



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

**FEBRE TIFÓIDE: PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E DE
SENSIBILIDADE DAS CEPAS DE *SALMONELLA TYPHI* A
ANTIMICROBIANOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS
BARRETO.**

DANIEL FAGNER O' DE ALMEIDA PINTO
FRANCISCO AUGUSTO COSTA BRASIL
PEDRO ARTUR LOBATO BAPTISTA

BELÉM- PARÁ
2007

DANIEL FAGNER O' DE ALMEIDA PINTO
FRANCISCO AUGUSTO COSTA BRASIL
PEDRO ARTUR LOBATO BAPTISTA

FEBRE TIFÓIDE: PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E DE SENSIBILIDADE DAS CEPAS DE *SALMONELLA TYPHI* A ANTIMICROBIANOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau em Medicina pela Universidade Federal do Pará.

Orientadora: Dr^a. Liliam da Silva Rodrigues

Belém-Pará
2007

DANIEL FAGNER O' DE ALMEIDA PINTO
FRANCISCO AUGUSTO COSTA BRASIL
PEDRO ARTUR LOBATO BAPTISTA

FEBRE TIFÓIDE: PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E DE SENSIBILIDADE DAS CEPAS DE *SALMONELLA TYPHI* A ANTIMICROBIANOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau em Medicina pela Universidade Federal do Pará.

Orientadora: Dr^a. Liliam da Silva Rodrigues

Orientadora:

Dra. Liliam da Silva Rodrigues

Banca examinadora:

Julgada em Belém, ___ / ___ / _____

Conceito: _____

Aos meus pais, que com amor e conduta humana construíram minha vida.

Ao meu amor, sempre me apoiando nos momentos de dificuldade.

Aos meus amigos, pelas horas de descontração.

Aos mestres, pela perpetuação do conhecimento.

Ao Grande Arquiteto do Universo, pela oportunidade de
poder exercer tão nobre profissão.

Daniel Pinto

À generosidade divina pela oportunidade de poder abraçar tão nobre ofício.

Aos meus pais e aos meus irmãos, que apesar de toda a dificuldade, sempre me
demonstraram o que é ser família, amo vocês!

Aos amigos do karatê, de toda a faculdade e da Turma C 2001, em
especial Artagnan, Daniel e Pedro e às pessoas que de qualquer
maneira tenham me apoiado para a concretização deste sonho.

Francisco Brasil

À Deus, a quem devo minha existência.

Ao Pedro e à Inez, artesãos de mim, pelo que sou e por tudo o que já conquistei.

Ao meu irmão Ider pela amizade e companhia de vinte e três anos.

À Hérica pelo incentivo e apoio que nunca me faltaram.

Pedro Baptista

AGRADECIMENTOS

À Dra. Liliam da Silva Rodrigues pela orientação prestada na execução deste trabalho.

À Dra. Rita Medeiros pelas sugestões sempre pertinentes.

À Francinete pela análise estatística dos dados obtidos.

Aos funcionários do laboratório e do DAME do Hospital Universitário João de Barros Barreto pelas informações prestadas.

“A pior forma de desigualdade é tentar
fazer duas coisas diferentes, iguais.”

Aristóteles

RESUMO

A febre tifóide é doença infecciosa de distribuição mundial estreitamente relacionada aos baixos níveis sócio-econômicos, às más condições de higiene e à deficiência no tratamento e na distribuição da água. Durante muito tempo adotou-se o cloranfenicol como droga de escolha no tratamento dos pacientes acometidos por esta patologia no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUIBB), porém, nos últimos anos, esta droga, acompanhando uma tendência mundial, em virtude do aparecimento de cepas de *Salmonella typhi* multidroga-resistente, vem sendo gradativamente substituída pelas fluoroquinolonas, mais especificamente a ciprofloxacina. Tendo em vista o custo elevado do tratamento com a ciprofloxacina quando comparado com a primeira droga, torna-se de grande importância a análise do perfil de sensibilidade destas cepas para a eleição de um antimicrobiano que apresente melhor custo-benefício, tornando-se mais condizente com a realidade do sistema público de saúde. O presente trabalho visa analisar o perfil clínico-epidemiológico e a sensibilidade das cepas de *Salmonella typhi* aos antimicrobianos em 36 pacientes acometidos por febre tifóide registrados no HUIBB no período de 2001 até 2006. Para tal, foi elaborada uma ficha de avaliação em que foram estudadas, dentre outras variáveis, a idade ao diagnóstico, escolaridade, município de procedência, tempo de evolução da doença, os sinais e sintomas apresentados, antimicrobiano utilizado e perfil de sensibilidade das cepas a estes. Foi realizada análise estatística, aplicando-se o teste do qui-quadrado e a significância estatística foi aceita ao nível de 95%. Os resultados nos permitiram concluir que a faixa etária mais acometida é a dos adultos jovens, com predomínio do sexo masculino (63,9%), a maioria dos casos foi procedente da região metropolitana de Belém (72,23%) e aconteceram no segundo semestre favorecida por fatores geoclimáticos e culturais, apresentavam baixa escolaridade, o sintoma mais frequente foi a febre, presente em todos os casos. O antibiótico mais utilizado durante o tratamento foi a ciprofloxacina (72,23%). Não foi demonstrada resistência a nenhum dos antimicrobianos utilizados. A grande maioria dos pacientes evoluiu com remissão dos sintomas, porém não houve controle de cura em 77,78% dos casos.

Palavras-chave: *Salmonella typhi*, febre tifóide, sensibilidade, resistência.

ABSTRACT

Typhoid fever is an infectious disease of world-wide distribution narrowly related to the low partner-economic levels, the bad conditions of hygiene and the deficiency in the treatment and the distribution of the water, occurring more frequently in the developing countries. For a long time the chloramphenicol was adopted as drug of choice in the treatment of the patients with this illness in the University Hospital João de Barros Barreto (HUJBB), however, in the recent years, this drug, following a global trend, by the appearance of serotypes of *Salmonella typhi* multidrug-resistant, is being substituted for fluoroquinolones, more specifically by ciprofloxacin. In view of the high cost of the treatment with ciprofloxacin in comparison to the first drug, the analysis of the profile of susceptibility becomes a great importance for the election of an antimicrobials that presents a better cost-benefit, becoming thus, more able to the reality of the public health system. The present work aims to analyze the profile of susceptibility of serotypes of *Salmonella typhi* to antimicrobials in 36 patients with typhoid fever registered in the HUJBB in the period of 2001 up to 2006. For such, an evaluation questionnaire was elaborated where they had been compared the gender, age at the diagnosis, occupation, scholarship, naturalness, city of origin, . Also the presented time of evolution of the illness before the search for medical care, signals and symptoms. The statistical analyses had been carried through by means of the program Bio Estat version 3.0, applying the test of the qui-square and the significance statistics was accepted to the 95% level. The results had allowed them to conclude that: the age band more affected is of the young adults, with predominance of the masculine gender (63,9%), the majority of the cases was from the region metropolitan of Belém (72,23%) and occurred in the second half of the year favored by geo-climatic and cultural factors, presented low scholarship, the symptom most frequent was the fever. The most used antibiotic during the treatment was the ciprofloxacin (72,23%). There weren't resistance cases. The great majority of the patients evolves with the remission of the symptoms, but 77,78% did not return for the accomplishment of a complete control of cure.

Key-Words: *Salmonella typhi*, typhoid fever, susceptibility, resistance

SUMÁRIO

	Pág.
1 - INTRODUÇÃO _____	10
2 - REVISÃO DA LITERATURA _____	13
2.1 - Histórico _____	13
2.2 - Epidemiologia _____	14
2.3 - Etiologia _____	16
2.4 - Patogenia _____	17
2.5 - Quadro Clínico _____	18
2.6 - Diagnóstico _____	20
2.7 - Tratamento _____	21
2.8 - Profilaxia _____	23
3 - CASUÍSTICA E MÉTODOS _____	25
3.1 - Casuística _____	25
3.1.1 - Critérios de Inclusão _____	25
3.1.2 - Critérios de Exclusão _____	25
3.2 - Aspectos Clínico-epidemiológicos _____	25
3.3 - Procedimentos Laboratoriais _____	26
3.3.1 - Hemocultura _____	26
3.4 - Análise Estatística _____	26
3.5 - Aspectos Éticos _____	27
4 - RESULTADOS _____	28
5 - DISCUSSÃO _____	38
6 - CONCLUSÃO _____	42
7 - REFÊRENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	
8 – APÊNDICES	
9 – ANEXOS	

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1- Freqüência de febre tifóide segundo faixa etária, HUIBB, 1999 a 2006 _____	28
Tabela 2- Freqüência de febre tifóide segundo gênero, HUIBB, 1999 a 2006 _	29
Tabela 3- Ocorrência de febre tifóide segundo município de procedência, HUIBB, 1999 a 2006 _____	29
Tabela 4- Ocorrência de febre tifóide segundo bairro de procedência, HUIBB, 1999 a 2006 _____	30
Tabela 5- Nível de escolaridade dos acometidos por febre tifóide, HUIBB, 1999 a 2006 _____	31
Tabela 6- Ocorrência de febre tifóide segundo ocupação, HUIBB, 1999 a 2006 _____	31
Tabela 7- Tempo de doença (em dias) nos pacientes acometidos por febre tifóide, HUIBB, 1999 a 2006 _____	32
Tabela 8- Sinais e sintomas dos pacientes acometidos por febre tifóide, HUIBB, 1999 a 2006 _____	33
Tabela 9- Febre tifóide e patologias associadas, HUIBB, 1999 a 2006 _____	34
Tabela 10- Perfil de sensibilidade das cepas de <i>Salmonella Typhi</i> , HUIBB, 1999 a 2006 _____	35
Tabela 11- Tempo de internação (em dias) dos pacientes acometidos por febre tifóide, HUIBB, 1999 a 2006 _____	36
Tabela 12- Evolução dos pacientes acometidos por febre tifóide, HUIBB, 1999 a 2006 _____	36
Tabela 13- Controle de cura dos pacientes acometidos por febre tifóide, HUIBB, 1999 a 2006 _____	37

1. INTRODUÇÃO

A Febre Tifóide (FT), também conhecida como febre entérica, caracteriza-se por uma doença contagiosa, de acometimento sistêmico, causada por uma bactéria gram-negativa, móvel, da família Enterobacteriaceae denominada *Salmonella typhi*. Podendo ainda ser causada pela disseminação da *Salmonella paratyphi*, sorotipos A, B e C (CECIL, 2001; VERONESI e FOCACCIA, 2004).

A FT é uma doença cosmopolita intimamente relacionada à precariedade no saneamento básico, principalmente no tratamento e distribuição deficientes de água, além de baixo nível sócio-econômico e más condições de higiene. Sendo, portanto, um agravo com maior prevalência nos países em desenvolvimento, estando presente principalmente no extremo Oriente, Oriente Médio, leste da Europa e nas Américas Central e do Sul. (BRASIL, 1999; GONZALEZ-CORTES, 1975)

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que ocorram, por ano, de 16 a 33 milhões de casos novos da doença no mundo, havendo aproximadamente 600.000 mortes decorrentes de complicações graves como sangramento e perfuração intestinal. (OMS, 2003)

Apesar de o Brasil ser caracteristicamente um país em desenvolvimento, suas taxas de incidência de febre tifóide vem sofrendo decréscimo nos últimos anos. Em 2005, de acordo com dados do Ministério da Saúde, foram notificados 397 casos da doença em todo o território nacional, número significativamente menor do que os apresentados no ano de 1995, quando foram registrados 2380 casos. (BRASIL, 1999; BRASIL, 2002)

As diversidades climáticas e a grande heterogeneidade sócio-econômica e cultural entre as macro-regiões brasileiras são fatores determinantes das diferentes taxas de endemicidade apresentadas pelas mesmas. Em função dos baixos índices de saneamento

básico presentes nas regiões Norte e Nordeste, estas vêm se mantendo na liderança das notificações da doença, tendo representado quase 90% dos casos registrados em 2005. (BRASIL, 1999; BRASIL, 2002)

Quando não tratada adequadamente e na ausência de complicações, a febre tifóide evolui classicamente em um intervalo de quatro a cinco semanas. Segundo Veronesi, são quatro as fases da doença. Seu período de incubação dura, em média, dez dias, dependendo da dose infectante. Logo após tem-se o chamado período inicial, caracterizado pelo início da febre que aumenta progressivamente e acompanha-se de dor abdominal, vômitos, anorexia e cefaléia de forte intensidade e intimamente relacionada à febre, entrando então na segunda ou terceira semana de doença com intensificação dos sintomas com progressivo rebaixamento do nível de consciência e evidente desidratação, caracterizando o período de estado. Na quarta semana, observa-se uma diminuição gradativa da febre juntamente com os outros sintomas no chamado período de declínio entrando o paciente na fase de convalescença conseqüente ao período prolongado de doença. (VERONESI e FOCACCIA, 2004)

Situação de grande significância é a de indivíduos que continuam eliminando bacilos mesmo após a infecção aguda, são os chamados portadores. Estes mantêm a epidemia de febre tifóide e correspondem a três por cento dos indivíduos que tiveram a doença. As mulheres são as maiores responsáveis por esta situação, principalmente as idosas e portadoras de doenças das vias biliares. A negatização da coprocultura é o critério de restabelecimento de um portador. (ACAR, 1970; HUCKSTEP, 1962)

O reaparecimento da febre e dos outros sintomas por um período de dois a três dias, na fase de convalescença, caracteriza a recaída da doença, acontecendo, geralmente, até quinze dias após o desaparecimento da febre. Atribui-se este fenômeno a bacilos protegidos na vesícula biliar. A recaída da doença devido ao tratamento realizado de maneira inadequada deve-se, principalmente, aos efeitos colaterais de alguns medicamentos e à baixa adesão a terapêuticas prolongadas. (ALECRIM, 2002; HUCKSTEP, 1962)

O tratamento da febre tifóide depende da sensibilidade das cepas de *Salmonella typhi* aos agentes antimicrobianos. Há tempos o Cloranfenicol vinha sendo a droga de primeira linha no tratamento da doença, porém, a partir da década de 70, com o aparecimento de resistência bacteriana mediada por plasmídeo, principalmente na Ásia, este medicamento vem sendo substituído gradativamente por outras opções terapêuticas quais sejam as cefalosporinas de terceira geração e as quinolonas. (ACKERS, 2000; ALECRIM, 2002; CECIL, 2001)

No Brasil, as sub-notificações e os escassos trabalhos demonstrando o perfil de resistência das cepas de *Salmonella typhi*, são obstáculos para uma terapêutica antibacteriana racional. Além disso, a crescente resistência ao Cloranfenicol em países da Ásia e Oriente Médio culmina com a mudança nos protocolos terapêuticos das instituições de saúde em âmbito mundial, fazendo com que estas optem por esquemas mais onerosos.

Portanto, objetiva-se, com este estudo, analisar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes acometidos por febre tifóide registrados no Hospital Universitário João de Barros Barreto, confirmados laboratorialmente, e a sensibilidade das cepas de *Salmonella typhi* aos antimicrobianos, comparando os resultados obtidos com o uso de Cloranfenicol, Cefalosporinas de terceira geração ou Ciprofloxacina no que concerne o aparecimento de resistência, além de sugerir a opção terapêutica que contemple conjuntamente eficácia e viabilidade financeira.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 HISTÓRICO

A história da febre tifóide inicia no ano de 1659, quando Thomas Willis publicou um estudo relatando as peculiaridades desta enfermidade separando-a de outras doenças similares, entretanto existem relatos desde a época do império romano descritos por Hipócrates e Antônio Musa, este ficando famoso por ter utilizado banhos de água fria para tratar o imperador Augusto. (PELCZAR, 1997; RAMOS, 2005)

Já em 1829, Pierre Louis separou a febre tifóide de outras febres, associando-a às lesões patológicas no intestino, nos linfonodos mesentéricos e no baço, usando pela primeira vez o termo tífico, sem, no entanto, diferenciá-lo do termo tifo, fato este só realizado em 1837 por Gerhard que destacou o início agudo e a presença do exantema nos tifos. Este estudo foi ratificado em 1850 por Jener, que demonstrou serem os sintomas gerais e as manifestações cutâneas diferentes e que o tifo não apresenta lesão mesentérica e nem das placas de Peyer observadas na febre tifóide. (EDELMAN e LEVINE, 1986; HUCKSTEP, 1962; PELCZAR, 1997)

Um médico inglês chamado William Budd, através de seus artigos, demonstrou, em 1856, o potencial de transmissibilidade de um agente presente nas fezes dos pacientes portadores de febre tifóide, sendo este isolado apenas em 1880, por Carl Joseph Eberth, dando início a duas vertentes de estudo, quais foram o diagnóstico e a profilaxia. Graffky, em 1884, cultivou e isolou *Salmonella Typhi* de cultura pura do baço de paciente infectado, insistindo na hipótese de sua transmissão pela água. O ano de 1896 trouxe duas importantes descobertas. A primeira foi a descoberta da reação de aglutinação por Widal, demonstrando seu valor diagnóstico em culturas negativas. Houve ainda a descoberta da primeira vacina contra a *Salmonella Typhi*, por Pfeiffer e Kolle que utilizaram bacilos mortos pelo calor inoculando-os por via subcutânea em cobaias, confirmando sua eficiência durante a primeira guerra mundial. (CMA JOURNAL, 1978; EDELMAN & LEVINE, 1986; VERONESI e FOCACCIA, 2004)

Até 1948 utilizava-se apenas o banho de água fria na terapêutica da febre tifóide. Neste ano, Woodward publicou a primeira informação sobre o uso do cloranfenicol na FT, destacando-se a diminuição da duração da doença de aproximadamente 35 dias de febre para apenas 3 a 5 dias, com diminuição significativa da toxemia e da morbi-mortalidade. Fato famoso que marcou a história da febre tifóide foi o ocorrido em Nova Iorque, onde uma cozinheira de origem irlandesa, conhecida posteriormente como Typhoid Mary, foi responsável por sete surtos familiares, em um total de 22 pessoas, tendo uma evoluído para óbito, retratando o papel do portador crônico na cadeia epidemiológica da doença. (FINKBEINER, 1996; RAMOS, 2005)

2.2 EPIDEMIOLOGIA

A febre tifóide é uma doença cosmopolita que se relaciona intimamente às condições de saneamento básico. Além dos deficientes serviços de abastecimento de água e de esgoto, o baixo nível sócio-econômico e as más condições de higiene são condições *sine qua non* para a propagação da doença. Encontra-se, portanto, nos países em desenvolvimento, o cenário ideal para a disseminação da doença, estando presente principalmente no extremo Oriente, Oriente Médio, leste da Europa e nas Américas Central e do Sul (figura 01). (BRASIL, 2002; FICA, 2001; GONZALEZ-CORTEZ, 1972; GONZALEZ-CORTES, 1975)



Figura 01 - Áreas endêmicas de febre tifóide e presença de resistência antimicrobiana. Fonte: PARRY et al, 2002.

A principal forma de transmissão da febre tifóide é a indireta, através de água e de alimentos contaminados, em especial o leite e seus derivados. Moscas raramente são transmissoras da bactéria. Alimentos conservados sob baixa temperatura podem veicular a *Salmonella Typhi*, uma vez que nem o congelamento a destrói. Ostras e outros moluscos são também importantes veículos de transmissão. A carga bacteriana infectante para que haja a manifestação da doença deve ser na ordem de 10^6 a 10^9 organismos, fazendo com que seja incomum a ocorrência de surtos após enchentes, pois há a diluição do agente no meio hídrico. (BRASIL, 2002; RAMOS, 2005; VERONESI e FOCACCIA, 2004)

Como citado anteriormente, estima-se que haja, por ano, entre 16 e 33 milhões de casos novos no mundo, sendo responsável por cerca de 600.000 mortes em consequência de suas complicações graves. (CHIN, 2001; OMS, 2003)

Na América Latina, segundo dados da OMS, apesar da sub-notificação, são apontados como países com maiores taxas de incidência Peru, Haiti, Chile, Honduras, São Salvador e República Dominicana. No Chile, por exemplo, a taxa de prevalência na década de 70 chegou a 500 casos por 100.000 habitantes. Atualmente, estas taxas estão em torno de 8 a 9 casos. No México, entre 1972-73, foram registrados 7645 casos devidos a uma cepa de *Salmonella typhi* resistente ao cloranfenicol. (MARMION, 1953; ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 1978; ZUNINO, 1999).

A incidência de febre tifóide no Brasil vem sofrendo queda considerável nos últimos anos. Em 2005, foram notificados 397 casos confrontando com os 4.696 casos em 1980. Porém nos últimos anos surtos epidêmicos têm sido registrados em diferentes localidades, dando à febre tifóide um caráter de doença reemergente no país. A grande extensão territorial do Brasil e as diversidades geográficas presentes entre suas regiões, fazem com que estas tenham perfis distintos no que diz respeito à epidemiologia da febre tifóide. As regiões Norte e Nordeste lideram o número de notificações, fato resultante dos baixos índices de saneamento básico e das condições climáticas favoráveis. (ARRUDA, 1997; BRASIL, 1999)

O Pará, durante a década de 80, foi o responsável pelo maior número de casos da doença na região amazônica. Ocorreram nos últimos anos surtos em diferentes áreas do estado, com destaque para os registrados nos municípios de Óbidos, Moju e Anajás. Outros municípios necessitaram de cuidados especiais, ainda que não tivessem atingido a magnitude dos surtos já mencionados, foram eles Breves, Barcarena e Igarapé-Miri. (LOUREIRO, 2001; RAMOS, 1998; RAMOS, 2000)

2.3 ETIOLOGIA

A febre tifóide tem como agente etiológico principal a *Salmonella Typhi*, uma bactéria gram-negativa, não esporulada, móvel, anaeróbia facultativa, caracterizada por fermentar o manitol, não fermentar a lactose, produzir ácido sulfídrico, não produzir indol, não possuir uréia nem triptofano-deaminase, ter lisina, decarboxilase. (FALAVIGNA, 2002; HUCKSTEP, 1962; OMS, 2003; SHUKLA, 2000)

Tais bactérias podem sobreviver em água, gelo ou leite por várias semanas, reproduzindo-se sem modificar seu aspecto exterior, e também em roupas, no pó e em esgotos. Distinguem-se das outras *Salmonellas* pela sua estrutura antigênica, identificada através de técnicas sorológicas e de hibridização do DNA bacteriano. (BRASIL, 2002; FALAVIGNA, 2002; HUCKSTEP, 1962)

A *Salmonella Typhi* apresenta três tipos de antígenos: o antígeno somático “O”, presente em todas as espécies de Salmonelas na fase S, de natureza glicido-lipídica, altamente tóxica, apresenta aglutinação lenta, granular, estável e do tipo polar; o antígeno flagelar “H”, que existe em todas as formas flagelares de Salmonela, caracterizado por uma estrutura protéica, termolábil, com aglutinação rápida; o terceiro é o antígeno de superfície “Vi”, que envolve o antígeno “O”, não permitindo a sua aglutinação. Sendo este último encontrado apenas na *Salmonella typhi* e na *Salmonella paratyphi C*. (ACAR, 1970; ALI, 1994; PEREYRA, 1995)

2.4 PATOGENIA

A febre tifóide é uma doença inerente ao homem, o que dificulta os estudos experimentais sobre a sua patogenia. Para o desenvolvimento da doença, são necessárias no mínimo 10^6 bactérias. Cargas menores podem ocasionar infecções subclínicas. (CECIL, 2001; RAMOS, 2005; SARAVIA-GÓMEZ, 1996)

Após a ingestão da *Salmonella Typhi*, a acidez gástrica aparece como a primeira barreira à doença. Parte do inóculo que sobrevive ao meio ácido do estômago penetra no intestino delgado, atravessando a sua mucosa ao nível do jejuno e do íleo distal, multiplicando-se nos tecidos linfóides locais (placas de Peyer), produzindo uma linfangite com necrose multi-focal por ação direta das toxinas bacterianas. (BRASIL, 2002; KEUTER, 1994; RAMOS, 2005; SARAVIA-GÓMEZ, 1996)

A patogenia da febre tifóide depende da capacidade do agente sobreviver dentro dos macrófagos. Posteriormente as bactérias ganham o ducto torácico e caem na corrente sangüínea, propagando-se para todo o organismo (fase septicêmica). Chegam ao sistema reticulo-endotelial e à vesícula biliar, sendo esta colonizada rapidamente, passando a serem eliminadas nas fezes a partir da terceira semana de doença, positivando, assim, a coprocultura. (BRASIL, 2002; SARAVIA-GÓMEZ, 1996; VERONESI e FOCACCIA, 2004)

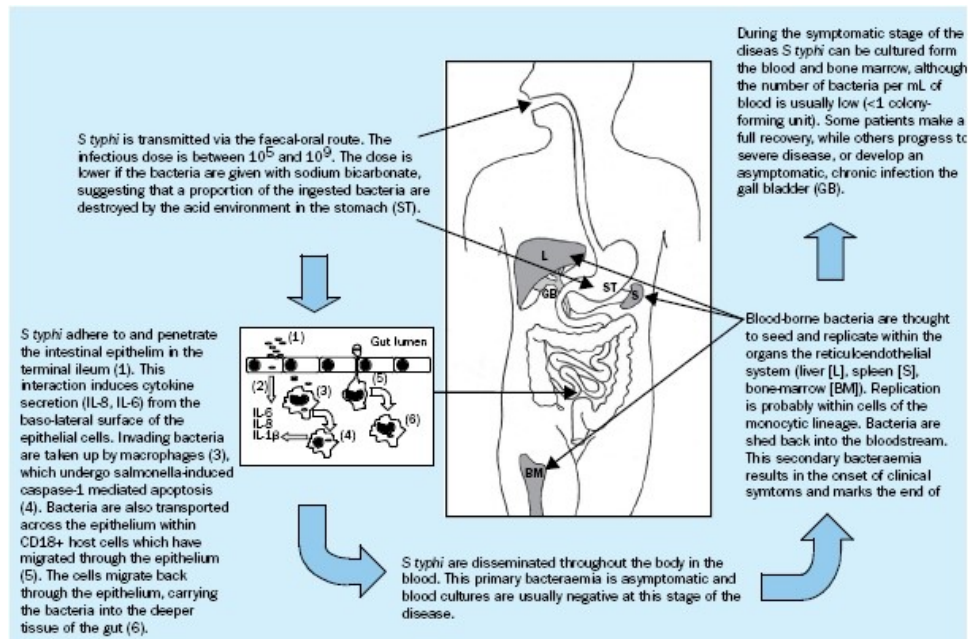


Figura 02 - Patogenia da febre tifóide. Fonte: WAIN, 2002.

2.5 QUADRO CLÍNICO

A febre tifóide possui um período de incubação que varia de uma a três semanas, com uma média de duas semanas. Acometendo todas as faixas etárias, principalmente entre os quinze e os quarenta e cinco anos de idade. Esta variação no período de incubação deve-se ao tamanho do inóculo inicial e ao estado imunológico do paciente. (BRASIL, 2002; BRODIE, 1978; OMS, 2003; RAMOS, 2005)

Verifica-se um período inicial com sintomas inespecíficos que precede o aparecimento da febre, dentre estes se destacam cefaléia, anorexia, tosse e astenia, sendo que estes tendem a se intensificar na primeira semana após o aparecimento do quadro febril, com persistência de cefaléia severa, prostração e dor abdominal significativos, podendo o paciente apresentar-se torporoso, com delírios e indiferente ao meio, não havendo proporção à gravidade do quadro sistêmico. Podem-se notar sinais de desidratação e de distúrbios gastrintestinais, tais como a constipação, mais comum nos adultos, e a diarreia nas crianças. (CECIL, 2001; HARRISON, 2006; VERONESI e FOCACCIA, 2004)

É possível o aparecimento, na segunda semana de doença, de máculas ou pápulas eritematosas, de 1 a 5 mm de diâmetro, que empalidecem à compressão, localizadas principalmente em ombros, tórax e abdome, denominadas “róseolas tíficas”. Por volta da segunda e da terceira semana podem surgir hepatoesplenomegalia e úlceras de 5 a 8mm nos pilares anteriores da boca, denominadas “úlceras de Daguet”. Pode haver dissociação pulso-temperatura e, quando surge a taquicardia, suspeita-se de complicações. A icterícia, apesar de ser esperada devido ao acometimento do fígado, normalmente aparece em números reduzidos, porém este órgão pode ser gravemente lesado ocasionando manifestações de encefalopatia hepática. (HORNICK, 1970; VERONESI e FOCACCIA, 2004)

A bacteremia por *Salmonella Typhi* é importante entidade nos portadores de SIDA, podendo ser sessenta vezes mais freqüente do que na população em geral, tomando a infecção um curso grave com enterocolite aguda, diarréia fulminante e ulcerações retais. Entretanto, nos portadores do HIV assintomáticos a gravidade da infecção é semelhante a de indivíduos imunocompetentes. O uso da Zidovudina parece diminuir a sua freqüência. (GOTUZZO, 1991; MANDAL, 1979; MILLER, 1995)

Estando o paciente num estado de septicemia, qualquer órgão pode ser afetado, no entanto a hemorragia maciça e a perfuração intestinal são as complicações mais freqüentes e as mais temidas, atingindo entre 5 e 15% dos pacientes. Estas complicações podem se desenvolver apesar do estado de melhora do paciente, sendo mais comuns na terceira semana do quadro. (DIEM, 1974; HORNICK, 1970, HARRISON, 2006; VERONESI e FOCACCIA, 2004)

Dentre as complicações mais raras, cujas incidências são reduzidas pela antibioticoterapia imediata, encontramos a pancreatite, os abscessos hepático e esplênico, a endocardite, a pericardite, a orquite, a hepatite, a meningite, a nefrite, a miocardite, a pneumonia, a artrite, a osteomielite, a parotidite, a espondilodiscite e os abscessos cerebrais e, as recidivas, que mesmo com a terapêutica antimicrobiana adequada, permanecem em cerca de 10 a 20% de imunocompetentes. Além disso, a *Salmonella typhi*, presente cronicamente, é

capaz de ocasionar o carcinoma de vesícula biliar. (DIEM, 1974; FALAVIGNA, 2002; HARRISON, 2006, VERONESI e FOCACCIA, 2004)

2.6 DIAGNÓSTICO

Dada a sua sintomatologia inespecífica, deve-se considerar a hipótese diagnóstica de febre tifóide em pacientes febris procedentes ou que tenham feito viagens para áreas endêmicas. O diagnóstico clínico no início da evolução se torna difícil, particularmente em nossa região, em virtude da ampla gama de patologias que cursam com síndromes febris com que se tenha de estabelecer um diagnóstico diferencial, tais quais, as hepatites virais, a malária a leptospirose, a enterite bacteriana, o dengue, a leptospirose, a toxoplasmose, a febre reumática, os abscessos hepáticos amebianos e a infecção pelo HIV aguda, além da interação destas doenças com a febre tifóide. (DIEM, 1974; OMS, 2003; QUIROZ, 1996; VERONESI e FOCACCIA, 2004)

O diagnóstico laboratorial se baseia em isolar e identificar a *Salmonella typhi*, em hemocultura, coprocultura, urocultura e mielocultura, sendo os dois primeiros os mais utilizados. Recentemente surgiram novas técnicas sorológicas como o Multi-test Dip-S-Ticks, o *TyphiDot* e o Tubex, assim como testes imuno-enzimáticos para rápido diagnóstico utilizados na urina (DOMÍNGUEZ, 1991; FADEEL, 2004; GUZMAN, 1980; HAGGSTRON, 1978; OLOPOENIA, 2000)

De acordo com a fisiopatologia da doença, durante a primeira semana, pode-se encontrar uma hemocultura positiva para *Salmonella typhi* em 90% dos casos, chegando a 50% de positividade no final da terceira semana, quando será mais útil a utilização da coprocultura para o diagnóstico. Ressalta-se que a mielocultura é o método mais sensível por não sofrer influência de antibioticoterapia prévia, porém trata-se de um procedimento mais invasivo, só podendo ser realizada em âmbito hospitalar. (OLOPOENIA, 2000; RUBIN, 1977; VERONESI e FOCACCIA, 2004)

A reação de Widal é uma soroprecipitação lenta pelo contato direto entre suspensões dos antígenos somático “O” e o flagelar “H” junto ao anticorpo presente no soro do paciente. (BRODIE, 1978).

Realizada desde 1896, este teste vem caindo em desuso, principalmente em áreas endêmicas, pois gera mais dúvidas do que certezas. Estudos mostram presença de anticorpos aglutinantes nestas áreas, capazes de causar reação cruzada com os antígenos “O” e “H”. Destaca-se o conhecimento de 140 sorotipos com identidade antigênica com o antígeno “H” e cerca de 61 sorotipos com semelhança antigênica com o antígeno “O” a grande variedade de espécies. Outro fator de fundamental importância é a chamada “reação anamnésica” onde, na vigência de outras enfermidades infecciosas, tais como malária e dengue, os títulos de anticorpos anti-*Salmonella typhi* podem atingir níveis elevados novamente. Além disso, a exposição ao antígeno, seja por vacinação ou por infecção prévia, diminui o valor desta reação como prova diagnóstica. (BRODIE, 1978; DOMÍNGUEZ, 1991; LEVINE, 1978; RAMOS, 2004; SENEWIRATNE, 1977)

Tendo em vista que a doença é mais prevalente em adolescentes e adultos, títulos elevados de anticorpos “O” e “H” têm importância significativa em crianças menores de 10 anos, mesmo em áreas endêmicas. (LEVINE, 1978)

2.7 TRATAMENTO

Tratamento Geral

As medidas terapêuticas de suporte são de fundamental importância no manejo do paciente com febre tifóide. Dentre estas destacam-se a hidratação, nutrição adequada, repouso e controle da hipertermia. Mais de 90% dos pacientes podem ser tratados ambulatorialmente. Em caso de vômitos incoercíveis, diarreia abundante e distensão abdominal, deve-se proceder

a internação hospitalar para instituição de terapêutica endovenosa. Nestes casos devem ser controlados criteriosamente estado de consciência, pressão arterial, pulso, aspecto e cor das fezes, além de evitar ulcerações cutâneas, lesões em boca e olhos, complicações respiratórias, atentando para a detecção imediata de quaisquer complicações. (VERONESI e FOCACCIA, 2004; OMS, 2003)

Tratamento Específico

Antes da utilização dos antimicrobianos, a letalidade por febre tifóide chegava a 15%. Com a introdução, em 1948, do cloranfenicol, esta taxa caiu para menos de 4%, diminuindo o tempo de febre de 14 a 28 dias para 3 a 5 dias. A instituição da antibioticoterapia deve seguir critérios de eficácia e custo, principalmente nos países em desenvolvimento. Sendo assim, por seu baixo custo e por nenhum outro fármaco produzir melhora mais rápida ou consistente da doença, o Cloranfenicol permanece sendo a droga de primeira linha na terapêutica específica da febre tifóide, sendo administrado, por via oral, na dose de 50 a 60 mg/Kg/dia em quatro tomadas até 3 gramas ao dia. Após melhora clínica, a posologia pode ser diminuída para 30 mg/kg/dia perdurando o tratamento por 15 dias. (ALECRIM, 2002; HARRISON, 2006; OMS, 2003; VERONESI e FOCACCIA, 2004)

Por volta de 1970, foram notificados na Índia e no Paquistão, os primeiros casos de cepas de *Salmonella typhi* multidroga-resistentes. A partir de então, o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos vem mudando principalmente na Ásia e na América Central. Eventualmente estas bactérias são responsáveis por epidemias como a que ocorreu no México, em 1972, quando foram detectadas 75% das cepas resistentes ao cloranfenicol. A resistência à droga deve ser considerada em todos os casos de recaída da doença (retorno dos sintomas em até 15 dias após o término do tratamento), quando forem excluídas outras causas como administração inadequada, tempo de tratamento insuficiente e condições que não permitam a esterilização bacteriana como na colelitíase. (CECIL, 2001; HARRISON, 2006; VERONESI e FOCACCIA, 2004)

Esta crescente resistência da *Salmonella typhi* aos antibióticos de uso rotineiro deve-se, provavelmente, ao uso destes de maneira indiscriminada tanto em homens quanto em animais, já que a seleção de bactérias de interesse veterinário por estas drogas também influencia no perfil de sensibilidade das bactérias patogênicas ao homem, pela troca de plasmídeos. (BUTLER, 1977; CECIL, 2001; HARRISON, 2006; OMS, 2003; VERONESI e FOCACCIA, 2004)

O surgimento deste novo perfil de sensibilidade em algumas partes do mundo, a toxicidade medular rara, de caráter idiossincrático, do cloranfenicol e a ausência de estudos direcionados para as cepas resistentes de cada região, fizeram com que as quinolonas, em especial as fluoroquinolonas se tornassem a droga de escolha em alguns protocolos de tratamento. Outra opção terapêutica nos casos de resistência ao cloranfenicol são as cefalosporinas de 3ª geração. Em caso de portadores crônicos, são boas opções de tratamento o tianfenicol, a ampicilina e a amoxicilina, pois apresentam eliminação do fármaco, em sua forma ativa, na bile. (BRASIL, 2002; BRYAN, 1986; GILMAN, 1975; MASKALIK, 2003; PAPE, 1986; PILARY, 1975; SCRAGG, 1976; SOE, 1987)

2.8 PROFILAXIA

Em tese, a febre tifóide pode ser eliminada, tendo em vista que as bactérias sobrevivem apenas em hospedeiros humanos e são disseminadas por água e alimentos contaminados. (HARRISON, 2006)

Faz-se necessária, portanto, a aplicação de medidas especiais como ferver, filtrar ou clorar a água, quando da ausência de condições adequadas no seu tratamento e abastecimento. O manuseio higiênico de comidas também é um importante instrumento de prevenção. Assim como a educação em saúde. (CECIL, 2001; HARRISON, 2006; OMS, 2003; VERONESI e FOCACCIA, 2004)

Além disso, o controle de cura dos pacientes é fundamental para que se detectem os portadores crônicos, uma vez que estes são o principal elemento da cadeia epidemiológica, sendo responsáveis pela transmissão e manutenção da doença no meio. (RAMOS, 2005)

A vacina hoje disponível tem baixo potencial imunogênico, com proteção de curta duração, sendo indicada apenas em casos excepcionais como as viagens a áreas de alta endemicidade. (BRASIL, 2002).

Um estudo que utilizou o polissacarídeo “Vi” como vacina concluiu que esta apresenta um potente estímulo imunogênico, sendo uma opção promissora para o controle da doença em áreas endêmicas. (PANCHANATHAN, 2001).

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Casuística

Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, observacional predominantemente descritivo, onde foram analisados prontuários de 36 pacientes com febre tifóide diagnosticados no período de janeiro de 2001 a julho de 2006 internados no Hospital Universitário João de Barros Barreto, na cidade de Belém, Pará.

3.1.1 Critérios de Inclusão

Foram utilizados no estudo os casos confirmados pelos critérios clinico-laboratorial (isolamento do agente em hemocultura) e clínico-epidemiológico.

3.1.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos os pacientes cujo diagnóstico se deu exclusivamente pela presença de anticorpos aglutinantes pela reação sorológica de Widal.

3.2 Aspectos Clínico-epidemiológicos

Foi elaborada uma ficha de avaliação clínico-epidemiológica (apêndice A) em que foram comparados os seguintes parâmetros: gênero, idade ao diagnóstico, ocupação, escolaridade, naturalidade, município de procedência, endereço (com o bairro para aqueles residentes em Belém) e mês de adoecimento.

Quanto aos aspectos clínicos, foram analisados o tempo de evolução da doença antes da procura por atendimento médico, os sinais e sintomas apresentados, o período da internação, as patologias associadas e as complicações porventura presentes.

Em relação à terapêutica, procurou-se saber sobre a realização de antibioticoterapia prévia, havendo positividade na resposta, o fármaco e o seu tempo de uso; com qual tipo de antimicrobiano foi tratado durante a sua internação ou acompanhamento ambulatorial; o tempo de tratamento; a presença de efeitos adversos ao uso dos medicamentos; o perfil de sensibilidade das cepas de *Salmonella typhi* aos antimicrobianos e a evolução clínica, inclusive quanto à realização do controle de cura.

3.3 Procedimentos Laboratoriais

3.3.1 Hemocultura

O meio de cultura empregado foi o caldo triptose de soja (TSB) com anticoagulante (polianetol sulfonato de sódio - SPS) incubados sob temperatura de 37 °C e examinados diariamente em busca de evidências de crescimento bacteriano como hemólise ou turvação. Quando há evidências de crescimento bacteriano são feitos repiques em placas de Agar sangue e lê-se o resultado até sete dias de incubação.

3.4 Análise Estatística

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa Bio Estat versão 3.0 (AYRES et al., 2003), aplicando-se os testes adequados como o teste do qui-quadrado. A significância estatística foi aceita ao nível de 95%.

3.5 Aspectos Éticos

Conforme rege a Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, este projeto foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto, protocolado sob nº 0463/2007 (anexo A).

4. RESULTADOS

Entre janeiro de 2001 e julho de 2006 foram diagnosticados, por critérios clínico-epidemiológico e clínico-laboratorial, 36 casos de febre tifóide no HUIBB, dos quais apenas dois não necessitaram de internação hospitalar.

Na amostra estudada, a idade variou entre 1 e 85 anos, tendo sido a faixa etária mais acometida aquela compreendida entre 11 e 40 anos (75%), com predominância dos indivíduos de 11 a 20 anos (36,1%), demonstrando significância estatística quando aplicado o teste não-paramétrico do Qui-quadrado ($p = 0,0204$) como mostra a tabela 01.

Tabela 01 – Frequência de febre tifóide segundo faixa etária, HUIBB, 1999 a 2006.

Faixa Etária (anos)	N	Frequência
até 10	2	5.55
de 11 a 20	13	36.1
de 21 a 30	7	19.45
de 31 a 40	7	19.45
de 41 a 50	3	8.33
acima de 50	4	11.12
Total	36	100

$p < 0,05$ ($p = 0,0204$)

De acordo com a tabela 02, pode-se perceber que o sexo masculino foi o mais acometido, correspondendo a 63,9% dos pacientes enquanto que o sexo feminino representou apenas 36,1% destes, porém não apresentando significado estatístico.

Tabela 02 – Freqüência de febre tifóide segundo gênero, HUIBB, 1999 a 2006.

SEXO	N	Freqüência (%)
Masculino	23	63.9
Feminino	13	36.1
TOTAL	36	100.0

$p > 0,05$ ($p = 0,1336$)

Quanto à distribuição geográfica, 26 casos (72,23%) foram oriundos da região metropolitana de Belém, seguida dos municípios de Abaetetuba, Acará e Ponta-de-Pedras, cada um responsável por 5,55% dos casos, assim demonstrado na tabela 03.

Tabela 03 – Ocorrência de febre tifóide segundo município de procedência, HUIBB, 1999 a 2006.

MUNICÍPIO	N	Freqüência (%)
Abaetetuba	2	5.55
Acará	2	5.55
Ananindeua	3	8.33
Belém	23	63.9
Breves	1	2.78
Cametá	1	2.78
Macapá	1	2.78
Ponta de Pedras	2	5.55
Viseu	1	2.78
TOTAL	36	100

$p < 0,05$ ($p = 0,0000$)

Mostra-se também que, na região metropolitana de Belém, o bairro que contribuiu com o maior número de casos foi o Jurunas (15,37%), acompanhado pelo Guamá e Coqueiro responsáveis, individualmente, por 11,53% dos casos (Tabela 04). Testando as proporções encontradas com o teste do Qui-quadrado, obteve-se valor de “p” igual a 0,9040, não sendo significativo ao nível de 5%.

Tabela 04 – Ocorrência de febre tifóide em Belém segundo bairro de procedência, HUIBB, 1999 a 2006.

BAIRRO	N	Frequência (%)
Águas Brancas	1	3.85
Batista Campos	1	3.85
Che Guevara	1	3.85
Cidade Nova	1	3.85
Coqueiro	3	11.53
Fátima	1	3.85
Guamá	3	11.53
Ilha do Combu	1	3.85
Jurunas	4	15.37
Marambaia	1	3.85
Marco	2	7.69
Pedreira	2	7.69
Sacramenta	1	3.85
Tapanã	1	3.85
Telégrafo	2	7.69
Terra Firme	1	3.85
TOTAL	26	100

$p > 0,05$ ($p = 0,9040$)

No que concerne o nível de escolaridade, verifica-se que 33,34% (N=12) tinham ensino fundamental incompleto, junto daqueles que não tinham nenhuma escolaridade ou não possuíam informações à respeito desta. Há diferença significativa ($p = 0,0215$) entre a frequência de ocorrência por nível de escolaridade, logo a variação apresentada não foi ao acaso. (Tabela 05)

Tabela 05 – Nível de escolaridade dos acometidos por febre tifóide, HUIBB, 1999 a 2006.

ESCOLARIDADE	N	Frequência (%)
Fundamental completo	3	8.33
Fundamental incompleto	12	33.34
Ignorada*	12	33.34
Médio completo	6	16.66
Médio incompleto	3	8.33
TOTAL	36	100

* Indivíduos sem escolaridade ou que não tinham informações sobre a mesma.
 $p < 0,05$ ($p = 0,0215$)

Quando da avaliação da ocupação dos pacientes acometidos por febre tifóide, 38,89% (N=14) eram estudantes, tendo ainda parcela importante as donas de casa com 13,89% (N=5), detalhadas junto às outras atividades na tabela 06. Foi encontrado valor de “p” igual a 0,0000 para os estudantes em relação às outras classes.

Tabela 06 – Ocorrência de febre tifóide segundo ocupação, HUIBB, 1999 a 2006.

PROFISSÃO	N	Frequência (%)
Autônomo	2	5.55
Braçal	1	2.78
Digitador	1	2.78
Dona de casa	5	13.89
Empregada doméstica	1	2.78
Estudante	14	38.89
Ignorada	3	8.33
Lavrador	2	5.55
Marítimo	1	2.78
Motorista	2	5.55
Músico	1	2.78
Pescador	1	2.78
Pré-escolar	1	2.78
Supervisor de vendas	1	2.78
TOTAL	36	100

Quanto à sazonalidade, foi evidenciada a ocorrência de febre tifóide durante todo o ano, não sendo demonstrada diferenças estatisticamente significativas entre os meses ($p = 0,4158$), como está explícito na figura 03.

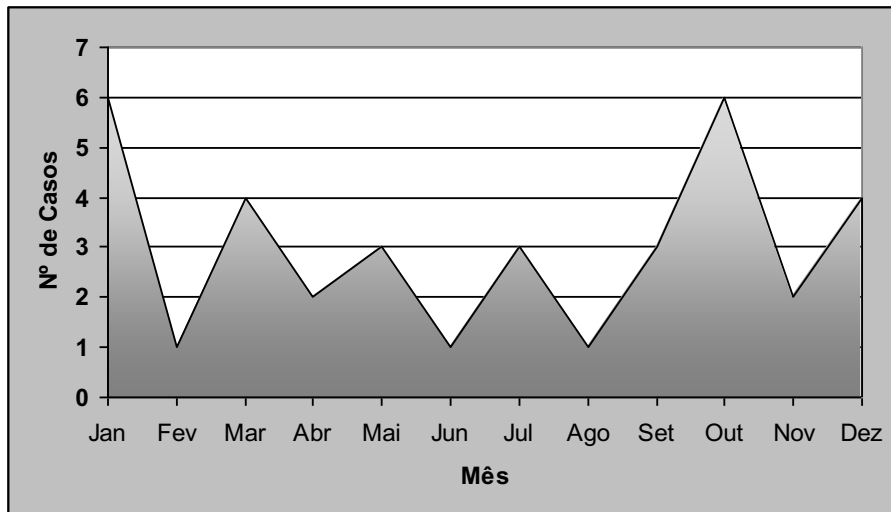


Figura 03 – Variação sazonal na ocorrência de febre tifóide, HUIBB, 1999 a 2006.

Quando se avaliou o tempo de doença, ou seja, o período transcorrido desde o início dos sintomas até a internação hospitalar, encontrou-se uma variação de 3 a 90 dias, sendo que em 63,9% dos casos ($N=23$) o tempo esteve entre 15 e 30 dias (tabela 07). Há diferença significativa entre as categorias do tempo de doença ($p = 0,0000$), logo a variação apresentada não foi ao acaso.

Tabela 07 – Tempo de doença (em dias) nos pacientes acometidos por febre tifóide, HUIBB, 1999 a 2006.

TEMPO DE DOENÇA	N	Frequência (%)
até 7	3	8.33
de 8 a 14	6	16.66
de 15 a 30	23	63.9
acima de 30	4	11.12
TOTAL	36	100

$p < 0,05$ ($p = 0,0000$)

Dentre os sinais e sintomas avaliados, a febre se destacou por estar presente em todos os pacientes. Observou-se, ainda, em ordem decrescente de frequência, diarreia, vômitos, cefaléia, dor abdominal e hepatomegalia, além de outras manifestações menos frequentes (tabela 08). A tríade de febre, cefaléia e dor abdominal esteve presente em apenas 8 pacientes (22,22%). O achado concomitante de baço e fígado aumentados de tamanho foi verificado somente em 11,12% dos casos.

Tabela 08 – Sinais e sintomas dos pacientes acometidos por febre tifóide, HUIBB, 1999 a 2006.

SINAIS E SINTOMAS	N	Frequência (%)
Febre	36	100
Diarreia	24	66.66
Vômitos	19	52.77
Cefaléia	18	50
Dor Abdominal	17	47.22
Hepatomegalia	12	33.34
Colúria	8	22.22
Icterícia	8	22.22
Constipação	4	11.12
Esplenomegalia	4	11.12
Perda Ponderal	4	11.12
Anorexia	3	8.33
Astenia	2	5.55
Hemorragia Digestiva	2	5.55
Prostração	1	2.78
Roséolas tíficas	1	2.78

Além disso, 83,33% (N=30) da amostra apresentavam a febre tifóide como patologia única, verificando-se uma associação com outras doenças em apenas 16,67% dos casos, sendo a SIDA responsável por 50% (N=3) destas (tabela 09). Testando as proporções encontradas, encontrou-se “p” igual a 0,0000 sendo altamente significativo ao nível de 5%.

Tabela 09 – Febre tifóide e patologias associadas, HUIBB, 1999 a 2006.

PATOLOGIA ASSOCIADA	N	Freqüência (%)
Malária	1	2.78
Sepse	1	2.78
SIDA	3	8.33
Tuberculose	1	2.78
Nenhuma	30	83.33
TOTAL	36	100

$p < 0,05$ ($p = 0,0000$)

Antes do diagnóstico, apenas 4 pacientes (11,12%) fizeram uso de algum antimicrobiano. O critério utilizado para o diagnóstico foi clínico-laboratorial em 35 pacientes (97,22% dos casos), tendo sido utilizado em apenas um caso o critério clínico-epidemiológico, caso que foi notificado e seguiu tratamento ambulatorial antes de realizar a hemocultura.

O fármaco mais encontrado na amostra como opção terapêutica foi a ciprofloxacina (72,23% dos casos), seguida pelo cloranfenicol e pela cefalosporina de 3ª geração em 16,66% e 8,33%, respectivamente (figura 04). Testando as proporções encontradas com o teste não-paramétrico do Qui-quadrado obteve-se ($p = 0,0000$) sendo altamente significativo ao nível de 5%. Há diferença significativa entre as proporções dos antibióticos, logo a variação apresentada não foi ao acaso. A cefalosporina de terceira geração foi a escolha nos pacientes com 12 anos ou menos (100%).

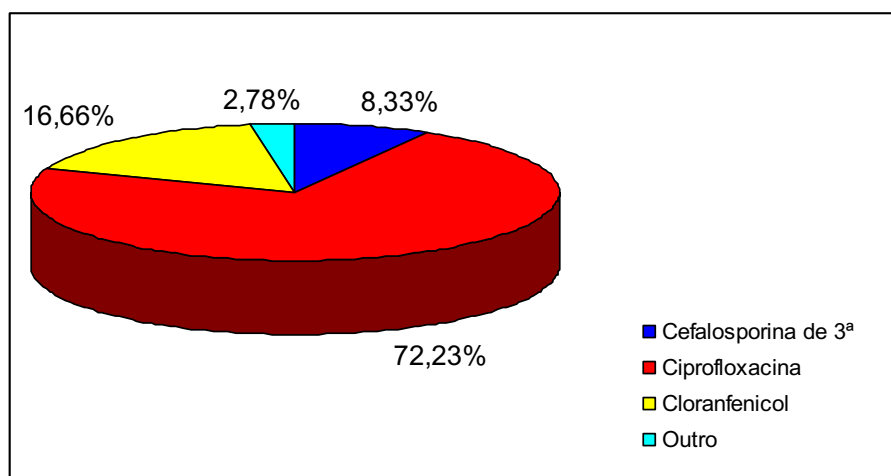


Figura 04 – Freqüência dos antibióticos utilizados no tratamento da febre tifóide, HUIBB, 1999 a 2006.

O tempo de tratamento, quando se usou a ciprofloxacina, esteve em torno de 10 a 15 dias em 80,76% dos pacientes (N=21), tempo igualmente encontrado em 83,44% (N=5) dos que utilizaram o Cloranfenicol (figura 05).

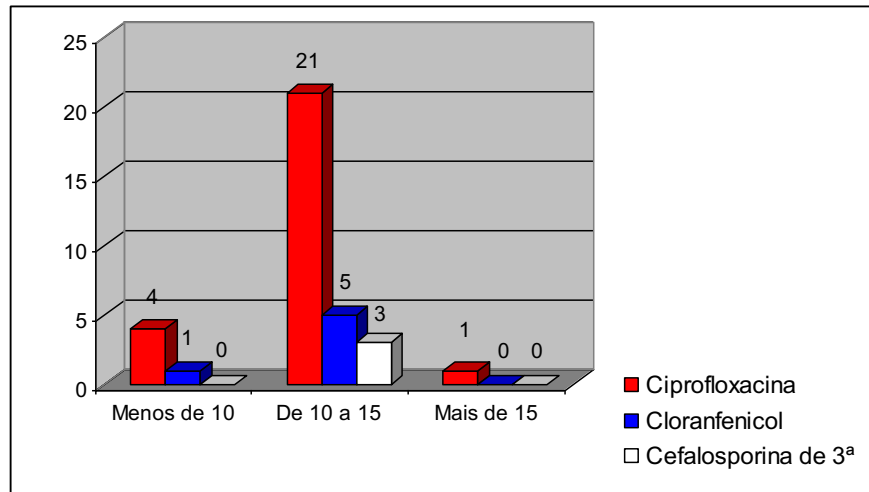


Figura 05 – Tempo de tratamento, em dias, segundo o antibiótico utilizado na terapêutica da febre tifóide, HUIBB, 1999 a 2006.

Quanto ao perfil de sensibilidade, não foi encontrada resistência das cepas de *Salmonella typhi* a nenhum dos antibióticos utilizados, assim mostrados na tabela 10, não havendo diferença com significado estatístico entre as drogas avaliadas ($p = 0,2043$).

Tabela 10 – Perfil de sensibilidade das cepas de *Salmonella Typhi*, HUIBB, 1999 a 2006.

ANTIBIOGRAMA	ANTIBIÓTICO		
	Cloranfenicol	Ciprofloxacina	Cefalosporina de 3ª
Sensível	32	35	35
Resistente	0	0	0
Não realizado	4	1	1
TOTAL	36	36	36

$p > 0,05$ ($p = 0,2043$)

O tratamento ambulatorial pôde ser realizado em 2 casos (5,55%). Quando houve necessidade de internação, o período em que o paciente permaneceu internado variou de 3 a 50 dias como demonstra a tabela 11.

Tabela 11 – Tempo de internação (em dias) dos pacientes acometidos por febre tifóide, HUIBB, 1999 a 2006.

TEMPO DE INTERNAÇÃO	N	Frequência (%)
Até 05	2	5.55
De 06 a 10	10	27.78
De 11 a 15	10	27.78
De 16 a 20	7	19.45
acima de 20	5	13.89
não necessitou	2	5.55
TOTAL	36	100

p>0,05 (p=0,0514)

Segundo o que a tabela 12 mostra, 34 pacientes (94,44%) evoluíram para a cura, encontrando-se um caso que evoluiu para óbito por sepse e uma evasão hospitalar. No teste do Qui-quadrado, encontrou-se (p = 0,0000) altamente significativo ao nível de 5%.

Tabela 12 – Evolução dos pacientes acometidos por febre tifóide, HUIBB, 1999 a 2006.

EVOLUÇÃO	N	Frequência (%)
Cura	34	94.44
Ignorado*	1	2.78
Óbito	1	2.78
TOTAL	36	100

* Evasão hospitalar.
p<0,05 (p=0,0000)

Observou-se, no entanto, que o controle de cura deixou de ser realizado em 66,66% dos casos e foi incompleto em 11,12% da amostra, obtendo-se ($p=0,0001$), sendo significativo ao nível de 5%. Há diferença significativa entre as proporções encontradas por categoria de controle de cura, logo a variação apresentada não foi ao acaso, como verificado na tabela 13.

Tabela 13 – Controle de cura dos pacientes acometidos por febre tifóide, HUIBB, 1999 a 2006.

CONTROLE DE CURA	Freqüência	Percentual
INCOMPLETO	4	11.12
NÃO	24	66.66
SIM	8	22.22
Total	36	100

$p<0,05$ ($p=0,0001$)

5. DISCUSSÃO

A distribuição por faixa etária foi formada, em sua maioria, por indivíduos com idade entre 11 e 40 anos, estando de acordo com a realidade brasileira segundo dados da Fundação Nacional de Saúde divulgados no ano de 2002, onde a faixa etária esteve entre 15 e 45 anos. Quanto ao gênero acometido, houve predominância do sexo masculino, mostrando semelhança com o perfil epidemiológico nacional e com a literatura mundial (BRASIL, 2007; RAMOS, 1997; ACKERS, 2000).

Em se tratando da distribuição quanto à procedência dos pacientes acometidos por febre tifóide, houve um predomínio dos casos oriundos da região metropolitana de Belém, perfil semelhante ao descrito pelo Ministério da Saúde para o Pará em 2007. Não houve diferença estatística quanto à distribuição por bairros da grande Belém, em contra-posição ao demonstrado por Ramos e colaboradores em 1997 e 2005, onde o bairro do Jurunas teve maior incidência.

A literatura tem demonstrado que a febre tifóide é uma doença que acomete principalmente pessoas de baixo nível educacional, uma vez que tem íntima relação com os hábitos de higiene individuais e educação em saúde. Tal fato foi igualmente encontrado, posto que a maioria foi representada por indivíduos com ensino fundamental incompleto ou sem escolaridade.

Quanto à distribuição sazonal, apesar da discreta diferença, provavelmente devido à pequena amostra estudada, houve certa predominância dos casos no segundo semestre, em especial no mês de outubro, podendo estar relacionado com eventos festivos em que chega a dobrar a população da região metropolitana de Belém, e a presença de barracas informais de venda de alimentos, fato também ressaltado no estudo de Ramos em 2005. Observou-se um pico de casos também no mês de janeiro. O quesito profissão é destacado na literatura como sendo de grande relevância, principalmente os profissionais manipuladores de alimentos que posteriormente serão oferecidos à comunidade. Além disso, na segunda metade

do ano, há o aumento da safra do açaí, fruto tipicamente consumido na região e, devido à deficiente fiscalização dos órgãos competentes aos estabelecimentos de preparo e venda do mesmo, pode haver relação com o aumento dos casos de febre tifóide, porém não há trabalhos na literatura que comprovem tais hipóteses.

O início da febre tifóide se caracteriza pela presença de sintomas inespecíficos de pequena intensidade, fazendo com que haja um intervalo significativo entre o início da sintomatologia e a procura de atendimento especializado. Soma-se a isso a cultura da automedicação muito presente em nosso meio, podendo mascarar o quadro e protelar o diagnóstico. Constatou-se, nesta amostragem, que o tempo de doença nos pacientes acometidos por febre tifóide, esteve, em sua maioria, entre 15 e 30 dias desde o primeiro sintoma até a internação hospitalar, ratificando os resultados encontrados na literatura (VERONESI e FOCACCIA, 2004; HARRISON, 2006).

Com relação aos sinais e sintomas, a febre obteve destaque, pois esteve presente em todos os pacientes analisados, igualmente encontrado no estudo de Chowta e colaboradores em 2005, seguida, em ordem decrescente por diarreia, vômitos, cefaléia, dor abdominal, hepatomegalia, colúria, icterícia, entre outros (SHARMA, 2004). Porém torna-se importante ressaltar que as róseolas tíficas, bastante mencionadas na literatura, não demonstraram sua significância haja vista que somente um paciente (2,78%) apresentou este achado que, no entanto, torna-se de difícil visualização em virtude da composição racial de nossa região, formada em sua maioria por indivíduos de pele parda, sendo este sinal mais evidente em pessoas de pele clara. O acometimento hepático é comum na febre tifóide, sendo assim a icterícia torna-se um achado esperado, todavia geralmente é encontrada em números reduzidos, embora existam estudos que demonstrem sua prevalência em índices de 36,8%, o que torna nossos valores (22,22%) condizentes com a literatura (artigo do VERONESI, 2004).

Quanto à associação da febre tifóide com outras doenças, encontramos a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida como a comorbidade de maior incidência em comparação a outras patologias, como a malária e a tuberculose, reiterando estudos que afirmam que, em áreas endêmicas, a incidência de febre tifóide pode ser até sessenta vezes

maior em indivíduos HIV positivos do que na população em geral. Vale a pena ressaltar que na grande maioria dos casos, não houve outra comorbidade associada (artigo do Veronesi).

Apenas 4 pacientes (11,12%) fizeram uso de algum antimicrobiano antes do diagnóstico. O critério utilizado para o diagnóstico foi clínico-laboratorial em 35 pacientes (97,22% dos casos), tendo sido utilizado em apenas um caso o critério clínico-epidemiológico, caso que foi notificado e seguiu tratamento ambulatorial antes de realizada a hemocultura.

Embora a literatura mundial aponte as fluoroquinolonas e as cefalosporinas de terceira geração como drogas de primeira escolha no tratamento da febre tifóide, no Brasil o cloranfenicol permanece como a droga de primeira escolha. Essa linha de tratamento proposta em âmbito mundial se faz em decorrência do aparecimento de cepas de *Salmonella typhi* multi-resistentes e dos efeitos colaterais do cloranfenicol, principalmente a depressão medular (OMS, 2003). As quinolonas são os primeiros antimicrobianos orais disponíveis para o tratamento destas cepas multi-resistentes, principalmente nas áreas de alta endemicidade que apresentam estes sorotipos. No Brasil e, principalmente na Amazônia, temos poucos trabalhos demonstrando estas formas resistentes, e embora escassas, as informações não demonstram casos significativos de resistência, o que nos leva a manter o cloranfenicol, fármaco de excelente custo-benefício, como escolha (ALECRIM, 2002). A resistência da *Salmonella* a antibióticos de uso rotineiro mostra-se um problema de saúde pública, contribuindo para a perpetuação da endemia em nosso meio. A resistência dessa bactéria a essas drogas constitui um fato comum em países como Índia, Paquistão e Quênia, provavelmente decorrente do uso indiscriminado e inadequado de antibióticos, tanto em homens quanto em animais. Quando houver recaída clínica, deve-se sempre levar em conta a resistência ao cloranfenicol. O resultado do trabalho demonstra que a escolha para o tratamento dos enfermos do HUIBB, em sua grande maioria, foi a ciprofloxacina, o que vai de acordo com a abordagem internacional (ACKERS et al, 2000; CHOWTA et al, 2005).

Quanto ao perfil de sensibilidade das cepas de *Salmonella typhi* aos antimicrobianos utilizados, notou-se divergência deste estudo com a literatura internacional,

principalmente em relação ao cloranfenicol. Em 1977, Butler e colaboradores, já demonstravam uma resistência da *Salmonella typhi* ao cloranfenicol de 75% num estudo realizado em Ohio nos Estados Unidos. Em 2006, Manchanda e colaboradores encontraram resistência ao cloranfenicol em apenas 2 casos dentre as 56 crianças de um hospital em Nova Deli, apesar de ter encontrado uma taxa de 39% das cepas resistentes a pelo menos três antimicrobianos.

Quanto às cefalosporinas, Butler encontrou todas as cepas isoladas sensíveis às cefalosporinas de primeira geração. Atualmente, as cefalosporinas de terceira geração são a escolha principal quando trata-se de febre tifóide em crianças, uma vez que o cloranfenicol e a ciprofloxacina são contra-indicadas neste grupo. Resistência a esta classe de drogas ainda é rara. A resistência à ciprofloxacina já é uma realidade em países como a Índia, o Vietnã e o México, porém não há relatos deste evento no Brasil. (ACKERS, 2000; MANCHANDA, 2006; SHARMA, 2004; ALECRIM, 2002).

Nesta casuística, houve sensibilidade de 100% das cepas de *Salmonella typhi* aos antibióticos analisados, diferente do encontrado na literatura internacional, mas condizente com os estudos brasileiros. (RAMOS, 2005; ALECRIM, 2002).

Apesar da taxa de cura representar a maioria (94,44%), demonstra-se o péssimo seguimento dado aos pacientes após alta hospitalar, visto que apenas 8 pacientes (22,22%) obtiveram um controle de cura satisfatório, não sendo realizada, portanto, a busca ativa dos possíveis portadores crônicos e das recidivas da doença que pode estar presente em até 20% dos casos em que foi instituída antibioticoterapia adequada (VERONESI e FOCACCIA, 2004).

6. CONCLUSÃO

A febre tifóide continua sendo entidade nosológica de fundamental importância no Brasil, em especial na região amazônica por se tratar de um problema de saúde pública, uma vez que afeta principalmente pessoas com baixo nível sócio-econômico e cultural, que correspondem à maioria da população brasileira. Os homens jovens ainda são a principal parcela acometida.

A região metropolitana de Belém se mostrou importante área de presença da doença sem, no entanto, demonstrar diferenças significativas entre os bairros.

A febre tifóide demonstra um amplo espectro de sintomas, porém, na presença de febre, em regiões endêmicas, a pesquisa de *Salmonella typhi* se torna obrigatória para o esclarecimento diagnóstico.

A ciprofloxacina foi a droga mais amplamente utilizada para o tratamento da febre tifóide no HUIBB, seguindo a tendência mundial estabelecida pelo aparecimento de cepas multidroga-resistentes. Nas crianças, devido aos efeitos colaterais conhecidos do cloranfenicol e das quinolonas nesta faixa etária, a cefalosporina de terceira geração foi preferida.

Apesar dos dados internacionais que apontam para uma crescente resistência das cepas de *Salmonella typhi* a cada vez mais antimicrobianos, esta não é uma tendência observada no Brasil e não condiz com a realidade do HUIBB, onde todas as cepas avaliadas foram sensíveis às drogas comumente utilizadas neste hospital, em especial ao cloranfenicol (droga de custo baixo e com excelente eficácia). Além disso, não foram observados os efeitos colaterais temidos desta droga.

Isto nos permite dizer que a opção mais dispendiosa, como é o caso da utilização de quinolonas e cefalosporinas de terceira geração, para o tratamento da febre tifóide no HUIBB,

não encontra justificativa plausível, acarretando em um custo adicional desnecessário e que poderia ser utilizado para suprir outras deficiências do hospital.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACAR, J.F., HUMBERT, G., PISSARO, B. **Febres typhoides et paratyphoides.** Encyclopédie méd. chirur. 8019: 10, 1970.

ACKERS, M.L., PUHRS, N.D., TAUXE, R.V., MINTZ, E.D. **Laboratory-based surveillance of *Salmonella* serotype *typhi* infectious in the United States: antimicrobial resistance on the rise.** Journal of the American Medical Association: 283, 2668-2673, 2000.

ALECRIM, W.D., LOUREIRO, A.C.S.P., MORAES, R.S., MONTE, R.L., LACERDA, M.G.V. **Febre tifóide: recaída por resistência antimicrobiana. Relato de caso.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 35 (6):661-663, nov.-dez. 2002.

ALI, G., KAMILI, M.A., RASHID, S. **Spontaneous splenic rupture in typhoid fever.** Postgrad Med J. 70: 513-514, 1994.

ARRUDA, A.H.S. **Febre tifóide: Doença reemergente no Brasil?** Revista de Patologia Tropical, 26: 163-171, 1997.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. **Boletim Epidemiológico.** Edição especial. 12-13, 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Febre tifóide: Guia de vigilância epidemiológica.** (1), p. 331 – 345, Brasília (DF); 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília (DF); 2006.

BRODIE, J., Journal of Hygiene (Cambridge), 1977, 79, 161.

BRYAN JP et al, **Problems in Salmonellosis: rationally for clinical trials with fever betalactamics and quinolones.** Rev Inf Dis 8:189-207, 1986.

BUTLER, T., ARNOLD, K., ADICKMAN, M.D., DUONG, M.C., LIHN, M.M., MUOI, M.M., **Therapy of Antimicrobial-Typhoid Fever.** Antimicrobial Agents and Chemoterapy. 11: 640-645, 1977.

CECIL: **Textbook of Medicine**, 21ª Edição, Rio de Janeiro. editora Guanabara Koogan, 340:1875-1880, 2001.

CHIN, J. **El control de las enfermedades transmisibles: Informe oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública.** (17) Washington, EUA: OPAS; OMS, 2001. p. 355-357.

CHOWTA, MN, Chowta NK. **Study of Clinical Profile and Antibiotic Response in Typhoid Fever.** Indian J Med Microbiol 2005;23:125-127

DIEM, L.V., ARNOLD, D.K. **Typhoid fever with myocarditis.** M j Trop Méd Hyg, 23: 218-221, 1974.

DOMÍNGUEZ, J.R., AUPFRAID, P., CONCHEIRO, M.S. **Utilidad del serodiagnóstico mediante prueba de Widal en la detección de una salmonelosis.** Boletín del Control de Calidad, Madrid; 3 (2): 54-56, 1991.

EDELMAN, R. & LEVINE, M.M. **Summary of an International Workshop on Typhoid Fever. Reviews of Infectious Diseases.** 8(3). May – June 1986.

Editorial. **Historical notes. Typhoid fever.** CMA Journal, 119:741, 1978.

FADEEL, M.A., CRUMP, J.A., MAHONEY, F.J., NAKHLA, I.A., MANSOUR, A.M., REYAD, B., MELEGI, D.E., SULTAN, Y., MINTZ, E.D., BIBB, W. **Rapid diagnosis of typhoid fever by enzyme-linked immunosorbent assay detection of *Salmonella* serotype *Typhi* antigens in urine.** Ambulatorial Journal Tropical Medicine Hygiene, 70 (3): 323-328, 2004.

FALAVIGNA, A., FERRAZ, F.A.P. **Espondilodiscite cervical espontânea causada por *Salmonella Typhi* em paciente imunocompetente.** Arquivos de Neuropsiquiatria, 60(4): 1034-1037, 2002.

FICA, A.C., ALEXANDRE, M.S., PRAT, S.M., FERNÁNDEZ, A.R., FERNÁNDEZ, J.O., HEITMANN, I.G. **Cambios epidemiológicos de las salmonelosis en Chile. Desde *Salmonella typhi* a *Salmonella enteritidis*.** Revista Chilena de Infectología. 18 (2). 2001.

FINKBEINER, A.K. **Quite Contrary: Was ‘Typhoid Mary’ Mallon a symbol of the threats to individual liberty or a necessary sacrifice to public health?.** Sciences (New York), 36 (5): 38-43, 1996.

GILMAN RH et al. **Comparinon of trimethopim-sulfa-methoxazole and amoxicilin in therapy of cloramphenicol-resistant and cloranphenicol-sensitive typhoid fever.** J Inf. Dis, 132:630-636, 1975.

GONZALEZ-CORTES, A., HERRERA, P., BESSUDO, D. **Epidemia de *Salmonella Typhi* Cloranfenicol resistente. Un factor cultural participante en una localidad mexicana.** Rev Ind Salud Pública (México). 35: 67-75, 1975.

GONZALEZ-CORTES, A., VELÉZ, V., BESSUDO, D. **Resurgimiento de la febre tifoidea em México. Brote de 225 casos debido a nuevo agente infeccioso.** Salud Pública (México). 14: 687-691, 1975.

GOTUZZO, E, FRISANCHO O LIENDO G et al **association between the acquired immunodeficiency syndrome and infection with *Salmonella Typhi* or *Salmonella paratyphi* in endemic area for typhoid fever.** Arch Intern Med. 151:381-2, 1991.

GUZMAN M & WASSERMAN M, **Fiebre tifoidea. Diagnóstico indirecto por puebras immuno enzimáticas.** VI Congreso Colombiano de Medicina Interna. Bogotá 1980.

HAGGSTRON G & MIHAS AA. **Specifity of the Widal test for typhoid fever.** Gastroenterology, 965-966, 1978.

HARRISON: **Medicina Interna**, 16ª Edição, Rio de Janeiro: Mac Graw Hill Interamericana do Brasil Ltda. 137: 943-946, 2006.

HORNICK, H.L., GREIMAN,S.E. WOODWARD,T.E., **Typhoid fever, pathogenesis and immunologic control.** New England Journal of Medicine. 283, 683-691, 1970.

HUCKSTEP, R.L., **Typhoid fever and other *Salmonella* infections.** E and S Livingstone Ltd, London, 1962.

KEUTER M et al. **Patterns of proinflammatory cytokines and inhibitors during typhoid fever.** J Inf Dis 169:1306, 1994.

LEVINE MM, GRADOS O, GILMAN RH et al. **Diagnostic value of the Widal test in endemic areas for typhoid fever.** Am. Journal Tropical Medicine Hyg. 27:795-800, 1978.

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

MANCHADA, V., BHALLA, P., SETHI, M., SHARMA, V.K. **Treatment of enteric fever in children on the basis of current trends of antimicrobial susceptibility of *Salmonella enterica* serovar typhi and paratyphi A.** Indian J Med Microbiol 2006; 24:101-106

MANDAL, B.K. **Typhoid and paratyphoid fever.** Clinics in Gastroenterology. 8 (3):715-735,1979.

MARMION, D.E., NAYLOR, G.R., STEWART,I.O., **Second attacks of typhoid fever.** J Hyg (Camb.) 51: 260-267, 1953.

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

MILLER, S.I., HOHMANN, E.L., PEGUES, D.A., *Salmonella*. In Mandel, G., Bennet, J.E. **Principles and practice of infectious diseases**. 4^a edition, 2013-2033, Churchill Livingstone, 1995.

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

OPS/OMS. **Las condiciones de Salud de las Américas**. 364: 1973-1976, 1978.

PANCHANATHAN, V., KUMAR, S., YEAP, W., DEVI, S., ISMAIL, R., SARIJAN, S., SAM, S.M., JUSOH, Z., NORDIM, S., LEBOULLEUX, D., PANG, T. **Comparison of Safety and immunogenicity of a Vi polysaccharide typhoid vaccine with a whole-cell killed vaccine in Malaysian Air Force recruits**. *Bulletin of World Organization*; 79 (9): 811-817, 2001.

PAPE JW et al. **Typhoid fever: Successful therapy with Cefoperazone**. *J inf Dis*. 153:272-276, 1976.

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

PEREYRA, M.E.H., ALEMÁN, J.A.D., **Abscesos cerebrales múltiples por *Salmonella Typhi***. *Revista Peruana de Infectologia*, 27: 121-124, 1995.

Pilary et al. **Comparative trial of amoxicilin and cloranphenicol in treatment of typhoid fever in adults**. *Lancet* 1: 333-334, 1975.

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

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

RAMOS, F.L.P. **Febre Tifóide: a experiência do Instituto Evandro Chagas**. Dissertação de mestrado. Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, 2005.

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

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

RUBIN RH & WEINSTEIN L. **Salmonellosis: Microbiology, pathologic and clinical features**, New York, Stratton Intercontinental Medical Book Corporation, 1977.

SARAVIA-GÓMEZ, J., FOCACCIA, R., LIMA, V.P. **Febres Tifóide e Paratifóide. In: VERONESI, R., FOCACCIA, R. Tratado de Infectologia.** Rio de Janeiro / São Paulo: Atheneu, p. 697 – 709, 1996.

SCRAGG JN. **Further experience with amoxicilin in typhoid fever in children.** Brit J Med, 2:1031-1033, 1976.

SENEWIRATNE B, CHIR B, SENEWIRATNE K. **Reassessment of the Widal test in the diagnostic of typhoid.** Gastroenterology. 73:233-236, 1977.

SHARMA, N., et al. **Typhoid fever in Dhulikhel hospital, Nepal.** *Kathmandu Univ Med J 2004 Jul-Sep; 2(3) :188-92.*

SOE, G.B., OVERTURF, G.D. **Treatment of typhoid fever and other sistemic salmonelosis with cefotaxime, ceftriaxone, cefoperazone and other newer cefalosporines.** Rev Inf Dis 9:719-736, 1987.

VERONESI: **Tratado de Infectologia 2ª edição.** São Paulo, Editora Atheneu, 55:719-731,2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Background document: The diagnosis, treatment and prevention of typhoid fever.** Suíça, 2003.

ZUNINO, E. **Vacuation antitífica.** Revista Chilena Infectologia, 1999; 16 (Supl. 1): 82-4.

APÊNDICE A

DADOS DA INTERNAÇÃO

1. Matrícula: _____ 2. Data da Internação: ___ / ___ / ___
 3. Período da Internação: ___ dias

IDENTIFICAÇÃO

4. Nome: _____ 5. Nascimento: ___ / ___ / _____
 6. Naturalidade: _____ 7. Idade no Diagnóstico: _____ 8. Profissão: _____
 9. Bairro: _____ 10. Escolaridade: Analf. Fund. Comp. Fund. Incomp.
 Méd. Comp Méd. Incomp. Sup. Comp.
 Sup. Incomp.

DADOS CLÍNICOS

11. Sinais e Sintomas: Diarréia Obstipação Vômitos Febre Hepatomegalia
 Sepses Esplenomegalia Icterícia Hemorragia digestiva
 Meningite Outros _____
 12. Tempo de doença antes da internação: _____
 13. Antibioticoterapia prévia: Sim Não **Se sim:** Qual? _____ Quanto tempo? _____
 14. Tipo de diagnóstico: Clínico-epidemiológico Clínico-laboratorial
 15. ATB: Cloranfenicol Ciprofloxacina Cefalosporina 3ª geração Outro _____
 16. Tempo de ATB: _____ 17. Efeitos adversos: _____
 18. Complicações: Sim Não **Se sim:** Qual? _____
 19. Evolução: Cura Óbito Recidiva Ignorado
 20. Controle de cura: Sim Não Incompleto

DADOS LABORATORIAIS

21. Hemocultura Coprocultura Mielocultura Nenhuma
 22. Antibiógrama: Ciprofloxacina S R
 Cloranfenicol S R
 Cefalosporina 3ª S R

ANEXO A



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



TERMO DE APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto da Universidade Federal do Pará analisou o projeto de pesquisa intitulado **“Perfil de sensibilidade das Cepas de Salmonella typhi a antimicrobianos e resposta terapêutica dos pacientes acometidos por Febre Tifóide internados no Hospital Universitário João de Barros Barreto nos últimos cinco anos”**, protocolo nº **0463/07**, sob a responsabilidade dos pesquisadores Daniel Fagner O' de Almeida, Francisco Augusto Brasil e Pedro Artur Lobato Baptista e Orientação da *Profa. Liliam da Silva Rodrigues*, obtendo **APROVAÇÃO** na reunião do dia 02/04/2007, por estar de acordo com a Resolução nº 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde / Ministério da Saúde do Brasil.

Belém, 02 de abril de 2007

Dr. Eduardo Leitão Maia

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa / HUJBB/UFPA

Hospital Universitário João de Barros Barreto – Comitê de Ética em Pesquisa - CEP
Rua dos Mundurucus, 4487 – Guamá CEP. 66.073-000 Belém-Pará Fone: (91)3201 6653 /Fax: (91) 3201 6652 E-mail:
cephujbb@ufpa.br / cephujbb@yahoo.com.br