemos desconfiar de alternativas com as palavras “sempre”, “nunca” ou qualquer outra que remeta à essas ideias. Sobre o método Ziehl-Neelsen não é diferente: embora pouco comentado, outras bactérias podem positivar a coloração, como a *Nocardia asteroides* e *Rhodococcus equi*.**

## TRANSMISSÃO

Ocorre por gotículas menores que 5 microns (aerossol), que são lançadas ao ar pela pessoa infectada e bacilífera (capaz de eliminar bacilos por meio da tosse, fala ou espirro).

Vale ressaltar que nem toda pessoa com tuberculose é necessariamente bacilífera.

Além disso, a infecção de uma pessoa previamente hígida também depende de quatro principais fatores:

1. Concentração de bacilos expelidos pela pessoa doente
2. Frequência e intensidade do contato
3. Condições ambientais (o BK é sensível à luz solar. Logo, ambientes escuros estão mais susceptíveis à contaminação)
4. Resistência natural do indivíduo exposto

### DICA DE PROVA

Infelizmente, ainda é comum algumas questões possuírem os famosos “rodapés” de livro. Por isso, aqui vai um conceito: na tuberculose, as partículas infectantes ou aerossol ou gotículas de até 5 microns são chamadas de Núcleos de Wells.

Antes de prosseguirmos, vamos expor alguns conceitos que podem gerar dúvidas no contexto de tuberculose:

- **Multibacilíferos:** presença de baciloscopia positiva no escarro (BAAR +). Frequentemente é atribuído como sinônimo de “bacilífero”.

- **Paucibacilíferos:** baciloscopia de escarro negativa, mas cultura positiva
- **Não-bacilíferos:** representados pela tuberculose extrapulmonar

Grupos de risco para infecção pelo M.tuberculosis
Presidiários
Índios
Imunodeficientes (portadores de HIV/AIDS)
Profissionais de saúde
Contato com M.tuberculosis multirresistente
Moradores de rua

#### DICA DE PROVA

As crianças são paucibacilíferas. Logo, possuem baixa relação com a transmissão da doença. Logo, quando há diagnóstico de tuberculose em criança, devemos realizar um rastreio na família, em busca do adulto multibacilífero.



## FORMAS DE APRESENTAÇÃO

A tuberculose pode se apresentar de três formas principais:

**Primária:** consiste nos casos em que a doença se desenvolve em até três anos após o primeiro contato com o agente infeccioso. É mais comum em crianças.

**Pós-primária:** consiste nos casos em que a doença se desenvolve após os primeiros três anos da primo-infecção, podendo chegar a décadas depois. Pode ser desenvolvida por reativação de foco latente ou por nova infecção. É mais comum em adolescentes e adultos.

**Extrapulmonar/miliar:** disseminação do BK para outros órgãos e sistemas, ou seja, disseminação linfo-hematogênica. Ocorre ainda na primo-infecção, mas cerca de 95% desenvolve imunidade eficaz. Por isso, é mais comumente expressada em pacientes imunodeprimidos, como os acometidos pela AIDS.

## QUADRO CLÍNICO

Também pode ser diferenciado de acordo com o que é mais comum e menos comum em cada tipo de classificação.

**Primária:** sendo comum em crianças, o quadro muitas vezes se confunde com o de uma gripe prolongada: Febre baixa (38-39°C) e tosse seca são clássicos. Fadiga e dor torácica são incomuns. Em menos de 5% dos pacientes, a própria ativação imunológica pode gerar eritema nodoso, conjuntivite e artrite/artralgia. Apesar desse quadro inespecífico, a radiografia possui achados bastante sugestivos: adenopatia hilar e/ou mediastinal ipsilateral ao foco primário, que é mais comumente localizado em lobo médio.

**Pós-primária:** a maioria dos pacientes são inicialmente oligossintomáticos, com predomínio de tosse que pode ser seca, mucoide, purulenta ou até mesmo com

hemoptoicos. Posteriormente surgem febre vespertina (38-38,5°C) e sudorese noturna.

Os achados radiológicos podem apresentar condensação em ápice pulmonar. Com a evolução, pode haver área de cavitação, também em ápice pulmonar. A cavitação é consequência de necrose, gerando uma área hipertransparente (preta) delimitada pela área opaca.

NÃO É COMUM a presença de linfadenopatia hilar e/ou mediastinal na tuberculose pós-primária.

**Extrapulmonar/miliar:** pode gerar diferentes achados de acordo com o órgão acometido: pleura, gânglios, meninges (forma mais grave), rins e coluna vertebral (Mal de Pott).

Na radiografia, a tuberculose miliar é caracterizada por múltiplos micronódulos bilaterais de diferentes tamanhos.

#### DICA DE PROVA

**As provas do SUSEME adoram questões de pediatria! Por isso, vale destacar: a tuberculose primária é a causa mais comum de adenopatia hilar/mediastinal unilateral em crianças!**

## DIAGNÓSTICO

**Teste Rápido Molecular (TRM-TB):** por meio de amostra de escarro, detecta o DNA do *M.tuberculosis*. Além disso, fornece a informação de resistência à rifampicina através da detecção de genes que possam promover tal característica. Seu resultado fica pronto em 02 horas e possui sensibilidade de

90% e especificidade de 99%. É o atual método de escolha para detecção do agente infeccioso. Mas atenção: o TRM detecta tanto DNA de *M.tuberculosis* vivo quanto morto. Logo, não é eficaz em acompanhar a resposta ao tratamento. Para este fim, o melhor método é a baciloscopia.

**Baciloscopia:** exige pelo menos 02 amostras de escarro (uma na consulta e outra no dia seguinte). Realiza a pesquisa direta do BK em microscópio, com a lâmina corada pelo método de Ziehl-Neelsen.

**Cultura + Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos (TSA):** com alta sensibilidade e especificidade, a cultura tem como desvantagem a demora para o resultado, que varia de 14 a 30 dias. Toda cultura positiva deve ser submetida ao TSA.

**Radiografia de tórax:** atua como auxiliar no diagnóstico, podendo apresentar infiltrados e possível cavitação em lobos superiores, na maioria das vezes.

**Histopatologia:** indicada para diagnóstico de tuberculose extrapulmonar. Granulomas caseosos são altamente sugestivos de tuberculose, mas não são patognomônicos.

## E O FAMOSO PPD?

A prova tuberculínea (PPD) identifica os indivíduos infectados pelo BK, que pode estar em latência (ILT) ou em atividade.

Seu resultado é baseado no conceito de memória imunológica que é desenvolvida após 2 a 10 semanas após contato com o *M.tuberculosis*.

O método é realizado com uma injeção de antígenos (contidos na fração proteica PPD) do *M.tuberculosis* na derme do paciente. Após 48-72h surge lesão

eritematosa no local da injeção, promovida pela reação de hipersensibilidade gerada pelos linfócitos T helper específicos contra o *M.tuberculosis*.

#### DICA DE PROVA

Como as crianças são paucibacilares, podem negatizar exames que consistem na análise do *M.tuberculosis*, como TRM e baciloscopia. Por isso, o PPD pode ser utilizado para diagnóstico de infecção ativa em crianças! Para adultos, atua mais como um teste de TRIAGEM!

## TRATAMENTO

Como você perceberá, os possíveis esquemas terapêuticos utilizam siglas com as primeiras letras dos fármacos antecipadas pelo número de meses de utilização. Por isso, já adiantamos: **Rifampicina**, **Isoniazida**, **Pirazinamida**, **Etambutol** são os classicamente utilizados no tratamento da tuberculose.

**Esquema básico (para  $\geq 10$  anos)  $\rightarrow$  2RIPE/4RI** (traduzindo: 2 meses utilizando Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol + 4 meses de Rifampicina e Isoniazida, totalizando 6 meses de tratamento).

**Esquema básico (para  $< 10$  anos)  $\rightarrow$  2RIP/4RI**

**Para Meningoencefalite (em  $\geq 10$  anos)  $\rightarrow$  2RIPE/7RI** (perceba que na meningoencefalite o tratamento é prolongado para 9 meses).

**Para Meningoencefalite (em  $< 10$  anos)  $\rightarrow$  2RIP/7RI + corticoterapia**

O esquema básico não é contra-indicado em gestantes. Porém, deve ser associado vitamina B6 (piridoxina) para reduzir o risco de toxicidade neurológica da isoniazida para o feto.

Obrigatoriamente, o tratamento deve ser acompanhado no 2º, 4º e 6º meses de tratamento.

### **E a ILTB ?**

O tratamento da ILTB reduz as chances de evolução para doença em até 90%. Devem ser levados em consideração: PPD, idade do paciente e risco de adoecimento.

A recomendação atual é de dois possíveis esquemas:

1. Monoterapia com Isoniazida 5 a 10 mg/kg/dia (máximo de 300 mg/dia) → manter tratamento por 9 a 12 meses, com um total de 270 doses.
2. Monoterapia com Rifampicina 10 mg/kg (máximo de 600 mg/dia) → manter tratamento por 4 a 6 meses, com um total de 120 doses.

#### **DICA DE PROVA**

**Observe que a mudança entre o paciente menor e maior de 10 anos consiste no uso de etambutol, que não deve ser utilizado em menores de 10 anos devido à maior toxicidade ocular nessa população.**

## EFEITOS COLATERAIS DO TRATAMENTO

Talvez, este tópico seja mais cobrado em provas do que o tratamento em si. Atente-se aos efeitos adversos mais específicos de cada fármaco, pois são os que costumam cair para evitar múltiplas respostas possíveis.

Sinais e sintomas	Medicamentos
Náuseas, vômitos e dor abdominal	Qualquer um do RIPE
Exantema/hipersensibilidade	Qualquer um do RIPE
Neuropatia periférica e Encefalopatia	Isoniazida
Urina e suor alaranjados	Rifampicina
Neurite óptica	Etambutol
Hepatotoxicidade	RIP
Nefrite intersticial	Rifampicina
Rabdomiólise	Pirazinamida

Os efeitos colaterais possuem maior risco de surgirem em pessoas com: idade  $\geq$  40 anos, alcoolismo, desnutrição, hepatopatias e coinfeção pelo HIV.

Em casos especiais, como intolerância à algum dos fármacos do esquema básico, três princípios são preconizados:

1. Todo tratamento sem rifampicina deve ser prolongado para 12 meses.
2. A pirazinamida pode ser substituída pelo etambutol.
3. A isoniazida ou a rifampicina podem ser substituídas pela associação: estreptomicina + etambutol.

### DICA DE PROVA

Também são comuns as questões sobre vacina! Então, no contexto de Tuberculose, vale lembrar da BCG (Bacilo de Calmette-Guérin): vacina antituberculosa feita com micróbio vivo (*Mycobacterium bovis* atenuado). Ela faz parte do calendário vacinal →!dose única em recém-nascidos acima de 2kg. Mas atenção, ela diminui as chances de formas mais graves da doença, não impede de tê-la!

## SEPSE E CHOQUE SÉPTICO

Um dos assuntos mais cobrados em concursos, dentro da infectologia, sem dúvida, é a Sepsé. Isso porque ela pode englobar diversos assuntos, como antibioticoterapia, quadro clínico de determinadas infecções, choque e monitorização hemodinâmica. Vamos abordar a seguir todos os pontos que você precisa saber para não errar nenhuma questão desse assunto!

### DEFINIÇÃO

A definição, apesar de simples, ainda pode ser causa de grande confusão entre os alunos. O motivo disso é que existe uma definição considerada antiga (1992) e uma definição mais atual, que foi determinada pelo *Surviving sepsis 2016*. Porém, o Instituto Latino-Americano de Sepsé (ILAS) ainda defende o uso da definição antiga. Por isso, o ideal é que você tenha noção de ambas, apesar de a mais cobrada em provas ser realmente a de 2016.

**Definição de 1992:** Infecção + pelo menos 2 pontos nos critérios SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) – cada critério vale 01 ponto.

CRITÉRIOS SIRS
Febre > 38°C ou Hipotermia < 36°C
FR > 20 irpm ou PaCO <sub>2</sub> < 32 mmHg
FC > 90 bpm
Leucocitose > 12.000 ou leucopenia < 4.000 ou bastões > 10%

**Definição de 2016:** Infecção + pelo menos 2 pontos no escore SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score).

## ESCORE SOFA

Critério x Pontuação	0	01	02	03	04
P/F	≥400	< 400	< 300	< 200 com suporte ventilatório	< 100 com suporte ventilatório
PLAQUETAS	≥150.000	< 150.000	< 100.000	< 50.000	< 20.000
BILIRRUBINA MG/DL	< 1,2	1,2 – 1,9	2 – 5,9	6 – 11,9	> 12
CARDIOVASCULAR	PAM ≥70	PAM < 70	Uso de Dopamina < 5 ou dobutamina (qualquer dose)	Dopamina (5,1 – 15) ou adrenalina ≤ 0,1 ou noradrenalina ≤0,1	Dopamina > 15 ou adrenalina > 0,1 ou noradrenalina > 0,1
GLASGOW	15	13 – 14	10 – 12	6 – 9	< 6
CREATININA MG/DL	< 1,2	1,2 – 1,9	2 – 3,4	3,5 – 4,9	> 5
DÉBITO URINÁRIO ML/DIA	--X--	--X--	--X--	< 500	< 200

P/F: Pressão arterial de Oxigênio/Fração inspiratória de oxigênio; PAM: Pressão arterial Média



#### DICA DE PROVA

Não é preciso memorizar todo o Escore SOFA! O importante é saber o que faz parte dele! Mas atenção: não esqueça que a pressão arterial, apesar de não estar claramente determinada entre os critérios, faz parte desse escore, como pode ser observado no critério Cardiovascular.

#### DICA DE PROVA

Como as siglas SIRS e SOFA sugerem, a definição de 1992 entendia a sepse como uma resposta inflamatória sistêmica à uma determinada infecção. Já em 2016, a resposta sistêmica continua, mas para definir sepse é necessário haver algum grau de disfunção orgânica.

Com as noções de definição, provavelmente resta a dúvida: afinal, para que serve o tão famoso Quick SOFA?

É uma forma de rastrear pacientes provavelmente sépticos e iniciar o tratamento precoce sem precisar esperar exames laboratoriais.

REFORÇANDO: O quick SOFA NÃO é critério diagnóstico! E sim rastreio (também ajuda no prognóstico)!

qSOFA
FR $\geq$ 22 irpm
Alteração do nível de consciência (GLASGOW < 15)
PAS $\leq$ 100 mmHg

#### DICA DE PROVA

**Atente-se às diferenças E semelhanças entre os critérios SIRS, ESCORE SOFA E QUICK SOFA. Não é raro a banca querer confundir o candidato ao embaralhar os critérios.**

#### CONDUTA

Identificado o quadro séptico, devemos atuar rapidamente, pois a mortalidade da sepse aumenta progressivamente a cada hora sem tratamento.

O *Surviving sepsis 2018* promoveu uma mudança que deixa clara a necessidade de agir rapidamente em quadros sépticos: os antigos pacotes de 03 e 06 horas foram combinados em um pacote de 01 hora. Vamos apresentar os componentes desse pacote e em seguida discutir sobre cada um deles.

PACOTE DE 01 HORA
Medir Lactato
Colher hemoculturas
Iniciar antibioticoterapia
Expansão volêmica
Vasopressor se PAM < 65 mmHg durante ou após expansão volêmica

**Lactato:** é um marcador de hipoperfusão tecidual e, conseqüentemente, de disfunção orgânica. Seu valor de referência é de até 2 mmol/L ou 18 mg/dL. Também é utilizado para avaliar responsividade ao tratamento: o ideal é que ocorra redução de 20% nas primeiras 06 horas ou que caia para valores menores que 2 mmol/L ou 18 mg/dL (sim, tem duas unidades possíveis e com cortes diferentes).

**Hemoculturas:** para termos certeza do tratamento adequado é necessário saber qual é o agente etiológico da infecção. As hemoculturas participam justamente desse processo investigativo. Por isso que o ideal é que a antibioticoterapia empírica seja iniciada APÓS coleta de hemoculturas, visto que pode influenciar nos resultados.

A recomendação é que sejam coletados pelo menos 02 frascos (um para aeróbios e outro para anaeróbios) em 02 sítios diferentes, totalizando 04 frascos de hemocultura.

**ATENÇÃO:** a recomendação é que não se deve atrasar o início da antibioticoterapia para colher hemoculturas. Ou seja: se por algum motivo a coleta for retardada, iniciar antibiótico torna-se prioridade!

**Antibioticoterapia:** deve ser empírica (pois ainda não há confirmação do agente etiológico) e de amplo espectro (para aumentar as chances de atingir o agente causador da infecção). Para isso, são levados em consideração o sítio provável de infecção e as bactérias típicas do local. Após identificação pela hemocultura e verificação da sensibilidade aos antimicrobianos, os antibióticos iniciais podem ser descalonados.

O principal foco da sepse é pulmonar, seguido de renal e pele.

Há uma recomendação mais generalista dos antimicrobianos de acordo com a suspeita (apresentada abaixo) e é o que provavelmente vai ser cobrado em prova! Mas, na realidade, o ideal é que sejam seguidas as orientações da CCIH do hospital específico.

MRSA	Vancomicina, Daptomicina, Linezolida.
<b>Pseudomonas improvável</b>	Cefalosporina 3ª ou 4ª geração, Beta-lactâmicos, carbapenêmico
<b>Pseudomonas provável (terapia combinada)</b>	Cefalosporina, carbapenêmico, Beta-lactâmico, fluoroquinolona, aminoglicosídeo com atividade antipseudomônica.
<b>Gram negativo NÃO pseudomonas</b>	Cefalosporina de 3ª ou 4ª geração, Beta-lactâmico, carbapenêmico.

**Expansão volêmica:** Já foi motivo de grande discussão qual seria o melhor tipo de solução para promover a expansão volêmica do paciente séptico. Os estudos basicamente mostraram que não há diferença entre o uso de solução cristalóide ou colóide (como albumina). Porém, esta última possui maior custo, o que favorece o uso de solução cristalóide (como o Soro Fisiológico 0,9%). A reposição deve ser de 30 ml/kg nas primeiras 03 horas, em bolus de 500 ml.

As soluções de amido não devem ser utilizadas, pois **AUMENTARAM A MORTALIDADE!**

**Vasopressor:** se a pressão arterial não responder à reposição volêmica, mantendo o paciente hipotenso, é necessário fazer uso de vasopressor. A primeira escolha é a NORADRENALINA (ou Norepinefrina). Em caso de refratariedade à noradrenalina, deve-se associar um 2º ou 3º vasopressor, como epinefrina ou vasopressina.

O suporte inotrópico com dobutamina foi associado à menor mortalidade.

As condutas abordadas no pacote de 01 hora devem objetivar determinadas metas terapêuticas, que são:

- Clearance de lactato > 20 % nas primeiras 06 horas
- SvcO<sub>2</sub> > 70% ou SvO<sub>2</sub> > 65%
- PVC entre 8 e 12 mmHg
- PAM ≥ 65 mmHg
- Débito urinário ≥ 0,5 ml/kg/h
- Hematócrito > 30%

#### **DICA DE PROVA**

**O melhor parâmetro para avaliar a reversão da disfunção orgânica é o DÉBITO URINÁRIO!**

A glicemia deve ser monitorizada e mantida abaixo de 180 mg/dl, podendo reduzi-la com insulina regular se necessário.

A nutrição deve ser enteral precoce, de preferência.

## **E O CORTICÓIDE? DEVE SER USADO?**

Os estudos não foram definitivos em comprovar os benefícios do uso rotineiro do corticóide. As diretrizes do *Surviving Sepsis Campaign* sustentam sua indicação em adultos com choque séptico cuja pressão arterial não responde à reposição volêmica nem à doses significativas de vasopressores, ou seja, em casos de choque séptico refratário.

## **CHOQUE SÉPTICO**

É definido como SEPSE + REFRATARIEDADE À VOLUME + LACTATO > 2 mmol/L ou 18 mg/dL. Ou seja: aquele paciente que possui lactato aumentado e continua hipotenso após reposição volêmica, necessitando de vasopressores para manter PAM > 65 está em choque séptico.

O choque séptico faz parte do grupo do choque distributivo, em que há redução da resistência vascular sistêmica devido à vasodilatação consequente do estado inflamatório.

Esses pacientes devem ser internados em CTI e muitas vezes necessitam de intubação orotraqueal para manter uma saturação de oxigênio aceitável. Antes de realizar tal procedimento, deve-se sedar o paciente: é importante evitar drogas cardiodepressoras ou hipotensoras, como midazolam, fentanil e propofol. Quetamina e etomidato são boas opções. O principal efeito colateral do etomidato é a insuficiência adrenal, mas não há relatos de que dose única do fármaco gere tal problema.

Após intubação, é necessário monitorizar os parâmetros ventilatórios para mantê-los dentro dos limites de uma ventilação protetora:

- Volume corrente entre 4 e 6 ml/kg
- Pressão de platô < 30 cmH<sub>2</sub>O

#### DICA DE PROVA

Não é necessário fosforilar muito sobre a fisiopatologia da sepse para acertar as questões que vão cair na sua prova. Porém, é importante saber que as Interleucinas 4 e 10 modulam a resposta imune, enquanto o TNF-alfa e a interleucina 1 estão envolvidos com coagulopatias na sepse, como a CIVD (coagulação intravascular disseminada).

#### DICA DE PROVA

A incidência de sepse tem aumentado principalmente devido à microrganismos multirresistentes e aumento da expectativa de vida.

## DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

A Infectologia é um tema amplo. Não é à toa que a maior parte do *Harrison* se dedica à essa área. Nesse sentido, é inviável esgotar cada tema em seus mínimos detalhes. Afinal, o objetivo deste Ebook é dar o “caminho das pedras” para você acertar as questões dos concursos de Acadêmico Bolsista, principalmente o SUSEME, que costuma cobrar com mais “afinco” a Infectologia.

As doenças que costumam cair com maior frequência já foram abordadas em seus capítulos próprios. Porém, para que você seja capaz de acertar aquela questão mais “rara”, que a maioria dos candidatos erra por ser um tema pouco cobrado, preparamos um compilado de doenças infecciosas e parasitárias que eventualmente podem cair na sua prova. Já adiantamos que as mais importantes aqui são **Leptospirose** e **Febre Amarela**!

Além disso, preparamos duas tabelas de acordo a atual determinação do Ministério da Saúde para você acertar aquela questão decoreba de doenças de notificação compulsória e imediata! Não deixe de conferir!

## LEPTOSPIROSE

A Leptospirose sempre é um tema provável, pois praticamente todo ano há casos de fortes chuvas gerando inundações no Brasil, o que facilita a contextualização das questões!

Assim como outras doenças infecciosas, a leptospirose está relacionada às condições sanitárias. É uma doença febril aguda causada por bactéria e possui o rato como reservatório. O principal fator que promove a manutenção do agente etiológico no ambiente e propicia a ocorrência de surtos são as **inundações**.

**Agente etiológico:** *Leptospira interrogans*. Essa bactéria não gera doença nos ratos, possuindo uma relação de simbiose. Ao serem eliminadas pela urina dos roedores, podem sobreviver até meses no ambiente

**Epidemiologia:** é endêmica no Brasil, e em períodos de chuvas pode tornar-se epidêmica! A maioria dos casos ocorrem nas regiões Sudeste e Sul.

O grupo de maior risco para adquirir essa infecção é formado por pessoas de baixa renda, em que as moradias possuem condições de saneamento básico



inadequadas, e por determinadas profissões que facilitem o contato com o agente etiológico, como coletores de lixo.

**Ciclo evolutivo:** *Leptospira interrogans* penetra no organismo por meio da pele com alguma solução de continuidade (ferida exposta), mucosas ou ingestão de água contaminada → proliferação em tecidos e corrente sanguínea → disseminação pelo organismo.

**Fisiopatogenia:** o principal alvo do patógeno é o endotélio vascular. Com a lesão vascular, há como consequência o aumento da permeabilidade capilar e extravasamento de líquido para o terceiro espaço, culminando em desidratação e hemorragia (o sangue também pode extravasar).

Apesar de qualquer órgão poder ser acometido, os principais são RINS e FÍGADO!

Quando acomete rins → gera nefrite intersticial, com maior disfunção do túbulo contorcido proximal.

Quando acomete fígado → há colestase intra-hepática. Logo, a bilirrubina que é reabsorvida é do tipo DIRETA, gerando icterícia, colúria e acolia fecal. Lembre-se de que no caso de hemólise, a bilirrubina liberada é a indireta (mas esse não é o caso da leptospirose!).

#### DICA DE PROVA

**É importante que você saiba as manifestações de acordo com o tipo de bilirrubina em excesso na circulação!  
Lembre-se que a bilirrubina indireta, por ser insolúvel, não é liberada na urina. Logo, NÃO gera colúria!**

Quando acomete o pulmão → com a lesão do endotélio capilar no pulmão, há ruptura de capilares e hemorragia. Atualmente, essa é a principal causa de óbito na Leptospirose, apesar de não ser o órgão mais comumente acometido.

Quando acomete músculos esqueléticos → há rabdomiólise, gerando a clássica MIALGIA DE PANTURRILHAS. Esse achado já foi abordado em provas anteriores do SUSEME!

#### DICA DE PROVA

**Perceba que a rabdomiólise gerada quando o músculo esquelético é acometido também colabora para o acometimento renal, visto que a mioglobina é tóxica para os túbulos renais!**

Quando acomete o líquido → há pleocitose mononuclear, mas não é comum a ocorrência de sinais meníngeos.

**Manifestações clínicas:** o período de incubação é, em média, de 1 a 2 semanas. Pode ser dividida em forma anictérica e íctero-hemorrágica (Síndrome de Weil).

- 1. Anictérica:** pode ser confundida com uma gripe comum ou mesmo com arboviroses, como a dengue. Febre alta, cefaleia frontal, retro-orbitária, calafrios, vômitos, mialgia e dor nas panturrilhas são os achados mais frequentes!

Frequentemente, a forma anictérica apresenta-se como característica bifásica:

**1ª fase:** ocorre em 3 a 10 dias → há leptospiremia (positivam hemocultura), gerando febre e os outros achados. Em seguida, há geração de anticorpos, que reduzem a bacteremia e reduzem a febre.

**2ª fase:** após esse momento inicial, a febre e os achados clínicos retornam e constata-se a leptospiúria (positivam a urinocultura!). Nessa fase também pode ocorrer meningite asséptica.

2. **Íctero-hemorrágica/Síndrome de Weil:** geralmente após 10 dias de doença, quando não tratada, a forma anictérica pode evoluir para essa fase tardia de maior gravidade. É caracterizada por ICTERÍCIA + DISFUNÇÃO RENAL AGUDA + DIÁTESE HEMORRÁGICA (hemorragia pulmonar).

Pode haver tosse, dispneia, hemoptise e insuficiência respiratória aguda. Também é comum o achado de HIPOCALEMIA.

**Diagnóstico:** o **padrão-ouro** é o teste de microaglutinação (microscopia de campo escuro → avaliação de presença de anticorpos. Lembre-se de que o período de incubação varia em até duas semanas, o que pode negativar esse teste inicialmente.)

Uma segunda opção é a cultura e isolamento da bactéria a partir de sangue, líquor ou urina. O ponto fraco deste exame é o tempo que ele exige para liberar o resultado.

**Tratamento:** também é dividido entre as formas anictéria e íctero-hemorrágica.

1. Anictérica: doxiciclina 100mg VO, 12/12h **ou** amoxicilina 500mg VO 8/8h  
Isso por 5 a 7 dias
2. Íctero-hemorrágica: penicilina cristalina, ampicilina, ceftriaxona ou cefotaxima.

As doses, nesse caso, não valem a pena serem memorizadas.

Quimioprofilaxia: em casos suspeitos, como contato com enchentes, pode-se realizar quimioprofilaxia com Doxiciclina 200mg VO, uma vez por semana.

## FEBRE AMARELA

É outra arbovirose transmitida, no meio urbano, pelo mosquito *Aedes aegypti* (lembre-se que já trabalhamos outras doenças transmitidas pelo mesmo mosquito: Dengue, Chikungunya e Zika vírus) e possui letalidade de até 50%.

**Agente etiológico:** arbovírus da família *Flaviviridae* e gênero *Flavivírus*, constituído de RNA.

**Vetores:** no meio urbano → *Aedes aegypti* // no meio silvestre → mosquitos dos gêneros *Haemagogus* e *Sabethes*. Mas o principal é o *Haemagogus janthinomys*.

**Hospedeiros:** os principais são os primatas não humanos. O homem é hospedeiro acidental, ao “invadir” o ciclo natural.

**Período de incubação:** no mosquito: 9 a 12 dias // no homem: 3 a 6 dias.

**Manifestações clínicas:** a viremia costuma ocorrer 1 a 2 dias antes do surgimento dos sintomas e pode persistir até o quinto dia de doença.

Possui característica bifásica, assim como vimos na fase anictérica da leptospirose.

**1ª fase (infecção):** quando há viremia, promovendo manifestações inespecíficas: febre, calafrios, cefaleia, lombalgia, mialgias, prostração, náuseas e vômitos. O pulso torna-se desproporcionalmente lento, apesar da temperatura elevada. Esse achado é denominado **SINAL DE FAGET** e pode aparecer na sua prova como **DISSOCIAÇÃO PULSO-TEMPERATURA**.

No 3º ou 4º dia de doença pode haver remissão, que geralmente dura algumas horas, mas pode permanecer por até dois dias.

**2ª fase (toxêmico):** essa fase pode surgir horas depois do período de remissão e é de grande gravidade. Nela, os achados iniciais ressurgem. Pode haver icterícia,

dor abdominal, manifestações hemorrágicas (epistaxe, hematêmese, melena, hematúria etc.), injúria renal aguda, comprometimento sensitivo, obnubilação e, por fim, coma e morte. O óbito costuma ocorrer após 6 ou 7 dias do início dos sintomas.

#### DICA DE PROVA

O SUSEME já abordou o Sinal de Faget em suas provas. Então, além da Febre Amarela, é importante que você saiba outras doenças em que esse sinal pode surgir: Febre tifoide, brucelose, legionelose, tularemia e infecção por micoplasma.

**Exames laboratoriais:** de importante, deve-se atentar para os níveis séricos de transaminases elevados, trombocitopenia, redução dos fatores de coagulação e aumento de ureia e creatinina. Estes dados podem revelar a gravidade da doença.

A sorologia, para o diagnóstico, deve ser realizada **após 4º ou 5º dia** de doença, quando há anticorpos específicos formados.

**Tratamento:** assim como outras arboviroses, o tratamento é de suporte clínico. Porém, no caso da Febre Amarela, existe vacina para profilaxia! A indicação para vacinação consiste em moradores de área de risco e visitantes de áreas potenciais de transmissão viral (preconiza-se vacinação 10 dias antes da viagem).

## MALÁRIA

**Agente etiológico:** *Plasmodium* sp. → *P.vivax*, *P.falciparum* e *P.malariae*, principalmente. O mais **comum** é o *P.vivax*, enquanto o mais letal é o *P.falciparum*.

O *P.falciparum* é mais letal devido à sua capacidade de se ligar e invadir hemácias de qualquer idade. Além disso, são capazes de gerar muitos merozoítos.

**Vetor:** fêmeas do mosquito do gênero *Anopheles*.

**Epidemiologia:** O dado mais importante é a concentração da transmissão na região Amazônica no Brasil. Os poucos casos observados fora dessa região estão relacionados à indivíduos que estiveram recentemente no local ou em outros países endêmicos, como África e Paraguai.

**Ciclo evolutivo:** Essa é a parte que gera maior aversão na maioria dos alunos! Felizmente, também é um tópico pouco abordado em provas. Então, vamos direto aos principais pontos:

- Existem dois ciclos: um realizado no homem (ciclo assexuado/esquizogonia) e um realizado no mosquito (ciclo sexuado/esporogonia).
- Ciclo assexuado no homem: pode ser subdividido em ciclo hepático e eritrocitário. Os hepatócitos são o primeiro destino do esporozoítos inoculado pelo mosquito. Após reprodução assexuada no hepatócito, são gerados esquizontes, que originarão os merozoítos. Estes, por sua vez, quando liberados do hepatócito, invadem as hemácias, onde ocorrerá outro ciclo de reprodução assexuada, gerando os trofozoítos, que são formas intermediárias. Estas se desenvolverão em esquizonte. O acúmulo de esquizontes proporciona o rompimento das hemácias, liberando os merozoítos na circulação sanguínea, onde invadirão novas hemácias.

### DICA DE PROVA

O *P.vivax* podem apresentar formas latentes no fígado, chamadas de hipnozoítos. Isso pode provocar recaídas da doença até meses mais tarde. A primaquina é um tratamento eficaz contra os hipnozoítos!

**Manifestações clínicas:** O quadro clássico é um padrão cíclico de **febre alta, associada à calafrios e cefaleia**. Além disso, há **anemia**. Lembre-se que há rompimento de hemácias ao final do ciclo eritrocitário, o que é formalmente chamado de hemólise intravascular! Porém, a hemólise extravascular, realizada pelo baço também ocorre, visto que as hemácias parasitadas sofrem alterações de membrana, tornando-as “defeituosas” e, conseqüentemente, alvo da reciclagem do baço! Isso também reflete no exame físico com a esplenomegalia.

O quadro pode evoluir para gravidade, principalmente quando o patógeno é o *P.falciparum*. Então, devemos estar atentos aos sinais de gravidade. Aliás, este é um momento oportuno para revisar mentalmente os sinais de alerta na Dengue, que é até mais cobrada nos concursos. Você lembra de todos?

### SINAIS DE GRAVIDADE NA MALÁRIA

Prostração e/ou alteração do nível de consciência	Dispneia ou hiperventilação
Convulsões	Hipotensão arterial ou choque
Edema de pulmão evidenciado em radiografia de tórax	Hemorragias
Icterícia	Hemoglobinúria
Hiperpirexia (>41°C)	Oligúria

### DICA DE PROVA

O tipo de febre também depende do patógeno! Isso porque cada agente possui seu respectivo tempo para gerar a hemólise:

*P.vivax* e *P.falciparum* → febre terçã (3 dias para hemólise)

*P.malariae* → febre quartã (4 dias para hemólise)

**Diagnóstico:** A primeira escolha no Brasil é a **gota-espessa**, em que é possível visualizar o parasito por meio da microscopia óptica.

Também é possível realizar o **esfregaço** e os **testes rápidos** (imunocromatográficos). O primeiro permite a identificação das espécies de plasmodium, mas sua sensibilidade ainda é menor que a gota espessa devido à menor concentração de sangue. Os segundos não identificam a espécie, mas pode ser útil em áreas com acesso restrito à saúde.

**Tratamento:** Depende de cada situação. As recomendações do Ministério da Saúde são as seguintes:

- **Quando o agente etiológico é o *P.vivax* ou *P.ovale*:**
  - 1º ao 3º dia: cloroquina + primaquina
  - 4º ao 7º dia: primaquina
- **Quando o agente etiológico é o *P.falciparum*:**
  - 1º ao 3º dia: artemeter + lumefantrina
- **Quando há sinal de gravidade:** Torna-se uma emergência médica, sendo necessário o uso de drogas potentes e de ação rápida:
  - Artesunato IV + Clindamicina **ou** Artemeter IM + Clindamicina



Esse esquema é contraindicado em gestantes no 1º trimestre. Nesse caso, pode-se usar Quinina + Clindamicina.

#### DICA DE PROVA

As drogas contraindicadas em gestantes são:

- Primaquina: risco de hemólise
- Artemeter + Lumefantrina/Mefloquina (pode ser utilizada a partir do 2º trimestre)

## FEBRE MACULOSA BRASILEIRA

Também chamada de Febre Maculosa das Montanhas Rochosas, é transmitida pela bactéria gram-negativa intracelular obrigatória *Rickettsia rickettsii*. Além do agente etiológico, é importante que você saiba o vetor, as manifestações clínicas e o tratamento. Esses tópicos já foram abordados em provas anteriores do SUSEME.

**Vetor:** são carrapatos do gênero *Amblyomma*, informalmente chamado de carrapato-estrela.

Para a transmissão ocorrer de fato, é preciso que o carrapato fique em contato com a pele por 4 a 6 horas.

O período de incubação varia de 2 a 14 dias.

Manifestações clínicas: tem início abrupto de quadro inespecífico: febre alta, cefaleia, mialgia, náuseas, vômitos. Entre o 2º e 6º dias podem surgir exantema máculo-papular de evolução centrípeta (inicia em extremidades e migra para tronco) e petéquias.

**Diagnóstico:** É importante atentar para história epidemiológica do paciente, como presença em matas e regiões endêmicas (Sul e Sudeste do Brasil).

Reação de Imunofluorescência Indireta → É o padrão-ouro. Realiza a dosagem seriada de anticorpos.

Sorologia → produção de anticorpos costuma ocorrer entre 7º e 15º dias de doença.

Nos exames inespecíficos, há anemia, trombocitopenia, leucocitose e aumento de CPK, LDH, TGO/TGP e Bilirrubina total.

**Tratamento:** Doxiciclina 100mg Via Oral de 12/12h (1ª escolha) ou Cloranfenicol 1g de 6/6h. O tratamento deve ser mantido até **3 dias após** resolução das manifestações clínicas.

Não é indicado realizar profilaxia com antibióticos, mesmo em picada de carrapato comprovada (mas assintomático). Há evidências de que essa medida pode aumentar o tempo de incubação da *Rickettsia rickettsii*.

## DOENÇAS DE NOTIFICAÇÃO COMPULSÓRIA/OBRIGATÓRIA E IMEDIATA

Inicialmente, é importante destacar que doença de notificação compulsória (ou obrigatória) e de notificação imediata não têm o mesmo significado! O Ministério da Saúde define da seguinte forma:

**Notificação compulsória:** comunicação obrigatória à autoridade de saúde, realizada pelos médicos, profissionais de saúde ou responsáveis pelos estabelecimentos de saúde, públicos ou privados, sobre a ocorrência de suspeita ou confirmação de doença, agravo ou evento de saúde pública, descritos no

anexo (neste caso, na tabela que preparamos), **podendo ser imediata ou semanal.**

**Notificação compulsória imediata (NCI):** notificação compulsória realizada **em até 24 (vinte e quatro) horas**, a partir do conhecimento da ocorrência de doença, agravo ou evento de saúde pública, pelo meio de comunicação mais rápido disponível;

Apesar de nunca ter sido cobrado até o momento, existem agravos que também devem ser notificados! E como agravo, o Ministério da saúde entende: qualquer dano à integridade física ou mental do indivíduo, provocado por circunstâncias nocivas, tais como acidentes, intoxicações por substâncias químicas, abuso de drogas ou lesões decorrentes de violências interpessoais, como agressões e maus tratos, e lesão autoprovocada.

Perceba que toda doença de notificação imediata é compulsória, mas nem toda doença de notificação compulsória é imediata.

Também adiantamos que a Síndrome Respiratória Aguda Grave associada ao **Coronavírus** é de notificação **imediate!**

#### DICA DE PROVA

**Infelizmente, não há como fugir da decoreba aqui! Para amenizar a situação, indicamos que você foque nas doenças que estão em negrito. Caso você tenha tempo, passe para as outras doenças e agravos.**

## NOTIFICAÇÃO COMPULSÓRIA

Acidente de trabalho com Mat. Biológico	<b>Dengue</b>	<b>Doença meningocócica e outras meningites</b>
Acidente de trab. Grave, fatal e em crianças e adolescentes	<b>Difteria</b>	Esquistossomose
Acidentes com animais peçonhentos	<b>Doença aguda pelo Zika vírus</b>	<b>Febre Amarela</b>
Atendimento antirrábico	Doença de Chagas	<b>Febre de Chikungunya</b>
<b>Botulismo</b>	Doença de Lyme	Febre do Nilo Ocidental
<b>Brucelose</b>	Sarampo e rubéola (doenças exantemáticas)	Febre Maculosa
<b>Caxumba</b>	<b>Cólera</b>	Coqueluche
Febre tifoide	Hanseníase	Hantavirose
Hepatites virais	<b>HIV/AIDS</b>	Intoxicações exógenas
Leishmaniose tegumentar e visceral	<b>Leptospirose</b>	Malária
Mormo	Óbito infantil/materno	Paracoccidiodomicose
Poliomielite	Peste	Poxvírus
Raiva humana	<b>Sífilis</b>	<b>Tétano</b>
Toxoplasmose	Tracoma	<b>Tuberculose</b>
Varicela	Violência doméstica, sexual e/ou outras violências	Síndrome de Guillain-Barré

## NOTIFICAÇÃO COMPULSÓRIA IMEDIATA

Acidente de trab. Grave, fatal e em crianças e adolescentes	Febre Amarela	Raiva humana
Acidentes por animais peçonhentos	Febre de Chikungunya	Síndrome de Guillain-Barré
Brucelose	Febre do Nilo Ocidental	<b>Síndrome Respiratória Aguda Grave associada ao Coronavírus</b>
Cólera	Febre Maculosa	Tétano
Coqueluche	Febre tifoide	Varicela
Dengue grave ou óbito	Hantavirose	Violência doméstica, sexual e outras
Difteria	Leptospirose	Doença meningocócica e outras meningites
Zika vírus	Malária	Sarampo e Rubéola (doenças exantemáticas)
Doença de Chagas Aguda	Mormo	Epizootia
Doença de Lyme	Poliomielite	Peste