

## CARACTERÍSTICAS GERAIS

### ▶ DESCRIÇÃO

A febre tifoide é uma infecção sistêmica causada pela *Salmonella* Typhi, geralmente por ingestão de alimentos ou água contaminados (WHO, 2018), e ocorre predominantemente em locais associados a precárias condições de higiene e à falta de saneamento básico (STANAWAY *et al.*, 2017).

### ▶ AGENTE ETIOLÓGICO

*Salmonella enterica*, sorotipo Typhi (*Salmonella* Typhi), bactéria Gram-negativa da família Enterobacteriaceae.

### ▶ RESERVATÓRIO

O ser humano.

### ▶ MODO DE TRANSMISSÃO

Duas formas de transmissão são possíveis:

- **Direta:** pelo contato direto com as mãos do doente ou do portador.
- **Indireta:** relacionada à água e aos alimentos, que podem ser contaminados pelas fezes ou urina do doente ou do portador. A contaminação dos alimentos ocorre, geralmente, pela manipulação de portadores ou pacientes oligossintomáticos (com manifestações clínicas discretas).

Os legumes irrigados com água contaminada, produtos do mar malcozidos ou crus (moluscos e crustáceos), leite e derivados não pasteurizados, produtos congelados e enlatados podem veicular *S. Typhi*. O congelamento não destrói a bactéria, de modo que sorvetes, por exemplo, podem ser veículos de transmissão.

A carga bacteriana infectante, experimentalmente estimada, é de  $10^6$  a  $10^9$  bactérias, mas infecções subclínicas podem ocorrer com a ingestão de um número bem menor de bactérias.

Fatores extrínsecos aos alimentos, como os ambientais (temperatura e umidade existentes nos sítios de conservação, armazenamento, produção, comercialização e consumo), também interferem de modo significativo no crescimento e na viabilidade da *Salmonella* Typhi.

## ▶ PERÍODO DE INCUBAÇÃO

Dura entre uma a três semanas, sendo em média duas semanas, a depender da dose infectante.

## ▶ PERÍODO DE TRANSMISSIBILIDADE

A transmissão pode ocorrer enquanto houver eliminação de bacilos nas fezes ou na urina, geralmente a partir da primeira semana da manifestação de sintomas até o fim da convalescença. Cerca de 10% dos pacientes continuam eliminando bacilos até três meses após o início da doença. Além disso, entre 2% a 5% dos pacientes transformam-se em portadores crônicos após a cura, dependendo da idade ou de doença preexistente. Esses são de extrema importância, devendo ser considerados na cadeia de transmissão da doença. Tanto entre os doentes quanto entre os portadores, a eliminação da *Salmonella Typhi* costuma ser intermitente.

## ▶ SUSCETIBILIDADE, VULNERABILIDADE E IMUNIDADE

A suscetibilidade é geral. Indivíduos com acloridria gástrica, idosos e imunodeprimidos são mais vulneráveis. Quanto à imunidade adquirida, após a infecção ou a vacinação, salienta-se que não é definitiva.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A doença é caracterizada por febre alta prolongada, fadiga, cefaleia, tosse seca, náusea, perda de apetite, dor abdominal, constipação (mais comum em adultos) ou diarreia (comum em crianças ou imunocomprometidos), dissociação pulso-temperatura, hepatoesplenomegalia e roséola tífica (rara).

O quadro clínico apresenta-se de várias formas entre os doentes e, na prática clínica, não se identificam limites bem definidos, mas, de uma forma instrutiva, é possível que o quadro clínico seja dividido.

Na primeira semana, após um período de incubação de 7 a 21 dias, surgem sintomas **inespecíficos**, como febre, calafrios, cefaleia, astenia e tosse seca, que vão aumentando de intensidade progressivamente, acarretando febre alta, prostração e calafrios, mais constantes ao final da primeira semana.

Na segunda semana de doença, a febre atinge um platô e se faz acompanhar de astenia intensa, ou mesmo de torpor. O nível de consciência pode se alterar, havendo delírios e indiferença ao ambiente (typhus). Na mucosa dos pilares anteriores da boca, podem aparecer pequenas ulcerações de 5 mm a 8 mm de diâmetro (úlceras de Daguet), sendo essas de ocorrência rara. Pode-se observar a presença da dissociação pulso-temperatura (frequência de pulso normal em presença de febre elevada), hepatoesplenomegalia, dor abdominal difusa ou localizada em quadrante inferior direito. Poderá haver diarreia, sobretudo em crianças, sendo frequente, entretanto, a constipação intestinal. Em alguns doentes, nota-se o surgimento de exantema em ombros, tórax e abdome, raramente envolvendo os membros. São máculas ou lesões pápulo-eritematosas, com aproximadamente 1 mm a 5 mm de diâmetro, que desaparecem à vitropressão (roséolas tíficas). Tais lesões são mais facilmente visíveis em pessoas de pele clara, podendo passar despercebidas em pessoas de pele escura.

Pode haver hipotensão e outras complicações temíveis, como enterorragia e perfuração intestinal.

## COMPLICAÇÕES

Complicações ocorrem em 10% a 15% dos casos, sendo o sangramento gastrointestinal, a perfuração intestinal e as encefalites as mais graves. O sangramento gastrointestinal pode ocorrer em até 10% dos casos, mas é clinicamente significativo em apenas 2% deles. Podem ocorrer ainda outras complicações digestivas (colecistite, pancreatite e abscessos esplênicos ou hepáticos) e em outros órgãos (miocardite tífica, flebites, lesões glomerulares). Raramente observa-se proteinúria e hematúria transitória (Maskalyk, 2003).

## DIAGNÓSTICO

### ▶ DIAGNÓSTICO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO

Caso clinicamente compatível, com associação epidemiológica a um caso confirmado por critério laboratorial.

### ▶ DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico de laboratório da febre tifoide baseia-se, primordialmente, no isolamento e na identificação do agente etiológico, por meio da cultura bacteriana nas diferentes fases clínicas, a partir do sangue (hemocultura), das fezes (coprocultura), do aspirado medular (mielocultura) e da urina (urocultura). Geralmente, realiza-se a hemocultura (duas a três amostras nas duas semanas iniciais da doença) antes do uso de antibióticos, que é mais sensível na primeira semana da doença. A cultura da medula óssea (mielocultura) é mais sensível que a hemocultura, independentemente da duração da doença ou do tratamento com antibióticos, mas é tecnicamente mais difícil de realizar. A coprocultura produz resultados positivos em apenas um terço dos casos e é indicada a partir da segunda até a quinta semana da doença, com intervalo de três dias cada uma, assim como no estágio de convalescença e na pesquisa de portadores. A urocultura tem valor diagnóstico limitado, com positividade máxima na terceira semana de doença; devem-se coletar 50 mL a 100 mL de urina na fase da convalescença, em frascos estéreis para urina, e a análise deve ser imediata (Brasil, 2008, 2019).

O teste sorológico para febre tifoide (reação de Widal) apresenta valor diagnóstico limitado e **não é recomendado**, uma vez que são observadas reações cruzadas com outras espécies de *Salmonella* e apresenta uma sensibilidade de 70% (Maskalyk, 2003). O diagnóstico também pode ser realizado pela técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR).

### ▶ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Deve ser feito com todas as doenças entéricas de diversas etiologias, como *Salmonella enterica* sorotipo Paratyphi A, B, C, *Yersinia enterocolitica*, entre outras.

Devido ao quadro clínico inespecífico, doenças como pneumonias, tuberculose (pulmonar, miliar, intestinal, meningoencefalite e peritonite), meningoencefalites, septicemia por agentes piogênicos, colecistite aguda, peritonite bacteriana, forma toxêmica de esquistossomose mansônica, mononucleose infecciosa, febre reumática, doença de Hodgkin, abscesso hepático, abscesso subfrênico, apendicite aguda, infecção do trato urinário, leptospirose, malária, toxoplasmose, tripanossomíase e endocardite bacteriana devem fazer parte do diagnóstico diferencial.

## TRATAMENTO

O tratamento da febre tifoide é geralmente ambulatorial, feito com antibióticos, reservando-se a hospitalização para os casos mais graves. O cloranfenicol, a amoxicilina e o trimetoprim-sulfametoxazol permanecem opções razoáveis quando as quinolonas estão indisponíveis. Infelizmente, a resistência das cepas de *Salmonella Typhi* a essas drogas está se tornando mais comum, especialmente em algumas regiões da Ásia, do Oriente Médio e da América Latina, sendo indicado, nesses casos, o tratamento com quinolonas, azitromicina ou cefalosporina de terceira geração (Maskalyk, 2003).

Em casos suspeitos, sem confirmação laboratorial, é importante a realização de exames para diagnósticos diferenciais de febres inespecíficas e para monitorar a resposta a qualquer tratamento empírico realizado. Repetidas hemoculturas podem ser necessárias se o paciente não melhorar clinicamente em até 72 horas e se os resultados iniciais de suscetibilidade não estiverem disponíveis (WHO, 2018).

Os tratamentos específicos com antibióticos para casos confirmados são:

### ▶ CLORANFENICOL

Consta no Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica da Rename/2020 (Brasil, 2020).

**Adultos:** 50 mg/kg/dia, de 6 em 6 horas, até a dose máxima de 4 g/dia.

**Crianças:** 50 mg/kg/dia, de 6 em 6 horas, até a dose máxima de 3 g/dia.

A via de administração preferencial é a oral. Quando os doentes se tornam afebris, o que ocorre em geral a partir do quinto dia de tratamento, as doses do cloranfenicol devem ser reduzidas para 2 g/dia (adultos) e 30 mg/kg/dia (crianças). O tratamento é mantido por 15 dias após o último dia de febre, perfazendo um máximo de 21 dias. Nos doentes com impossibilidade de administração por via oral, deve ser utilizada a via parenteral.

### ▶ AMPICILINA

**Adultos:** 1.000 mg a 1.500 mg/dose, via oral, de 6 em 6 horas, até dose máxima de 6 g/dia.

**Crianças:** 100 mg/kg/dia, via oral, de 6 em 6 horas.

A administração oral é preferível à parenteral. A duração do tratamento é de 14 dias.

### ▶ AMOXICILINA

Consta no Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica da Rename/2020 (Brasil, 2020).

**Adultos:** 3 g/dia, via oral, de 8 em 8 horas, até dose máxima de 4 g.

**Crianças:** 100 mg/kg/dia, via oral, de 8 em 8 horas.

A duração do tratamento é de 14 dias. Com o uso desse antimicrobiano, poderá haver maior frequência de intolerância gastrointestinal.

## ▶ QUINOLONAS

Há, pelo menos, duas quinolonas com eficácia comprovada contra a *S. Typhi*: a ciprofloxacino e a ofloxacina. São contraindicadas para crianças e gestantes. No Brasil, essas drogas estão particularmente indicadas para casos comprovados de resistência bacteriana aos antimicrobianos tradicionalmente utilizados. Provavelmente, são as melhores opções para os portadores de HIV ou aids.

## ▶ CIPROFLOXACINO

Consta no Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica da Rename/2020 (Brasil, 2020).

**Adultos:** 500 mg/dose, via oral, de 12 em 12 horas, durante 10 dias.

Caso não seja possível a via oral, utilizar a via endovenosa, na dose de 200 mg, de 12 em 12 horas.

## ▶ OFLOXACINO

Consta no Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica da Rename/2020 (Brasil, 2020).

**Adultos:** 400 mg/dose, via oral, de 12 em 12 horas ou 200 mg a 400 mg/dose, via oral, de 8 em 8 horas. A duração do tratamento é de 10 a 14 dias.

## ▶ CEFTRIAXONA

Consta no Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica da Rename/2020 (Brasil, 2020).

Administrar 1 g a 2 g via intramuscular ou endovenosa em dose única.

## ▶ TRATAMENTO ESPECÍFICO PARA O ESTADO DE PORTADOR

Preconiza-se a utilização de ampicilina ou amoxicilina, nas mesmas doses e frequência para tratamento do paciente.

Após sete dias do término do tratamento, deve-se iniciar a coleta de três coproculturas, com intervalos de 30 dias entre elas. Se o portador for manipulador de alimentos, é preciso realizar coprocultura uma vez por semana, durante três semanas. Caso uma delas seja positiva, essa série pode ser suspensa e o indivíduo deve ser novamente tratado, de preferência, com uma quinolona (ciprofloxacino 500 mg), via oral, de 12 em 12 horas, durante 4 semanas, e orientado quanto ao risco que ele representa para os seus comunicantes e para a comunidade.

O tempo ideal de tratamento para portadores crônicos ainda não está bem definido. Pacientes com litíase biliar ou anomalias biliares, que não respondem ao tratamento com antimicrobianos, devem ser colecistectomizados. Na salmonelose septicêmica prolongada, as salmonelas têm nos helmintos um local favorável para sua proliferação. De modo geral, o tratamento antiesquistossomótico, ao erradicar a helmintíase, faz cessar a septicemia e promove a cura da salmonelose.

## VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

### ▶ OBJETIVOS

- Conhecer o comportamento da doença na população.
- Identificar fatores de risco envolvidos na ocorrência da doença.
- Reduzir a incidência e a letalidade.
- Recomendar medidas de prevenção, vigilância e controle.

### ▶ DEFINIÇÃO DE CASO

#### Caso suspeito

Indivíduo com febre persistente, acompanhada ou não de um ou mais dos seguintes sinais e sintomas: cefaleia, mal-estar geral, dor abdominal, anorexia, dissociação pulso/temperatura, constipação ou diarreia, tosse seca, roséolas tíficas (manchas rosadas no tronco – achado raro) e hepatoesplenomegalia.

#### Caso confirmado

**Critério clínico-laboratorial:** indivíduo que apresente achados clínicos compatíveis com a doença, além de isolamento de *Salmonella* Typhi ou detecção pela técnica de PCR.

**Critério clínico-epidemiológico:** indivíduo com quadro clinicamente compatível e com vínculo epidemiológico ao caso confirmado por critério laboratorial.

#### Portador

Indivíduo que, após a infecção clínica ou subclínica, continua eliminando bacilos.

#### Óbito

Será considerado óbito por febre tifoide aquele em que:

- Os achados clínicos forem compatíveis com a doença e houver isolamento da *Salmonella* Typhi (incluindo cultura da bile e da medula óssea, obtidas durante autópsia) ou detecção pela técnica de PCR.
- Os achados clínicos forem compatíveis e houver vínculo epidemiológico com um caso confirmado por critério laboratorial.

#### Descartado

Caso que não se enquadra nas definições de caso confirmado.

## ► NOTIFICAÇÃO

Doença de notificação compulsória imediata às Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde, e semanal ao Ministério da Saúde. Todo caso suspeito deve ser notificado e registrado em até sete dias no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), utilizando-se a **Ficha de Investigação da Febre Tifoide**.

## INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

Consiste em um estudo de campo, realizado a partir de casos (suspeitos ou confirmados) e de portadores. Tem como objetivo avaliar a ocorrência da doença quanto às possíveis implicações para a saúde pública e deve conduzir, sempre que possível, à confirmação diagnóstica, à determinação das características epidemiológicas da doença, à identificação das causas do evento e às orientações sobre as medidas de controle adequadas.

## ► ROTEIRO DA INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

### Identificação do paciente

Após suspeição do caso no serviço de saúde, devem-se preencher os campos da Ficha de Investigação da Febre Tifoide do Sinan e acrescentar outras informações pertinentes. É necessário verificar a existência de outros casos com vínculo epidemiológico, o que pode configurar um surto de doença de transmissão hídrica ou alimentar (DTHA). Nesse caso, a investigação também precisa seguir o fluxo de investigação de surto de DTHA.

### Coleta de dados clínicos e epidemiológicos

#### Para confirmar a suspeita diagnóstica:

- Registrar os dados da história clínica, os sinais e sintomas.
- Rerificar se já foi coletado e encaminhado material para exame diagnóstico (fezes, sangue, aspirado medular, urina) e se houve uso prévio de antibiótico.
- Acompanhar a evolução dos pacientes e os resultados dos exames laboratoriais específicos.

#### Para identificação da área de transmissão:

- Determinar as prováveis fontes de infecção.
- Investigar a existência de casos semelhantes na residência, no local de trabalho e de estudo ou outros estabelecimentos e instituições coletivas, entre outros.
- Proceder à busca ativa de casos na área.
- Identificar os comunicantes e, entre estes, pesquisar portadores mediante realização de coprocultura.

### **Para investigar um surto de febre tifoide:**

- A suspeita de um surto de febre tifoide deve se basear na definição geral de surto: aumento no número absoluto de casos em determinada população durante um período de tempo definido, acima do que seria normalmente esperado para a comunidade, a área geográfica ou o período.
- A resposta ao surto deve se basear nos fatores de risco identificados.
- Mesmo quando não houver aumento na ocorrência (número absoluto ou taxa de incidência) da doença, mudanças nos padrões epidemiológicos (exemplos: faixa etária, sexo), clínicos (exemplos: sinais e sintomas, período de incubação) ou microbiológicos também deveriam garantir uma resposta ao surto.
- Em um surto, a vigilância ambiental pode ser útil para identificar potenciais fontes de infecção. A amostragem deve ser guiada por evidências epidemiológicas ou empíricas de fontes comuns (por exemplo, amostragem de fontes de água). Na ausência de detecção de *Salmonella* Typhi após amostragem ambiental, a presença de coliformes fecais deve ser utilizada como marcador para contaminação e acompanhamento da qualidade da água, mas não deve ser utilizado para confirmação da fonte do surto.

### **Coleta e remessa de material para exames**

Deve ser providenciada a coleta de amostras clínicas, de água e alimentos suspeitos, o mais precocemente possível. Os profissionais da vigilância epidemiológica e/ou dos laboratórios centrais ou de referência devem orientar e, quando necessário, proceder a essas coletas.

As medidas de controle e outras atividades da investigação devem ser desencadeadas imediatamente à suspeição de casos de febre tifoide, mesmo antes dos resultados dos exames, muito embora sejam imprescindíveis para confirmação de casos e para nortear o encerramento das investigações.

### **Análise de dados**

Essa etapa compreende a interpretação dos dados já coletados a partir de entrevistas, busca ativa de casos, resultados de exames laboratoriais, inspeções sanitárias e ambientais, para que as ações de controle sejam corretamente implementadas e as atividades da investigação sejam revisadas e aperfeiçoadas a fim de impedir o surgimento de novos casos e identificar a fonte de transmissão.

### **Encerramento de casos e surtos**

A investigação do caso de febre tifoide deve ser encerrada oportunamente (em até 60 dias da data de notificação). A classificação final do caso deve seguir os critérios descritos no item “Definição de caso”.

O encerramento de surtos de febre tifoide deve seguir as recomendações de encerramento de surtos de DTHA.

## MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

### ▶ OBJETIVOS

As medidas visam à prevenção da contaminação da água ou de alimentos a partir de ações de higiene pessoal, como a lavagem das mãos, o descarte adequado de fezes humanas, o fornecimento de água potável, o controle de vetores, a preparação cuidadosa dos alimentos e a pasteurização do leite e de outros produtos lácteos.

### ▶ ESTRATÉGIAS

A maneira mais eficaz de controlar a febre tifoide é por meio de uma abordagem integrada que inclui acesso a saneamento adequado, higiene, principalmente entre os manipuladores de alimentos, diagnósticos confiáveis, vacinação (quando indicada) e uso adequado de antibióticos.

Por ser uma doença de transmissão hídrica, o controle da doença está intimamente relacionado ao desenvolvimento adequado do sistema de saneamento básico, principalmente em relação ao fornecimento de água potável, em quantidade suficiente, e à adequada manipulação dos alimentos. Na ausência de rede pública de água e esgoto, a população deve ser orientada sobre como proceder em relação ao abastecimento de água e ao destino de dejetos. Por isso, as ações de educação em saúde devem destacar os hábitos de higiene pessoal, principalmente a **lavagem correta das mãos**. Esse aspecto é fundamental entre pessoas que manipulam alimentos e trabalham na atenção a pacientes e crianças.

Medidas gerais sobre a limpeza e a desinfecção de caixas-d'água devem ser orientadas:

- Limpeza e desinfecção das caixas-d'água de instituições públicas (escolas, creches, hospitais, centros de saúde, asilos, presídios) e domiciliares, a cada seis meses ou com intervalo menor, se necessário.
- Fervura ou cloração da água pela população em caso de não disponibilização de água potável ou tratada.

No Brasil, a vacina febre tifoide não está indicada para controle da doença, sendo a principal forma de controle, e a mais importante, a higiene pessoal e o saneamento básico. Também não está recomendada para situações de enchentes e inundações.

Sua indicação é para militares que compõem o contingente brasileiro das missões de paz em regiões com elevado risco epidemiológico para a ocorrência de febre tifoide.

Atualmente, a vacina adquirida é injetável e o esquema vacinal é de uma dose. A vacina não tem alto poder imunogênico e a imunidade conferida é de curta duração, com necessidade de reforço a cada três anos, caso haja continuidade de exposição (Quadro 1).

O Regulamento Sanitário Internacional da Organização Mundial da Saúde não recomenda a vacinação contra a febre tifoide para viajantes internacionais que se deslocam para países onde estejam ocorrendo casos da doença.

### QUADRO 1 – Tipo de vacina, esquema de vacinação contra febre tifoide e eventos adversos pós-vacinais mais comuns

TIPO DE VACINA	APRESENTAÇÃO	ESQUEMA DE VACINAÇÃO	REFORÇO	EVENTOS ADVERSOS <sup>a</sup>	CONSERVAÇÃO
Vacina polissacarídica	Frascos de 20 doses	Uma dose (0,5 mL), intramuscular ou subcutânea, em adultos e crianças maiores de 2 anos.	Nas situações de exposição contínua, revacinar a cada três anos.	O eventos pós-vacinação são geralmente moderados e de curta duração, podendo ocorrer: febre, dor de cabeça e eritema no local da aplicação.	Entre 2°C e 8°C. O congelamento provoca a perda de potência.

Fonte: DPNI/SVSA/MS.

<sup>a</sup>Reações locais e sistêmicas são relativamente comuns, manifestando-se nas primeiras 24 horas e regredindo, geralmente, nas primeiras 48 horas depois da aplicação da vacina.

Todos os viajantes para áreas endêmicas estão em risco potencial de contrair a doença, embora o risco seja geralmente baixo nos centros turísticos e de negócios, onde os padrões de acomodação, saneamento e higiene alimentar são melhores (WHO, 2018; CDC, 2018).

As recomendações a seguir ajudarão a garantir a segurança durante a viagem:

- Certifique-se de que a comida esteja bem cozida e ainda quente quando servida.
- Evite leite cru e produtos derivados crus. Beba apenas leite pasteurizado ou fervido.
- Evite consumir gelo, a menos que seja feito a partir de água potável.
- Quando a segurança da água potável for questionável, ferva-a ou, se não for possível, faça o tratamento com um agente desinfetante (solução de hipoclorito de sódio a 2,5%).
- Lave bem as mãos, e com frequência, usando sabão, especialmente após o contato com animais (de estimação ou fazenda), ou depois de ter ido ao banheiro.
- Lave frutas e legumes com cuidado, especialmente se forem consumidos crus. Se possível, legumes e frutas devem ser descascados.

Além disso, ressalta-se que a prevenção da febre tifoide também se baseia na adoção de condutas que servem para a prevenção de outras DTTHA, como:

- Conhecer a origem da matéria-prima ou do produto alimentício e as datas de produção e vencimento.
- Higienizar cuidadosamente os utensílios e equipamentos utilizados na produção de alimentos.
- Conservar os produtos alimentícios prontos para consumo refrigerados ou aquecidos para evitar a proliferação de microrganismos.
- Atentar para a higiene dos manipuladores de alimentos e as condições dos locais onde estes são adquiridos.

## REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde**: volume único. 4. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_vigilancia\\_saude\\_4ed.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_4ed.pdf). Acesso em: 30 nov. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual integrado de vigilância e controle da febre tifoide**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2008. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_controle\\_febre\\_tifoidel.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_febre_tifoidel.pdf). Acesso em: 8 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais**: Renome 2020. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_medicamentos\\_rename\\_2020.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf). Acesso em: 8 fev. 2021.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Typhoid Fever and Paratyphoid Fever**. [Atlanta]: CDC, Ago. 2018. Disponível em: <https://www.cdc.gov/typhoid-fever/index.html>. Acesso em: 31 jun. 2019.

MASKALYK, J. Typhoid fever. **Canadian Medical Association Journal**. v. 169, n. 2, p. 132, 2003. Disponível em: <http://www.cmaj.ca/content/169/2/132>. Acesso em: 8 fev 2021.

STANAWAY, J. *et al.* Typhoid and Paratyphoid Collaborators. The global burden of typhoid and paratyphoid fevers: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **Lancet Infect. Dis.**, v. 19, n. 4, p. 369-381, 2019. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30685-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30685-6). Acesso em: 8 fev. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Typhoid and other invasive salmonellosis**: WHO Vaccine-Preventable Diseases Surveillance Standards. [Genebra]: WHO, Set. 2018. Disponível em: [https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/WHO\\_SurveillanceVaccinePreventable\\_21\\_Typhoid\\_R2.pdf?ua=1](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/WHO_SurveillanceVaccinePreventable_21_Typhoid_R2.pdf?ua=1). Acesso em: 8 fev. 2021.