

Progressos no diagnóstico das síndromes febris em adultos nas regiões tropicais

Progress in the diagnosis of febrile syndromes in adults in tropical regions

Progrès dans le diagnostic des syndromes fébriles chez les adultes dans les régions tropicales

Nuno Marques

Serviço de Infeciologia, Hospital Garcia de Orta, EPE, Almada, Portugal

Jorge Seixas

Unidade de Ensino e Investigação de Clínica Tropical, Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Universidade Nova, Lisboa, Portugal

Resumo

Introdução: As síndromes febris em adultos que vivem em regiões de clima tropical e/ou subtropical representam um desafio significativo para a prática clínica e para a saúde pública devido à sua diversidade etiológica infecciosa e não infecciosa, bem como à falta de recursos diagnósticos eficazes. Além disso, muitas destas doenças febris tropicais têm sintomas semelhantes, o que dificulta ainda mais a identificação do agente etiológico.

Objetivo, material e métodos: Este ensaio visa fornecer uma visão abrangente dos progressos recentes no diagnóstico das síndromes febris em adultos nas regiões tropicais, destacando os avanços em testes laboratoriais, métodos de diagnóstico por imagem e estratégias clínicas.

Resultados e conclusão: As várias estratégias de avaliação e diagnóstico diferencial das síndromes febris particularmente em zonas endémicas de malária têm contribuído para um diagnóstico mais rápido, preciso e eficaz, permitindo o tratamento oportuno e a prevenção de complicações. No entanto, ainda persistem desafios, e a investigação contínua é necessária para enfrentar as crescentes ameaças à saúde pública nessas regiões.

Palavras-chave: febre, diagnóstico, adultos, trópicos, malária, síndrome.

Abstract

Introduction: Febrile syndromes in adults living in regions with a tropical and/or subtropical climate represent a significant challenge for clinical practice and public health due to their infectious and non-infectious etiological diversity, as well as the lack of effective diagnostic resources. Furthermore, many of these tropical febrile illnesses have similar symptoms, which makes identifying the etiological agent even more difficult.

Objectives, material and methods: This essay aims to provide a comprehensive overview of recent progress in the diagnosis of febrile syndromes in adults in tropical regions,

highlighting advances in laboratory tests, diagnostic imaging methods and clinical strategies.

Results and conclusion: Several evaluation and differential diagnosis strategies for febrile syndromes, particularly in malaria-endemic areas have contributed to a faster, more accurate and more effective diagnosis, allowing timely treatment and prevention of complications. However, challenges remain, and continued research is needed to address the growing public health threats in these regions.

Keywords: fever, diagnosis, adults, tropics, malaria, syndrome.

Résumé

Introduction: Les syndromes fébriles chez les adultes vivant dans des régions à climat tropical et/ou subtropical représentent un défi important pour la pratique clinique et la santé publique en raison de leur diversité étiologique infectieuse et non infectieuse, ainsi que du manque de moyens diagnostiques efficaces. De plus, bon nombre de ces maladies fébriles tropicales présentent des symptômes similaires, ce qui rend encore plus difficile l'identification de l'agent étiologique.

Objectifs, matériel et méthodes: Cet essai vise à fournir un aperçu complet des progrès récents dans le diagnostic des syndromes fébriles chez les adultes dans les régions tropicales, en mettant en évidence les progrès des tests de laboratoire, des méthodes d'imagerie diagnostique et des stratégies cliniques.

Résultats et conclusion: Les diverses stratégies d'évaluation et de diagnostic différentiel des syndromes fébriles, en particulier dans les zones d'endémie palustre, ont contribué à un diagnostic plus rapide, plus précis et plus efficace, permettant un traitement rapide et la prévention des complications. Cependant, des défis demeurent et des recherches continues sont nécessaires pour faire face aux menaces croissantes pour la santé publique dans ces régions.

Mots-clés: fièvre, diagnostic, adultes, tropiques, paludisme, syndrome.

Introdução

As regiões tropicais são caracterizadas por uma maior prevalência de doenças infecciosas que podem causar febre em adultos. Muitas destas doenças são endêmicas nessas áreas e incluem malária, dengue, chikungunya, leptospirose, febre tifoide, entre outras. No entanto, a febre também pode ser causada por condições não infecciosas, como doenças autoimunes e neoplasias. O diagnóstico preciso é fundamental para o tratamento eficaz e a prevenção de complicações.

Métodos de diagnósticos tradicionais

Microscopia

A microscopia ainda é uma ferramenta valiosa no diagnóstico de doenças febris tropicais. A análise de esfregaços de sangue, esfregaços de medula óssea e amostras de fezes permite a detecção de agentes patogênicos como *Plasmodium* spp., *Leishmania* spp., *Trypanosoma* spp., e várias espécies de bactérias. No entanto, a microscopia tem algumas limitações, incluindo a necessidade de pessoal altamente treinado, reagentes com qualidade, microscópios com boa manutenção e a impossibilidade de identificar agentes patogênicos desconhecidos.

Testes serológicos

Testes serológicos, como ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) e testes rápidos, são amplamente utilizados para detectar anticorpos específicos em amostras de sangue. Eles são eficazes na identificação de doenças como a malária, dengue, leptospirose e algumas infecções parasitárias. No entanto, esses testes podem produzir resultados falso-positivos e falso-negativos, e muitas vezes não podem distinguir entre infecções passadas e atuais.

Cultura microbiana

A cultura microbiana é uma técnica tradicional usada para isolar e identificar bactérias e fungos. No entanto, esta abordagem pode ser demorada e nem sempre é eficaz na identificação de agentes patogênicos intracelulares ou fastidiosos. Requer equipamento adequado e bem mantido, assim como pessoal altamente treinado. Além disso, muitas síndromes febris tropicais são causadas por vírus,

para os quais a cultura não é aplicável de forma rotineira.

Progressos nos testes laboratoriais

Avanços significativos têm ocorrido nos últimos anos nos testes laboratoriais para o diagnóstico de síndromes febris em adultos nas regiões tropicais.

Os testes de biologia molecular, como a reação em cadeia da polimerase (PCR), desempenham um papel crucial na detecção de agentes infecciosos. Eles são capazes de identificar o material genético de patógenos, mesmo em estágios iniciais da infecção. Além disso, os testes serológicos têm sido aprimorados para a detecção de anticorpos e antígenos específicos, permitindo um diagnóstico mais rápido e preciso.

O desenvolvimento de testes rápidos de diagnóstico (TRD), como por exemplo para a malária, mudou nos últimos anos de forma significativa o diagnóstico de algumas síndromes febris. Estes testes, baseados na detecção de antígenos específicos do *Plasmodium* no sangue, são sensíveis, específicos e de fácil execução. Os TRD têm a vantagem de fornecer resultados em poucos minutos, o que é crucial para a tomada de decisões rápidas em relação ao tratamento. São também fáceis de transportar, o seu armazenamento não exige condições muito exigentes e a sua realização não depende de eletricidade. Portanto, eles têm um potencial valor agregado quando usados áreas remotas desprovidas de equipamentos laboratoriais como a microscopia óptica e podem, assim, tornar obsoleto o diagnóstico meramente clínico. Embora o desempenho dos TRD recomendados pela Organização Mundial da Saúde para a malária seja considerado bom (e melhor do que a microscopia no cenário africano), a precisão dos TRD para infecções como dengue ou chikungunya mostra sensibilidade e especificidade limitadas que variam amplamente dependendo do fabricante do teste. De facto, a aplicação em larga escala dos TRD para malária demonstrou que, em alguns países africanos endêmicos de malária, como em Angola, a etiologia da síndrome febril na maioria dos doentes avaliados não era a malária [1].

Outros avanços notáveis são o sequenciamento metagenômico de próxima geração (NGS) que permite a identificação de patógenos desconhecidos a partir de amostras clínicas complexas, bem como a crescente

disponibilidade de painéis *multiplex*, que permitem a detecção simultânea de vários agentes patogênicos em uma única amostra, economizando tempo e recursos. Isto é particularmente útil em regiões tropicais, onde múltiplos agentes infecciosos podem coexistir [2]. Ainda que tenha havido progressos na simplificação da sua aplicação, o seu custo ainda é elevado para uso rotineiro.

Métodos de diagnóstico por imagem

Os métodos de diagnóstico por imagem também desempenham um papel fundamental no diagnóstico das síndromes febris em adultos nas regiões tropicais. A ultrassonografia, em particular utilizando aparelhos portáteis, tem se destacado. Ela é útil na identificação de complicações de doenças como a dengue, hepatites víricas, schistosomose e febre tifoide. Além disso, a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) têm sido aprimoradas para fornecer imagens de alta resolução, permitindo uma avaliação mais precisa das condições subjacentes. A transmissão por via eletrônica das imagens obtidas por estas técnicas permite fazer face à grande carência em especialistas em radiologia observada nos trópicos.

Estratégias clínicas avançadas

Além dos avanços nos testes laboratoriais e nos métodos de diagnóstico por imagem, as estratégias clínicas também evoluíram. Protocolos de triagem e algoritmos de diagnóstico foram desenvolvidos para orientar os profissionais de saúde na avaliação de pacientes com síndromes febris [3].

A anamnese detalhada, incluindo informações sobre a exposição a agentes infecciosos e histórico de viagens, é fundamental para direcionar o diagnóstico. É importante excluir condições clínicas infecciosas potencialmente fatais como as meningites bacterianas agudas e quadros de sépsis, bem como identificar precocemente sinais e sintomas de eventuais infecções focais. Pela carga da doença associada na maioria dos países nas regiões tropicais, infecções como a malária e a infecção VIH/SIDA devem ser sempre investigadas. Em contexto de avaliação clínica de viajantes que regressam de zonas endêmicas de malária também existem algoritmos para o diagnóstico diferencial da síndrome febril que também poderão ser adoptados ou adaptados para a

avaliação clínica da síndrome febril em regiões de clima tropical e/ou subtropical [4].

Outro progresso importante é a capacidade de monitorizar pacientes remotamente, graças à telemedicina e dispositivos médicos portáteis. Isso é particularmente útil em áreas rurais e remotas das regiões tropicais, onde o acesso à assistência médica é limitado.

Apesar das estratégias previamente mencionadas, existem algumas considerações que devem ser referidas como potenciais limitações ou dificuldades no diagnóstico das síndromas febris em adultos em regiões tropicais. Particularmente, um dos principais problemas em áreas endêmicas de malária é o seu sobrediagnóstico frequente, que pode levar a sérios problemas no manejo de pacientes febris, além de contribuir para a ruptura do armazenamento de antimaláricos pelo excesso de consumo inadequado. De facto, de acordo com um estudo realizado em 2007 em 33 unidades sanitárias da província do Huambo, apenas 49% dos tratamentos prescritos para a malária foram considerados adequados e em apenas 30,7% dos pacientes com suspeita clínica de malária foram realizados exames laboratoriais para confirmação [5]. Por outro lado, o advento dos TRD para a malária aumentou nos últimos anos a prescrição de antibióticos, especialmente quando o resultado era negativo para a malária [6]. Vários estudos revelaram que a febre é uma das causas mais frequentes de procura de cuidados de saúde e um dos principais motivos de prescrição de antibióticos (34%-72%) [7]. No entanto, são necessários estudos epidemiológicos locais relativamente à etiologia das síndromes febris, de modo que as recomendações relativamente à aplicação local de algoritmos clínicos sejam robustas. Destaca-se ainda que o impacto da pandemia de covid-19 no período de 2020 a 2021 na região africana associou-se a múltiplas disrupções no controlo da malária, tendo conduzindo a um aumento significativo do número de casos e de mortes associadas esta patologia [8]. Estas circunstâncias imprevisíveis afetaram de sobremaneira os esforços de controlo da malária em vários países endêmicos na África subsariana que tinham conseguido em alguns estudos demonstrar uma diminuição de cerca de 44% para 22% da febre associada a parasitemia por *Plasmodium falciparum* no período anterior a 2000 e posterior a 2001, respetivamente [9].

Sistemas de Informação Geográfica (SIG)

Os sistemas de informação geográfica têm sido utilizados para mapear a distribuição de doenças febris tropicais e identificar áreas de alto risco. A integração de dados geográficos com informações clínicas e epidemiológicas ajuda na previsão de surtos e direciona os esforços de controle de doenças. Um bom exemplo da aplicação dos sistemas de informação geográfica em área tropical para estas finalidades é o “Atlas da Tripanossomose Humana Africana” (Atlas of human African trypanosomiasis) [10].

Conclusão

O diagnóstico das síndromes febris em adultos nas regiões tropicais tem beneficiado de avanços substanciais nos testes laboratoriais, métodos de diagnóstico por imagem e estratégias clínicas. Esses progressos têm contribuído para um diagnóstico mais rápido, preciso e eficaz, permitindo o tratamento oportuno e a prevenção de complicações. No entanto,

ainda persistem desafios, e a pesquisa contínua é necessária para enfrentar as crescentes ameaças à saúde nesses ambientes.

É importante destacar que a colaboração entre pesquisadores, profissionais de saúde e autoridades de saúde pública desempenha um papel crucial na melhoria do diagnóstico e na implementação de medidas preventivas nas regiões tropicais. Com esforços contínuos, podemos esperar que os progressos no diagnóstico das síndromes febris em adultos nessas áreas continuem a evoluir, beneficiando a saúde da população local e globalmente.

A pesquisa contínua e o investimento em infraestrutura de saúde nas regiões tropicais são cruciais para enfrentar esse desafio complexo e melhorar o cuidado com pacientes afetados por síndromes febris.

Conflitos de interesse

Os autores declaram que não existem conflitos de interesse relacionados com o presente artigo.

Bibliografia

- [1] Thwing JI, Mihigo J, Fernandes AP, Saute F, Ferreira C, Fortes F, de Oliveira AM, Newman RD. How much malaria occurs in urban Luanda, Angola? A health facility-based assessment. *Am J Trop Med Hyg*. 2009 Mar;80(3):487-91. PMID: 19270303
- [2] Mwakibete L, Takahashi S, Ahyong V, Black A, Rek J, Ssewanyana I, Kanya M, Dorsey G, Jagannathan P, Rodriguez-Barraquer I, Tato CM, Greenhouse B. Metagenomic next-generation sequencing to characterize potential etiologies of non-malarial fever in a cohort living in a high malaria burden area of Uganda. *PLOS Glob Public Health*. 2023 May 3;3(5):e0001675. doi: 10.1371/journal.pgph.0001675. PMID: 37134083; PMCID: PMC10156012
- [3] Grundy BS, Houpt ER. Opportunities and challenges to accurate diagnosis and management of acute febrile illness in adults and adolescents: A review. *Acta Trop*. 2022 Mar; 227:106286. doi: 10.1016/j.actatropica.2021.106286. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34953775; PMCID: PMC8920774
- [4] Paquet D, Jung L, Trawinski H, Wendt S, Lübbert C. Fever in the Returning Traveler. *Dtsch Arztebl Int*. 2022 Jun 7;119(22):400-407. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0182. PMID: 35469592; PMCID: PMC9492913
- [5] Rowe AK, de León GF, Mihigo J, Santelli AC, Miller NP, Van-Dünem P. Quality of malaria case management at outpatient health facilities in Angola. *Malar J*. 2009 Dec 2;8:275. doi: 10.1186/1475-2875-8-275. PMID: 19954537; PMCID: PMC2795764
- [6] Hopkins H, Bruxvoort KJ, Cairns ME, Chandler CI, Leurent B, Ansah EK, Baiden F, Baltzell KA, Björkman A, Burchett HE, Clarke SE, DiLiberto DD, Elfving K, Goodman C, Hansen KS, Kachur SP, Lal S, Lalloo DG, Leslie T, Magnussen P, Jefferies LM, Mårtensson A, Mayan I, Mbonye AK, Msellem MI, Onwujekwe OE, Owusu-Agyei S, Reyburn H, Rowland MW, Shakely D, Vestergaard LS, Webster J, Wiseman VL, Yeung S, Schellenberg D, Staedke SG, Whitty CJ. Impact of introduction of rapid diagnostic tests for malaria on antibiotic prescribing: analysis of observational and randomised studies in public and private healthcare settings. *BMJ*. 2017 Mar 29;356:j1054. doi: 10.1136/bmj.j1054. Erratum in: *BMJ*. 2017 Jun 29;357:j3168. PMID: 28356302; PMCID: PMC5370398
- [7] Holloway KA, Rosella L, Henry D. The Impact of WHO Essential Medicines Policies on Inappropriate Use of Antibiotics. *PLoS One*. 2016 Mar 22;11(3):e0152020. doi: 10.1371/journal.pone.0152020. PMID: 27002977; PMCID: PMC4803297
- [8] World malaria report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
- [9] D’Acromont V, Lengeler C, Genton B. Reduction in the proportion of fevers associated with *Plasmodium falciparum* parasitaemia in Africa: a systematic review. *Malar J*. 2010 Aug 22;9:240. doi: 10.1186/1475-2875-9-240. PMID: 20727214; PMCID: PMC2936918
- [10] Franco JR, Cecchi G, Priotto G, Paone M, Diarra A, Grout L, et al. (2020) Monitoring the elimination of human African trypanosomiasis at continental and country level: Update to 2018. *PLoS Negl Trop Dis* 14(5): e0008261. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008261>