

**MARIA JOSÉ COUTO OLIVEIRA**



**FREQÜÊNCIA DE SARAMPO, RUBÉOLA, DENGUE E ERITEMA INFECCIOSO EM  
CASOS SUSPEITOS DE SARAMPO E RUBÉOLA NO ESTADO DE PERNAMBUCO,  
NO PERÍODO DE 2001 - 2004**

Dissertação apresentada no Curso de Mestrado, do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical.

**ORIENTADORA**

**PROF<sup>a</sup>. DRA. VERA MAGALHÃES DA SILVEIRA**  
Professora Titular do Departamento de Medicina Tropical  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

**RECIFE**  
**2006**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**Oliveira, Maria José Couto**

**Freqüência de sarampo, rubéola, dengue e eritema infeccioso em casos suspeitos de sarampo e rubéola no Estado de Pernambuco, no período de 2001 – 2004 / Maria José Couto Oliveira. – Recife : O Autor, 2006.**

**68 folhas : il., fig., tab., gráf.**

**Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Medicina Tropical, 2006.**

**Inclui bibliografia e anexos.**

**1. Medicina tropical – Doenças exantemáticas virais. 2. Sarampo, rubéola – Casos suspeitos, Pernambuco – Diagnóstico laboratorial. 3. Dengue, Parvovírus B19 – Diagnóstico diferencial. 4. Detecção de anticorpos IgM – Ensaio imunoenzimático. I. Título.**

**616 – 022.6  
616.91**

**CDU (2.ed.)  
CDD (22.ed.)**

**UFPE  
BC2006-380**

# **UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**

**REITOR  
PROF. AMARO LINS**

**PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROF. CELSO PINTO DE MELO**

**DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROF. TADEU PINHEIRO**

**COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL  
PROF<sup>a</sup>. HELOÍSA RAMOS LACERDA DE MELO**

**VICE-COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA  
TROPICAL  
PROF<sup>a</sup>. MARIA ROSÂNGELA CUNHA DUARTE COELHO**

## **CORPO DOCENTE**

**PROF<sup>a</sup>. CÉLIA MARIA MACHADO BARBOSA DE CASTRO  
PROF<sup>a</sup>. ELIZABETH MALAGUEÑO DE SANTANA  
PROF<sup>a</sup>. HELOÍSA RAMOS LACERDA DE MELO  
PROF<sup>a</sup>. MARIA AMÉLIA VIEIRA MACIEL  
PROF<sup>a</sup>. MARIA DE FÁTIMA P. MILITÃO DE ALBUQUERQUE  
PROF<sup>a</sup>. MARIA ROSÂNGELA CUNHA DUARTE COELHO  
PROF. RICARDO ARRAES DE ALENCAR XIMENES  
PROF<sup>a</sup>. SÍLVIA MARIA DE LEMOS HINRICHSEN  
PROF<sup>a</sup>. VERA MAGALHÃES DA SILVEIRA.**



**RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DA MESTRANDA**

**MARIA JOSÉ COUTO OLIVEIRA**

No dia 23 de fevereiro de 2006, às 14h00, na Sala de Aula das Pós-Graduações – Bl. “A” do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco – H.C./UFPE, os Professores: **Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho (Depto. Materno Infantil-UFPE – Membro Externo)**, **Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho (Depto. de Fisiologia e Farmacologia-UFPE – Membro Interno)** e **Prof. Dr. Paulo Neves Baptista Filho (Depto. de Clínica Médica-UPE – Membro Externo)**, componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, arguíram a mestranda **MARIA JOSÉ COUTO OLIVEIRA** sobre a sua Dissertação intitulada **“FREQUÊNCIA DE SARAMPO, RUBÉOLA, DENGUE E ERITEMA INFECCIOSO EM CASOS SUSPEITOS DE SARAMPO E RUBÉOLA NO ESTADO DE PERNAMBUCO, NO PERÍODO 2001 A 2004”**. Ao final da arguição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da mestranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas.

**Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho**

APROVADO

**Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho**

APROVADA

**Prof. Dr. Paulo Neves Batista Filho**

APROVADO

**Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho**

**Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho**

**Prof. Dr. Paulo Neves Baptista Filho**

## DEDICATÓRIA

À minha querida e inesquecível mãe, Irene Couto (*In memorian*) pelo amor incondicional, carinho, força e estímulo. Saudade!

Ao meu amado esposo, Marcelo Oliveira, pelo companheirismo, incentivo, compreensão e parceria.

Aos meus queridos filhos, pela paciência e apoio.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus pelas graças alcançadas e pela oportunidade de concluir o mestrado.

À minha prezada orientadora Vera Magalhães da Silveira, pela confiança, paciência, incentivo e preciosas orientações.

Aos professores que compõem o Mestrado de Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco e aos secretários Walter e Jupira pela ajuda, atenção e cordialidade.

Aos colegas do Laboratório Central de Saúde Pública de Pernambuco (LACEN-PE) e do Laboratório Municipal do Recife, pelo apoio.

À amiga Marli Tenório, pela incontestável ajuda e parceria, principalmente na última fase deste estudo.

Aos companheiros do Setor de Virologia do LACEN, especialmente Risalva Travassos, Ana Sinício, Ângela Cunha e Jaime, pela amizade e preciosa ajuda na execução deste trabalho.

À Coordenação Nacional de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB) pelo fornecimento de kits, de parvovírus B19, sem os quais este estudo não poderia ser realizado.

Às colegas Ana Maria Sardinha e Maria Isabel de Oliveira do Setor de Vírus Respiratórios do Instituto Adolfo Lutz - São Paulo, pela presteza com que se dispuseram a testar algumas amostras para o parvovírus B19.

Aos colegas da Vigilância Epidemiológica e Programa Nacional de Imunização (PNI), Fabiana Almeida, Gabriela Murakami, Paulo Galvão e Ivone Araújo, pelas informações e incentivo.

Aos colegas de mestrado e doutorado, pela amizade, parceria, companheirismo e agradável convívio.

Aos familiares e amigos que torceram por mim.

A Ulisses Montarroyos pela ajuda na análise estatística.

*De tudo ficaram três coisas:*

*A certeza de que estamos sempre começando...*

*A certeza de que precisamos continuar...*

*A certeza de que seremos interrompidos antes de terminar...*

*Portanto, devemos:*

*Fazer da interrupção, um caminho novo...*

*Da queda, um passo de dança...*

*Do medo uma escada...*

*Do sonho uma ponte...*

*Da procura, um encontro...*

**Fernando Pessoa**

## RESUMO

O diagnóstico das doenças exantemáticas virais apresenta muitas falhas quando baseado apenas em critérios clínicos, principalmente nos países onde os casos de sarampo e rubéola são raros. Estudos realizados em diversos países apontam outras viroses determinantes de doenças exantemáticas confundidas com sarampo e rubéola. Para verificar a frequência de sarampo, rubéola, dengue e eritema infeccioso dos casos suspeitos de sarampo e rubéola no estado de Pernambuco, no período de 2001 a 2004, foram analisadas 1.161 amostras de soro encaminhadas ao Laboratório Central de Saúde Pública de Pernambuco. Ensaio imunoenzimático (ELISA), para detecção de anticorpos IgM específicos para os respectivos vírus foram utilizados. O diagnóstico laboratorial foi confirmado em 23,8% (276/1161) dos casos investigados. Destes, foram identificados como dengue, 16,9% (196/1161), parvovírus B19, 3,3% (38/1161), rubéola, 2,8% (32/1161) e sarampo, 0,9% (10/1161). Todos os exames positivos para sarampo e 44% dos positivos para rubéola foram decorrentes, provavelmente, de reação vacinal. Este é o primeiro estudo que evidencia a circulação de parvovírus B19 em Pernambuco, tendo sido observado que 92,1% dos casos positivos para esse agravo e 90,8% dos casos positivos para dengue, tiveram como hipótese diagnóstica a rubéola, devido à semelhança dos seus sintomas. O alto percentual de doenças exantemáticas sem a etiologia definida (76,2%), indica a necessidade de implementar o diagnóstico diferencial para que outros agravos possam ser melhor investigados. Essa conduta é importante para nortear o sistema de vigilância epidemiológica que deverá ser implantado após a erradicação do sarampo, além de dar maior credibilidade à qualidade e eficácia da vacina dupla ou tríplice viral.

**Palavras chaves:** sarampo; rubéola; dengue; parvovírus B19; doenças exantemáticas; exantema; eritema infeccioso.

## ABSTRACT

Diagnosis of viral exanthematous diseases presents many failures when based on clinical criteria grounds alone, mainly in countries where measles and rubella are rare. Studies taken in several countries pointed out other determining exanthematous viral diseases, mistaken as measles and rubella. To verify the frequency of measles and rubella in the state of Pernambuco, in the period from 2001 to 2004, 1,160 serum samples were analyzed in the Central Laboratory of Public Health of Pernambuco (Laboratório Central de Saúde Pública de Pernambuco- LACEN-PE). Immunoenzymatic assays (ELISA) for detection of specific IgM antibodies for each virus were used. A laboratory confirmed diagnosis was achieved in 23% (276/1161) of the cases investigated. From this number, 16,9% (196/1161) were identified as dengue, 3,3% (38/1161) parvovirus B19, 2,8% (32/1161) rubella and 0,9% (10/1161) as measles. All positive cases for measles and 44% of the positive cases for rubella happened probably because of vaccine reaction. This is the first study that makes evident the circulation of B19 parvovirus in Pernambuco, having been observed that 92,1% of the positive cases for it and 90,8% of the positive cases for dengue, having rubella as the diagnosed hypothesis due to the similarity of its symptoms. The high percentage of exanthematous diseases, without defined etiology (76,2%), indicated the necessity of implementing a differential diagnosis so that other diseases could be better investigated. This procedure is important to guide the system of epidemiological surveillance that must be implanted after the eradication of measles, besides giving more credibility to the quality and efficacy of the measles-rubella or measles-mumps -rubella vaccine.

**Key words:** measles; rubella; dengue; parvovirus B19; exanthematous diseases, exanthem; erythema infectiosum.

## LISTA DE TABELAS, GRÁFICOS E FIGURA

### TABELAS

- Tabela 1** - Associação entre o sexo e a positividade das doenças exantemáticas diagnosticadas laboratorialmente dos casos de sarampo e rubéola no estado de Pernambuco, no período de 2001 a 2004..... 46
- Tabela 2** – Associação entre a faixa etária e positividade dos casos suspeitos de sarampo e rubéola no estado de Pernambuco, no período de 2001 a 2004..... 47

### GRÁFICOS

- Gráfico 1** – Distribuição das doenças exantemáticas de acordo com o diagnóstico laboratorial em casos suspeitos de sarampo e rubéola no estado de Pernambuco, no período do estudo..... 43
- Gráfico 2** - Percentual anual de positividade do diagnóstico laboratorial em casos suspeitos de sarampo e rubéola em Pernambuco, de 2001 a 2004..... 44
- Gráfico 3** - Percentual de positividade entre os quatro agravos analisados, de casos suspeitos de sarampo e rubéola no estado de Pernambuco, no período de 2001 a 2004..... 44
- Gráfico 4** - Distribuição anual das doenças exantemáticas diagnosticadas laboratorialmente, de casos notificados com sarampo e rubéola no estado de Pernambuco, no período de 2001 a 2004..... 45
- Gráfico 5** - Distribuição mensal das doenças exantemáticas, de casos suspeitos de sarampo e rubéola no estado de Pernambuco, no período de 2001 a 2004..... 49

### FIGURA

- Figura 1-** Distribuição por município e hipótese diagnóstica dos casos positivos de parvovírus B19 a partir de casos suspeitos de sarampo e rubéola no estado de Pernambuco, no período de 2001 a 2004..... 50

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAT	Crise aplástica transitória
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CIE	Contra-imuno-eletroforese
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DENV-1	Vírus Dengue do tipo 1
DENV-2	Vírus Dengue do tipo 2
DENV-3	Vírus Dengue do tipo 3
DENV-4	Vírus Dengue do tipo 4
EIE	Ensaio imunoenzimático
ELISA	Ensaio imunoenzimático
FHD	Febre Hemorrágica do Dengue
Fc	Fragmento c
HI	Inibição da hemaglutinação
HHV-6	Herpesvírus tipo 6
IFI	Imunofluorescência indireta
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
LACEN - PE	Laboratório Central de Saúde Pública de Pernambuco
MS	Ministério da Saúde
nm	Nanômetro

OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Panamericana da Saúde
PNI	Programa Nacional de Imunização
PPGSS	Síndrome purpúrico-papular em "luvas e meias"
RNA	Ácido Ribonucléico
SCD	Síndrome de Choque do Dengue
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SRC	Síndrome da Rubéola Congênita
TMB	Tetrametilbenzidina
TN	Teste de Neutralização
VIGIFEX	Vigilância de Doença Febril Exantemática
VP2	Proteína Viral 2

## SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE TABELA, GRÁFICOS E FIGURA

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	17
2.1 Sarampo.....	18
2.2 Rubéola.....	20
2.3 Dengue.....	21
2.4 Eritema infeccioso (Parvovírus B19).....	23
2.5 Diagnóstico diferencial das doenças exantemáticas.....	27
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	32
3.1 Objetivo geral.....	32
3.2 Objetivos específicos.....	32
<b>4 PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	33
4.1 População do estudo.....	33
4.2 Desenho do estudo.....	33
4.3 Definição das variáveis.....	33
4.4 Caracterização das variáveis.....	34
4.4.1 <i>Variáveis dependentes</i> .....	34

4.4.2 Variáveis independentes.....	34
4.5 Processamento das amostras.....	35
4.5.1 Teste de ELISA para detecção de anticorpos do tipo IgM para sarampo.....	36
4.5.2 Teste de ELISA para detecção de anticorpos do tipo IgM para rubéola.....	37
4.5.3 Teste de ELISA para detecção de anticorpos do tipo IgM para dengue.....	38
4.5.4 Teste de ELISA para detecção de anticorpos do tipo IgM para parvovírus B19.....	39
4.5.5 Teste de ELISA para detecção de anticorpos do tipo IgG para sarampo e rubéola.	39
4.6 Processamento e análise dos dados.....	40
4.7 Considerações éticas.....	41
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>42</b>
5.1 Perfil da população estudada.....	42
5.2 Frequência das doenças exantemáticas.....	43
5.3 Frequência entre as doenças exantemáticas.....	44
5.4 Distribuição anual das doenças exantemáticas.....	45
5.5 Frequência das doenças exantemáticas, segundo o sexo.....	45
5.6 Frequência das doenças exantemáticas de acordo com a faixa etária.....	46
5.7 Distribuição temporal das doenças exantemáticas.....	48
5.8 Distribuição do parvovírus B19, por município de residência do paciente.....	48
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>51</b>
<b>7 CONCLUSÕES.....</b>	<b>58</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>59</b>
<b>ANEXOS</b>	

## 1 INTRODUÇÃO

Devido às inúmeras campanhas de vacinação para sarampo e rubéola, houve uma redução muito grande da incidência da rubéola no Brasil e há evidências de que a circulação do vírus do sarampo no país tenha sido interrompida. Entretanto, outras doenças exantemáticas, como o eritema infeccioso e o exantema súbito, causadas respectivamente pelo parvovírus humano B19 e o herpesvírus humano tipo 6 (HHV-6), estão sendo possivelmente confundidas com o sarampo e a rubéola, mostrando a pouca precisão do diagnóstico de doenças exantemáticas, quando utilizado só o critério clínico. Fato semelhante possivelmente acontece com dengue, nos países onde há circulação desse vírus.

O Ministério da Saúde do Brasil preconiza o diagnóstico laboratorial de todos os casos suspeitos de sarampo e rubéola e disponibiliza os kits diagnósticos para os laboratórios de referência dos estados. Com a implantação dos Programas Nacionais de Erradicação do Sarampo e Controle da Síndrome da Rubéola Congênita, a positividade dos testes laboratoriais dos casos notificados de sarampo e rubéola, tem sido muito baixa.

No Laboratório Central de Saúde Pública de Pernambuco (LACEN – PE) o percentual de casos suspeitos de sarampo e rubéola que tiveram a etiologia determinada pelo diagnóstico laboratorial tem decrescido a cada ano, o que sugere que outros vírus sejam responsáveis pelas doenças exantemáticas.

De acordo com o fluxograma atual estabelecido pelo Ministério da Saúde, nos estados onde há circulação do dengue, o diagnóstico para esse agravo deverá ser realizado em todos os casos suspeitos de sarampo e rubéola, cuja sorologia foi negativa para as duas doenças. Em casos de surtos, se os resultados dos exames para sarampo, rubéola e dengue forem negativos, deverá

ser realizado o teste para parvovírus B19 e/ou HHV-6. O LACEN – PE é referência para os estados da região nordeste para o diagnóstico laboratorial do parvovírus B19.

Diante da importância da implementação do diagnóstico laboratorial para esclarecer a etiologia das doenças exantemáticas virais, a presente pesquisa propôs-se a investigar laboratorialmente o sarampo, a rubéola, o dengue e o parvovírus B19, nas amostras de soros oriundas de casos suspeitos de sarampo e rubéola no estado de Pernambuco, cujo exantema teve início nos anos de 2001 a 2004 e que estavam estocadas no LACEN – PE. Destaque especial foi dado ao eritema infeccioso, em virtude de não haver dados na literatura sobre a circulação do parvovírus B19 em Pernambuco.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

As causas de doenças infecciosas virais que apresentam febre e exantema morbiliforme são variáveis e incluem principalmente os vírus do sarampo, da rubéola, o parvovírus B19, os enterovírus não pólio, o adenovírus e HHV-6 (CHERRY, 1993) e o vírus Dengue (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003).

Em 1992, o Brasil adotou a meta de eliminação do sarampo para o ano 2000, que teve como marco inicial uma Campanha Nacional de Vacinação, onde mais de 48 milhões de crianças e adolescentes, entre 9 meses e 14 anos foram vacinados, obtendo-se uma cobertura de 96% (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2001, PREVOTS et al., 2003).

Com o objetivo de eliminar a Síndrome da Rubéola Congênita, o Brasil realizou a 1ª etapa da campanha de vacinação contra a rubéola para mulheres em idade fértil, em 2001 (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2002 b). No período de 2001 a 2002 foram vacinadas cerca de 29 milhões de mulheres no país, atingindo uma cobertura de 95% (OPAS. 2005).

Quando o sarampo é controlado, o diagnóstico baseado só no critério clínico é muito falho e pode ser confundido com outras doenças infecciosas exantemáticas, como por exemplo, rubéola, eritema infeccioso, dengue, exantema súbito e escarlatina (OLIVEIRA, S. et al., 2001).

Quando se pretende a erradicação do sarampo e controle da rubéola e da síndrome da rubéola congênita, é da maior importância conhecer todas essas doenças a fim de investigá-las e realizar o diagnóstico diferencial, como procedimento essencial para o conhecimento da real situação da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003).

## 2.1 Sarampo

O sarampo é uma doença de distribuição universal, cuja incidência, evolução clínica e letalidade são influenciadas pelas condições sócio-econômicas, estado nutricional e imunitário do doente. O vírus composto de RNA de fita única é transmitido através das secreções nasofaríngeas. É altamente contagioso, ocorrendo maior transmissibilidade dois dias antes e dois dias depois após o início do exantema. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003). Pertence à família *Paramixoviridae*, gênero *Morbilivirus* (OLIVEIRA, et al., 1994).

Após um período de incubação, de 10 - 14 dias, surgem as manifestações clínicas do período prodrômico que são: febre, mal-estar, anorexia, seguida por tosse, coriza e conjuntivite. Os pródromos duram de 2 - 3 dias podendo nesse período serem vistas as manchas de Koplik (KNIPE et al., 2001). Cerca de dois a quatro dias depois do surgimento dos pródromos, aparece o exantema maculopapular, que se inicia na face, chegando ao auge dois a três dias do seu início, quando se estende ao tronco e membros. A febre dura até o 3º dia do aparecimento do exantema e sua permanência após este período pode indicar complicações da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003).

É considerado caso suspeito, todo paciente que, independente da idade e da situação vacinal, apresente febre e exantema maculopapular, acompanhados de um ou mais dos seguintes sinais e sintomas: tosse e/ou coriza e/ou conjuntivite (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2002 b).

Em 1994, os Ministros da Saúde dos países da América do Norte e da América do Sul definiram a meta da erradicação do sarampo no Hemisfério Ocidental até o ano de 2000. Para atingir esta meta, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) desenvolveu uma estratégia de vacinação intensificada contra o sarampo (HERSH et al., 2000), que inclui uma campanha única

nacional de atualização, abrangendo todas as crianças entre 1 - 14 anos, fortalecimento da vacinação de rotina e campanhas de seguimento nacionais a cada quatro anos para todas as crianças entre 1 - 4 anos, independentemente do histórico de vacinação anti-sarampo (OPAS, 2003).

Para monitorar a evolução da erradicação do sarampo, a vigilância foi fortalecida para incluir a investigação laboratorial de todos os casos suspeitos (HERSH et al., 2000). A criação de uma Rede de Laboratórios para diagnóstico do sarampo foi primordial para assegurar o êxito do programa (DIETZ et al., 2004).

O último caso autóctone de sarampo no Brasil ocorreu no Mato Grosso do Sul em novembro de 2000. Desde então há evidências que a circulação do vírus do sarampo no país tenha sido interrompida (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003).

Nas áreas onde o sarampo está sob controle, é imprescindível submeter ao exame laboratorial todos os casos suspeitos deste agravo. O diagnóstico é realizado, utilizando-se o ensaio imunoenzimático (ELISA) de captura de IgM (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003). Entretanto, é necessário que um resultado positivo de IgM num caso suspeito de sarampo ou rubéola, seja interpretado com muito cuidado, associando-se dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais (DIETZ et al., 2004). No caso de IgM positiva ou inconclusiva é coletada uma segunda amostra 2 a 3 semanas depois da coleta da primeira amostra e realizada a dosagem de IgG nas amostras pareadas. O diagnóstico sorológico pode ser feito também por reação de inibição da hemaglutinação (HI) e teste de neutralização (TN). O diagnóstico virológico é feito através do isolamento do vírus em cultura de células ou através de técnicas de biologia molecular, como a reação em cadeia da polimerase (PCR) e o seqüenciamento. (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2002 b).

## 2.2 Rubéola

Doença de curso benigno, sua importância epidemiológica está relacionada ao risco de infecção em gestantes e ocorrência da Síndrome da Rubéola Congênita (SRC) e suas complicações, como: abortos, natimortos, surdez, lesões oculares, cardiopatias congênitas. Estas acarretam custos sociais ao país, conseqüentes à ocorrência de óbitos e acompanhamento de casos (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2002 b). A vacinação de mulheres em idade fértil tem possibilitado alta redução dos casos de SRC, o que indica a possibilidade de interrupção na sua transmissão (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

O vírus da rubéola, pertence à família *Togaviridae*, do gênero *Rubivirus* (SANTOS et al., 2002). É transmitido de pessoa a pessoa, por meio de contato direto com gotículas de secreções nasofaríngeas de indivíduos infectados. O período de incubação é em média de 14 - 21 dias e o período de transmissibilidade é de cinco a sete dias antes do início do exantema e de cinco a sete dias depois. A imunidade ativa é duradoura, acreditando-se que permaneça por toda a vida (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003). Entretanto, apesar de raras, reinfecções podem ocorrer, sendo geralmente assintomáticas e detectadas apenas por sorologia (GERSHON, 2005). Cerca de 20 a 50% das infecções pelo vírus da rubéola são assintomáticas (CENTER DISEASE CONTROL - CDC, 2001).

O período prodrômico, de maneira geral, não é observado em criança. No adulto pode haver febre, mal estar e anorexia. Observa-se linfadenopatia, principalmente retroauricular, cervical e occipital, além de artralgia. O exantema é maculopapular e puntiforme, com distribuição crânio-caudal. Dura em média de 5 - 10 dias, coincidindo geralmente com o início da febre que é baixa. Não há descamação. Em adolescentes e adultos verifica-se, com freqüência, artralgias e mialgias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003).

É considerado caso suspeito, todo paciente que apresentar febre e exantema maculopapular e linfadenopatia retroauricular, occipital e cervical, independente da idade e situação vacinal (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2002 b).

Estudos realizados em Niterói por Solange Oliveira e colaboradores (Comunicação pessoal)<sup>1</sup>, mostraram que só 10% dos casos com hipótese diagnóstica de rubéola foram confirmados pelo diagnóstico laboratorial. Shirley e colaboradores (1987), ao investigarem 627 pacientes com rash rubeliforme e /ou sintomas de artrites e artralgia, só confirmaram o diagnóstico de rubéola em 229 casos (36,5%).

Nas áreas onde a rubéola está sob controle, com frequência, os casos suspeitos podem ser confundidos com outras doenças exantemáticas. Na Rede Nacional de Laboratórios de Referência para o Sarampo e Rubéola, o diagnóstico é realizado utilizando-se o ensaio imunoenzimático (ELISA) de captura de IgM, e a coleta de sangue obedece aos mesmos critérios do diagnóstico do sarampo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003). O diagnóstico sorológico pode ser feito também por dosagem de IgG específica (ELISA), em amostras pareadas e reação de inibição da hemaglutinação (HI). O diagnóstico virológico é feito através do isolamento do vírus ou através de técnicas de biologia molecular (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2002 b).

### **2.3 Dengue**

Os primeiros casos autóctones do dengue em Pernambuco foram confirmados em 1987, tendo sido isolado DENV-1 (CORDEIRO et al., 1996). Em 1995 foi introduzido o sorotipo DENV-2 e em 2002 o DENV-3, ocorrendo grande epidemia (CORDEIRO, 2002).

---

<sup>1</sup>Apresentada em Reunião Técnica de Laboratórios de Referência em Doenças Exantemáticas. FIOCRUZ- Rio de Janeiro, 2004. Dados aguardando publicação.

O dengue é uma doença febril aguda, cujo agente etiológico é o vírus dengue (DENV), arbovírus da família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus*, com quatro sorotipos antigenicamente distintos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4. Trata-se de uma doença reemergente constituindo-se atualmente um grave problema de saúde pública (GUBLER; CLARK, 1995; GUBLER, 1997).

No Brasil, o dengue apresenta um padrão sazonal, com maior incidência de casos nos primeiros cinco meses do ano (FIGUEIREDO et al., 2004; OLIVEIRA, et al., 2001). Estudos realizados em Manaus, no período de 1998 - 1999, em São Luiz, de 1997 a 2002 e no Rio de Janeiro, de 1990 - 1991, não mostraram diferença estatisticamente significativa entre os sexos (FIGUEIREDO et al., 2004; GONÇALVES NETO; REBÊLO, 2004; MIAGOSTOVICH, 1993), ao contrário do que foi observado por Araújo et al. (2002) no estado do Pará, onde o risco de transmissão do dengue foi maior entre as mulheres.

A transmissão da doença se faz pela picada do mosquito fêmea infectado, no ciclo homem-*Aedes aegypti*-homem. (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 1996).

De acordo com o Ministério da Saúde do Brasil, é considerado caso suspeito do dengue clássico, o paciente que tenha doença febril aguda, com duração máxima de sete dias, acompanhada de pelo menos dois dos seguintes sintomas: cefaléia, dor retro-orbital, mialgia, artralgia, prostração, exantema. Além desses sintomas, deve ter estado, nos últimos quinze dias, em área onde esteja ocorrendo transmissão de Dengue ou tenha a presença de *Aedes aegypti* (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2002 a).

Estudo realizado na cidade do Rio de Janeiro durante epidemia de 2001 - 2002, mostraram que a chance de ocorrer exantema nos indivíduos infectados com o sorotipo 3 foi 3,61 vezes maior que naqueles infectados com o sorotipo 1 (PASSOS et al., 2004).

Muitas doenças apresentam sintomas semelhantes ao dengue, portanto, esta síndrome necessita de confirmação laboratorial. O diagnóstico laboratorial é feito através do isolamento viral e/ou detecção de anticorpos específicos dos vírus, utilizando-se técnicas padronizadas como HI e a detecção de anticorpos IgM por ELISA. A técnica de ELISA utilizada para pesquisa de IgM contra o dengue, não identifica os sorotipos. O isolamento dos vírus geralmente é realizado em cultura de células de mosquitos. (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 1996). A técnica da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) permite uma rápida detecção e identificação de sorotipos do vírus dengue. (DEUBEL et al., 1990; LANCIOTTI et al., 1992; MIAGOSTOVICH et al., 1997; MORITA, 1994). Na Rede Nacional de Laboratórios de Saúde Pública de Referência para o Sarampo, Rubéola e Dengue, o diagnóstico sorológico é realizado utilizando-se teste de captura de IgM por ELISA (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2002 a).

#### **2.4 Eritema infeccioso**

É uma doença exantemática com sintomatologia muito semelhante à rubéola e seu agente etiológico é o Parvovírus B19 (CUBEL et al., 2000).

O parvovírus B19 foi descoberto, por acaso, por Yvonne Cossart et al. em 1974, durante rotina de triagem para hepatite B em soros de doadores de sangue (ANDERSON et al., 1986). Dois anos depois de descoberto, foi novamente identificado em dois doadores de sangue, tendo sido associado pela primeira vez à doença humana, em 1980, quando foi demonstrada através da microscopia eletrônica, a presença de partículas de parvovírus no soro de dois soldados britânicos, que retornavam da África com doença febril inespecífica (CUBEL et al., 2000).

Único vírus da família *Parvoviridae* considerado patogênico para o ser humano, ele infecta e destrói precursores de eritrócitos, sendo, por esse motivo, incluído no gênero

*Erythrovirus*. (SETÚBAL et al., 2001). Os parvovírus estão entre os menores vírus com DNA que infectam animais (SANTOS et al., 2002).

A transmissão geralmente ocorre por via respiratória, mas também pode ser transmitida por transfusões de sangue e hemoderivados (KERR, 1996), especialmente misturas de Fator VIII e concentrados de Fator IX (YOUNG; BROWN, 2004), além da transmissão vertical (SCOTT; STONE, 2003). É mais alta durante a viremia, quando o paciente ainda está assintomático (KIRSCHESCH, 1990). As taxas de infecções secundárias entre os contatos de casa são muito altas (YOUNG; BROWN, 2004; BELL et al., 1989). O paciente imunocompetente não transmite a doença na fase exantemática, entretanto, o paciente imunodeprimido excreta o vírus por um longo período e possivelmente pode ser uma fonte de contágio nosocomial (COFRE, 2001).

A infecção, de distribuição universal, afeta crianças e adultos, podendo ser assintomática, em 20 a 30% dos casos, ou causar diversas manifestações clínicas, como o eritema infeccioso também chamado de quinta doença, a crise aplásica transitória (CTA), a artrite, a hidropsia fetal e a anemia persistente em pacientes imunodeprimidos (CUBEL et al., 2000; QARI; HUSSAIM-QADRI, 1990; SEVE et al., 2004). Entre outras enfermidades pode causar também exantemas morbiliformes, vesiculares e purpúricos (TOMULIC et al., 2005). O envolvimento do Sistema Nervoso Central é raro e apenas poucos casos de encefalite e meningite asséptica têm sido publicados (PEREIRA et al., 2001). Com menor frequência tem sido associado a glomerulonefrites (IEIRI; HOTTA; TAGUMA, 2005), miocardites (BILKIS et al., 2001; BOCK et al., 2005; KANDOLF, 2004), vasculites (MODROW, 2006) e síndrome da fadiga crônica (MATANO et al., 2003; MCGHEE et al., 2005). O parvovírus B19 também é suspeito de desempenhar um papel na patogênese de várias doenças inflamatórias e auto-imunes crônicas,

como lupus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, doença de Kawasaki e esclerose múltipla (BARASH et al., 2002).

A síndrome purpúrico-papular em "luvas e meias" (PPGSS) pode ocorrer devido à infecção pelo parvovírus B19 (MCNEELY et al., 2005; LOUKERIS, D. et al., 2005). Foi descrita pela primeira vez em 1990 por Harms et al., (1990). O primeiro caso publicado de PPGSS devido à infecção aguda por parvovírus B19 no Brasil, parece ter sido de um homem de 54 anos, do Rio de Janeiro, que em outubro de 1999, além das manifestações clássicas de febre, lesões orais e púrpuras em mãos e pés, evoluiu com icterícia e necrose cutânea superficial dos pés, características até então não descritas nesta síndrome (PASSONI et al., 2001).

O parvovírus B19 tem um padrão cíclico de ocorrência, com períodos de maior e menor atividade viral que variam de 3 - 5 anos (FREITAS et al., 2002), ou, segundo Zellman (2006), de 4 - 7 anos. Infecções por parvovírus B19 ocorrem mais freqüentemente no final do inverno, primavera e início do verão (CHINEA et al., 1996), em climas temperados, segundo Erica Weir (2005), ocorre na primavera. Estudo realizado no Rio de Janeiro e Espírito Santo mostrou que o maior número de casos ocorre no segundo semestre (CUBEL et al., 1997).

A primeira síndrome clínica associada ao parvovírus B19 foi a crise aplástica transitória (CAT) que ocorre em pacientes com anemias constitucionais, tais como anemia falciforme, esferocitose hereditária, talassemia, enzimopatia de células vermelhas e anemia hemolítica auto-imune (SETÚBAL et al., 2001).

Uma das complicações mais freqüentes da infecção pelo parvovírus B19 é a artralgia, principalmente em adultos do sexo feminino, por essa razão confunde-se com a rubéola (CUBEL et al., 2000). Em adultos jovens, o exantema é acompanhado de poliartrite e poliartralgia em 60% dos casos (SEVE et al., 2004).

A infecção por parvovírus B19 em gestantes, com ou sem exantema, pode determinar infecções fetais, que podem levar ao nascimento prematuro, hidropsia fetal ou aborto espontâneo (CHINEA; RAMIRES RONDA, 1996). Nascimento et al. (1990) descreveram pela 1ª vez no Brasil a infecção por B19 em um feto hidrópico do Rio de Janeiro (SETÚBAL et al., 2001).

A manifestação clínica mais comum da infecção pelo B19 é o eritema infeccioso ou quinta doença (CENTER DISEASE CONTROL, 2005; CHINEA; RAMIRES RONDA, 1996). Doença exantemática aguda, descrita no final do século XVII, com distribuição mundial, ocorre principalmente em crianças de 4 - 14 anos de idade. Ao atingir 15 anos, cerca de 50% dos adolescentes já possuem IgG detectável. (BROWN, 2005; YOUNG et al., 2004). A produção de IgG parece conferir a imunidade duradoura (WEIR, 2005).

O período de incubação é de 6 - 8 dias (KERR, 1996) e de 4 - 14 dias podendo chegar até quatro semanas (COFRE, 2001; WEIR, 2005). Só em 1983, o parvovírus B19 foi associado definitivamente ao eritema infeccioso. No Brasil, a associação foi primeiramente detectada em Belém, por Miranda (FREITAS et al., 1993).

O eritema infeccioso é caracterizado por exantema, febre, adenopatia, artralgia e dores musculares. É moderadamente contagioso, ocorrendo, geralmente, na forma de surtos. As manifestações clínicas incluem cefaléia, mialgia, mal-estar (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003). Aproximadamente sete dias após os primeiros sinais e sintomas, surge o exantema que se caracteriza por três estágios. No primeiro surge a face eritematosa, também conhecida como “aparência de bochecha esbofetada”. Um a quatro dias depois, inicia-se o segundo estágio, com o surgimento de exantema maculopapular distribuído simetricamente no tronco e nas extremidades, acompanhado, às vezes, de prurido. O terceiro estágio é variável, com duração de uma ou mais semanas, sendo caracterizado pela mudança de intensidade no exantema (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003). Recorrências do exantema podem ser provocadas por

exposição ao sol, calor, fatores emocionais, ou exercícios (CENTER DISEASE CONTROL - MMWR, 1989). A “aparência de bochecha esbofetada” é mais comum em crianças (BROWN, 2005). Schwarz et al. (1990), ao estudar casos de infecção aguda por parvovírus B19, observaram que o exantema foi o sintoma mais freqüente (54,4%), seguido de artrite/artralgia (6,5%).

O diagnóstico laboratorial da infecção por parvovírus B19 na Rede Nacional de Laboratórios de Saúde Pública de Referência para Sarampo e Rubéola, é realizado através do ensaio imunoenzimático (ELISA) de captura de IgM (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2002 b). A IgM pode estar presente durante um período de duas a dez semanas depois da infecção aguda (MODROW et al., 2002) ou pode persistir durante 2 a 3 meses depois da infecção aguda (HEEGAARD; BROWN, 2002; WEIR, 2005). A detecção do DNA do parvovírus B19 no soro pode ser realizada através da PCR (VAN-ELSACKER-NIELE; KROES, 2000) ou através de reação de hibridização (YOUNG; BROWN, 2004).

Estudo para detecção de anticorpos IgG contra o parvovírus B19 foi realizado em soro de 542 habitantes de Belém e de 461 membros de três tribos, obtendo-se um percentual de positividade de 42,6% na amostra populacional de Belém, e de 4,7% a 10,7% nos membros das tribos. (FREITAS et al., 1990). Inquérito realizado no Rio de Janeiro, no período de 1985 e 1986, evidenciou uma prevalência de parvovírus B19 de 35% em menores de 5 anos, próximo de 80% na faixa etária de 11 a 15 anos e acima de 90% em indivíduos com mais de 50 anos. Nenhuma diferença na prevalência entre os sexos foi observada (NASCIMENTO et al., 1990).

## **2.5 Diagnóstico diferencial das doenças exantemáticas**

Em populações com altos níveis de imunização contra sarampo e rubéola, onde outras doenças que apresentam febre e exantema são predominantes, mas o conhecimento da

epidemiologia e da história natural destas doenças é limitado, é muito importante a investigação laboratorial para a precisão do diagnóstico (RAMSAY et al., 2002).

Amostras de soro coletadas de 214 pacientes de 22 municípios do Rio de Janeiro, no período de 1996 a 1997, cujo diagnóstico clínico havia sido rubéola ou toxoplasmose, e cujos testes laboratoriais haviam sido negativos para os dois agravos, foram testadas para parvovírus B19 utilizando-se as técnicas de ELISA para detecção de IgM e PCR aninhado, apresentando uma positividade de 14,5% em um ou ambos os testes, e uma concordância de 92,5% entre as duas técnicas, sendo evidenciada a circulação do vírus em 16 dos 22 municípios que participaram do estudo (WERMELINGER et al., 2002).

O primeiro estudo a detectar casos de parvovírus humano em Manaus foi realizado por Figueredo et al. (2005). Teste de captura de IgM para parvovírus B19 foi realizado em 278 amostras de soros de pacientes com doença exantemática, no período de 1999 a 2003, tendo sido obtido um percentual positivo de 17% (47/278). O maior número de casos ocorreu em crianças de 0-14 anos (70%), com predomínio do sexo masculino (81%), porém nos adultos foi observado maior número de casos do sexo feminino.

Shirley et al. (1987) ao examinar soros para detecção de anticorpos específicos dos tipos IgG e IgM contra os vírus da rubéola, parvovírus B19 e sarampo de 627 pacientes que no período de dois anos e meio, apresentaram um exantema rubeliforme e/ou artrite e artralgia, detectaram 229 casos de rubéola (36,5%), 43 casos de parvovírus B19 (6,86%), 7 casos de sarampo (1,12%) e 9 casos de outras etiologias (1,43%).

Entre 1983 e 1995, foi realizado estudo prospectivo após campanha de vacinação com a vacina tríplice viral (sarampo, rubéola e caxumba) na Finlândia, em 993 crianças com febre e exantema, no final da fase aguda. Os soros foram testados para detecção de anticorpos contra adenovírus, enterovírus e parvovírus B19. A etiologia viral foi determinada em 368 casos (37%)

obtendo-se um percentual maior de parvovírus B19 (20%), seguido de enterovírus (9%) e adenovírus (4%). Soros de 300 crianças menores de quatro anos foram testados para detecção de anticorpos contra HHV-6. Destes, 37 (12%) foram positivos. Dois picos epidêmicos de parvovírus B19 foram detectados (DAVIDKIN et al., 1998).

No período de janeiro de 1994 a abril de 1998, foi realizado um estudo na cidade de Niterói com o objetivo de investigar as causas de doenças exantemáticas. Soros de 327 pacientes, entre adultos e crianças, com exantema agudo maculopapular e uma combinação variável de outros sintomas como febre, tosse, conjuntivite e coriza, foram testados para detecção de IgM anti-sarampo, rubéola, dengue e parvovírus B19, além de detecção de IgG anti - HHV-6. O diagnóstico foi confirmado em 71,3% dos casos investigados: dengue (33,0%), rubéola (20,2%), parvovírus B19 (9,2%), sarampo (6,7%) e HHV-6 (2,1%). Todas as viroses diagnosticadas apresentavam manifestações clínicas semelhantes ao sarampo (OLIVEIRA et al., 2001).

Estudo complementar com o objetivo de analisar os aspectos clínicos e epidemiológicos do parvovírus B19 foi realizado com mais 346 pacientes, perfazendo um total de 673 pacientes com exantema agudo, no período de janeiro de 1994 a dezembro de 1999. Dos 673 casos, 330 foram negativos para sarampo, rubéola, dengue e HHV-6. Desses, 105 casos (31,8%), foram positivos para parvovírus B19. Durante o período de estudo, três distintos picos de infecção por parvovirus foram detectados, sugerindo que a doença parece ter um ciclo de aproximadamente 4 a 5 anos. A infecção pelo B19 foi caracterizada por variáveis combinações de febre, sintomas respiratórios, artropatia e sintomas gastrointestinais. O aspecto de face esbofetada, só foi evidenciado em crianças (30,1%). A similaridade das manifestações clínicas com outras doenças exantemáticas destaca a dificuldade do diagnóstico de infecção por parvovírus B19, quando é utilizado só o critério clínico (OLIVEIRA et al., 2002).

Em East Anglia-Inglaterra, onde a população tem alta cobertura para sarampo e rubéola, foi realizado um estudo para determinar as causas de exantema morbiliforme e febre, no período entre 1996 e 1998. A confirmação laboratorial da infecção foi obtida em 93 (48%) de um total de 195 crianças menores de 16 anos: parvovírus B19 em 34 (17%); *Streptococcus* do grupo A em 30 (15%); HHV-6 em 11 (6%); enterovírus em nove (5%); adenovírus em sete (4%); *Streptococcus* do grupo C em 6 (3%) e quatro casos foram positivos para dois agentes. Nenhum caso de sarampo ou rubéola foi detectado (RAMSAY et al., 2002).

Estudo para estabelecer o diagnóstico etiológico de exantema em 17 crianças de 9 a 12 meses (mediana de 10 meses) que haviam tomado vacina contra o sarampo entre 1 a 60 dias antes do aparecimento do exantema, foi realizado no estado de São Paulo, em 1999, tendo sido obtido os seguintes resultados: infecção por parvovírus B19 (17,6%), infecção pelo HHV-6 (76,5%) e exantema originado pela vacina do sarampo (5,9%). Os resultados mostraram que se não for realizado o diagnóstico laboratorial para outras doenças exantemáticas virais, um percentual bem maior de efeito colateral será atribuído à vacina do sarampo (OLIVEIRA, M. et al., 2002).

Inquérito sorológico para HHV-6 realizado em 434 indivíduos residentes em Recife e região metropolitana mostrou uma soroprevalência de 76,5%, com alta positividade entre crianças, indicando que a infecção por HHV-6 ocorre muito cedo (LINHARES et al., 1991).

No Brasil, na cidade de Campinas - São Paulo, foi implantado em maio de 2003, o Projeto de Vigilância de Doença Febril Exantemática (VIGIFEX), cujo principal objetivo foi estabelecer a taxa de notificação ideal de febre e exantema em uma localidade onde o sarampo já tenha sido eliminado e onde haja baixa circulação do vírus da rubéola, além de estabelecer a sensibilidade, a especificidade e o valor preditivo para as diferentes definições de caso para doenças que causam exantema e febre em áreas subtropicais (VIGIFEX, 2003). Resultados preliminares até fevereiro 2004, mostraram um maior percentual de HHV-6 (69,4%), seguido de

dengue (8,2%) e escarlatina (6,8%). O eritema infeccioso foi encontrado num percentual de 1,4% em relação aos demais agravos analisados (VIGIFEX, 2004).

Diante dos vários estudos mostrando a importância da implementação do diagnóstico diferencial das doenças exantemáticas nos países onde o sarampo e a rubéola estão sob controle, dos baixos índices de positividade no diagnóstico laboratorial dessas duas viroses, da baixa solicitação ao LACEN-PE do diagnóstico diferencial para eritema infeccioso pelos estados do nordeste e da falta de estudos que avaliem a circulação de parvovírus B19 em Pernambuco, a presente pesquisa propôs-se a investigar laboratorialmente o sarampo, a rubéola, o dengue e o parvovírus B19 nas amostras de soro oriundas de casos suspeitos de sarampo e rubéola no estado, no período de 2001 a 2004.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral:**

Verificar a freqüência de sarampo, rubéola, dengue e eritema infeccioso nos casos suspeitos de sarampo ou rubéola do estado de Pernambuco, no período de 2001 a 2004, utilizando testes laboratoriais para o diagnóstico dessas doenças.

#### **3.2 Objetivos Específicos:**

- Verificar a freqüência de sarampo e rubéola nos soros enviados ao LACEN -PE, dos casos notificados em Pernambuco, no período de 2001 a 2004, através de teste de ELISA para detecção de anticorpos específicos anti-IgM.
- Avaliar através da detecção de anticorpos específicos anti-IgM a ocorrência de infecção pelo parvovírus B19 nos pacientes suspeitos de sarampo e rubéola, cujos soros foram enviados ao LACEN – PE.
- Investigar a freqüência de dengue nos casos suspeitos de sarampo e rubéola, cujos soros foram enviados ao LACEN- PE, utilizando o ensaio imunoenzimático para detecção de anticorpos anti-IgM específicos.

## **4 PACIENTES E MÉTODOS**

### **4.1 População do Estudo**

Indivíduos com febre e exantema, com diagnóstico clínico de sarampo ou rubéola no estado de Pernambuco, no período de 2001 a 2004, cujas amostras de sangue foram encaminhadas ao Setor de Virologia do LACEN – PE e cuja coleta de sangue tinha sido feita do 5º ao 28º dia após o início do exantema (Amostra de conveniência). Ademais, para que o paciente fizesse parte do estudo, era necessário que sua ficha de acompanhamento da amostra ou ficha de investigação que contivesse, no mínimo, as seguintes informações: idade, sexo, município de residência, data do início do exantema e data da coleta do sangue.

### **4.2 Desenho do Estudo**

Estudo descritivo, do tipo transversal. Este estudo permitiu detectar a frequência de sarampo, rubéola, dengue e parvovírus B19 a partir de doenças exantemáticas com hipótese diagnóstica de sarampo ou rubéola no estado de Pernambuco, no período de 2001 a 2004.

### **4.3 Definição das Variáveis**

**4.3.1 Variáveis dependentes:** presença de IgM específica para os vírus do sarampo, rubéola, dengue e parvovírus B19 , através de ensaio imunoenzimático (ELISA).

**4.3.2 Variáveis independentes:** idade, sexo, município.

## 4.4 Categorização das Variáveis

### 4.4.1 Variáveis dependentes

- **Positividade para sarampo** foi categorizada de acordo com a presença ou ausência de anti-IgM específica para sarampo em: Reagente e Não Reagente
- **Positividade para rubéola** foi categorizada de acordo com a presença ou ausência de anti-IgM específica para rubéola em: Reagente e Não Reagente
- **Positividade para dengue** foi categorizada de acordo com a presença ou ausência de anti-IgM específica para dengue em: Reagente e Não Reagente
- **Positividade para parvovírus B19** foi categorizada de acordo com a presença ou ausência de anti-IgM específica para parvovírus B19 em: Reagente e Não Reagente.

### 4.4.2 Variáveis independentes

- **Idade** foi categorizada em: < 1 ano, 1 – 4 anos, 5 – 9 anos, 10 – 14 anos, 15 - 19 anos, 20 – 39 anos e 40 e mais.
- **Sexo** foi categorizado como: masculino e feminino.
- **Local de residência** foi considerado o município onde o paciente residia.

#### 4.5 Processamento das Amostras

Foram recebidas no período de 2001 - 2004 no Laboratório Central de Pernambuco, 2.470 amostras de soro de pacientes com febre e exantema residentes no estado de Pernambuco, com suspeita clínica de sarampo ou rubéola, para confirmação laboratorial, através de ensaios imunoenzimáticos (ELISA) específicos. O sangue foi colhido em tubo, sem anticoagulante, nas Unidades de Saúde ou, em alguns casos, na residência dos pacientes. Após centrifugação e separação dos soros, os que não puderam ser encaminhados imediatamente ao LACEN-PE, foram colocados nas Unidades de Saúde em geladeira comum a 4°C por até 48 horas, ou congelados em freezer a -20°C até posterior envio. O transporte das amostras era feito sob refrigeração. As amostras vinham acompanhadas das suas respectivas fichas de encaminhamento ou fichas de investigação devidamente preenchidas. De acordo com as informações contidas nas fichas, foram selecionadas 1161 amostras que atendiam aos critérios de inclusão do estudo. No Setor de Virologia do LACEN - PE, os soros foram congelados a - 20°C até a realização dos testes.

Os casos suspeitos de sarampo foram testados inicialmente para esta doença. Depois todos foram testados para rubéola, mesmo os que haviam sido positivos para sarampo. Se negativos para os dois agravos, foram testados para dengue; se negativos para dengue, foram testados para parvovírus B19, conforme o seguinte fluxograma:

Teste de ELISA para detecção de IgM para sarampo  
↓ (-)

Teste de ELISA para detecção de IgM para rubéola  
↓ (-)

Teste de ELISA para detecção de IgM para dengue  
↓ (-)

Teste de ELISA para detecção de IgM para parvovírus B19

Os casos suspeitos de rubéola foram testados inicialmente para esta doença. Depois, se negativos, foram testados para sarampo. Se negativos para os dois agravos, foram testados para dengue; se negativos para dengue, foram testados para parvovírus B19, conforme o fluxograma:

Teste de ELISA para detecção de IgM para rubéola

↓ (-)

Teste de ELISA para detecção de IgM para sarampo

↓ (-)

Teste de ELISA para detecção de IgM para dengue

↓ (-)

Teste de ELISA para detecção de IgM para parvovírus B19

#### **4.5.1 Teste de ELISA para detecção de anticorpos do tipo IgM para sarampo.**

Foram utilizados “kits” comerciais da DADE-BEHRING (Enzygnost® Anti-Measles Vírus/IgM), cujas microplacas são constituídas de tiras duplas, sendo os poços da esquerda revestidos com antígeno do vírus do sarampo inativado (células de rins de macaco, infectadas com o vírus do sarampo) e os da direita revestidos com antígenos de células não infectadas (Controle do antígeno).

Para aumentar a sensibilidade da detecção de IgM, de acordo com as instruções do fabricante do “kit”, a amostra foi tratada com anticorpos de ovelha, dirigidos contra o fragmento Fc da IgG humana (absorvente do fator reumatóide). Esse absorvente se fixa a IgG existente na amostras do paciente, e, caso o fator reumatóide esteja presente na amostra em questão, ele fixa-se a estes imunocomplexos, sendo assim eliminado. Após o tratamento a amostra foi adicionada aos poços da tira, um que continha o antígeno viral e o outro que continha o controle do antígeno. Se anticorpos IgM específicos do vírus do sarampo estivessem presentes no soro do paciente,

fixavam-se ao antígeno viral depositado sobre a superfície plástica do poço, formando um complexo, que se ligava ao conjugado (anticorpos de cabra contra a IgM humana, conjugados com peroxidase) quando o mesmo era adicionado e incubado. Após a incubação, era adicionado o cromógeno TMB (tetrametilbenzidina), para a detecção da enzima. Uma coloração azul se desenvolveu nos poços que estavam sensibilizados com o antígeno do sarampo, quando a amostra continha IgM específica para o referido vírus. A reação foi concluída com a adição de solução de ácido sulfúrico 0,5 N, dando origem a uma coloração amarela, que foi lida fotometricamente, com filtro de 450 nm, com filtro de referência de 650 nm.

A técnica foi realizada de acordo com as instruções do fabricante e obedecidos todos os critérios de validação da reação, e interpretação dos resultados. Todas as amostras positivas foram repetidas e confirmadas.

#### **4.5.2 Teste de ELISA para detecção de anticorpos do tipo IgM para rubéola**

Foram utilizados “kits” comerciais da DADE-BEHRING (Enzygnost® Anti-Rubella Vírus/IgM). O princípio e os procedimentos foram os mesmos do testes do sarampo, mudando apenas os antígenos que revestem os poços das microplacas. Os poços da esquerda são revestidos com antígeno do vírus da rubéola inativado (células de rins de hamster bebê, infectadas com o vírus da rubéola) e os da direita revestidos com antígenos de células não infectadas (Controle do antígeno).

A técnica foi realizada de acordo com as instruções do fabricante e obedecidos todos os critérios de validação da reação, e interpretação dos resultados. Todas as amostras positivas e inconclusivas foram repetidas. Uma amostra permaneceu inconclusiva após a repetição do teste e foi considerada indeterminada.

#### 4.5.3 Teste de ELISA para detecção de anticorpos do tipo IgM para dengue

Foram utilizados “kits” produzidos por Bio-Manguinhos (EIE-IgM-DENGUE) baseados no princípio de sanduíche duplo.

A amostra foi colocada em microplaca sensibilizada com anticorpos específicos para a cadeia  $\mu$  da imunoglobulina M (anti- $\mu$ ). Se anticorpos IgM estivessem presentes no soro do paciente, estes se fixavam aos anticorpos anti- $\mu$  depositado sobre a fase sólida do poço. Ao serem adicionados os antígenos do Dengue tipos 1, 2 e 3, esses se ligavam aos anticorpos específicos IgM da amostra reagente, formando um complexo que se ligava ao conjugado (anticorpos anti-dengue específicos, ligados à enzima peroxidase), quando o mesmo era adicionado e incubado.

Para evidenciar a reação, foi utilizada uma substância cromógena (tetrametilbenzidina-TMB). A ação da peroxidase com o peróxido de hidrogênio, formou um composto de coloração azul turquesa, no caso de amostra com IgM positiva para Dengue. Quando adicionado o ácido sulfúrico 2M a reação foi interrompida e passou a apresentar uma coloração amarela em caso positivo (reagente). Na cavidade onde a amostra de soro não tinha anticorpos específicos, não havia desenvolvimento de cor, o que caracterizava uma reação negativa (não reagente). Os resultados foram avaliados através de espectrofotômetro com filtro de 450 nm.

A técnica foi realizada de acordo com as instruções do fabricante e obedecidos todos os critérios de validação da reação, e interpretação dos resultados. Todas as amostras inconclusivas e positivas foram repetidas. Uma amostra permaneceu inconclusiva após a repetição do teste e foi considerada indeterminada.

#### **4.5.4 Teste de ELISA para detecção de anticorpos do tipo IgM para parvovírus B19**

Foram utilizados “kits” comerciais da BIOTRIN (Parvovirus B19 IgM Enzyme Immunoassay). Trata-se de um teste imunoenzimático de captura de IgM, do tipo sanduíche.

A amostra foi colocada na microplaca sensibilizada com soro de coelho anti-IgM humana. Se presentes no soro, os anticorpos IgM ligavam-se à anti- IgM humana de coelho que recobria os poços da placa. Ao ser adicionada proteína recombinante biotinizada VP2 do parvovírus, ela se unia a IgM do parvovírus humano, caso ela estivesse presente. Após a adição da estreptavidinperoxidase, ela se unia à proteína biotinizada VP2 presente. O complexo foi detectado, mediante a adição de substrato tetrametilbenzidina (TMB), que se tornava azul em presença de peroxidase. Finalmente foi adicionado ácido sulfúrico 0,5 M, para parar a reação, formando-se então, um produto final amarelo, cuja intensidade foi medida em espectrofotômetro com filtro de 450 nm.

A técnica foi realizada de acordo com as instruções do fabricante e obedecidos todos os critérios de validação da reação, e interpretação dos resultados. Todas as amostras positivas foram repetidas e confirmadas.

#### **4.5.5 Teste de ELISA para detecção de anticorpos do tipo IgG para sarampo e rubéola.**

Foram utilizados “kits” comerciais da DADE-BEHRING (Enzygnost® Anti-Measles Vírus/IgG) e (Enzygnost® Anti-Rubella Vírus/IgG). As microplacas, da mesma maneira que as microplacas dos kits para detecção de IgM, são constituídas de tiras duplas, sendo os poços da

esquerda revestidos com antígeno do vírus a ser testado e os da direita revestidos com antígenos de células não infectadas (Controle do antígeno).

Os anticorpos IgG específicos contra o respectivo vírus (sarampo ou rubéola, dependendo do kit que estava sendo utilizado) se presentes na amostra que estava sendo testada, fixavam-se ao antígeno viral depositado sobre a superfície plástica do poço do respectivo kit, formando um complexo, que se ligava a anti-IgG humana conjugada com peroxidase, quando ela era adicionada. Ao ser colocado o cromógeno TMB (tetrametilbenzidina), formava-se uma coloração azul, quando a amostra continha IgG específica para o respectivo vírus. A reação foi concluída com a adição de solução de ácido sulfúrico 0,5 N, dando origem a uma coloração amarela, que foi lida fotometricamente, com filtro de 450 nm, com filtro de referência de 650 nm.

A técnica foi realizada de acordo com as instruções do fabricante e obedecidos todos os critérios de validação da reação e de quantificação da amostra.

#### **4.6 Processamento e Análise dos Dados**

A coleta das informações dos pacientes foi realizada utilizando-se as fichas de encaminhamento das amostras ou a ficha epidemiológica. O processo de digitação dos dados foi realizado por meio de dupla entrada.

Na busca das associações entre as variáveis foi utilizado o teste do  $\chi^2$  (Qui-quadrado) de Pearson com correção de Yates, e quando necessário o Qui-quadrado de Fisher. O nível de significância foi de 95% ( $p < 0,05$ ). Software utilizado: EPIINFO versão 6.04.

#### **4.7 Considerações Éticas**

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco CEP/CCS/UFPE, protocolo de Pesquisa nº 145/2005 e aprovado de acordo com a Resolução nº 196/96, em 18 de maio de 2005. Não foi necessário o termo de consentimento livre e esclarecido. As amostras de soro já faziam parte do Banco de Soros do LACEN, cuja direção e corpo técnico concordaram em cedê-las para que fossem analisadas. Ademais, a Vigilância Epidemiológica da Secretaria Estadual de Saúde e o Ministério da Saúde demonstraram interesse em conhecer os resultados do estudo que foi realizado.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Perfil da População Estudada

Foram analisadas 2.470 fichas de encaminhamento de amostras de pacientes com febre e exantema que deram entrada no Setor de Virologia do LACEN-PE como casos suspeitos de sarampo ou rubéola, para diagnóstico laboratorial desses agravos, no período de 2001 a 2004. Verificou-se que 1.161 pacientes atendiam aos critérios de inclusão do estudo (47,0%). Destes, 465 (40,1%) eram do sexo masculino e 696 (59,9%) eram do sexo feminino.

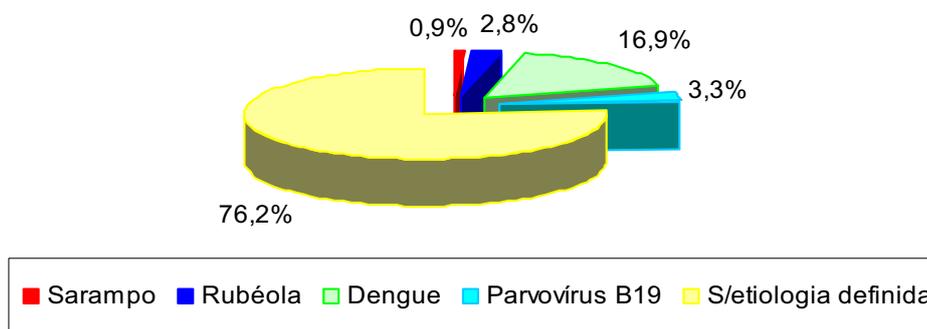
Dos 1.309 casos que não foram selecionados para o estudo, 477 (36,4%) eram do sexo masculino e 832 (63,6%) eram do sexo feminino. Da amostra total (2.470 pacientes), 561 (23,5%) colheram o sangue antes do 5º dia do início do exantema e 65 (2,6%) colheram o sangue após o 28º dia do início do exantema, perfazendo um total de 26,15% (646/2.470). Foram excluídos do estudo, 26,8% (663/2.470) dos casos por problemas na amostra do soro, falta do formulário de encaminhamento da amostra ou falta dos seguintes dados : idade, data do início do exantema e / ou data da coleta do sangue.

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os 1.161 casos selecionados e os 1.309 casos não selecionados, em relação ao sexo (p-valor = 0,071) nem em relação à faixa etária (p-valor = 0,131).

## 5.2 Frequência das Doenças Exantemáticas

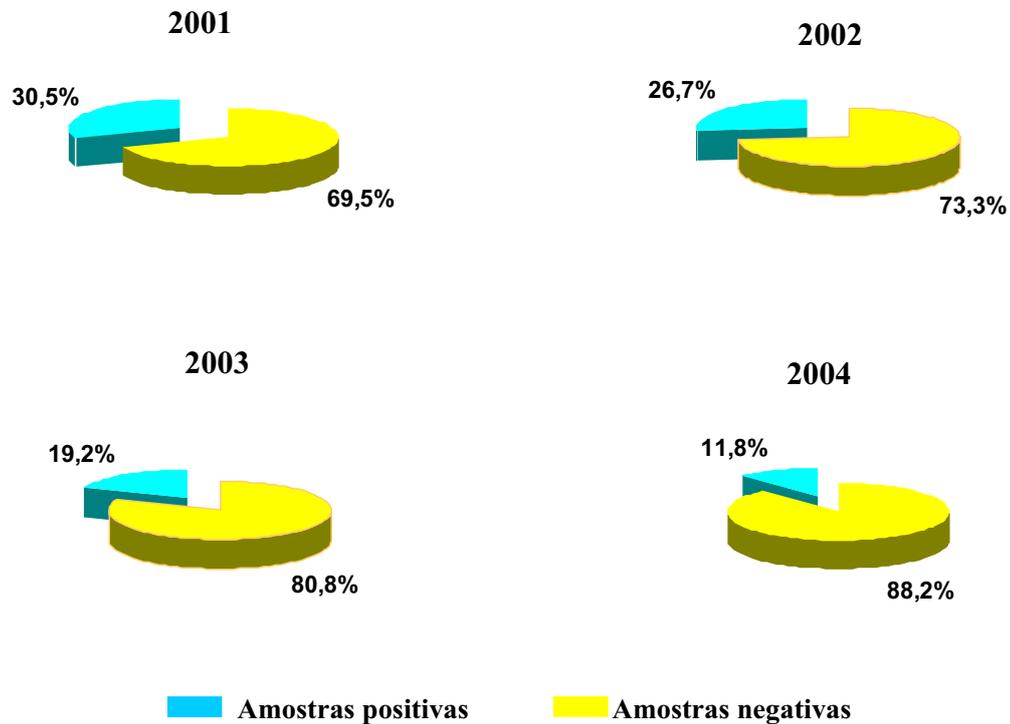
De um total de 1161 amostras, 276 (23,8%) foram positivas para um dos quatro agravos investigados, utilizando ensaio imunoenzimático específico de captura de IgM .

Das amostras analisadas, 10 (0,9%) apresentaram IgM positiva para sarampo, 32 (2,8%) para rubéola, 38 (3,3%) para parvovírus B19 e 196 (16,9%) para dengue. Ficaram sem diagnóstico, 885 amostras (76,2%), sendo uma indeterminada para rubéola e outra indeterminada para parvovírus B19 (Gráfico 1). Três amostras foram positivas simultaneamente para sarampo e rubéola e duas foram positivas para rubéola e dengue.



**Gráfico 1 – Distribuição das doenças exantemáticas de acordo com o diagnóstico laboratorial de casos suspeitos de sarampo e rubéola no estado de Pernambuco, no período do estudo.**

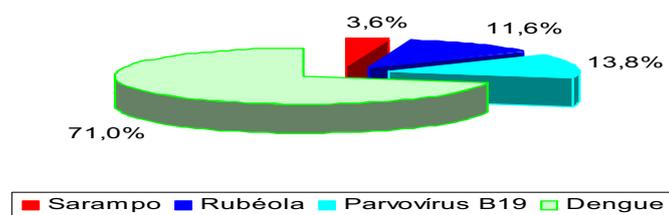
O percentual de positividade foi decrescendo a cada ano: 30,5% em 2001, 26,7% em 2002, 19,2% em 2003 e 11,8% em 2004 (Gráfico 2).



**Gráfico 2- Percentual anual de positividade do diagnóstico laboratorial em casos suspeitos de sarampo e rubéola em Pernambuco, de 2001 a 2004.**

### 5.3 Frequência entre as Doenças Exantemáticas

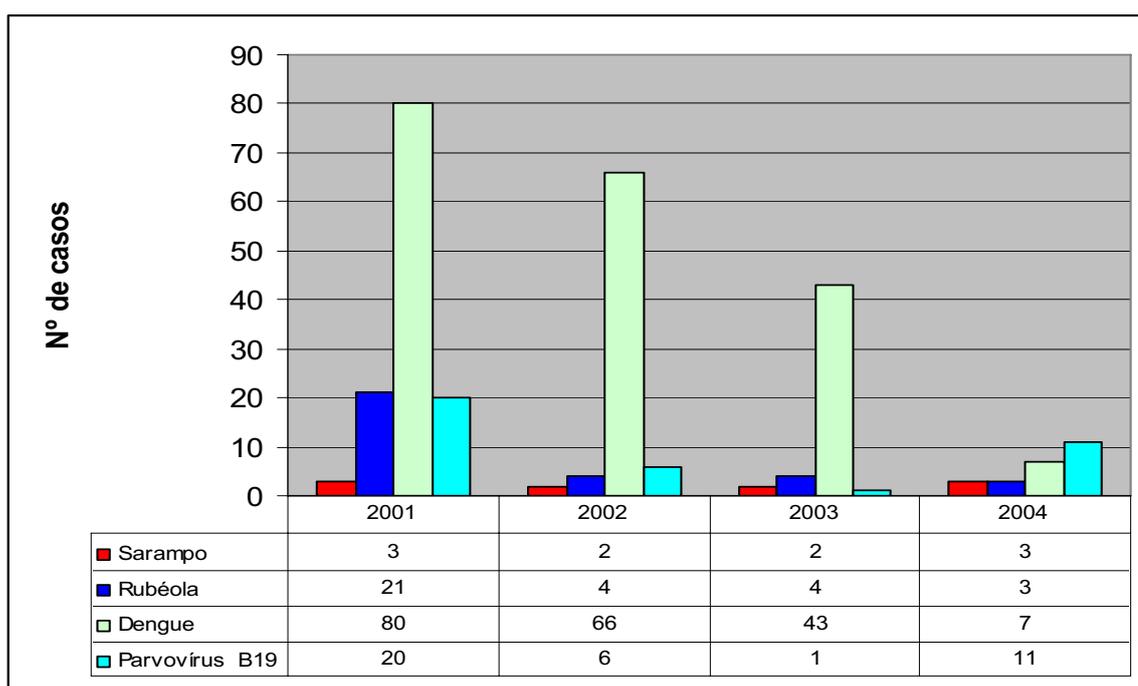
Entre as doenças analisadas, a mais freqüente foi o dengue, com um percentual de 71,0%, seguida do eritema infeccioso (13,8%), da rubéola (11,6%) e do sarampo (3,6%), conforme pode ser observado no Gráfico 3.



**Gráfico 3- Percentual de positividade entre os quatro agravos analisados, de casos suspeitos de sarampo e rubéola no estado de Pernambuco, no período de 2001 a 2004.**

#### 5.4 Distribuição Anual das Doenças Exantemáticas

A frequência anual de positividade de IgM para os vírus analisados, no período de 2001 a 2004, estão expostos no Gráfico 3.



**Gráfico 3- Distribuição anual das doenças exantemáticas diagnosticadas laboratorialmente, de casos notificados com sarampo e rubéola no estado de Pernambuco, no período de 2001 a 2004.**

#### 5.5 Frequência das Doenças Exantemáticas, segundo o Sexo.

A associação entre o sexo e a positividade de IgM para as doenças exantemáticas analisadas durante o período do estudo, pode ser observada na Tabela 2.

**Tabela 1- Associação entre o sexo e a positividade das doenças exantemáticas diagnosticadas laboratorialmente dos casos de sarampo e rubéola no estado de Pernambuco, no período de 2001 a 2004.**

Sexo	Resultado da sorologia				p-valor
	Positivo		Negativo		
	N	%	N	%	
<b>Sarampo</b>					<b>0,211**</b>
Masculino	06	60,0	459	39,9	
Feminino	04	40,0	692	60,1	
<b>Rubéola*</b>					<b>0,660</b>
Masculino	14	43,8	450	39,9	
Feminino	18	56,3	678	60,1	
<b>Dengue</b>					<b>0,689</b>
Masculino	76	38,8	389	40,3	
Feminino	120	61,2	576	59,7	
<b>Eritema infeccioso*</b>					<b>0,351</b>
Masculino	18	47,4	447	39,8	
Feminino	20	52,6	675	60,2	

Fonte: SES- PE/LACEN

\* 1 amostra foi indeterminada

\*\*Qui-quadrado de Fisher

## 5.6 Frequência das Doenças Exantemáticas de acordo com a Faixa Etária

Quatro casos de IgM positiva para sarampo, ocorreram em menores de 1 ano (40%), cinco na faixa etária de 1 a 4 anos (50%) e um caso numa paciente de 47 anos (10%). O maior número de casos de rubéola ocorreu na faixa etária de 1 a 4 anos (13/32), seguida da faixa etária de 20 a 39 anos ( 8/32). Entre os parvovírus a faixa etária mais atingida foi a de 5 a 9 anos (15/38) , seguida da faixa etária de 1 a 4 anos (8/38). Quanto aos casos com IgM positiva para dengue, ocorreu maior número de casos em crianças de 1 a 4 anos (56/196), seguida da faixa etária de 20 a 39 anos (53/196) (Tabela 3).

**Tabela 2- Associação entre a faixa etária e positividade dos casos suspeitos de sarampo e rubéola no estado de Pernambuco, no período de 2001 a 2004.**

Faixa etária	Resultado da Sorologia				p-valor
	Positivo		Negativo		
	N	%	N	%	
<b>Sarampo</b>					<b>0,129**</b>
Menores de 1 ano	04	40,0	247	21,5	
De 1 a 4	05	50,0	369	32,1	
De 5 a 9	00	0,0	186	16,2	
De 10 a 14	00	0,0	84	7,3	
De 15 a 19	00	0,0	59	5,1	
De 20 a 39	00	0,0	182	15,8	
40 e mais	01	10,0	24	2,1	
<b>Rubéola*</b>					<b>0,010</b>
Menores de 1 ano	01	3,1	250	22,2	
De 1 a 4	13	40,6	360	31,9	
De 5 a 9	04	12,5	182	16,1	
De 10 a 14	01	3,1	83	7,4	
De 15 a 19	05	15,6	54	4,8	
De 20 a 39	08	25,0	174	15,4	
40 e mais	00	0,0	25	2,2	
<b>Dengue</b>					<b>0,000</b>
Menores de 1 ano	15	7,7	236	24,5	
De 1 a 4	56	28,6	318	32,9	
De 5 a 9	26	13,3	160	16,6	
De 10 a 14	17	8,7	67	6,9	
De 15 a 19	19	9,7	40	4,1	
De 20 a 39	53	27,0	129	13,4	
40 e mais	10	5,1	15	1,6	
<b>Eritema infeccioso*</b>					<b>0,001</b>
Menores de 1 ano	03	7,9	248	22,1	
De 1 a 4	08	21,1	366	32,6	
De 5 a 9	15	39,5	170	15,2	
De 10 a 14	05	13,2	79	7,0	
De 15 a 19	01	2,6	58	5,2	
De 20 a 39	06	15,8	176	15,7	
40 e mais	00	0,0	25	2,2	

Fonte: SES-PE/LACEN

\* 1 amostra foi indeterminada \*\* Qui-quadrado de Fisher

### **5.7 Distribuição Temporal das Doenças Exantemáticas**

O maior número de casos de rubéola ocorreu nos meses de outubro (5/32) e novembro (7/32) e de dengue no período de janeiro a junho (137/196). Quanto ao parvovírus B19, o maior número de casos ocorreu em agosto (8/38), setembro (7/38) e janeiro (6/38). (Gráfico 4).

### **5.8 Distribuição do Parvovírus B19, por município de residência.**

Foram detectados parvovírus B19 em 23 municípios de Pernambuco, tendo o maior número de casos ocorrido em: Caruaru (6), Recife (6), Garanhuns (3), Jaboatão (3) e Santa Cruz do Capibaribe (2). O vírus esteve presente em mais 18 municípios. Três dos casos positivos para parvovírus B19, tinham hipótese diagnóstica de sarampo. (Figura 1).

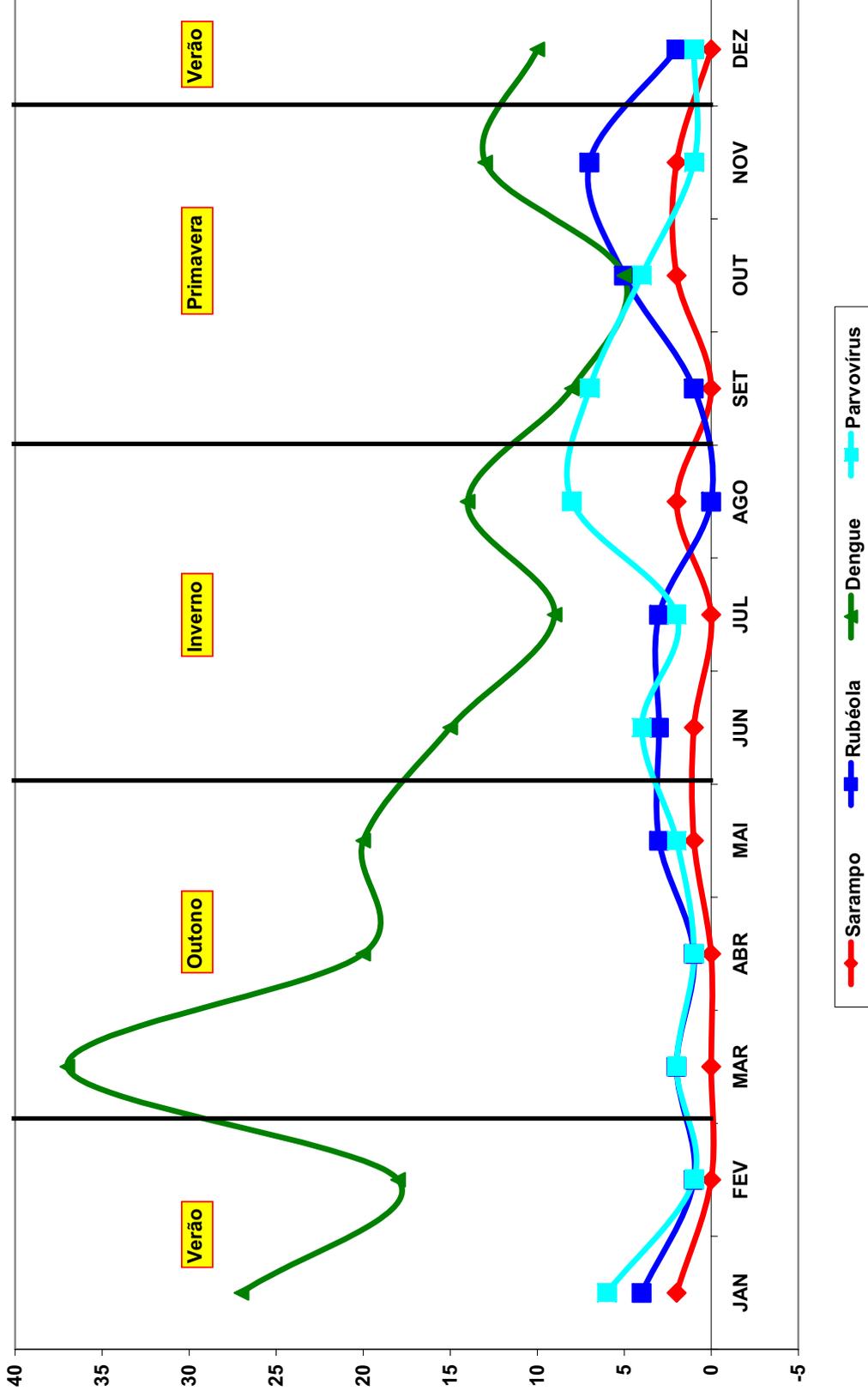
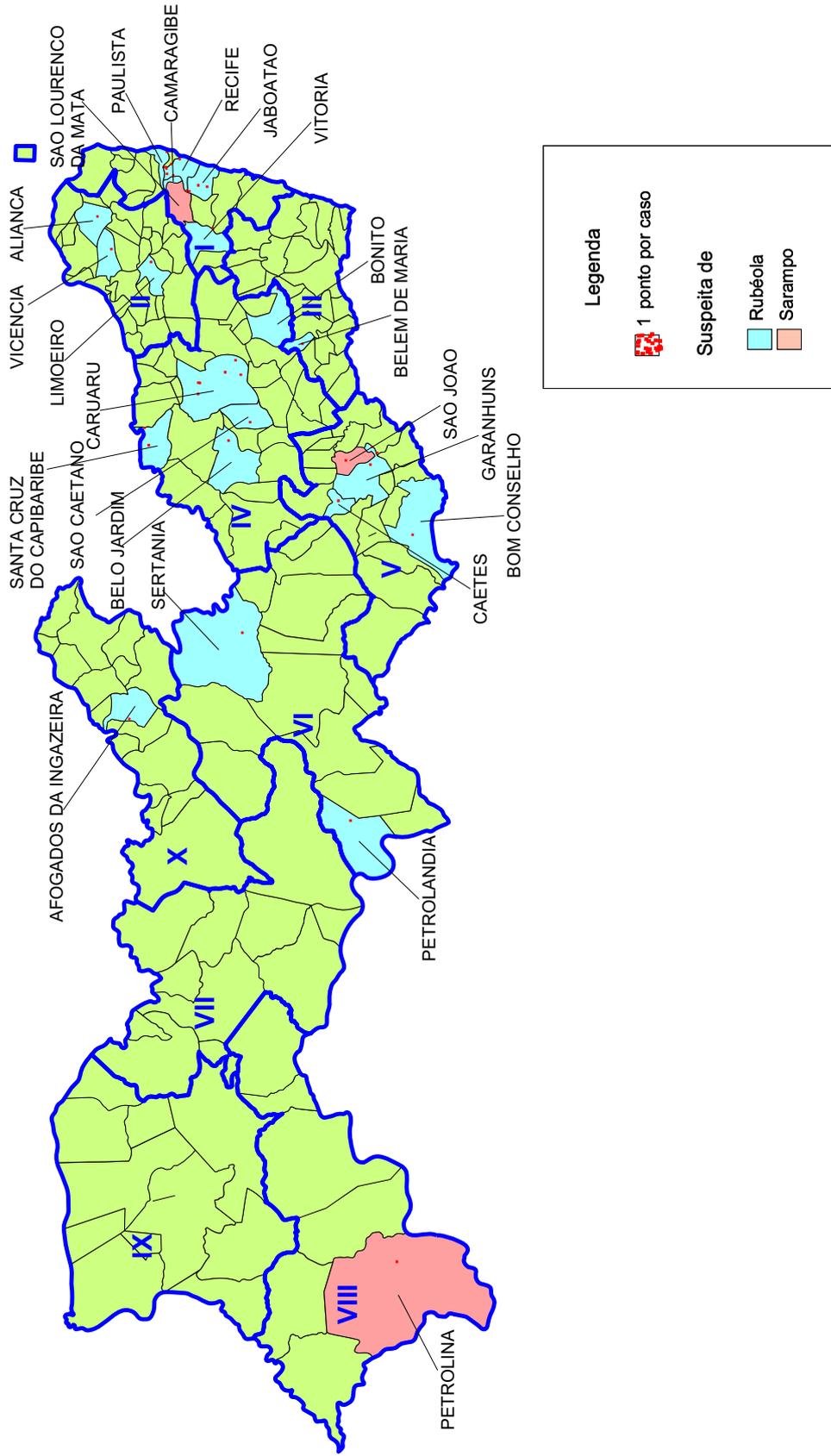


Gráfico 4 – Distribuição mensal das doenças exantemáticas, de casos suspeitos de sarampo e rubéola no estado de Pernambuco, no período de 2001 a 2004.



**Figura 1 – Distribuição por município e hipótese diagnóstica dos casos positivos de parvovírus B19 a partir de casos suspeitos de sarampo e rubéola no estado de Pernambuco, no período de 2001 a 2004.**

## 6 DISCUSSÃO

O presente estudo reafirmou uma situação que já era esperada, a interrupção da transmissão do vírus do sarampo no estado de Pernambuco. Todos os casos (10/1161) com a IgM positiva para o agravo em questão, ocorreram em pacientes vacinados recentemente, o que provavelmente vincula o exantema a uma reação vacinal. Reforça essa idéia, o fato de que em três casos houve positividade simultânea para sarampo e rubéola após vacinação com a dupla viral ou tríplice viral.

Com a interrupção da transmissão do vírus do sarampo e diminuição da circulação do vírus da rubéola no Brasil, é de se esperar um declínio do valor preditivo positivo dos ensaios sorológicos (PREVOTS et al, 2003). Convém lembrar que o método imunológico evidencia de forma indireta a presença de infecção, e deve ser sempre avaliado levando-se em consideração alguns critérios como: clínica do paciente, soroconversão, elevação dos títulos de anticorpos em amostras pareadas, etc. Durante o presente estudo, foi vivenciada uma situação que comprova essa afirmação.

Em outubro de 2004, o soro de uma criança de dez meses, deu entrada no LACEN-PE para diagnóstico de rubéola, tendo a IgM sido negativa para rubéola e positiva para sarampo. Enquanto se aguardava o período para se coletar uma segunda amostra, intensa investigação foi realizada, buscando encontrar outros casos e o caso índice. A presença de IgM positiva só para sarampo, com confirmação do Laboratório de Referência Nacional e a informação da genitora de que a criança não havia sido vacinada contra o sarampo, apontava para a hipótese de um caso de sarampo. Uma segunda amostra de sangue da criança foi coletada na fase convalescente e a detecção de IgM desta vez foi positiva para os dois vírus. Ao ser realizada a pesquisa de IgG nas amostras pareadas, foi evidenciada a soroconversão para sarampo e rubéola. Constatou-se

posteriormente que a criança havia tomado recentemente a vacina tríplice viral (antes de 12 meses). O fato da primeira amostra de soro da menor em questão ter sido positiva para sarampo e negativa para rubéola, está de acordo com a publicação de Dietz e colaboradores (2004), sobre a confirmação laboratorial de casos suspeitos de sarampo em situação de baixa transmissão da doença, onde se demonstra que alguns indivíduos quando vacinados com a dupla viral MR (sarampo e rubéola) ou tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola), podem ter um resultado positivo para sarampo e negativo para rubéola. Tal situação deve-se ao fato de que a resposta de IgM para rubéola após a vacinação é mais lenta que a do sarampo. Portanto, a presença de IgM específica numa única amostra de soro, não comprova a infecção natural pelo vírus do sarampo.

Em Pernambuco, a vacina dupla viral (sarampo e rubéola) foi implantada no ano 2000, com a 1ª campanha de seguimento destinada ao público de 1 a 11 anos. Até então a vacina contra rubéola não era disponibilizada nos Postos de Saúde da rede pública. Em novembro de 2001, com o objetivo de prevenir e controlar a Síndrome da Rubéola Congênita foi implantada uma campanha vacinal, tendo como público alvo, mulheres em idade fértil na faixa etária de 12 a 34 anos e atingindo uma cobertura vacinal de 100,49 % (SES-PE/PNI). As campanhas, junto com a implementação da vacinação de rotina, justificam a baixa frequência dessa doença no período analisado.

Apesar do resultado do presente estudo mostrar que o maior número de casos de rubéola ocorreu entre crianças de 1 - 4 anos, sugerindo uma associação estatisticamente significativa em relação à faixa etária ( $p$ -valor = 0,010), e que não houve associação estatisticamente significativa entre os sexos ( $p$ -valor = 0,660). Esses dados podem não refletir o que aconteceu com a população geral, pois 44% dos casos de IgM positiva para rubéola foram decorrentes de vacinação recente contra o referido vírus.

Nos soros de dois pacientes foram detectadas simultaneamente IgM para rubéola e dengue. Em um dos casos, a vacina dupla viral tinha sido aplicada recentemente, sugerindo maior probabilidade de infecção passada pelo vírus dengue e infecção recente pelo vírus da rubéola devido a uma reação vacinal. O outro caso não tinha história de vacina recente, sugerindo que pode ter ocorrido uma das três situações distintas: infecção anterior pelo vírus do dengue e infecção recente pelo vírus da rubéola, co-infecção, ou reação cruzada entre os dois ensaios de ELISA. Por tratar-se de um estudo retrospectivo, não foi possível colher uma segunda amostra de sangue para verificar a presença ou ausência de soroconversão da IgG e esclarecer qual o vírus responsável pela infecção recente. Esse achado reforça a necessidade da coleta de duas amostras pareadas de soro em todos os casos de IgM positiva para sarampo e/ou rubéola (BRASIL-MS, 2003).

Ainda em relação à rubéola, não foi observada uma diferença significativa da frequência dos casos positivos entre o primeiro e o segundo semestre dos anos de 2001 a 2004, discordando com o que foi evidenciado no Rio de Janeiro e Espírito Santo por Cubel e colaboradores (1997) e em Niterói por Oliveira e colaboradores (2001), onde a rubéola foi mais frequente no segundo semestre. Como já foi citado anteriormente, a análise do referido agravo ficou prejudicada pelo alto percentual de reação pós-vacinal. Entretanto, foi observado um discreto pico nos meses de outubro e novembro.

Entre os casos positivos para um dos quatro vírus analisados, o maior percentual foi de dengue (71,0%). Esse resultado era previsto, pois durante o período do estudo houve grande circulação desse vírus no estado de Pernambuco, principalmente no período de 2001 a 2003, quando foram confirmados 124.092 casos de dengue clássico, segundo dados obtidos através do SINAN (Sistema Nacional de Agravos de Notificação).

Apesar do maior número de casos do dengue ter ocorrido no sexo feminino, quando realizado o teste qui-quadrado de Pearson, não foi observada nenhuma associação estatisticamente significativa entre os sexos (P-valor = 0,738). Esse achado concorda com os grupos de Figueiredo (2004) e Gonçalves Neto (2004) que também não observaram diferença entre os sexos nos casos do dengue em Manaus e São Luiz, ao contrário do que foi observado por Araújo et al (2002) no estado do Pará, onde o risco de transmissão do dengue foi maior entre as mulheres. Houve diferença estatisticamente significativa entre as faixas etárias, sendo a de 1 a 4 anos, a mais atingida, seguida da de 20 a 39 anos (p-valor = 0,000). Na realidade, talvez o predomínio dessas duas faixas etárias careça de significado, pois foram analisados apenas os soros dos pacientes suspeitos de sarampo e rubéola e não da população geral acometida pela dengue. Foi observado um maior número de casos no primeiro semestre, concordando com o que está descrito na literatura e conforme foi observado por Solange Oliveira et al. (2001), na cidade de Niterói e Figueiredo et al. (2004), em Manaus.

O eritema infeccioso foi a segunda doença mais freqüente entre as quatro analisadas no presente estudo, respondendo por 13,8% (Gráfico 3). O percentual de positividade de 3,3% para o parvovírus B19 em casos suspeitos de sarampo e rubéola foi um pouco maior em relação aos 2,5% obtidos por Cubel e colaboradores (1997) no Rio de Janeiro e Espírito Santo. Entretanto, foi inferior aos 20% obtidos pelo grupo de Davidkin (1998), 17% obtidos por Ramsay et al. (2002), 14,5% observados por Wermelinger et al. (2002) e 6,8% obtidos por Shirley et al. (1987). Este foi o primeiro estudo que evidenciou a circulação de parvovírus em Pernambuco.

Não houve associação estatisticamente significativa entre os sexos, em desacordo ao que foi observado em Manaus por Figueiredo e colaboradores (2005) onde houve predomínio do sexo masculino (81%). Entretanto, foi observado entre os adultos um número maior de casos do sexo feminino em concordância com os grupos de Oliveira (2002) e Figueredo (2005). Houve

uma associação estatisticamente significativa em relação à faixa etária ( $p$ -valor = 0,001), sendo a mais atingida a de 5 a 9 anos seguida da faixa de 1 a 4 anos, semelhante ao que aconteceu no estudo de Solange Oliveira e colaboradores (2002). Quanto à distribuição temporal, apesar de Pernambuco não ter as estações climáticas bem definidas, curiosamente, o maior número de casos ocorreu no final do inverno, na primavera e início do verão, de acordo com as descrições de Brown (2005) e Ramsay et al. (2002) (Gráfico 4).

Não foi observada positividade simultânea entre o ensaio utilizado para o diagnóstico de parvovírus e os demais ensaios utilizados nos diagnósticos de sarampo, rubéola e dengue, sugerindo baixo índice de reação cruzada entre as viroses. Reforça essa idéia, o fato de que 11 das 38 amostras com IgM positiva para parvovírus B19 foram encaminhadas ao Instituto Adolfo Lutz – São Paulo e tiveram o diagnóstico confirmado através da detecção do ácido nucléico viral, empregando a reação em cadeia da polimerase (nested PCR).

Os resultados obtidos no estudo, sugerem que o parvovírus B19 no estado de Pernambuco tem um padrão cíclico de ocorrência (Gráfico 2), conforme descrito na literatura, ou seja, verificou-se maior número de casos em 2001, tendo decrescido em 2002 e 2003 e voltando a elevar-se em 2004, com um percentual de positividade de 4,9%, 2,0%, 0,4% e 5,4% respectivamente. Para que esta hipótese seja confirmada, são necessários estudos complementares por um período de tempo mais longo que quatro anos, uma vez que, segundo Zellman (2006) o ciclo pode ser de 4 a 7 anos.

Não foi observada a ocorrência de nenhum surto de parvovírus B19 no período do estudo, apesar dessa ser uma das características desse vírus (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003). Dos 23 municípios de Pernambuco onde foi detectada a presença do parvovírus B19, Caruaru e Recife apresentaram o maior número de casos, seguidos de Jaboatão e Garanhuns, e de Santa Cruz do Capibaribe. É difícil avaliar se a circulação do vírus realmente foi maior nas referidas

idades, talvez por serem mais populosas, ou se a vigilância epidemiológica desses municípios estava mais sensível ao programa das doenças exantemáticas. (Gráfico 5).

Observou-se que 92,1% dos casos positivos para parvovírus e 90,8% dos casos positivos para dengue tinham como hipótese diagnóstica a rubéola. Esses resultados eram esperados, pois as três viroses têm em comum a febre, exantema e artralgia. Ademais, é importante lembrar que o sarampo e a rubéola são doenças imunopreveníveis ao contrário das outras duas viroses.

O alto percentual de doenças exantemáticas sem a etiologia definida (76,2%), aponta para a possibilidade de outras doenças serem determinantes do exantema ou o soro ter sido coletado numa fase precoce da infecção, antes da soroconversão. O fato de mais de 50% dos casos suspeitos de sarampo e rubéola terem ocorrido em menores de cinco anos, associado ao conhecimento através da pesquisa de Linhares et al (1991) da alta prevalência do herpesvírus tipo 6 (HHV-6) em crianças do Recife e região metropolitana, sugerem que esse agravo pode ser um dos responsáveis pelos casos que ficaram sem definição diagnóstica. Oliveira et al (2002) ao estudar crianças recém-vacinadas contra sarampo em São Paulo, verificou que o HHV-6 foi responsável por 76,5% dos casos atribuídos a efeitos colaterais da vacina contra o sarampo, seguido do parvovírus B19 (17,6%), reforçando a idéia de como é difícil o diagnóstico, quando utilizado só o critério clínico. Devido às precárias condições sanitárias da região é provável que os enterovírus também sejam responsáveis por uma parte desses casos (BRASIL-MS, 2003).

Da mesma maneira que o sarampo e a rubéola são confundidos com outras doenças exantemáticas, o inverso também ocorre. Durante epidemia de dengue em Manaus, Figueiredo e colaboradores (2004) detectaram casos positivos para sarampo, rubéola e parvovírus B19, ao testar amostras que haviam sido negativas para dengue. Solange Oliveira e colaboradores

(comunicação verbal) em estudo realizado em Niterói detectaram casos de sarampo e rubéola a partir de casos com hipótese diagnóstica de dengue, eritema infeccioso e exantema súbito.

Baseado nos resultados do presente estudo é importante que o diagnóstico diferencial seja implementado nos casos das doenças exantemáticas, para que outros agravos possam ser melhor investigados, norteando o sistema de vigilância que deverá ser implantado nas regiões livres de sarampo após a sua erradicação, além de dar maior credibilidade à vacina tríplice viral.

## 7 CONCLUSÕES

- A dengue foi o agravo mais freqüente entre os casos suspeitos de sarampo e rubéola no estado de Pernambuco, em virtude de não ser uma doença imunoprevenível e ter ocorrido um surto da doença no período do estudo, principalmente nos anos de 2001 e 2002.
- A ocorrência de infecção pelo parvovírus B19 nos casos suspeitos de sarampo e rubéola no estado de Pernambuco durante o período de 2001 a 2004, cujos soros foram encaminhados ao Laboratório Central de Saúde de Pernambuco, foi de 3,3%. Esse achado é importante porque até então não havia nenhum relato sobre a circulação desse vírus no estado.
- A maioria dos casos de IgM positiva para rubéola, foi resultado de vacinação recente. O baixo percentual encontrado desse agravo evidencia o sucesso das campanhas de seguimento que ocorreram e de uma alta cobertura na vacinação de rotina, diminuindo significativamente o número de susceptíveis.
- Todos os pacientes com IgM positiva contra o vírus do sarampo tinham sido vacinados recentemente, sugerindo que a circulação do vírus selvagem foi interrompida e que o país está a um passo de obter o certificado de erradicação da doença.

**REFERÊNCIAS**

- ANDERSON, L. J. et al. Detection of antibodies and antigens of human parvovirus B19 by Enzyme-linked immunosorbent assay. **J. Clin Microbiol.** 24 (4): 522– 526, 1986.
- ARAÚJO, T. P. et al. Diagnóstico sorológico de infecções por dengue e febre amarela em casos suspeitos no estado do Pará, Brasil, 1999. **Ver. Soc. Bras. Med. Trop.** Vol. 35. Nº6. p. 579-584, 2002.
- BARASH, J. et al. Human parvovirus B19 Infection in children: Uncommon Clinical Presentations. **Isr Med Assoc J.** 4 (10):723-5, 2002.
- BELL, L. M. et al. Human parvovirus B19 infection among hospital staff members after contact with infected patients. **N. Engl. J. Med.** 321: 485-91, 1989.
- BILKIS, M. D. et al. Eritema infeccioso con confirmación serológica por dos métodos. Características epidemiológicas y clínicas en niños argentinos. **Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.** Vol..58 (2): 90-96, 2001.
- BOCK, C. T. et al. Parvovirus B19: a new emerging pathogenic agent of inflammatory cardiomyopathy. **J. Vet. Med. B Infect. Dis. Vet. Public Health.** 52 (7-8): 340-3, 2005
- BROWN, K. E. Parvovirus B19. In eds (MANDELL, G.L; BENNETT, J.E.; DOLIN, R.). **Principles and Practice of Infectious Diseases.** 6. ed. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, p1891-1896, 2005.
- CENTER DISEASE CONTROL - MMWR.** Current Trends Risks Associated with Human Parvovirus B19 Infection. 38 (6); 81-88,93-97, 1989.
- CENTER DISEASE CONTROL - MMWR.** Control and Prevention of Rubella: Evaluation and Management of Suspected Outbreaks, Rubella in Pregnant Women, and Surveillance for Congenital Rubella Syndrome. 50 (RR12); 1-23. 2001.
- CENTER DISEASE CONTROL .**Parvovirus B19 infection and pregnancy. Atlanta: US Centers of Disease Control and Prevention, 2005. Disponível em: <[www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/respiratory/B19&preg.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/respiratory/B19&preg.htm)>. Acesso em: 10 jan.2006.
- CHERRY, J. D. Contemporary infectious exanthems. **Clin Infect Dis.** 16:199–205, 1993.
- CHINEA, B.; RAMIRES RONDA, C. H. Infections caused by parvovirus B19. **Bol. Asoc. Med. P.R.** 88 (1-3): 20-6, 1996.
- COFRE, G, J. Enfermedades transmisibles: Recomendaciones para el manejo de los contactos epidemiológicos. **Rev. Chil. Infectol.** 18 (1): 45-56, 2001.

- CORDEIRO, M. T. et al. Dengue Activity in the State of Pernambuco - Brazil, 1986-1996. **“International Seminar on Dengue”** - Rio de Janeiro, 6-9 October , Anais p. 36, 1996.
- CORDEIRO, M. T. Epidemiologic, clinical and virologic observations on dengue in the state of Pernambuco, Brazil.v. In: XIII ENCONTRO NACIONAL DE VIROLOGIA, 2002, Águas de Lindóia - SP. **Virus Reviews & Research**. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Virologia. v. 07, p. 54-54, 2002
- CUBEL, R. C. N.; NASCIMENTO, J. P. **Infectologia** . Ano XI. Nº 132, 2000.
- CUBEL, R.C.N.; SIQUEIRA, M.M.; SANTOS, E. et al. Human Parvovirus B19 Infections Among Exanthematic Diseases Notified as Measles. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** Vol 30 (1): 15-20. Uberaba, 1997.
- DAVIDKIN, I. et al. Etiology of Measles- and Rubella-like Illnesses in Measles, Mumps, and Rubella– Vaccinated Children. **The Journal of Infectious Diseases** 178:1567-1570, 1998.
- DIETZ, V. et al. The laboratory confirmation of suspected measles cases in settings of low measles transmission: conclusions from the experience in the Americas. **Bulletin of the World Health Organization**. 82 (11): 852-7, 2004.
- FIGUEIREDO, R. M. P. et al. Doenças exantemáticas e primeira epidemia de dengue ocorrida em Manaus, Amazonas, no período de 1998-1999. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 37 (6): 476-479, 2004.
- FIGUEIREDO, R. M. P. et al. Presença de parvovírus B19 em Manaus, AM. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 38 (5): 396-398, 2005.
- FREITAS, R. B. et al. Association Between Human Parvovirus B19 and Arthropathy in Belém, Pará, North Brazil. **Revista de Medicina Tropical de São Paulo**.V.44 (1): 17-22, 2002.
- FREITAS, R. B. et al. Parvovirus B19 Antibodies in Sera of Patients with Unexplained Exanthemata from Belém, Pará, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. Vol. 88 (3) 497-9, 1993.
- FREITAS, R. B. et al. Prevalence of human parvovirus (B19) and rubella virus infections in urban and remote rural areas in northern Brazil. **J. Med. Virol.** 32 (4): 203-8, 1990.
- FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (Brasil).**Manual de Dengue**. Vigilância Epidemiológica e Atenção ao Doente. Brasília, 1996, 79 p.
- FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (Brasil). **Guia de Campo para a Erradicação do Sarampo e Controle da Rubéola**. Brasília, 2001, 139 p.
- FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (Brasil). **Guia de Vigilância Epidemiológica**. 5. ed. Brasília, Vol.I, II 2002, 842 p.

GERSHON, A. A. Rubella Virus (German Measles). In eds (MANDELL, G.L; BENNETT, J.E.; DOLIN, R.). **Principles and Practice of Infectious Diseases**. 6. ed. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, p 1921-1924, 2005.

GONÇALVES NETO, V. S; REBÊLO, J. M. M. Aspectos epidemiológicos do dengue no município de São Luiz, Maranhão, Brasil, 1997-2002. **Cadernos de Saúde Pública**. Vol 20 (5). 1427-1431, 2004.

GUBLER, D. J. et al. Mosquito cell cultures and specific monoclonal antibodies in surveillance for dengue viruses. **Am J Trop Med Hyg** 33: 158-165, 1984.

GUBLER, D.; CLARK, G. G. Dengue / Dengue hemorrhagic fever: the emergence of a global health problem. **Emerging Infectious Diseases** 1(2): 55-57, 1995.

GUBLER, D. J. Dengue and dengue hemorrhagic fever: its history and resurgence as a global public health problem. In D.J.Gubler and G.Kuno (eds), **Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever**, CAB International, New York, p. 1-22, 1997.

GUBLER, D. J. Dengue and Dengue hemorrhagic fever. **Clinical Microbiology**. Reviews 11(3): 480- 496, 1998.

HARMS, M.; FELDMANN, R.; SARAUT, J. H. Papular-purpuric “gloves and socks” syndrome. **J. Amer. Acad. Derm.** 23: 850-854, 1990.

HEEGAARD, E. D.; BROWN, K. E. Human Parvovirus B19. **Clin. Microbiol. Rev.** 15 (3): 485-505, 2002.

HERSH, B. S. et al. Review of regional measles surveillance data in the Americas, 1996-99. **Lancet**. 3; 335 (9912): 1943-8, 2000.

IEIRI, N.; HOTTA, O.; TAGUMA, Y. Characteristics of agude glomerulonephritis associated with human parvovirus B19 infection. **Clin. Nephrol.** 64(4): 249-57, 2005.

KANDOLF, R. Virus etiology of inflammatory cardiomyopathy. **Dtsch. Med. Wochenschr.** 129 (41): 2187-92, 2004.

KERR, J. C. Parvovirus B19 infection. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.** 15 (1): 10-29, 1996.

KIRCHESCH, H. Infection with parvovirus B19: typical course of erythema infectiosum and its complications. **Z.Hatkr.** 65 (11): 1007-1010, 1990.

KNIPE, D.M. et al. Fields Virology. Vol 1. 4 ed. CD-Rom. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

LANCIOTTI, R. S. et al. Rapid Detection and Typing of Dengue viruses from clinical samples by using Reverse Transcriptase Polymerase chain Reaction. **J Clin Microbiology**. 30(3): 545-551, 1992.

- LINHARES, M. I. et al. Seroprevalence of human herpesvirus 6 infection in Brazilian and Japanese populations in the north- east of Brazil. **Microbiol. Immunol.** 35 (11): 1023-7, 1991.
- LOUKERIS, D. et al. Simultaneous occurrence of pure red cell aplasia and papular-purpuric “gloves and socks” syndrome in parvovirus B-19 infection. **J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.** 19(3):373-6, 2005
- MATANO, S. et al. Acute parvovirus B19 infection mimicking chronic fatigue syndrome. **Intern Med.** 42 (9):903-5, 2003.
- MCGHEE, S. A et al. Persistent parvovirus-associated chronic fatigue treated with high dose intravenous immunoglobulin. **Pediatr Infect Dis. J.** 24 (3):272-4, 2005.
- MCNEELY, M.; FRIEDMAN, J.; POPE, E. Generalized petechial eruption induced by parvovirus B19 infection. **J. Am. Acad. Dermatol.** 52 (5 Suppl 1): S109-13, 2005.
- MIAGOSTOVICH, M. P. et al. Dengue epidemic in the state of Rio de Janeiro, Brazil: Virological and epidemiological aspects. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo.** 35 (2): 149-154, 1993.
- MIAGOSTOVICH, M. P. et al. Diagnosis of Dengue by using Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction. **Mem Inst Oswaldo Cruz** 92 (5): 595-600, 1997.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). **Manual de Vigilância das Doenças Exantemáticas : Sarampo, Rubéola e Síndrome da Rubéola Congênita (SRC).** 3. ed. Brasília, 2003, 132 p.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. **Situação das Doenças Transmissíveis no Brasil. Agosto de 2004.** Disponível em: <[http://dtr2001.saude.gov.br/svs/epi/situacao\\_doencas/situacao.htm#rubeola](http://dtr2001.saude.gov.br/svs/epi/situacao_doencas/situacao.htm#rubeola)>. Acesso em: 02 fev.2006.
- MODROW, S.; DORSCH, S. Antibody responses in parvovirus B19 infected patients. **Pathol. Bio. Paris.** 50 (5): 326-31, 2002.
- MODROW, S. Parvovirus B19: the causative agent of dilated cardiomyopathy or a harmless passenger of the human myocard ? **Ernst Schering Res Found Workshop.** 55: 63-82, 2006.
- MORITA, K. Principle of PCR and its application for the Diagnosis of Dengue and Japanese Encephalitis. **Trop Med** 36(4): 228-234, 1994.
- NASCIMENTO, J. P. et. al. The prevalence of antibody to human parvovirus B19 in Rio de Janeiro, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo.** 32 (1): 41-5, 1990.
- OLIVEIRA, L. H. S. et al. Virologia Humana. Rio de Janeiro. **Cultura Médica.** 1994, 368p.

OLIVEIRA, M. I. et al. Rash after measles vaccination: laboratory analysis of cases reported in São Paulo, Brazil. **Revista de Saúde Pública**. Vol.36 n° 2. São Paulo, 2002.

OLIVEIRA, S. A. et al. Clinical and Epidemiological Aspects of Human Parvovirus B19 Infection in an Urban Area in Brazil (Niterói City Area, state of Rio de Janeiro, Brazil). *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. Vol.97. n° 7. Rio de Janeiro, 2002.

OLIVEIRA, S. A. et al. The aetiology of macular rash diseases in Niterói, State of Rio de Janeiro, Brazil: implications for measles surveillance. **Epidemiol. Infect** 127, 509-516, 2001.

**OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde.** Quatro meses sem sarampo, 2003.. Informativos. Disponível em: <<http://www.opas.org.br/mostrant.cfm?codigodest=148>>. Acesso em: 04 dez.2005.

**OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde.** Sarampo: OPAS alerta países das Américas para caso importado. Informativo, 2005. Disponível em: <<http://www.opas.org.br/mostrant.cfm?codigodest=261>>. Acesso em: 01. fev. 2006.

PASSONI, L. F. C. et al. Papular-purpuric “gloves and socks” syndrome due to parvovirus B19: report of a case with unusual features. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**. 43 (3): 167-170, 2001.

PASSOS, M. N. P. et al. Diferenças clínicas observadas em pacientes com dengue causadas por diferentes sorotipos na epidemia de 2001/2002, ocorridas no município do Rio de Janeiro. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**. Vol.37. n° 4. Uberaba, 2004.

PEREIRA, A. C. M. et al. Two Family Members with a Syndrome of Headache and Rash Caused by Human Parvovirus B19. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**. V5 n.1. Salvador, 2001.

PREVOTS, R. et al. Interruption of Measles Transmission in Brazil, 2000 – 2001. **The Journal of Infectious Diseases**. 187: S111-S120, 2003

QARI, M.; HUSSAIM-QADRI, S. M. Parvovirus B19 infection. Associated diseases, common and uncommon. **Postgrad Med**. 100: 239-43, 246, 252, 1990.

RAMSAY, M. et al. Causes of morbilliform rash in a highly immunised English Population. **Archives of Disease in Childhood** . 87: 202-6, 2002.

SANTOS, N. S. O.; ROMANOS, M. T. V.; WIGG, M. D. **Introdução à Virologia Humana**. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 2002, 254 p.

SCHWARZ, T. F. et al. Parvovirus B19 infections in Germany 1987-1988. **Offentl. Gesundheitswes**. 52 (2): 53-7, 1990

SCOTT, L.A.; STONE, M. S. Viral exanthems. **Dermatology Online Journal** 9 (3):4. 2003.

- SETÚBAL S. et al. Clinical problems related to Human Parvovirus B19, including protracted anemia in Aids and other forms of immunodeficiency. **DST – J Bras. Doenças Sex. Transm.** 13 (4): 55-60, 2001.
- SEVE, P. et al. Systemic manifestations of Parvovirus B19 infections. **Rev. Med. Interne.** 25 (10): 740-51, 2004.
- SHIRLEY, J. A. et al . Serological study of rubella-like illnesses. **J Med Virol.** 21(4):369-79, 1987.
- TOMULIC, V. B. et al. Parvovirus B19, apropos to a case of gloves and socks syndrome. **Rev. Chil. Dermat.:** 21 (1):20-23, 2005.
- VAN ELSACKER-NIELE, A. M., KROES, A. C. Human parvovirus B19: relevance in internal medicine. **Neth. J. Med.** 56 (4): 163-5, 2000.
- VIGIFEX.** Projeto de Vigilância de Doença Febril Exantemática, 2003. Disponível em: <<http://www.campinas.sp.gov.br/saude/vigifex/playsite.swf>>. Acesso em: 28 jan.2006.
- VIGIFEX.** Projeto de Vigilância de Doença Febril Exantemática. Boletim Informativo, abril 2004.
- WEIR, E. Parvovirus B19 infection: fifth disease and more. **CMJA.**172 (6): 743, 2005.
- WERMELINGER, M. C. et al. Detection of human parvovirus B19 infection: a study of 212 suspected cases in the state of Rio de Janeiro, Brazil. **J. Clin Virol.** 25(2):223-30, 2002.
- YOUNG, N. S.; BROWN, K. E. Parvovirus B19. **N. Engl. J. Med.** 350: 586-597, 2004.
- ZELLMAN, G.L. Erythema Infectiosum (Fifth Disease). **eMedicine instant access to the minds of medicine.** Eds. (KRAFCHIC, B.R.; VINSON, R.P.; PERRY, V.), 2006. Disponível em: <<http://emedicine.com/DERM/topic136.htm>> .Acesso em: 18 jan. 2006.

**ANEXO A – Aprovação do protocolo de pesquisa pelo Comitê de Ética**

SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N.º 100/2005-CEP/CCS

Recife, 18 de maio de 2005.

**Ref. Protocolo de Pesquisa n.º 145/2005-CEP/CCS**

**Título** "Prevalência de Sarampo, Rubéola, Dengue e Eritema infeccioso nos casos notificados como Sarampo e Rubéola no Estado de Pernambuco

Senhor (a) Pesquisador (a):

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco CEP/CCS/UFPE registrou e analisou, de acordo com a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe aprovando-o e liberando-o para início da coleta de dados em 18 de maio de 2005.

Ressaltamos que ao pesquisador responsável deverá apresentar relatório ao final da pesquisa.

Atenciosamente,



Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto  
Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa  
CCS / UFPE

A  
Sra. Maria Jose Couto Oliveira  
Pós-graduação em Medicina Tropical– CCS/UFPE

Av. Prof. Moraes Rego, s/n Cid. Universitária, 50670-901, Recife - PE, Tel/fax: (81) 2126. 8588; cepccs@ufpe.br



## ANEXO C – Ficha de Investigação de Sarampo / Rubéola

**SINAN**  
SISTEMA NACIONAL DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO  
FICHA DE INVESTIGAÇÃO  
**DOENÇAS EXANTEMÁTICAS FEBRIS**  
**SARAMPO / RUBÉOLA**

GOVERNO DE PERNAMBUCO  
Secretaria de Saúde

Nº

Dados Gerais	1 Tipo de Notificação 2- Individual		2 Data da Notificação			
	3 Município de Notificação		Código (IBGE)			
	4 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código			
	5 Agravado/doença <b>DOENÇAS EXANTEMÁTICAS (1-SARAMPO 2- RUBÉOLA)</b>		Código (CID10) B 0 9	6 Data dos Primeiros Sintomas		
Notificação Individual	7 Nome do Paciente		8 Data de Nascimento			
	9 (ou) Idade D - dias M - meses A - anos	10 Sexo M - Masculino F - Feminino 1 - Ignorado	11 Raça/Cor 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9-Ignorado	12 Escolaridade (em anos de estudo concluídos) 1-Nenhuma 2-De 1 a 3 3-De 4 a 7 4-De 8 a 11 5-De 12 e mais 6- Não se aplica 9-Ignorado		
	13 Número do Cartão SUS		14 Nome da mãe			
	15 Logradouro (rua, avenida,...)		Código	16 Número		
Dados de Residência	17 Complemento (apto., casa, ...)		18 Ponto de Referência		19 UF	
	20 Município de Residência		Código (IBGE)	Distrito		
	21 Bairro		Código (IBGE)	22 CEP		
	23 (DDD) Telefone		24 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Urbana/Rural 9 - Ignorado	25 País (se residente fora do Brasil)		Código
	<b>Dados Complementares do Caso</b>					
	26 Data da Investigação		27 Ocupação / Ramo de Atividade Econômica			
28 Caso Suspeito em Gestante? 1 - Sim 2 - Não 3 - Não se Aplica 9 - ignorado						
29 Tomou Vacina Contra o Sarampo 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		30 Nº de Doses		31 Data da Última Dose		
32 Tomou Vacina Contra Sarampo e Rubéola (dupla ou trival) 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		33 Nº de Doses		34 Data da Última Dose		
35 Tomou Vacina Contra a Rubéola (monovalente) 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		36 Nº de Doses		37 Data da Última Dose		
38 Deslocamento (datas e locais frequentados no período de 7 a 18 dias para sarampo e 12 a 23 dias para rubéola anteriores ao início de sinais e sintomas)						
Data		Local		Meio de Transporte		
39 Contato Com Caso Suspeito ou Confirmado de Sarampo ou Rubéola (até 21 dias antes do início dos sinais e sintomas) 1 - Domicílio 2 - Vizinhança 3 - Trabalho 4 - Creche/Escola 5 - Posto de Saúde/Hospital 6 - Outro Estado/Município 7 - Outro: 8 - Sem História de Contato 9 - Ignorado						
40 Nome do Contato		41 Nº Ficha Investigação do Contato				
42 (DDD) Telefone		43 Endereço do contato (Rua, Av., Apto., Bairro, Localidade, etc)				
Continuação do Endereço do contato						

## ANEXO D – Verso da Ficha de Investigação de Sarampo / Rubéola

Dados Clínicos	44 Exantema (manchas vermelhas no corpo) 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/>	45 Data do Início	46 Duração em Dias
	47 Febre 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/>	48 Data do Início	49 Duração em Dias
	50 Outros Sinais e Sintomas 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Descamação Furfurácea (pele farinhenta) <input type="checkbox"/> Hiperemia de Orofaringe (garganta avermelhada) <input type="checkbox"/> Artralgia/Artrite (dores nas juntas) <input type="checkbox"/> Presença de Cânglios Retroauriculares/ Occipitais (caroços atrás da orelha/pescoço)	<input type="checkbox"/> Dor Retro-Ocular (dor acima/atrás dos olhos) <input type="checkbox"/> Descamação em Placas <input type="checkbox"/> Outros: _____
51 Complicações 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/>	52 Caso Afirmativo, Quais? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Otite <input type="checkbox"/> Diarréia	<input type="checkbox"/> Pneumonia <input type="checkbox"/> Meningoencefalite <input type="checkbox"/> Outras: _____
Atendimento	53 Ocorreu Hospitalização 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/>	54 Data da Internação	55 UF   56 Município do Hospital
	57 Nome do Hospital	58 Endereço do Hospital	
	59 (DDD) Telefone		
Dados do Laboratório	Exame Sorológico		Data do Recebimento do Resultado
	60 Data da 1ª Amostra	61 Data 2ª Amostra	62 da 1ª Amostra pela VE
	63 Data do Recebimento do Resultado da 2ª Amostra pela VE		
64 Resultado	Sarampo IgM IgG S1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> S2 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Re-Teste <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Rubéola IgM IgG S1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> S2 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Re-Teste <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Outras Exantemáticas IgM IgG S1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> S2 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Re-Teste <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
65 Material Colhido 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/>	66 Caso Afirmativo, Quais? 1 - Sim 2 - Não <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Sangue Total <input type="checkbox"/> Secreção Nasofaríngea	<input type="checkbox"/> Urina <input type="checkbox"/> Outros: _____
67 Resultado 1 - Detectado 2 - Não Detectado <input type="checkbox"/>			
Medidas de Controle	68 Realizou Bloqueio Vacinal 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não 3 - Não, todos vacinados 4 - Não, sem história de contato	69 Em Caso Afirmativo, Especifique Local e Intervalo de Tempo 1 - Em até 72 horas <input type="checkbox"/> 2 - Após 72 horas <input type="checkbox"/> 3 - Não se Aplica <input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/> Intradomiciliar <input type="checkbox"/> Vizinhança <input type="checkbox"/> Creche/Escola/Curso <input type="checkbox"/> Trabalho	<input type="checkbox"/> Alojamento/Acampamento <input type="checkbox"/> Centro de Saúde/Hospital <input type="checkbox"/> Outro Local: _____ Cobertura Vacinal Menor de 1 Ano da Área: _____ %
Conclusão	70 Classificação Final 1 - Sarampo <input type="checkbox"/> 2 - Rubéola 3 - Descartado	71 Critério de Confirmação ou Descarte 1 - Laboratório 2 - Vínculo Epidemiológico 3 - Clínico 4 - Data da Última Dose da Vacina 5 - Amostra Tardia com IgM negativo <input type="checkbox"/>	
	72 Diagnóstico do Caso Descartado 1 - Dengue 2 - Escarlatina 3 - Exantema Súbito 4 - Parvovirose 5 - Enterovirose 6 - Evento Adverso à Vacina 7 - Outra (especificar) _____ 9 - Ignorado <input type="checkbox"/>		
	Local Provável da Fonte de Infecção (no período de 7 a 18 dias para sarampo e 12 a 23 dias para rubéola)		
	73 UF	74 País	75 Município
76 Bairro	77 Distrito	78 Doença Relacionada ao Trabalho 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/>	
79 Evolução do Caso 1 - Cura 2 - Óbito 9 - Ignorado <input type="checkbox"/>	80 Data do Óbito	81 Data do Encerramento	
Observações:			
Investigador	82 Município/Unidade de Saúde		83 Código da Unid. de Saúde
	84 Nome	85 Função	86 Assinatura

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)