

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Mestrado em Medicina Tropical

**FEBRE MACULOSA BRASILEIRA: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS,
CLÍNICOS E LABORATORIAIS DOS CASOS OCORRIDOS NO
ESTADO DO RIO DE JANEIRO NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2004 A
DEZEMBRO DE 2008**

Felipe Machado Moliterno

Rio de Janeiro

Novembro de 2009

Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Oswaldo Cruz
Curso de Pós Graduação em Medicina Tropical

**FEBRE MACULOSA BRASILEIRA: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS,
CLÍNICOS E LABORATORIAIS DOS CASOS OCORRIDOS NO
ESTADO DO RIO DE JANEIRO NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2004 A
DEZEMBRO DE 2008**

Felipe Machado Moliterno

Orientadoras: DR^a ELBA REGINA SAMPAIO DE LEMOS
DR^a CRISTIANE DA CRUZ LAMAS

Rio de Janeiro

Novembro de 2009

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

M725

Moliterno, Felipe Machado

Febre maculosa brasileira : aspectos epidemiológicos clínicos e laboratoriais dos casos ocorridos no estado do Rio de Janeiro no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2008 / Felipe Machado Moliterno. – Rio de Janeiro, 2009.

xiv, 93 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) – Instituto Oswaldo Cruz, Pós-graduação em Medicina legal, 2009.

Bibliografia: f. 79-86

1. Febre maculosa brasileira. 2. Estudo clínico-epidemiológico. 3. Série de casos. 4. Estado do Rio de Janeiro. I. Título.

CDD 614.5263

Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Oswaldo Cruz
Curso de Pós Graduação em Medicina Tropical

**FEBRE MACULOSA BRASILEIRA: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS,
CLÍNICOS E LABORATORIAIS DOS CASOS OCORRIDOS NO
ESTADO DO RIO DE JANEIRO NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2004 a
DEZEMBRO DE 2008**

Por

Felipe Machado Moliterno

Dissertação apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Marcio Neves Bóia (Presidente)

Prof. Dr Paulo Damasco

Prof. Dr^a Susie Andries Nogueira

Rio de Janeiro

Novembro de 2009

“Lembremo-nos de que o homem interior se renova sempre. A luta enriquece-o de experiência, a dor aprimora-lhe as emoções e o sacrifício tempera-lhe o caráter”.

(Chico Xavier)

“Se queremos progredir, não devemos repetir a história, mas fazer uma história nova”.

(Mahatma Gandhi)

Dedicatória

À minha esposa, Nathalia, meu grande amor, por me abastecer de inesgotável fonte de carinho e força. Agradeço por todo incentivo, apoio incondicional e pelo exemplo de fibra durante nossa vida. Todo este estudo é para ela que soube construir, mesmo em face das maiores tormentas, a nossa família. Hoje temos a nossa tão querida filha Laura, pequenina guerreira que nos ensina diariamente que o amor se multiplica a cada dia.

Agradecimentos

À Dr^a Elba Regina Sampaio de Lemos, Chefe do Laboratório de Hantavirose e Rickettsioses. Obrigado pela orientação, apoio, dedicação à ciência, ao paciente, à pesquisa e pelo exemplo de calma, elegância, respeito, ética, caráter e profissionalismo.

À Dr^a Cristiane da Cruz Lamas, pela forma direta, precisa, inteligente e sempre bem-humorada de conduzir a orientação do projeto. Obrigado pela dedicação e atenção.

À toda equipe do Laboratório de Hantavirose e Rickettsioses e ao Rafael Lobo, pois todas as etapas deste trabalho foram concluídas devido ao trabalho árduo de todo o grupo. Parabéns pela seriedade, compromisso, organização e harmonia da equipe.

Ao Dr Márcio Neves Bóia, pelo aprendizado durante todo o curso de mestrado, por ter aceitado ser o presidente da banca examinadora e pela revisão do projeto.

Aos membros da banca examinadora pela disponibilidade.

Aos coordenadores do mestrado em Medicina Tropical do IOC, Dr^a Alda Maria da Cruz e Dr Filipe Aníbal Carvalho Costa e Secretaria de Pós-Graduação do mestrado, especialmente a Micheli.

Aos amigos da pós-graduação: Monique, Joana, Ana Claudia, Viviane, Patrícia, Renata, Maíra, Lauren, Adriano, Carlos José, Franklin e Eugênio.

Às secretarias municipais de saúde do Estado do Rio de Janeiro e coordenadores de Vigilância Epidemiológica pelo acesso aos dados dos pacientes deste estudo.

Ao Dr. José Luis Cardoso, diretor da Rede Neovida de UTI Neonatal e Pediátrica, pela colaboração e disponibilidade no amplo acesso aos dados de casos de FMB.

À Secretaria Estadual de Saúde, em especial à Itacirema e Gualberto, pelo apoio logístico para que os dados deste estudo fossem coletados.

Ao Dr Álvaro José Martins Veiga, chefe da disciplina de pediatria da Faculdade de Medicina de Petrópolis, pelo incentivo inicial para realização deste mestrado, pelo apoio acadêmico dentro da disciplina e também pelo exemplo de médico pediatra. Dele tenho profunda admiração pela forma pró-ativa e única de enxergar a vida.

À professora Eneida Quadrio de Oliveira Veiga, coordenadora da disciplina de pediatria da FMP, por sempre me apoiar e me fornecer subsídio para conciliar a minha atividade assistencial, médica e acadêmica. Profissional fundamental, que faz diferença em nossa equipe, pela alta capacidade de gestão e grande amor ao magistério e a pediatria.

À Dr^a Susie Andries Nogueira, por ter me apresentado à Dr^a Elba Lemos, pelos ensinamentos diários na prática de pediatria e infectologia pediátrica; pelo exemplo de profissional ético e humano; e por ter aceito fazer parte da banca examinadora.

Agradeço também aos amigos de disciplina, especialmente as Dr^{as} Solimar Stumpf e Márcia Faria pelas substituições e apoio acadêmico.

Agradeço meu pai, Luiz Flavio, pelo exemplo de pai, profissional dedicado à pediatria e professor. É um privilégio e orgulho ser seu filho.

À minha mãe, Maria Luisa, por ser a minha torcedora e amiga. Por nunca ter medido esforços para me fazer feliz. Obrigado pelo amor protetor e coruja ao longo dos meus 30 anos.

Ao meu irmão, Fernando, maior e melhor amigo que alguém pode ter. Sempre foi meu porto seguro nos momentos difíceis da vida.

À Nathalia por ser a pessoa mais encantadora e especial na minha vida. Seus sonhos nos fornecem inspiração diária para vivermos felizes.

À minha filha Laura, que no início deste mestrado era um sonho, depois foi um projeto muito querido e hoje é uma realidade. Seu exemplo de determinação e vontade de vir para a nossa família, me fez ser forte para conseguir finalizar este trabalho.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ELISA = *enzyme-linked immunoabsorbent assay*

IHC = imunohistoquímica

IFI = imunofluorescência indireta

PCR = Reação em Cadeia da Polimerase

FMB = Febre Maculosa Brasileira

FMRR = Febre Maculosa das Montanhas Rochosas

RGFM = Rickettsias do Grupo da Febre Maculosa

LHR = Laboratório de Hantavírus e Rickettsioses

Omp = *outer membrane protein*

Glt = citrato sintase

SES-RJ = Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro

SMS-RJ = Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro

SMX-TMP = Sulfametoxazol-Trimetoprim

CDC = *Centers for Disease Control*

FMP = Faculdade de Medicina de Petrópolis

CEP = Comitê de Ética e Pesquisa

CTI = Centro de terapia Intensiva

TIFI = teste de imunofluorescência indireta

HUCFF = Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1. Rickettsias do grupo da febre maculosa transmitidas por carrapato na Europa.....	07
Figura 2.2. Rickettsias do grupo da febre maculosa transmitidas por carrapato no continente africano.....	08
Figura 2.3. Rickettsias do grupo da febre maculosa na Ásia e Austrália.....	09
Figura 2.4. Rickettsias do grupo da febre maculosa no continente americano.....	10
Figura 2.5. Distribuição espacial dos casos notificados e confirmados de febre maculosa brasileira no período de 2004 a 2007.....	12
Figura 2.6. Exantema em membros inferiores de caso de febre maculosa brasileira em paciente de 24 anos residente no Estado do Rio de Janeiro (Lemos, 2003).....	21
Figura 6.1. Fluxograma dos casos suspeitos de FMB no estado do Rio de Janeiro durante o período de 2004 a 2008.....	35
Figura 6.2. Distribuição dos casos confirmados de FMB por faixa etária no estado do Rio de Janeiro durante o período de 2004 a 2008.....	37
Figura 6.3. Distribuição sazonal dos casos confirmados de FMB ocorrido no Estado do Rio de Janeiro durante o período de 2004 a 2008.....	38
Figura 6.4. Distribuição, segundo município de ocorrência, dos casos confirmados de FMB no Estado do Rio de Janeiro, durante o período de 2004 a 2008.....	37
Figura 6.5. Mapa com a distribuição, segundo município de ocorrência, dos casos confirmados de FMB no Estado do Rio de Janeiro, durante o período de 2004 a 2008.....	39
Figura 6.6. Sinais e sintomas apresentados por 26 dos 28 pacientes com FMB confirmada no Estado do Rio de Janeiro, durante o período de 2004-2008.....	40
Figura 6.7. Percentagem de alterações laboratoriais dos 28 casos de FMB confirmados no Estado do Rio de Janeiro, durante o período de 2004-2008.....	42
Figura 6.8. Infiltrado intersticial difuso bilateral da FMB, paciente de 14 anos procedente de Itaboraí, Rio de Janeiro.....	43
Figura 6.9.: Distribuição dos 29 casos compatíveis de FMB por faixa etária no estado do Rio de Janeiro durante o período de 2004 a 2008.....	45
Figura 6.10. Distribuição mensal dos casos compatíveis de FMB ocorridos no estado do Rio de Janeiro durante o período de 2004 a 2008.....	45
Figura 6.11. Distribuição, segundo município de ocorrência, dos casos compatíveis de FMB no estado do Rio de Janeiro, durante o período de 2004 a 2008.....	46

Figura 6.12. Sinais e sintomas apresentados por 26 dos 28 pacientes com FMB compatível no Estado do Rio de Janeiro, durante o período de 2004-2008.....	47
Figura 6.13. Dados laboratoriais dos pacientes com FMB compatível no Estado do Rio de Janeiro, durante o período de 2004-2008.....	48
Figura 6.14. Distribuição dos óbitos de FMB por faixa etária no Estado do Rio de Janeiro durante o período de 2004 a 2008.....	49
Figura 6.15. Distribuição sazonal dos óbitos por FMB ocorridos no Estado do Rio de Janeiro durante o período de 2004 a 2008.....	51
Figura 6.16. Distribuição, segundo município de ocorrência, dos óbitos por FMB no estado do Rio de Janeiro, durante o período de 2004 a 2008.....	52
Figura 6.17. Sinais e sintomas apresentados pelos 20 casos fatais de FMB confirmada no Estado do Rio de Janeiro, durante o período de 2004-2008.....	53
Figura 6.18. Dados laboratoriais dos 20 casos fatais de FMB no Estado do Rio de Janeiro, durante o período de 2004-2008.....	54
Figura 7.1: Atividade sazonal dos carrapatos e a ocorrência da febre maculosa brasileira (Lemos et al., 1997).....	66

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1.1. <i>Rickettsia, Coxiella, Ehrlichia e Bartonella</i> associadas com doença humana....	02
Quadro 2.1. Sinonímia da Febre Maculosa Brasileira (Magalhães, 1952).....	05
Tabela 6.1. Casos confirmados de FMB de 2004 a 2008 no estado do Rio de Janeiro segundo as técnicas diagnósticas realizadas.....	36
Tabela 6.2. Antibioticoterapia instituída em pacientes com FMB no estado do Rio de Janeiro durante o período de 2004 a 2005 e o desfecho final.....	44
Tabela 6.3. Antibioticoterapia instituída em pacientes com FMB compatível no Estado do Rio de Janeiro durante o período de 2004 a 2005 e o desfecho final.....	49
Tabela 6.4. Análise comparativa das manifestações clínicas em 26 casos confirmados de FMB e de 29 casos compatíveis, anos de 2004 a 2008, estado do Rio de Janeiro.....	55
Tabela 6.5. Análise comparativa dos achados laboratoriais em casos confirmados e casos compatíveis de FMB no Estado do Rio de Janeiro, 2004 a 2008.....	55
Tabela 6.6. Análise comparativa das manifestações Clínicas em casos de FMB com desfecho de óbito (n=18) comparados a casos que não evoluíram para óbito (n=37), anos de 2004 a 2008, estado do Rio de Janeiro.....	58
Tabela 6.7. Análise comparativa dos achados laboratoriais em casos de FMB com desfecho de óbito (n=18) comparados a casos que não evoluíram para óbito (n=37), anos de 2004 a 2008, estado do Rio de Janeiro.....	58
Tabela 7.1. Comparação das manifestações clínicas identificadas nos casos confirmados de FMB no estado do Rio de Janeiro (2004-2008) com séries de casos descritas no Brasil.....	68
Tabela 7.2. A comparação dos dados clínicos de casos confirmados FMB no estado do Rio de Janeiro (2004-2008) com os relatos periódicos do CDC sobre FMMR nos Estados Unidos.....	69

RESUMO

Moliterno, Felipe Machado. **FEBRE MACULOSA BRASILEIRA: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E LABORATORIAIS DOS CASOS OCORRIDOS NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2004 a DEZEMBRO DE 2008: IOC / Fiocruz, 2009. 93p. (Dissertação de Mestrado)**

Objetivos: Descrever os dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais dos casos confirmados e compatíveis de Febre Maculosa Brasileira (FMB), no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2008, no Estado do Rio de Janeiro.

Material e métodos: O desenho do estudo foi do tipo relato de série de casos, individuado, retrospectivo, observacional e seccional baseado na coleta de dados secundários dos casos suspeitos de FMB no Estado do Rio de Janeiro no período de 2004 a 2008. Os dados alimentados em planilhas Excel Microsoft Office XP foram analisados como frequências e tabelas. Os dados foram expressos, para variáveis qualitativas e quantitativas, como frequências absolutas e como média mais ou menos (\pm) desvio padrão, respectivamente. Gráficos foram elaborados como histogramas de frequências absolutas ou percentuais. O teste do Chi-quadrado, com correção de Yates e de Fisher foi aplicado para comparação de frequências de exposição a diferentes variáveis nos pacientes.

Resultados: Dos 850 casos suspeitos de FMB no estado do Rio de Janeiro (RJ) no período de 2004 a 2008, 28 casos foram confirmados e 29 compatíveis. Foi comprovada em 14 municípios. Ocorreram 20 óbitos, 18 de casos confirmados e 02 de compatíveis. A ocorrência de FMB foi maior no sexo masculino (61%), com faixa etária média de 27 anos, com maior frequência em adultos (46,4%), seguido das crianças com 28,6%, adolescentes com 17,8% e idosos com 7,2%. Os casos confirmados se apresentaram de duas formas: surtos e casos esporádicos. Dois surtos, Itaipava em setembro de 2005 e Resende em maio de 2006, foram identificados. As manifestações clínicas descritas nos casos confirmados foram: febre, em 26 casos (100%) cefaléia, em 19 (73%); mialgia, em 20 (76%); exantema, em 17 (65%); petéquias, em 15 (57%); manifestações hemorrágicas, em 9 (34%); choque, em 11 (42%); coma, em 12 (46%); dor abdominal, em 14 (50%); e convulsão, em 10 (38%). A história de contato com o carrapato foi avaliada em apenas 10 (50%) dos 20 casos fatais. Destes, 9 (90%) tinham contato confirmado. A letalidade dentre os casos confirmados (18/28, 64%) foi significativamente superior a de casos compatíveis (2/29, 7%), com $p < 0,001$ e OR = 24,3 (IC 4,2-185,6). Cloranfenicol demonstrou efeito protetor (OR 0,14, IC 0,02 -1,0, $p < 0,05$).

Conclusão: A FMB apresentou ampla distribuição geográfica no Estado do Rio de Janeiro. As manifestações clínicas mais prevalentes foram concordantes com a literatura e a clínica inespecífica dificultou o diagnóstico com outras doenças febris. Seis casos foram associados à medicina do viajante. Considerando o critério de caso de FMB (Ministério da Saúde, 2008), a letalidade de 64% foi a mais elevada das últimas três décadas no país.

ABSTRACT

Moliterno, Felipe Machado. **BRAZILIAN SPOTTED FEVER: EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL AND LABORATORY ASPECTS OF CASES FROM THE STATE OF RIO DE JANEIRO IN THE TIME PERIOD OF JANUARY 2004 TO DECEMBER 2008.** IOC / Fiocruz, 2009. 93p. (Master Degree Thesis Dissertation)

Objectives: The aim of the study was to describe the epidemiological, clinical and laboratory data on confirmed and compatible cases of Brazilian Spotted Fever (BSF) which occurred in the State of Rio de Janeiro (RJ) between January 2004 and December 2008.

Methods: The study design was of a case series report, individualized, retrospective, cross-sectional, based on secondary data collected from suspected cases of BSF in the State of Rio de Janeiro presenting from 2004 to 2008. Data was plotted on Excel Microsoft[®] and analysed as frequencies, tables and graphs. Qualitative and quantitative variables were expressed as frequency and average \pm standard deviation. EpiInfo Statcalc was used to calculate chi-square test with Fisher's and Yates' correction to compare exposure frequencies between subgroups of patients.

Results: Of the 850 suspected cases of BSF in the State of Rio de Janeiro between 2004 and 2008, 28 were confirmed and 29 were compatible. BSF was confirmed in 14 municipalities in the State of RJ in the last 5 years. Death occurred in 20, of which 18 were confirmed and 2 compatible cases. BSF was more frequent in males (61%); the mean age of all patients was 27 years, being more frequent in adults (46.4%); it also involved children (28.6%), adolescents (17.8%) and elderly patients (7.2%). Confirmed cases occurred sporadically or in small outbreaks. Two outbreaks were identified, one in Itaipava, municipality of Petrópolis, in September 2005, and one in Resende, in May 2006. Clinical manifestations in the 26 confirmed cases were: fever (100%), headache 19 (73%), myalgia 20 (76%), rash 17 (65%), petechiae 15 (57%), haemorrhagic phenomena 9 (34%), shock 11 (42%), coma 12 (46%), abdominal pain 14 (50%) and seizures 10 (38%). Tick bite was investigated in only 10 (50%) from 20 fatal cases. Nine (90%) of them had a tick bite history confirmed. Mortality in confirmed cases (18/28, 64%) was significantly higher than in BSF compatible cases (2/29, 7%), with a p value $< 0,001$ and OR = 24.3 (CI 4.2-185.6). Chloramphenicol treatment showed a protective effect for death (OR 0.14, CI 0.02 -1.0, $p < 0,05$).

Conclusions: BSF showed a wide geographical distribution in the State of Rio de Janeiro and the clinical features were similar to those seen in the literature. Six cases were associated with the travel medicine. The 64% lethality rate found, based on the diagnostic criteria Ministry of Health 2008 diagnostic criteria, was the highest reported in the last 3 decades in Brazil.

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1. Breve Histórico	3
2.2. Etiologia.....	5
2.3. Epidemiologia.....	6
2.3.2 Manutenção do ciclo das rickettsias do grupo da febre maculosa	13
2.3.3 Transmissão.....	15
2.4. Fisiopatogenia.....	16
2.5. Critérios para Definição de Caso de Febre Maculosa Brasileira.	18
2.6. Manifestações Clínicas.....	20
2.7. Diagnóstico Clínico Diferencial e Laboratorial	22
2.8. Tratamento Específico e de Suporte	24
3. JUSTIFICATIVA	27
4. OBJETIVOS	28
4.1 Geral.....	28
4.2 Específicos	28
5. METODOLOGIA.....	29
5.1 Desenho e local do estudo	29
5.2. Descrição das Variáveis Estudadas	30
5.3 Equipe e Dinâmica do Trabalho	31
5.4 Análise e Processamento dos Dados.....	32
5.5 Considerações Éticas.....	32
5.6 Formatação e configuração da dissertação.....	33
6. RESULTADOS	34
6.1. Caracterização dos casos de FMB segundo a nova definição de Caso Confirmado estabelecida pelo Ministério da Saúde (2008)	34
6.2. Caracterização dos casos de FMB segundo a nova definição de caso compatível estabelecida pelo Ministério da Saúde (2008).....	44
6.3. Caracterização dos casos de óbitos de FMB no período de 2004 a 2008 no Estado do Rio de Janeiro	49
6.4. Descrição do Surto de FMB em Petrópolis, setembro/outubro de 2005.....	59
6.5. Descrição do surto de FMB em Resende, maio de 2006.	61
6.6. Febre maculosa como doença importada (medicina do viajante)	62
7. DISCUSSÃO	64
7.1. Características Sócio-Demográficas	64
7.2. Características Clínico-Laboratoriais.....	67
7.3. Características do Tratamento Específico.....	72
7.4. Taxa de Letalidade.....	73
7.5 Surtos de FMB	74
7.6. Febre Maculosa como doença importada (doença do viajante)	75
8. CONCLUSÕES	76

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	77
10. REFERÊNCIAS.....	79
11. ANEXOS	87
ANEXO 1: Aprovação do Comitê de Ética	88
ANEXO 2: Ficha SINAN para Febre Maculosa Brasileira	89
ANEXO 3: Ficha adicional para coleta de dados laboratoriais	90
ANEXO 4: Cadastro de Pesquisa para uso de dados dos pacientes do IPEC.....	91
ANEXO 5: autorização do CEP do HMSF	92
ANEXO 6: Carta ao diretor do HUCFF	93

1. INTRODUÇÃO

Rickettsioses são doenças infecciosas emergentes e re-emergentes causadas por rickettsias e transmitidas por artrópodes. (Quadro 1.1.) (Lemos, 2009). Têm distribuição cosmopolita e ocorrem em pequenos surtos ou casos isolados, com exceção do tifo epidêmico (Anderson & Neuman, 1997; Raoult & Roux, 1997; Walker & Dumler, 1997; Olson & Paddock, 1999; Boulouis et. al., 2005; Walker, 2007; Paddock et al., 2008; Parola et al, 2009).

Embora as rickettsioses possam ser consideradas como um grupo de doenças causadas restritamente por proteobacterias do subgrupo $\alpha 1$, *Bartonella* spp. e *Coxiella burnetti*; proteobacérias do subgrupo $\alpha 2$ e proteobacteria do grupo g, ainda permanecem sendo estudadas no campo da rickettsiologia (Breener et al. 1993; Olson & Mcdade, 1994; Saah, 1995; Tamura et al., 1995; Azad & Beard, 1998; Dumler et al., 2001; Brouqui et al., 2003; Walker & Bouyer, 2003; Walker, 2007).

Dentro do contexto das doenças emergentes, com o reconhecimento de mais de 25 espécies, novas rickettsias patogênicas para o homem têm sido identificadas com a inclusão de espécies consideradas não patogênicas no passado, mas que estão associadas com doença humana, (Olson & Paddock, 1999; Bouyer et al., 2001; Paddock, 2006; Walker, 2007; Paddock et al., 2008; Apperson et al., 2008, Walker et al., 2008; Fournier & Raoult, 2009).

No Brasil, a febre maculosa causada por *Rickettsia rickettsii* é a mais prevalente, embora existam relatos de casos confirmados e suspeitos de tifo recrudescente, tifo endêmico, ehrlichiose, tifo transmitido pela pulga do gato e rickettsiose variceliforme, além da febre Q e bartoneloses (Dias & Martins, 1939; Pascale, 1947; Magalhães, 1952; Travassos et al., 1954; Meira et al., 1955; Falcão, 1966; Lemos, 2003; Horta et al., 2004; Lamas et al., 2007). Mais recentemente uma nova rickettsiose, causada por rickettsia ainda não caracterizada, foi descrita na Bahia (Lemos ERS, 2009 comunicação pessoal).

Diante do exposto, embora existam diversas outras rickettsioses descritas no Brasil, este trabalho foi baseado exclusivamente na febre maculosa brasileira transmitida por carrapato.

Quadro 1.1. *Rickettsia*, *Coxiella*, *Ehrlichia* e *Bartonella* associadas com doença humana

DOENÇAS	ESPÉCIE	VETOR	DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA
Febre maculosa	<i>Rickettsia rickettsii</i>	Carrapato	Hemisfério ocidental
	<i>Rickettsia sibirica</i>		Ásia, Europa
	<i>Rickettsia conorii</i> (complexo)		África, Europa, Oriente Médio, Índia
	<i>Rickettsia australis</i>		Austrália
	<i>Rickettsia honey</i>		Austrália
	<i>Rickettsia israeli</i>		Oriente Médio
	<i>Rickettsia japonica</i>		Japão
	<i>Rickettsia africae</i>		África
	<i>R. sibirica mongolotimonae</i>		Europa, África e Ásia
	<i>R. slovacae</i>		Austrália
	<i>R. parkeri</i>		Estados Unidos, Brasil e Uruguai
Febre maculosa variceliforme	<i>Rickettsia akari</i>	Ácaros	Hemisfério ocidental e Ásia
Tifo epidêmico e doença de Brill-Zinsser	<i>Rickettsia prowazekii</i>	Piolhos	Mundial
Tifo endêmico	<i>Rickettsia typhi</i>	Pulgas	Mundial
Tifo transmitido pela pulga do gato	<i>Rickettsia felis</i>	Pulgas	Hemisfério Ocidental
Tifo do cerrado	<i>Orientia tsutsugamushi</i>	Ácaros	Ásia, Austrália
Ehrlichiose	<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	Carrapato	América do Norte
	<i>Ehrlichia sennetsu</i> ^b		Japão
	Agente da EGH ^c		América do Norte
Febre Q	<i>Coxiella burnetii</i> ^d	Carrapato	Mundial
Bartonelose	<i>Bartonella bacilliformis</i>	<i>Flebótomo</i>	América do Sul
	<i>Bartonella rochalimaea</i>	Piolho, pulga e carrapato	Europa, América do Sul, USA, África
	<i>Bartonella henselae</i>	<i>Pulga e carrapato</i>	Europa, América do Sul, USA, África e Ásia
	<i>B. elizabethae</i>	<i>Pulga de roedores</i>	Europa, USA, Ásia
	<i>B. clarridgeiae</i>	<i>Desconhecido</i>	<i>Peru</i>
	<i>B. koehlerae</i>	<i>Pulga de roedores e de gatos</i>	<i>EUA</i>
	<i>B. vinsonii</i> subsp <i>berkhoffii</i>	Carrapatos	Europa, USA
	<i>B. washoensis</i>	Carrapatos	USA
	<i>B. tamiae</i>	<i>Desconhecido</i>	<i>Tailândia</i>
	<i>B. grahamii</i>	<i>Pulgas</i>	<i>Europa Canadá e Ásia</i>
	<i>B. doshiae</i>	<i>Pulgas</i>	<i>Europa</i>

Lemos, 2009.

^a Protobactérias do grupo alfa (subgrupos 1 e 2) e do grupo gama (*C. burnetii*)

^b *E. sennetsu*, atualmente *Neorickettsia sennetsu*, o agente da síndrome adenomegálica do oriente

^c EGH = agente da ehrlichiose granulocítica humana, atualmente classificado como *Anaplasma phagocytophilum*

^d Febre Q é comumente transmitida pela inalação de partículas aerolisadas contaminadas

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Breve Histórico

A febre maculosa foi a primeira rickettsiose descrita no território americano, sendo reconhecida pela primeira vez por Wood em 1896, na região das Montanhas Rochosas dos Estados Unidos. Uma melhor descrição dos sinais e sintomas da nova doença foi possível com a descrição de outros casos em Idaho por Macxy em 1899 (Chen & Sexton, 2008).

Posteriormente, Howard Taylor Ricketts além de confirmar, em 1902, a participação do carrapato na transmissão da doença, demonstrou que o agente infeccioso poderia ser transmitido de amostras de sangue de pacientes para animais de laboratório (Chen & Sexton, 2008).

Em 1917, Wolback descreveu a patologia da doença tanto em pacientes quanto nos carrapatos, demonstrou a lesão básica induzida pela presença do agente, a vasculite, e demonstrou pela primeira vez a multiplicação intranuclear da rickettsia em hemócitos dos carrapatos (Chen & Sexton, 2008).

Inicialmente descrita na região oeste americana, transmitida por carrapato da espécie *Dermacentor andersoni*, a febre maculosa das Montanhas Rochosas (FMMR) passou a ser identificada com muito maior frequência nos estados norte-americanos da costa atlântica com a participação predominantemente de outra espécie de carrapato, *Dermacentor variabilis*.

A partir de 1916, com a observação de Weil e Felix (Chen & Sexton, 2008) de que o soro de pacientes com rickettsiose aglutinava, quando em contato com uma suspensão de *Proteus*, a reação de Weil-Felix passou a ser realizada para o diagnóstico da febre maculosa, e de outras rickettsioses no Mundo, em especial, do tifo epidêmico causado por *Rickettsia prowazekii*, uma rickettsiose transmitida pelo piolho de corpo.

Concomitantemente Blank (Chen & Sexton, 2008), ao cultivar pela primeira vez rickettsias em cultura de células de mamíferos e de embrião de galinha, possibilitou a utilização de uma outra técnica para o diagnóstico da febre maculosa que, até aquele

momento, era realizado pelo único teste sorológico disponível, a reação de Weil-Felix (Mcdade & Newhouse, 1986).

A história da FMMR assim como de outras rickettsioses, conforme relato do Dr. Adrelírio Gonçalves Rio em sua publicação sobre quatro casos de febre maculosa na década de 1970 no Rio de Janeiro, “foi pontilhada de acidentes trágicos com a contaminação e morte de seus muitos pesquisadores” (Gonçalves et al., 1981). Além do próprio Ricketts e von Prowazek, Lemos Monteiro, que estudava a doença no Brasil, também adquiriu a infecção rickettsiana no laboratório e morreu.

No Brasil, embora a primeira publicação sobre a febre maculosa tenha sido registrada em 1929, no estado de São Paulo, quando José Toledo Pisa diagnosticou a doença, chamando-a de “tifo exantemático de São Paulo”, existem evidências do conhecimento da doença pela população no interior do País antes de 1900 (Lemos et al, 2001, Pascale 1946, Pisa et al, 1932).

Considerada de elevada letalidade, a partir de 1948 com a introdução do cloranfenicol e subsequentemente da tetraciclina, foi possível verificar uma drástica redução da morbidade e letalidade nos pacientes tratados precocemente (Mcdade & Newhouse, 1986).

Reconhecida não raramente no Brasil como FMMR, desde o início do século passado outras sinonímias têm sido utilizadas como, por exemplo, tifo exantemático neotrópico (Magalhães 1952), tifo exantemático de São Paulo (Gomes, 1933), entre outros (Quadro 1.2.). Mais recentemente a doença tem sido referida como febre maculosa brasileira (FMB) na maioria dos instrumentos de divulgação técnico-científicos.

Embora reconhecida, há mais de oito décadas, principalmente na região sudeste brasileira, a FMB tornou-se doença de notificação compulsória, pela Portaria MS nº 1.943, de 18/10/01, somente em outubro de 2001. Desde então, o número de casos notificados tem aumentado e nos últimos 10 anos, mais de 650 foram confirmados, com letalidade média de 27% (Ministério da Saúde do Brasil, 2008).

2.2. Etiologia

A febre maculosa faz parte de um grupo de doenças causadas por pequenas bactérias do grupo das rickettsias que são transmitidas ao homem através de artrópodos, tais como carrapatos, pulgas, piolhos e ácaros. As rickettsias pertencem à ordem *Rickettsiales*, distribuídos originalmente em três famílias: Rickettsiaceae, Bartonellaceae e Anaplasmataceae. A família Rickettsiaceae possui apenas 2 gêneros: *Rickettsia* e *Orientia*. O gênero *Rickettsia* está subdividido em grupo do tifo e grupo da febre maculosa. *Rickettsia rickettsii* é o agente causador da FMB, considerado o protótipo do grupo da febre maculosa, que é constituído atualmente por 20 espécies (Chen & Sexton, 2008).

Quadro 2.1. Sinonímia da Febre Maculosa Brasileira (Magalhães, 1952)

A. Amaral e Lemos Monteiro	Febre exantemática Neotrópica Rickettsiose maculosa neotrópica Doença de Piza. Meyer e Gomes Febre Maculosa de São Paulo
Piza. Meyer e Gomes (1932)	Tifo exantemático de São Paulo Tifo endêmico de São Paulo
Samuel Libânio e outros	Febre Maculosa Brasileira Febre Maculosa
O. Magalhães (1952)	Tifo exantemático do Brasil Febre exantemática brasileira Tifo exntemático de Minas Gerais Tifo exantemático em Minas Gerais
O povo do interior de Minas Gerais (terminologia popular)	Febre tifóide petequial Tifo das montanhas A pintada Febre pintada Febre preta Tifo petequial Febre brava Febre Chitada Febre do carrapato

Rickettsias são bactérias que se multiplicam por divisão binária. São parasitas intracelulares obrigatórios, tanto das células do hospedeiro vertebrado, como das células do

vetor invertebrado. Observadas à microscopia óptica, são cocóides ou cocobacilares, pleomórficas, medindo aproximadamente 0,3 a 0,5 µm de diâmetro por 0,8-2µm de comprimento. Não se coram adequadamente com as colorações habituais para bactérias, e são melhores visualizadas pelos métodos de Giemsa, Gimenez ou Machiavello (Elisberg & Bozeman 1979, Weiss & Moulder 1984, Walker & Dasch 1994).

Assim como as bactérias gram-negativas, as rickettsias possuem a parede celular composta por lipopolissacarídeos e peptidoglicano. Além disso, destaca-se a presença de uma proteína de 135 kDa (*Outer membrane protein*, OmpB), uma lipoproteína de 17 kDa e uma proteína de superfície OmpA de 190 kDa, sendo a última específica para rickettsias do grupo da FMB. As rickettsias crescem em cultura de células de ovos embrionados ou em animais de laboratório, podendo ser inativadas a 56° C por 30 minutos ou 37° C por diversas horas e destruídas por formalina, fenol, e anti-sépticos como álcool a 70%, iodo e clorexidina (Elisberg & Bozeman 1979, Weiss & Moulder 1984, Olson & Mcdade 1994, Walker & Bouer 2003, Walker 2007).

As rickettsias do grupo da febre maculosa (RGFM) caracteristicamente invadem o núcleo da célula hospedeira, diferenciando-se das outras espécies, as quais se localizam no citossol (rickettsias do grupo tifo), fagossomo (*Ehrlichia* spp.), fagolisossomo (*Coxiella burnetii*) e hemácias (*Bartonella* spp.).

Nas figuras 1.1, 1.2, 1.3. e 1.4. são apresentadas as distribuições das diferentes espécies de RGFM transmitidas por carrapatos nos continentes, levando em consideração que algumas das espécies identificadas exclusivamente nos artrópodes, mais recentemente foram consideradas também patogênicas para o homem, como por exemplo, a infecção humana por *R. parkeri* (Paddock et al, 2008).

2.3. Epidemiologia

2.3.1 Distribuição e Incidência

Além da FMRR e da FMB causadas por *R. rickettsii*, as rickettsioses do grupo da febre maculosa estão presentes em diversas áreas geográficas no mundo (Figuras 1.1, 1.2, 1.3

e 1.4). É descrita na América do Norte (Estados Unidos, Canadá, México), América Central (Costa Rica, Panamá) e partes da América do Sul (Argentina, Colômbia e Brasil). Considerando as diversas espécies, responsáveis por um amplo espectro de doenças, com apresentações clínicas variadas, a febre maculosa, por exemplo, causada pelo complexo *R. conorii*, é reconhecida na Europa e na África como febre maculosa do mediterrâneo (FMM), embora outras subespécies sejam descritas e causem doenças em outras regiões como a Ásia, África, Índia, Israel, Itália e Rússia.

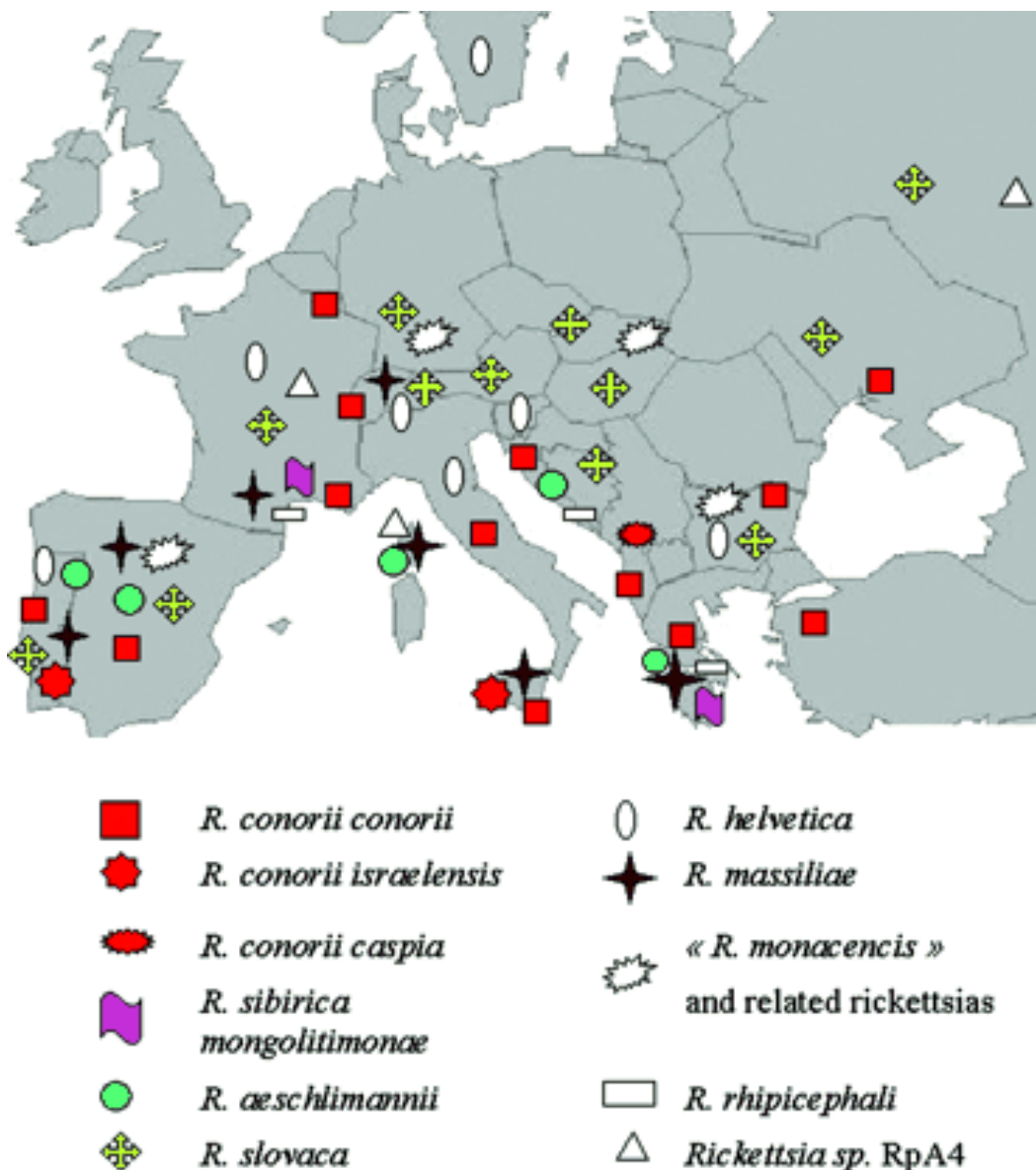


Figura 2.1. Rickettsias do grupo da febre maculosa transmitidas por carrapato na Europa. As rickettsias com os símbolos coloridos são consideradas patogênicas para o

homem, enquanto que as de cor branca, ainda sem associação com doença humana (Parola et al, 2005).

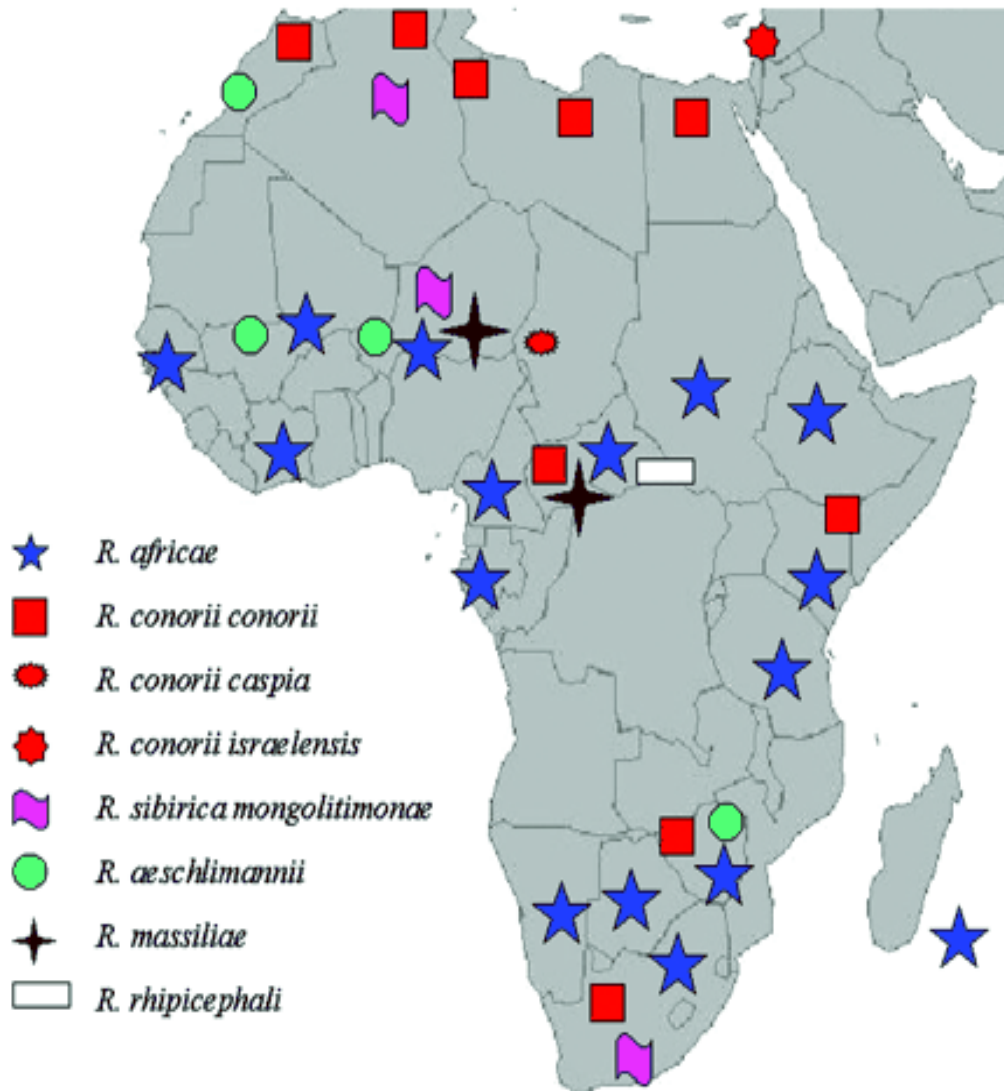


Figura 2.2. Rickettsias do grupo da febre maculosa transmitidas por carrapato no continente africano. As rickettsias com os símbolos coloridos são consideradas patogênicas para o homem, enquanto que as de cor branca, ainda sem associação com doença humana (Parola et al, 2005).

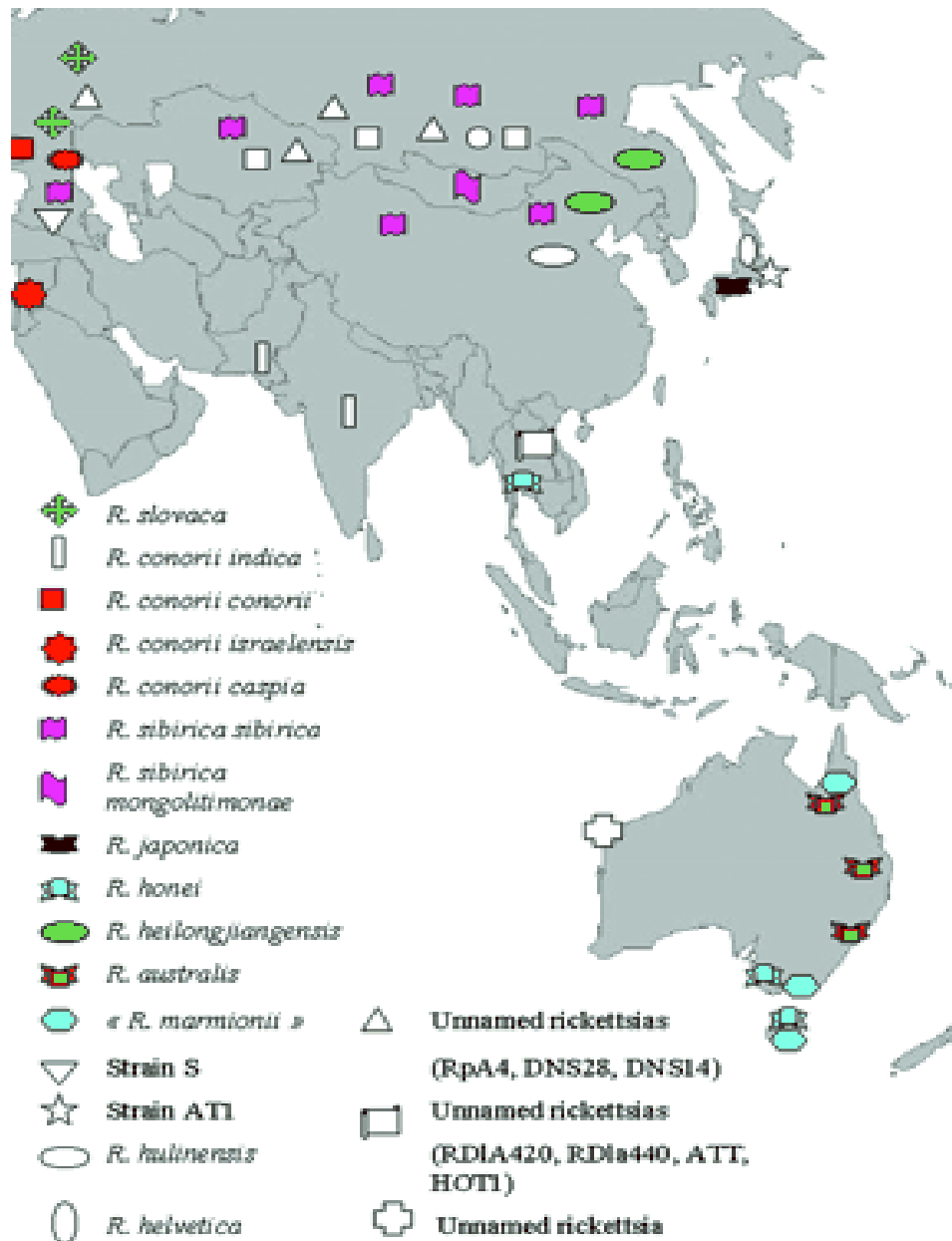


Figura 2.3. Rickettsias do grupo da febre maculosa na Ásia e Austrália. As rickettsias com os símbolos coloridos são consideradas patogênicas para o homem, enquanto que as de cor branca, ainda sem associação com doença humana (Parola et al, 2005).

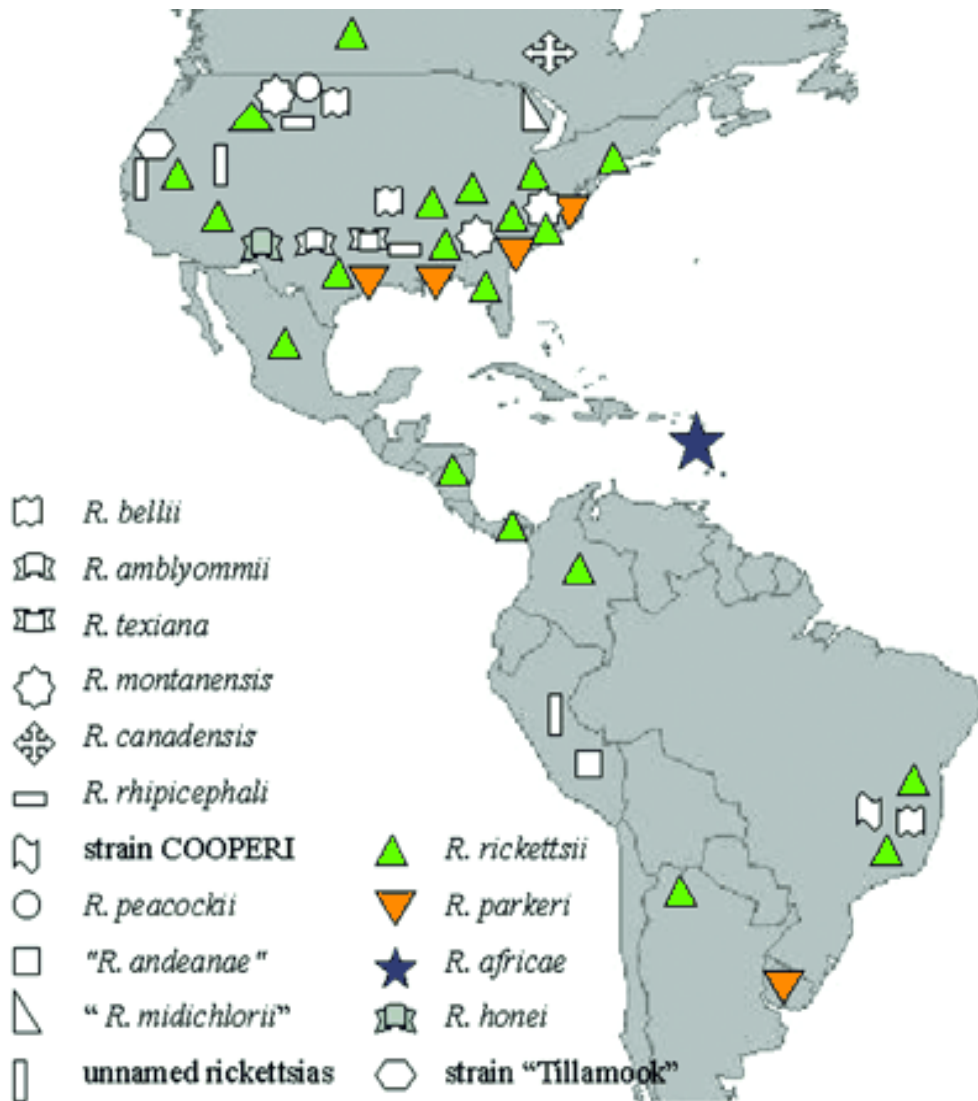


Figura 2.4. Rickettsias do grupo da febre maculosa no continente americano. As rickettsias com os símbolos coloridos são consideradas patogênicas para o homem, enquanto que as de cor branca, ainda sem associação com doença humana (Parola et al, 2005).

No Brasil, temos a descrição de FMB em 11 estados brasileiros, sendo a região sudeste a responsável pelos primeiros casos descritos da doença no país, conforme relatado previamente em São Paulo, por José Toledo Piza em 1929 e em Minas Gerais, na década de 30, por Octávio Magalhães.

Desde então, a doença foi descrita no Rio de Janeiro (Tostes, Bretz, 1941), Rio Grande do Sul (Gregory, 1941), na Bahia, no Espírito Santo (Sexton, 1993), Santa Catarina (Lemos ERS, comunicação pessoal em 2001), Paraná (Ministério da Saúde, 2005) e mais recentemente, segundo dados do Ministério da Saúde, no Amapá (2007) e Roraima (2008).

Tendo em vista a predominância dos casos na região sudeste do país, recebem maior destaque os estados de Minas Gerais, São Paulo e Rio de Janeiro. Durante o período de 1929 a 1945, foram notificados 863 casos (Magalhães, 1952; Pascale, 1946, Ministério da Saúde, 2008). Entre 1946 e 1975, houve grande redução dos casos registrados, não somente no Brasil, como também no mundo, em decorrência provavelmente, entre outros fatos, do próprio ciclo da zoonose e da utilização de antibioticoterapia eficaz.

Na década de 1970, há apenas o relato no Hospital Emílio Ribas, onde 53 casos foram registrados (Tiriba & Monteiro, 1982, Gonçalves, 1977). Dados da secretaria de vigilância de saúde do ministério da saúde contidos no manual de vigilância de rickettsioses e febre maculosa mostram um total de 723 casos confirmados no período recente entre 1981 e 2008.

Com relação ao estado de São Paulo, os dados oficiais da secretaria de vigilância de saúde descrevem, entre 1985 a 2007, 274 casos de FMB com relato de 98 óbitos. Os casos concentraram-se em municípios da região metropolitana de São Paulo: Mogi das Cruzes, Diadema, Santo André, São Paulo e Mauá; ou na região de Campinas e São João da Boa Vista: Pedreira, Jaguariúna, Piracicaba.

No Estado de Minas Gerais, onde a maioria dos casos ocorreu nos vales do Jequitinhonha, Mucuri e Rio Doce, dados disponíveis mostram a incidência de 0,35 casos/100.000 no período de 1990 a 1994. No período de 1995 a 2003 foram 106 casos confirmados, com a letalidade de 18%.

No Estado do Rio de Janeiro, desde a primeira descrição em 1941 de quatro casos de FMB na localidade de Perobas, Município de Itaboraí, somente a partir da década de 1970 novos casos foram descritos, culminando com o surto ocorrido em Itaipava em 2005 no qual dois dos cinco pacientes com a rickettsiose evoluíram para o óbito (Tostes, Bretz, 1941, Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro, 2005). Na Figura 2.5. são apresentados os municípios fluminenses com casos de FMB confirmados e suspeitos, segundo dados da Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro.

com história de febre, calafrios, cefaléia, mialgia, sinais meníngeos, torpor e exantema disseminado de caráter petequial. Neste paciente foram encontrados 12 carrapatos no couro cabeludo e com a hipótese diagnóstica de FMB, foi tratado empiricamente com cloranfenicol por via oral com boa resposta clínica e cura (Gonçalves et al, 1977). Cabe ressaltar, que apesar de o caso clínico descrito ter ocorrido em 1977, considera-se na atual referência do Ministério da Saúde de 2008 que a doença foi notificada apenas em 1981, provavelmente devido às outras publicações do mesmo infectologista, nas quais descreve outros casos de FMB no estado do Rio de Janeiro, incluindo o de um paciente de 44 anos, residente no bairro de Irajá em região urbana da cidade do Rio de Janeiro (Gonçalves et al, 1981).

2.3.2 Manutenção do ciclo das rickettsias do grupo da febre maculosa

A manutenção das RGFM transmitida por carrapato na natureza depende da transmissão entre estes artrópodes vetores e animais hospedeiros. Dentre as RGFM no mundo, sabemos que diferentes animais hospedeiros participam do ciclo zoonótico da doença e que o perfil epidemiológico pode variar marcadamente de uma área geográfica para outra. Cabe ressaltar que os carrapatos, quando infectados pelas rickettsias, se mantêm infectados por toda vida e que assim, além de transmissores, também são importantes reservatórios das RGFM (McDade, 1986)

A participação de vertebrados amplificadores da infecção, como os canídeos, eqüinos, roedores silvestres, em especial as capivaras (*Hydrochaeris hydrochaeris*) e marsupiais (gambá), tem sido, desde o início do século passado, estudada e, apesar das inúmeras discussões, até o momento, apenas pequenos roedores silvestres no território norte-americano podem ser considerados reservatórios, em decorrência da presença de uma rickettsemia sustentada, fato não observado em outros mamíferos (Mcdade, Newhouse, 1986).

No Brasil, temos comprovação da manutenção do ciclo enzoótico de rickettsias registrada por vários estudos feitos nos estados de Minas Gerais, São Paulo e Rio de Janeiro (Lemos 1991, Lemos 1996a, 1996b, 1996c; Lemos 1997, Lopes et al 1998, Horta et al 2004, Horta et al 2007, Labruna et al 2004, Pinter et al 2004, Pinter et al 2008).

A ocorrência de FMB pode refletir a atividade sazonal da procura do hospedeiro e a densidade da população de carrapatos que se alimentam no homem. A incidência da doença em humanos depende amplamente do comportamento do vetor, sua distribuição e ecologia, da complexa inter-relação da densidade populacional e do ciclo anual dos carrapatos com os seus hospedeiros (Burgdorfer, 1975). Portanto, a transmissão da FMB não depende, exclusivamente, da presença de carrapatos infectados por rickettsia na região acometida. O período de maior atividade reprodutiva e de maior densidade populacional de carrapatos em determinados meses do ano também é um fator predisponente para a transmissão da FMB, porém não é o único fator.

Nos Estados Unidos, espécies *Dermacentor variabilis* (carrapato do cão), *Dermacentor andersoni* (carrapato silvestre da região das Montanhas Rochosas) no leste, centro e costa do pacífico e *Rhipicephalus sanguineus* no oeste e Arizona, são os vetores mais importantes; porém com diferentes perfis epidemiológicos. A maioria dos casos ocorre em crianças, entre os meses de julho e agosto, na região leste e em adultos do sexo masculino, na região oeste, durante o período de abril a junho (Zaki, 1989).

A infecção por *R. rickettsii* é adquirida após a picada de carrapatos de várias espécies. A espécie de maior destaque no Brasil é *Amblyomma cajennense*, “o carrapato do cavalo”. Porém temos outras espécies de ixodídeos transmissores: *Amblyomma ovale*, *Amblyomma aerolatum*, *Amblyomma dubitatum*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Boophilus micropolus* (Monteiro et al 1931, Dias 1932, Gomes 1933, , Magalhães 1952, Lemos et al 1997b, Cardoso et al 2000, Labruna et al 2004, Guedes et al 2005, Horta et al 2007, Sangioni et al 2005).

Os carrapatos do gênero *Amblyomma* são considerados importantes transmissores da FMB. Este carrapato apresenta comportamento mais eclético, podendo se utilizar de diferentes animais hospedeiros, o que nos leva a considerar a possibilidade de epidemiologia mais densa e complexa no nosso país (Magalhães, 1952). A infecção apresenta sazonalidade, e a maioria dos casos ocorre no período de maio a outubro, correspondendo ao aumento da atividade dos carrapatos em sua fase larvar e ninfal e do concomitante aumento do contato do homem com estes.

Nas últimas duas décadas as rickettsioses, em especial a febre maculosa transmitida por carrapato, têm sido consideradas como importante agravo na medicina do viajante com mais de 450 casos confirmados no mundo, com predomínio de relatos no continente africano, mais especificamente, na África do Sul, onde, a febre maculosa tem sido considerada a terceira doença em frequência, atrás somente da febre tifóide e dengue (Jensenius et al, 2004, Freedman et al 2006).

2.3.3 Transmissão

O homem não é fundamental para a manutenção do ciclo e propagação da FMB. A infecção humana é puramente acidental, e ocorre na imensa maioria dos casos através da picada do carrapato. Apesar de ser considerada fundamental na transmissão da doença, a história da picada do carrapato nos últimos 14 dias antes do início dos sintomas é descrita somente em 60% dos casos notificados de FMMR nos Estados Unidos (CDC, 2006).

O ciclo biológico do carrapato inicia-se com a fêmea adulta telógena realizando a oviposição de cerca de seis mil ovos que podem ficar incubados por 60-70 dias, e transformarem-se em larvas (denominadas popularmente de micuins). Estas podem ficar no solo por até seis meses, sem se alimentar. A larva, após encontrar um hospedeiro definitivo, realiza o repasto sanguíneo por um período de 5 dias para depois retornar ao solo e transformar-se em ninfa em torno de 25 dias. Pode permanecer até um ano à espera de um novo hospedeiro. Após encontrá-lo, realiza o repasto sanguíneo por 5-7 dias, retornando ao solo, onde irá realizar nova muda para o estágio adulto, diferenciando-se em machos e fêmeas. Estes podem aguardar, por um período de até 24 meses, a chegada de um novo hospedeiro e fechar o ciclo. Sendo assim, observamos que o controle do vetor em área endêmica deve persistir pelo período de até três anos, levando-se em consideração a persistência e a transmissão de *A. cajennese* nos vários estádios evolutivos.

O carrapato precisa ficar aderido ao hospedeiro por, no mínimo, 4 horas para que ocorra a transmissão do agente da FMB (Magalhães 1952, Greene 1987). Este fenômeno é chamado de reativação e é o tempo necessário para que ocorra a ativação patogênica da bactéria e aumento do metabolismo do artrópode, mais precisamente das glândulas salivares, após a ingestão de sangue. Apesar de ser evento raro, a FMB também pode ser adquirida acidentalmente, em laboratório, através da inalação de material infeccioso ou por hemotransfusão (Johnson & Kadull 1967, Sexton et al 1975, Wells et al 1978).

Embora considerada por muitos como uma doença exclusivamente rural, têm sido descritos casos em áreas urbanas fato que tem determinado a inclusão das rickettsioses como umas das mais importantes zoonoses urbanas nas últimas décadas.

Todas as pessoas parecem ser susceptíveis à infecção por RGFM e a FMB. Todas as faixas de idade, raças e ambos os sexos podem ser acometidas. Há relatos de infecções de

amplo espectro clínico, podendo cursar desde formas assintomáticas até formas graves, com elevada letalidade. O período de transmissibilidade é amplo, uma vez que carrapatos vetores permanecem infectados por toda vida (duração média de 18-36 meses), e também pelo fato de poderem transmitir a infecção para outros carrapatos através da transmissão vertical (transovariana), transmissão estágio-estádio, durante o repasto sanguíneo ou mesmo durante a cópula.

A febre maculosa na maioria das vezes se apresenta de forma esporádica, mas a ocorrência simultânea da doença entre membros de uma mesma família ou grupos de indivíduos com atividades em comum pode ocorrer. Diversos surtos epidêmicos envolvendo familiares e grupos de pessoas têm sido descritos na literatura, incluindo surtos urbanos, em peridomicílio, relacionados à exposição a animais como cavalos e cães infestados; ou a relato de moradores com história de contato com carrapatos em parques urbanos, tais como moradores do Bronx, em Nova York (Dias & Martins, 1939; Travassos, 1948, Magalhães, 1952; Sexton et al, 1993; Salgo, 1988; Lemos et al, 2001).

Por fim, levando em conta a possibilidade de circulação de outras espécies de RGFM no território brasileiro, merecem destaques os casos notificados nos estados de Santa Catarina e da Bahia. Em Santa Catarina, os casos confirmados de FMB se caracterizavam pela evolução autolimitada do quadro infeccioso febril brando, associado com adenomegalia em 50% dos casos, sem registro de óbito. No Estado da Bahia, o primeiro caso confirmado de FMB foi descrito como uma forma atípica com adenomegalia e exantema vesicular em 1979 (Plank et al, 1979) e outro mais recente que foi laboratorialmente confirmado em caso febril com adenomegalia associada com exantema pápulo-pustuloso e lesão ulcerativa em lábios e boca, cuja espécie de rickettsia ainda não foi totalmente caracterizada (Lemos ERS, comunicação pessoal).

2.4. Fisiopatogenia

O mecanismo básico da fisiopatologia da infecção por *R.rickettsii* é a vasculite, a qual é responsável pela maioria dos sintomas clínicos e anormalidades laboratoriais na FMB. A bactéria penetra, localiza-se e multiplica-se nas células endoteliais de pequenos e médios vasos. Uma vez situada no interior das células, *R. rickettsii* utiliza-se de enzimas, como a

fosfolipase A, para promover a lise da membrana vacuolar criada no momento da penetração na célula, e assim escapa para o citosol. Posteriormente, já na fase intracelular, a bactéria utiliza outra proteína, a RickA. Esta ativa a Arp2/3 e promove a polimerização da actina celular, que por sua vez age como propulsora da bactéria pelo citoplasma da célula. Esta propulsão resulta em uma invaginação na direção das células adjacentes e rápida disseminação intercelular dentre as células endoteliais de vasos sanguíneos e linfáticos (Chen e Sexton, 2008, Walker, 2007.)

Considera-se que a disseminação de *R. rickettsii* de célula a célula seja responsável pelo marco do achado histopatológico da FMB: vasculite com infiltrado linfocítico perivascular específico e único. O maior achado fisiopatológico da FMB é a permeabilidade vascular aumentada causada pelo rompimento das adesões celulares entre as células endoteliais infectadas. *Rickettsia rickettsii* não produz toxinas, porém se utiliza da fosfolipase A, proteases e radicais livres de oxigênio para promover estresse oxidativo para a membrana celular das células hospedeiras e promover a necrose celular.

Ocorre estímulo à resposta imune celular com indução de apoptose nas células infectadas por *R. rickettsii* pelo mecanismo de citotoxicidade mediada por linfócitos T CD8. As células endoteliais infectadas produzem fatores quimiotáticos para linfócitos e também produzem citocinas pró-inflamatórias, IL-6 e IL-8. No final, toda essa rede de mecanismos de lesão endotelial acaba por induzir resposta imune e fagocítica celular através do acúmulo local de linfócitos e macrófagos, resultando em uma vasculite. (Chen & Sexton, 2008).

A vasculite disseminada resulta em pequenas áreas de hemorragias, aumento da permeabilidade vascular, edema, e ativação de resposta inflamatória humoral e mecanismos de coagulação. A perda de líquido dos vasos sanguíneos para os tecidos pode acarretar sérios e graves danos ao organismo, com provável injúria a múltiplos órgãos, como pulmões e o cérebro. Muito embora *R. rickettsii* e outras rickettsias do grupo da febre maculosa induzam a um estado prócoagulante, a coagulação intravascular disseminada é um achado raro em pacientes com FMB. Portanto, a trombose vascular e hemorragias que resultam na disfunção múltipla de órgãos são, provavelmente, o resultado fisiopatológico da lesão disseminada sofrida pelas células endoteliais (Thorner et al, 1998; Walker, 2007).

2.5. Critérios para Definição de Caso de Febre Maculosa Brasileira.

A FMB passou a ser doença de notificação compulsória (DNC) no Brasil em 2001. Seguindo as determinações do Ministério da Saúde, toda DNC deve ser informada com a maior brevidade possível, sendo obrigatória a investigação epidemiológica com busca ativa para evitar a ocorrência de novos casos e diminuir o número de óbitos. Assim, considerando as definições e critérios estabelecidos pela Secretaria de Vigilância em Saúde, um caso de FMB pode ser definido como suspeito, confirmado ou compatível (Guia de Bolso da Vigilância Epidemiológica/SVS, 2008)

- i) **Caso suspeito.** Indivíduo que apresente febre de moderada a alta, cefaléia, mialgia, história de picada de carrapatos e/ou contato com animais domésticos e/ou silvestres e/ou tenha freqüentado área sabidamente de transmissão da FMB, nos últimos 15 dias; ou, ainda, indivíduo que apresente febre de início súbito, mialgia, cefaléia, seguida por aparecimento de exantema maculopapular, entre 2 a 5 dias dos sintomas e/ou manifestações hemorrágicas, excluídas outras patologias.

- ii) **Caso confirmado.** Indivíduo cujas amostras biológicas possibilitam o diagnóstico *por critério laboratorial*, seja pelo isolamento do agente etiológico em cultura, pela identificação direta de antígeno RGFM utilizando a técnica de imunohistoquímica, ou pela análise sorológica de duas amostras, colhidas com intervalo médio de 10 a 14 dias, na qual uma soroconversão, de no mínimo 4 vezes no título, é identificada, utilizando o teste de imunofluorescência indireta (TIFI). Embora nesta edição do manual a PCR não seja incluída, esta técnica molecular, depois do teste sorológico, tem sido a mais utilizada nos últimos anos na confirmação da FMB; *por critério clínico-epidemiológico*, quando o paciente for a óbito com quadro compatível de FMB e tenha antecedentes epidemiológicos.

- iii) **Caso compatível.** Indivíduo com clínica sugestiva de FMB que apresente reação sorológica positiva, utilizando TIFI, com título ≥ 64 , em amostra única.

Embora a definição de **caso descartado** não seja apresentada na edição de 2008, uma definição se encontra disponível na página 336 da 6ª edição do Guia de Vigilância Epidemiológica /Ministério da Saúde (2005), onde se lê que caso descartado é aquele caso suspeito com diagnóstico laboratorial negativo, sem dados suficientes para a classificação como confirmado ou com diagnóstico confirmado para outra doença.

Assim, devem ser considerados casos descartados, aqueles pacientes cujos exames moleculares, de isolamento, imunohistoquímico e sorológicos com amostras pareadas foram negativos, desde que se comprove que as amostras foram coletadas e transportadas adequadamente.

Como até 2007, não raramente, uma única amostra de soro era encaminhada para o diagnóstico sorológico, é pertinente esclarecer também que na 6ª edição do Guia de Vigilância Epidemiológica /Ministério da Saúde (2005), a definição de caso confirmado de FMB possibilitava a inclusão de pacientes com uma única amostra reativa pela TIFI. Segue abaixo, trecho transcrito da página 336 do referido manual no qual a definição de caso confirmado é apresentada.

“ **Confirmado**

Paciente com quadro clínico compatível da doença, com resultado positivo ao exame laboratorial, como se segue:

- reação de imunofluorescência indireta positiva (em duas amostras, com diferença de títulos de, no mínimo, quatro vezes superior entre as mesmas); e/ou
- reação de imunofluorescência indireta (em amostra única) com títulos de IgG igual ou maior a 1:64 ou com qualquer título de IgM; e/ou
- imunohistoquímica de tecidos positiva para *Rickettsias*; e/ou
- PCR positivo; e/ou
- cultura (isolamento) bacteriana positiva.”

Diante do exposto, pode se concluir que os números de casos de FMB e da taxa de letalidade apresentados na literatura nacional podem variar na dependência do critério utilizado e do período de ocorrência dos casos estudados. Embora casos verdadeiramente positivos possam ser descartados ou considerados compatíveis, (i) por falta de uma segunda amostra para pareamento; (ii) por aumento inferior a quatro vezes na titulação de duas amostras; (iii) por alteração na cinética de anticorpo ou (iv) pela ausência de amostra adequada para a realização de PCR e imunohistoquímica, a definição de caso de 2008 é mais específica e está baseada em critérios mais rígidos em consonância com a literatura internacional.

2.6. Manifestações Clínicas

Sabe-se que o período de incubação da doença varia de dois a 14 dias, com média de 7 dias. No início da doença os sintomas são geralmente inespecíficos com febre súbita e elevada associada com cefaléia, hiperemia conjuntival, mialgia intensa e prostração. Esses sintomas podem ser semelhantes aos de muitas outras doenças virais e infecções bacterianas e, assim, a suspeita da doença no quadro clínico inicial é rara, exceto se o paciente ou um familiar relate história recente de picada de carrapato. Deve se atentar para o fato que a picada de carrapato é descrita em torno de 60% dos casos. (Treadwell, 2000; Dalton, 1995; Long, 2008; CDC, 2006).

Acredita-se que alguns fatores influenciem no fato da baixa percepção da picada: (i) não provoca dor ou desconforto inicialmente; (ii) os carrapatos localizam-se em locais de difícil inspeção como escalpe, axila, bolsa escrotal e região perineal e (iii) *R rickettsii* raramente produz lesão cutânea no local de porta de entrada, como no caso de rickettsias do grupo da febre maculosa, que causam a febre maculosa mediterrânea (FMM) (Redbook, 2006; Walker DH & Raoult D, 2005; Paddock CD et al, 2008; CDC, 2006).

A tríade clássica, constituída de febre, cefaléia e exantema, raramente está presente nos estágios iniciais da doença. Assim, menos de 5% dos pacientes em casuística norte-americana podem apresentar esta tríade nos primeiros 3 dias de doença, 60-70% até o fim da 2ª semana de doença e 30% não apresentam a tríade clássica, tornando o diagnóstico difícil. A cefaléia costuma ser de forte intensidade nos adultos, com queixas de mialgia intensa, astenia e prostração (Walker DH & Raoult D, 2005)

Geralmente o exantema surge em torno do terceiro ao quinto dia de doença, em 80-85% dos pacientes (Walker DH & Raoult D, 2005) (Figura 2.6.). Sendo assim, sabe-se que cerca de 10-15% dos pacientes com FMB podem não desenvolver exantema durante o curso da doença, apresentando a forma viscerotrópica. Inicialmente o exantema é macular, podendo evoluir para forma maculopapular e petequiral, predominantemente nas regiões palmar e plantar, com distribuição centrípeta, e nas formas graves, para equimoses e hemorragias. Estas lesões podem determinar áreas de necrose e gangrena tecidual, principalmente nas extremidades e pavilhões auriculares, decorrentes das lesões extensas na microcirculação (Paddock CD et al, 2008). No entanto, muitos pacientes podem apresentar quadros exantemáticos diferenciados com predomínio das lesões em tronco e face.

Embora a clássica descrição seja de um exantema de distribuição centrípeta a partir dos joelhos e tornozelos para o tronco, a detecção do exantema pode não ocorrer ou ser de difícil percepção em pacientes negros, idosos ou naqueles tratados precocemente com antibioticoterapia específica. O envolvimento de palmas e plantas é característico da doença, porém costuma estar presente apenas nas formas mais avançadas. Além disso, outras doenças também podem causar exantema em palmas e plantas, como no caso da sífilis, meningococemia, infecção pelo *Streptobacillus moniliformis* e enterovirose, fato que não nos autoriza a considerar o envolvimento do exantema em palmas e plantas como manifestações características e exclusivas da febre maculosa (American Academy of Pediatrics. Pickering LK, ed Red Book 2006).

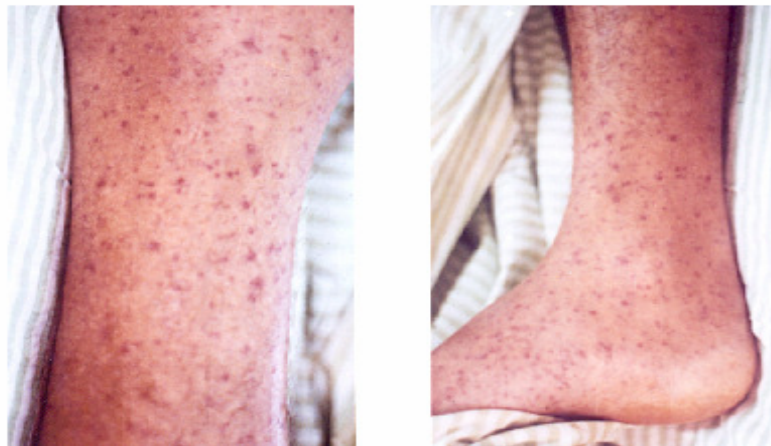


Figura 2.6. Exantema em membros inferiores de caso de febre maculosa brasileira em paciente de 24 anos residente no Estado do Rio de Janeiro (Lemos, 2003).

Alguns autores descrevem, academicamente, duas formas clínicas da febre maculosa: a clássica e a fulminante. Esta diferença é motivada pelo tempo decorrido dentre o início dos sintomas até o desfecho. Define-se a forma como fulminante quando ocorre o óbito até o 5º dia de início dos sintomas (Walker DH & Raoult D, 2005; Walker, 1983). De uma forma geral, há ampla variação de dados no tocante a taxa de letalidade da doença. Esta varia de 3 a 5% nos Estados Unidos, até 80% nos estudos nos quais a antibioticoterapia não foi instituída (Walker DH & Raoult D, 2005).

Como referido previamente, rickettsias têm tropismo por células endoteliais e a lesão característica resultante é a vasculite. A inflamação promove o aumento da permeabilidade vascular, resultando em graus variáveis de edema, hipovolemia e hipotensão. Todos os órgãos e tecidos podem ser comprometidos, sendo os principais órgãos afetados, nas formas graves, o

sistema nervoso central e os rins, podendo variar assim, os sinais e sintomas clínicos (Helmick et al. 1994).

O paciente pode apresentar comprometimento gastrointestinal, com náusea, dor abdominal, vômito, diarreia, ou de lesão hepática com icterícia. As queixas gastrointestinais podem levar a diagnósticos errôneos de abdome agudo, colecistite e apendicite aguda. As manifestações renais podem ocorrer nas formas graves, com azotemia pré-renal associada à hipovolemia e à necrose tubular aguda. Também pode ocorrer comprometimento pulmonar com tosse, edema pulmonar e alterações radiológicas, incluindo infiltrado alveolar, pneumonia intersticial e derrame pleural. Podem ocorrer manifestações neurológicas, tais como déficits focais súbitos, alteração do estado mental, encefalopatia, papiledema, vasculite retiniana e meningoencefalite (Gonçalves et al 1981, Lemos 2005, Angerami et al 2006, Lamas et al 2008).

Em alguns casos, pode evoluir com sintomas semelhantes aos de meningoencefalite. Pacientes inicialmente com febre e cefaléia que evoluem com vômitos e mialgia na região cervical podem ser tratados para outros agravos, reforçando a dificuldade no diagnóstico diferencial. No entanto, é importante frisar que no acometimento por meningoencefalite na FMB, há alteração líquórica caracterizada por pleocitose linfocítica e baixa proteinorraquia. Em alguns casos graves pode haver evolução para crises convulsivas e coma (Chen & Sexton, 2008).

Nos casos de falência múltipla de órgãos, incluindo a insuficiência respiratória e cardíaca, exames complementares podem demonstrar a presença de hipertensão arterial pulmonar sem grande acometimento miocárdico, o que sugere que o edema pulmonar encontrado seja de origem não cardiogênica (Walker DH & Raoult D, 2005).

2.7. Diagnóstico Clínico Diferencial e Laboratorial

O diagnóstico da febre maculosa deve ser com base nos dados clínicos e epidemiológicos para o imediato tratamento empírico considerando a alta letalidade na ausência ou no retardo do tratamento específico. As alterações laboratoriais decorrentes da infecção por rickettsias, embora sejam úteis para o manejo clínico do paciente, não trazem suporte ao diagnóstico de um caso suspeito (Helmick et al., 1984; Brezina, 1985; La Scola et al, 1997; Walker, 2007).

Assim como os sintomas clínicos, os achados laboratoriais também são inespecíficos. O hemograma mostra, na maioria dos casos, uma contagem das células brancas sanguíneas dentro dos limites normais, mas leucopenia ou leucocitose pode ser observada. A contagem total de leucócitos pode estar alta, normal ou baixa, portanto é usualmente uma ferramenta diagnóstica inespecífica. No entanto a presença de leucocitose, com desvio para esquerda, na maioria das vezes, aponta para uma infecção bacteriana secundária, uma complicação que pode piorar o prognóstico da doença. No entanto, alguns achados são mais comuns e podem tornar o diagnóstico mais provável. Por exemplo, a maioria dos pacientes com FMB apresenta trombocitopenia devido ao seqüestro e destruição das plaquetas na microcirculação (Chen & Sexton, 2008).

Alterações bioquímicas também são comuns como, o aumento das transaminases hepáticas, que embora em níveis não tão elevados como nas hepatites virais. Outro achado comum é a hiponatremia, descrito em cerca de metade dos casos. Algumas alterações são menos comuns, porém são mais encontradas em casos mais graves da doença: elevação de escórias renais e aumento de creatina quinase (CK) (Walker DH & Raoult D, 2005).

Anemia, trombocitopenia e distúrbio de coagulação podem surgir com a evolução da doença, principalmente na ausência de tratamento específico adequado. Uréia e creatinina elevados geralmente refletem a azotemia pré-renal, assim como diminuição da concentração de albumina sérica podem também ser observadas. A análise do liquor geralmente revela apenas algumas poucas hemácias e linfócitos, com alteração na concentração de glicose e proteína, podendo estar associada a alterações eletroencefalográficas (Chen & Sexton, 2008).

Os achados radiológicos torácicos podem ser identificados e a presença de um padrão infiltrado reticulomicronodular bilateral, principalmente nos casos graves e fulminantes, com decorrente edema pulmonar pelo aumento da permeabilidade capilar (Chen & Sexton, 2008).

A comprovação do diagnóstico da febre maculosa é geralmente retrospectiva e realizada a partir de técnicas sorológicas, mais especificamente pela reação de imunofluorescência indireta, disponível no Brasil na Fundação Oswaldo Cruz (RJ), Instituto Adolfo Lutz (SP) e Fundação Ezequiel Dias (MG) e mais recentemente em alguns laboratórios de saúde pública (LACENs). O diagnóstico sorológico é possível a partir da análise de duas amostras de soro pareadas e obtidas num prazo ideal de 2 a 4 semanas utilizando o teste de imunofluorescência indireta. O aumento de quatro vezes no título de anticorpos da classe IgM ou IgG confirma o diagnóstico. O diagnóstico sorológico não possibilita a identificação da espécie de rickettsia e assim, a etiologia somente é possível utilizando a caracterização do agente através de técnica molecular.

Além do teste sorológico podem ser solicitadas outras técnicas diagnósticas como a histopatologia associada à imunohistoquímica, assim como o isolamento rickettsiano e a reação em cadeia de polimerase (PCR) podem ser utilizadas, mas são técnicas diagnósticas restritas aos laboratórios de referência

O isolamento das rickettsias, utilizando culturas celulares, as células VERO, por exemplo, pode ser realizado a partir de sangue, coágulo, fragmento de tecido, carrapatos eventualmente recuperados de pacientes, sendo imprescindível que sejam transportados em condições adequadas de temperatura, -20°C , no prazo máximo de 24h ou -70°C , por tempo indeterminado (Helmick et al., 1984; La Scola et al, 1997; Raoult & Roux, 1997).

Atualmente, o diagnóstico molecular (PCR com seqüenciamento) tem sido utilizado com maior freqüência, sendo considerada a ferramenta diagnóstica mais indicada e ideal na identificação de casos graves e fulminantes, nos quais nem sempre amostras para pareamento sorológico estão disponíveis.

Quanto ao diagnóstico diferencial, um grande número de doenças infecciosas ou não infecciosas pode ser confundido com a FMB na dependência da fase evolutiva da doença. Na fase inicial, precoce, sem exantema, a síndrome febril pode ser confundida com dengue, influenza, leptospirose, hepatite, salmonelose, outras rickettsioses, apendicite ou outros diagnósticos cirúrgicos. Na fase mais tardia, com a presença do exantema, o diagnóstico diferencial deverá ser feito com meningococemia, dengue, rubéola, infecção por enterovírus, sífilis secundária, escarlatina, síndrome do choque tóxico, sepse bacteriana, estafilococemia, síndrome de Kawasaki, sarampo, febre tifóide, gonococemia disseminada, febre purpúrica brasileira, mononucleose infecciosa, dengue, doenças auto-imunes como lúpus eritematoso sistêmico e farmacodermia. A meningococemia é o diagnóstico diferencial mais importante e também difícil, cuja elevada letalidade assim como da FMB, na ausência de antibioticoterapia específica, deve sempre ser considerada para o imediato e empírico tratamento como preconizado para os dois agravos, quando não for possível a exclusão de uma delas por dados clínicos e/ou epidemiológicos (Paddock et al, 2008).

2.8. Tratamento Específico e de Suporte

De uma forma geral, o tratamento da FMB deve ser baseado na história clínica, sintomas, do exame físico e achados laboratoriais. Deve-se estar sempre atento a história

epidemiológica, com observação para história de picada de carrapato ou contato com animais nos últimos 14 dias, viagem recente para área endêmica de FMB, ou história de doença similar em outros membros da família ou entre colegas de trabalho e até a presença de animais domésticos doentes. A internação hospitalar não é necessária em todos os casos. Pacientes que são diagnosticados e tratados precocemente podem receber o tratamento antibiótico específico ambulatorialmente, com revisão do paciente 24-48 horas após o início da antibioticoterapia.

A escolha da via de administração do antibiótico também é muito importante. Há indicação de tratamento oral com doxiciclina para todos os casos não graves, já que a doxiciclina é a droga de escolha para o tratamento empírico de FMB em todas as faixas etárias, tanto para adultos quanto para crianças de todas as idades (American Academy of Pediatrics. Pickering LK, ed Red Book 2006).

Quando o paciente apresenta quadro de náuseas e vômitos ou a forma grave da doença, com choque hipovolêmico, alterações hemodinâmicas graves, coma e falência de múltiplos órgãos, administração antimicrobiana por via intravenosa deve ser instituída. Assim como nos casos clássicos de sepse por agentes bacterianos mais comuns, sabe-se que ocorre má perfusão esplâncnica, com hipoperfusão do trato gastrointestinal e como conseqüência, a absorção intestinal do fármaco ativo fica prejudicada. Sendo assim, torna-se inviável atingir, com administração oral, o nível sérico ideal do antibiótico, contribuindo para o agravamento e deterioração do quadro clínico e conseqüente óbito do paciente.

Assim diante do informado, embora alguns estudos tenham evidenciado a superioridade da tetraciclina/doxiciclina quando comparadas com o cloranfenicol, este último deve sempre ser considerado na terapêutica de casos graves de FMB (Lemos ERS. Rickettsioses. Em: Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias, 1ª ed, 2005). Além do mais, no Brasil e, especificamente, abordando os casos tratados no Rio de Janeiro, se descobre um verdadeiro desafio aos clínicos, pois não há no mercado brasileiro apresentação intravenosa de doxiciclina ou de outra tetraciclina disponível, colocando em evidência a dificuldade de tratamento inicial para os casos graves da doença, já que o tratamento oral não é ideal. Em acréscimo, sabe-se que a demora para iniciar o tratamento antibiótico específico está relacionado a um pior prognóstico e ao maior risco de óbito.

Partindo da premissa do tratamento empírico, a antibioticoterapia específica deve ser instituída de forma precoce, antes da confirmação laboratorial, imediatamente após a coleta de amostras para exame. Em adultos, utiliza-se doxiciclina 100mg de 12/12 horas, via oral ou

intravenosa; ou cloranfenicol 50 a 75mg/kg/dia, via oral ou intravenosa, divididas em quatro tomadas.

A escolha do antibiótico a ser utilizado no tratamento de FMB em crianças menores de 8 anos e em gestantes é passível de discussão. Estudos mais recentes iniciados na década de 1970 têm demonstrado a segurança do emprego das tetraciclina no tratamento de patologias na população pediátrica, muito embora seja conhecido o clássico potencial de acometimento da dentição. Um estudo recente prospectivo da década de 90 acompanhou e avaliou a alteração da dentição em crianças tratadas para RMSF com doxiciclina. Não foi encontrada alteração da dentição permanente, com diferença estatisticamente significativa (Lockhart et al, 1998).

Diante do exposto, em crianças, além da indicação do cloranfenicol em casos graves, a doxiciclina pode ser utilizada, mesmo naqueles com menos de 8 anos de idade na dose de 2,2 mg/kg de peso/dia, máximo 200mg/dia, em duas tomadas, de 12/12 horas.

A duração ideal do tempo de tratamento com ambas as drogas ainda não foi bem estabelecido, no entanto, a recomendação atual para o tratamento da FMB é para manter o antibiótico, pelo menos, 48 a 72 horas após resolução da febre e com evidências clínicas de melhora do paciente. Isto normalmente faz com que a terapia seja mantida até o 5º ao 7º dia de tratamento. Em casos mais graves da doença, pode ser necessário um curso de antibioticoterapia mais prolongado.

Além do tratamento com antibiótico específico, os pacientes que desenvolvem as formas graves da doença necessitam de tratamento de suporte, muitas vezes em unidades de terapia intensiva, tendo em vista os distúrbios hemodinâmicos e necessidade de suporte pressórico, monitorização desses parâmetros hemodinâmicos através da instalação de cateter de Swan-Ganz e monitorização invasiva da pressão arterial, ventilação mecânica nos casos de insuficiência respiratória ou redução do estado de consciência e suporte para terapia dialítica nos casos de insuficiência renal aguda.

Embora, a recuperação do paciente seja completa, um estudo realizado em crianças demonstrou a presença de sequelas duradouras após quadros graves de infecção por *R. rickettsii*, como: perda auditiva, neuropatia periférica, disfunção intestinal e vesical, distúrbios vestibular e motora e amputação de membros (Archibald & Sexton, 1995).

3. JUSTIFICATIVA

Embora a FMB seja uma doença que, numericamente, não tenha elevado impacto na saúde pública, apresenta grande letalidade na falta ou no retardo da antibioticoterapia específica. Para que o diagnóstico seja estabelecido, faz-se necessário o conhecimento da possibilidade de ocorrência de FMB em áreas onde existam carrapatos, e mais especificamente nas áreas reconhecidamente endêmicas, tendo em vista a baixa especificidade dos sintomas da FMB, principalmente nos estágios iniciais da doença e nas formas que não apresentam exantema.

Assim, contrariando o conceito de diagnóstico raro e de exclusão, é muito importante incluir a FMB no diagnóstico diferencial inicial das doenças febris agudas em regiões endêmicas ou em casos de pacientes com história de contato com carrapato ou animal, procedentes até mesmo de áreas sem relato prévio de casos confirmados, tal como em algumas áreas do território fluminense.

Na literatura científica, não há estudo de série de casos de FMB que descreva os aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais em um estado brasileiro. O desenvolvimento deste projeto pioneiro possibilitará a descrição de casos ocorridos nos últimos 5 anos de FMB no estado do Rio de Janeiro.

Além do interesse de se obter dados que possam auxiliar no diagnóstico clínico precoce da FMB que possam servir de parâmetro para estudos futuros da doença em diferentes municípios fluminenses, também existe o interesse pessoal do autor em estudar FMB já que desde 2004 trabalha na Unidade de Pediatria do Hospital de Ensino Alcides Carneiro, no município de Petrópolis e que como pediatra participou do atendimento dos pacientes no surto de Itaipava, em 2005.

4. OBJETIVOS

4.1 Geral

- Descrever os dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e terapêuticos dos casos de FMB descritos no Estado do Rio de Janeiro, de 2004 a 2008.

4.2 Específicos

- Identificar os casos de FMB atendidos nas redes de saúde pública e privada no Estado do Estado do Rio de Janeiro de 2004 a 2008.
- Descrever o perfil epidemiológico, o quadro clínico, evolução e alterações laboratoriais dos casos confirmados e compatíveis de FMB.
- Comparar os dados obtidos no Estado do Rio de Janeiro com os dados nacionais.
- Identificar os surtos de FMB ocorridos durante o período de estudo.
- Citar a terapêutica específica e o desfecho dos casos incluídos no estudo.
- Estimar a letalidade de FMB no território fluminense e possíveis fatores de risco associados ao óbito.

5. METODOLOGIA

5.1 Desenho e local do estudo

O trabalho foi realizado no Laboratório de Referência Nacional para Rickettsioses, Laboratório de Hantavírus e Rickettsioses (LHR) do Instituto Oswaldo Cruz (IOC), FIOCRUZ, Rio de Janeiro, com apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e do Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ.

O desenho do estudo foi do tipo relato de série de casos, retrospectivo, baseado na coleta de dados secundários dos casos suspeitos de febre maculosa no Estado do Rio de Janeiro no período entre janeiro de 2004 e dezembro de 2008. O banco de dados do LHR foi avaliado em uma primeira fase e posteriormente complementado com a recuperação dos dados obtidos na Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro, como também, quando possível, nas instituições públicas e privadas onde os pacientes foram atendidos.

Considerando a alteração da definição de caso de FMB pelo Ministério da Saúde, em uma primeira fase do trabalho no LHR, os dados secundários foram obtidos e ficou estabelecido que, nesta triagem, os pacientes com amostras de soro com título de anticorpo anti-RGFM maior ou igual a 64 pela técnica IFI seriam considerados positivos (critérios de 2005). Posteriormente, foi realizada uma seleção mais refinada dos dados obtidos a partir da definição de caso de FMB determinados mais recentemente pelo MS, na qual um título sorológico ≥ 64 em uma única amostra, por exemplo, não pode ser mais considerada suficiente para fechar um caso como confirmado de FMB (critérios de 2008), conforme detalhamento no item 2.5 (página 17).

Com o objetivo de complementar os dados e identificar casos suspeitos e notificados cujas amostras não tivessem sido encaminhadas ao LHR, dados secundários de casos suspeitos de FMB foram recuperados, quando possível, tanto na SES/RJ quanto nos hospitais e postos de saúde. Assim, com o término da compilação dos dados do banco do LHR, dados adicionais sobre as características clínicas, laboratoriais, radiográficas e terapêuticas dos casos assim como informações complementares na história epidemiológica foram recuperados, se disponíveis, nos prontuários e/ou boletins médicos arquivados nas instituições de atendimento médico nos diferentes municípios fluminenses.

A ficha de vigilância epidemiológica do MS, SINAN (Anexo 2) associada com uma ficha adicional para coleta de dados laboratoriais (Anexo 3) foram utilizadas como instrumento de coleta de dados complementares dos pacientes.

5.2. Descrição das Variáveis Estudadas

Inicialmente, as variáveis sexo, faixa etária, mês e o ano no qual se iniciaram os sintomas foram avaliadas. A distribuição da faixa etária dos pacientes foi estabelecida considerando de 0 a 28 dias, recém-nascido; de 29 dias até 2 anos, lactente; de 2 anos até 6 anos, pré-escolar; de 6 anos até 10 anos, escolar; de 10 até 20 anos, adolescente; de 20 anos até 65 anos, adulto; e maior que 65 anos, idoso. Para as divisões da infância foi utilizado o critério da Sociedade Brasileira de Pediatria (Madeira, da Silva, 2007) e para conceito de adolescente (maior ou igual a 10 anos e menor de 20 anos) foi utilizado critério da Organização Mundial de Saúde. A avaliação da cor não foi realizada devido à falta de preenchimento na quase totalidade dos arquivos revisados. Os municípios de residência foram listados, assim como a história de contato com o carrapato ou com outros animais: equinos, bovinos, cães e gatos.

Com relação às variáveis clínico-epidemiológicas, foram avaliados a data de início dos sintomas e todos os sintomas clínicos listados na ficha SINAN como febre, cefaléia, dor abdominal, mialgia, vômito, exantema, diarréia, icterícia, hiperemia conjuntival, hepatomegalia e/ou esplenomegalia, petéquias, manifestações hemorrágicas, linfadenopatia, convulsão, necrose de extremidades, prostração, choque/hipotensão, coma, sufusão hemorrágica, alterações respiratórias e oligúria/anúria. O número de internações, o tempo decorrido entre o início dos sintomas e a internação, a duração da internação, o tempo entre o início dos sintomas e o óbito, tempo entre início da internação e o óbito, e o desfecho para cura ou óbito também foram avaliados.

Os dados laboratoriais que poderiam auxiliar e complementar o diagnóstico de FMB como a presença de leucocitose ou leucopenia, neutrofilia, anemia, trombocitopenia, elevação de escórias nitrogenadas (uréia e creatinina), elevação de transaminases e presença de hiponatremia foram analisadas. Apesar da referência classificar leucocitose como mais de 12.000 leucócitos por mm³, utilizamos um ponto de corte mais elevado de 15.000 leucócitos por mm³ (Goldman: Cecil Medicine, 23rd ed, 2007). Leucopenia definiu-se como menos de

4500 células por mm³ e neutrofilia como mais de 60% de neutrófilos. Anemia como hematócrito menor que 36%; e trombocitopenia se houvesse contagem de plaquetas menor que 150.000 por mm³ (Goldman: Cecil Medicine, 23rd ed, 2007). Foi definida como elevação de escórias nitrogenadas a presença de uréia maior de 40mg/dL ou creatinina maior 1,5 mg/dl; elevação de transaminases como TGO e TGP mais de 40 unidades internacionais(UI) e hiponatremia como sódio menor que 135mEq/l.

Com relação às variáveis relacionadas ao tratamento, avaliou-se a antibioticoterapia, com o levantamento do antibiótico utilizado, se tinha ação específica para o tratamento da FMB, o tempo entre início dos sintomas e início de tratamento específico, a relação entre uso de cada classe de antibiótico e o desfecho clínico. Avaliou-se também a relação entre a via de administração do antibiótico e o desfecho clínico para os casos graves de FMB.

5.3 Equipe e Dinâmica do Trabalho

Durante a fase de revisão dos registros de cada caso no banco de dados do LHR, registros com informações incompletas foram identificados e uma listagem com todos que necessitavam complementação foi elaborada. Essa listagem foi encaminhada à Secretaria Estadual de Saúde com o objetivo de auxiliar no contato com as instituições municipais e obter a autorização para acessar os prontuários médicos nos respectivos hospitais de origem.

As secretarias municipais de saúde e os hospitais regionais foram contatados através de correspondência eletrônica pessoal, contato telefônico e/ou FAX e uma visita para complementação dos dados foi realizada. A ficha de pesquisa utilizada para o levantamento dos dados complementares nos prontuários nos municípios foi a própria ficha SINAN de notificação compulsória de FMB do Ministério da Saúde do Brasil (Anexo 2)

Além dos dados da ficha SINAN, foram coletados dados laboratoriais disponíveis nos boletins de atendimento ambulatorial, emergência e prontuários de internação. Foram coletados os seguintes dados: o primeiro hemograma completo e outro com as maiores alterações na evolução clínica; leucócitos totais, bastões, segmentados, linfócitos, hematócrito, hemoglobina, plaquetas, velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa, uréia, creatinina, TGO, TGP, bilirrubina total, bilirrubina direta, sódio, creatina quinase (CK) e creatina quinase muscular (CK-MB), além de alterações radiológicas (Anexo 3).

Todos os dados foram revisados pelo autor e orientadoras do estudo. Após aprovação e padronização dos dados secundários, criou-se uma planilha em programa Excel 2002 para Windows, na qual constavam todos os casos de FMB identificados no período de 2004 a 2008, com as informações disponíveis e existentes para cada caso.

Posteriormente, a partir dos dados obtidos, os pacientes foram classificados, de acordo com os critérios de definição de caso de FMB, do Ministério da Saúde do Brasil (Guia de Bolso da Vigilância Epidemiológica/SVS, 2008, com adaptações) como caso suspeito, confirmado ou compatível, conforme descrito previamente no item 2.5, com acréscimo do conceito de descartado do MS, 2005.

5.4 Análise e Processamento dos Dados

Os dados alimentados em planilhas Excel Microsoft Office XP foram analisados como frequências e tabelas. Os dados foram expressos, para variáveis qualitativas e para variáveis quantitativas, respectivamente, como frequências absolutas e como médias mais ou menos (\pm) desvio padrão. Gráficos foram elaborados como histogramas de frequências absolutas ou percentuais. Para comparar proporções entre grupos, o teste do qui-quadrado foi utilizado. A correção de Yates foi aplicada para valores pequenos nas amostras e a de Fisher para valores inferiores a 5 na tabela 2 por 2.

5.5 Considerações Éticas

O presente estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/FIOCRUZ por se tratar de um estudo com dados de seres humanos. Foram seguidas as recomendações contidas no documento “Diretrizes e Normas Regulamentadoras da Pesquisa Envolvendo Seres Humanos” presente na Resolução 196 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde, observando-se os princípios da autonomia, beneficência, não maleficência, justiça e equidade.

A pesquisa foi baseada nas informações contidas no banco de dados do LHR, com revisão das fichas de coleta de dados e obtenção de informações complementares contidas nos prontuário dos doentes nos hospitais de origem. Na grande maioria dos municípios de origem dos casos, verificou-se extrema competência, envolvimento, empenho, organização, profissionalismo, ética e dedicação pessoal dos profissionais de saúde.

Apesar de o projeto ter sido aprovado pelo CEP da FIOCRUZ, foi necessária a aprovação dos CEP específicos de outras instituições de origem de atendimento dos pacientes. Sendo assim, foi solicitada, por exemplo, a aprovação do CEP da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (SMS-RJ), para que pudéssemos ter acesso aos arquivos dos hospitais do município do Rio de Janeiro e Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF-UFRJ), entre outras instituições. De certa forma, a aprovação de outros CEPs não estava prevista dentro do nosso cronograma inicial, fato que contribuiu para o atraso na etapa de coleta dos dados.

5.6 Formatação e configuração da dissertação

Adotou-se o “Manual de elaboração de referências bibliográficas: normas de Vancouver” – Fonte: Rodrigues JG (2004). Disponível em: www.bibmanguinhos.cict.fiocruz.br/pvancouver.htm para estruturar e formatar esta dissertação.

6. RESULTADOS

6.1. Caracterização dos casos de FMB segundo a nova definição de Caso Confirmado estabelecida pelo Ministério da Saúde (2008)

Características Sócio-Demográficas dos casos confirmados de FMB

A avaliação de todos os casos suspeitos de FMB no período de 2004 a 2008 foi iniciada a partir dos 850 pacientes notificados na SES-RJ, os quais possuíam quadro clínico sugestivo de FMB. Dois casos confirmados de febre maculosa foram excluídos: uma paciente residente no estado da Bahia e que adquiriu a infecção em Petrópolis/RJ em 2005, no qual não foi possível recuperar dados clínicos e laboratoriais e um segundo paciente, procedente da África do Sul, no qual foi detectada febre maculosa importada. Estes dois casos serão detalhados, posteriormente, como doença do viajante, no item 6.6.

Dos 850 pacientes, 848 tiveram amostras enviadas para exames laboratoriais específicos para FMB e 812, 85 e seis dessas amostras foram submetidas isoladamente à técnica sorológica (IFI), molecular (PCR) e imunohistoquímica, respectivamente. Apenas 35 pacientes tiveram amostras submetidas a mais de uma técnica concomitantemente: 34 realizaram IFI e PCR, um paciente realizou IHC e IFI e um realizou IFI+IHC+PCR. Dentre os 848 pacientes que realizaram IFI, 296 enviaram amostra única e 552 mais de uma amostra para realização do exame, conforme o fluxograma apresentado a seguir (Figura 6.1.).

A partir do total de casos suspeitos de FMB, considerando a definição do MS de 2008, foram confirmados 28 casos. Destes, dois não tiveram amostra laboratorial e foram confirmados por vínculo epidemiológico; 13 foram confirmados por IFI, 9 por IFI e PCR, um por IFI, PCR e IHC; dois por PCR isoladamente; e um por IHC e PCR.

Na Tabela 6.1. os dados dos 28 casos confirmados de acordo com as iniciais do nome, idade, sexo, local provável da infecção, e técnicas de exames laboratoriais específicos para o diagnóstico de FMB são apresentados.

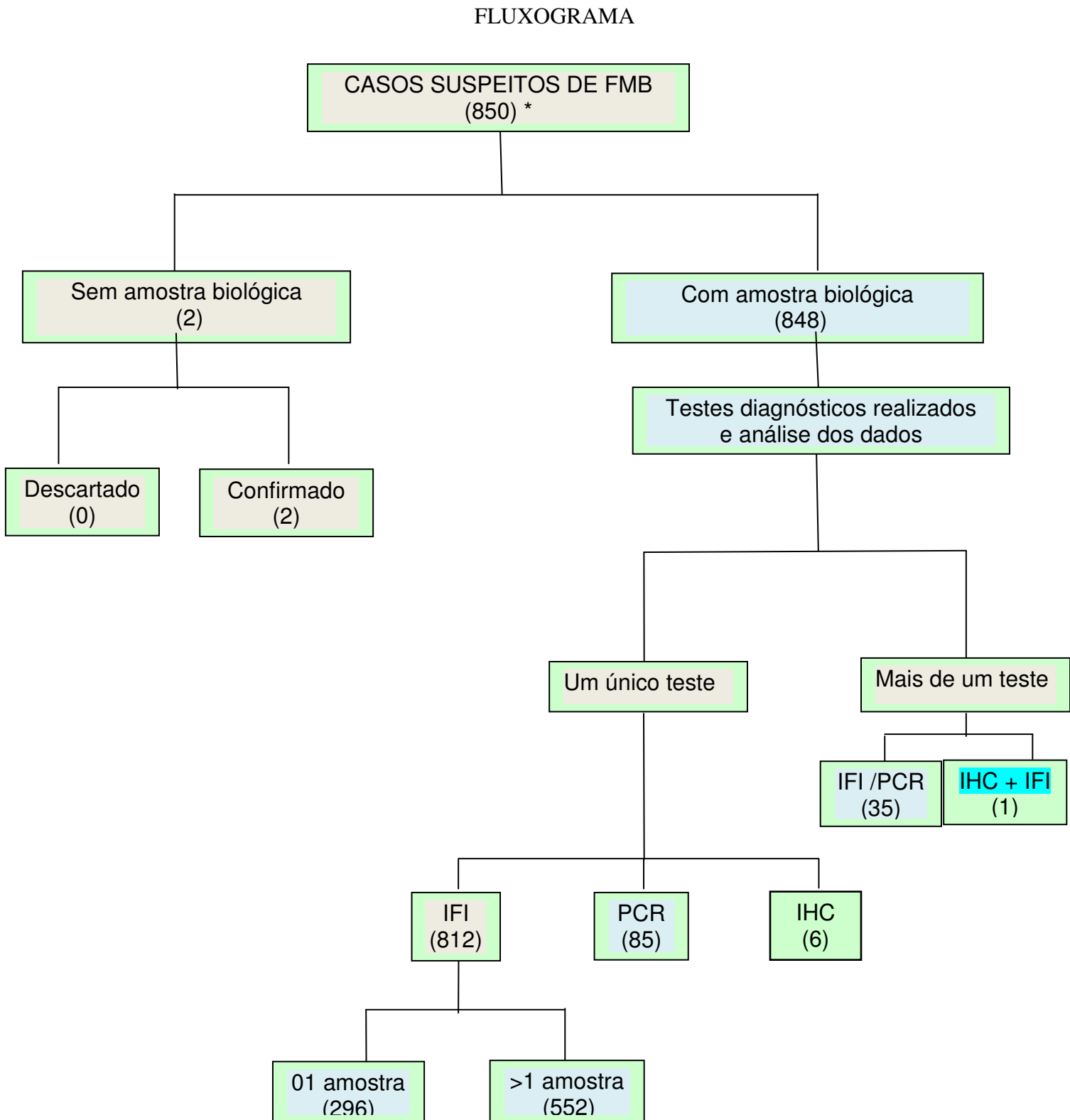


Figura 6.1. Fluxograma dos casos suspeitos de febre maculosa brasileira no estado do Rio de Janeiro (2004-2008)

* Não foram incluídos dois pacientes - o caso residente da Bahia (2005) e o importado da África do Sul (2008).

Tabela 6.1. Casos confirmados de FMB de 2004 a 2008 no estado do Rio de Janeiro segundo as técnicas diagnósticas realizadas.

caso	idade	sexo	Cidade (Local de Infecção)	início	IFI	IFI 4x	PCR	IHC	
1	TO	13	F	Itaguaí	04/05	+	-	Nr	+
2	MSD	7	M	Barra Mansa	05/05	+	-	nr	Nr
3	SRS	10	F	Rio de Janeiro	07/05	-	-	+	Nr
4	GGP	63	M	Barra Mansa	08/05	+	+	Nr	Nr
5	GVSF	6	M	Barra do Piraí	09/05	+	+	Nr	Nr
6	LFAMVBF	41	M	Petrópolis	10/05	+	-	nr	Nr
7	RM	Sd	M	Petrópolis	10/05	+	-	nr	Nr
8	SMRB	38	F	Petrópolis	10/05	+	-	nr	Nr
9	JLTC	62	M	Petrópolis	11/05	+	-	+	+
10	ECC	65	M	Paracambi	11/05	+	-	nr	Nr
11	LGD	3	F	Resende	05/06	+	-	nr	Nr
12	LD	4	F	Resende	05/06	+	-	nr	Nr
13	MD	74	M	Resende	05/06	Nr	nr	nr	Nr
14	MGD	45	F	Resende	05/06	Nr	nr	nr	Nr
15	JCPB	48	M	Rio de Janeiro	07/06	Nr	nr	+	Nr
16	SKSS	7	F	Barra do Piraí	08/06	+	-	+	Nr
17	CMS	36	M	Rio de Janeiro	10/06	Nr	nr	+	Nr
18	BO	50	M	Mangaratiba	01/07	+	+	nr	Nr
19	JCLS	12	M	Japeri	05/07	+	-	nr	Nr
20	JPORC	9	M	Barra do Piraí	07/07	+	+	nr	nr
21	MVPS	4m	F	Barra do Piraí	07/07	-	-	+	nr
22	IRRO	7	F	Paraíba do Sul	09/07	-	-	+	Nr
23	MOM	30	F	Seropédica	09/07	-	-	+	Nr
24	JAP	48	M	Porciúncula	06/08	Nr	nr	+	Nr
25	PSFG	27	M	Porciúncula	06/08	Nr	nr	+	Nr
26	CABS	52	M	Nova Friburgo	09/08	+	-	-	Nr
27	TMS	14	F	Itaboraí	11/08	+	+	sd	Nr
28	JJOJ	17	M	São J.V Rio Preto	12/08	+	+	Nr	Nr

* Não foram incluídos os casos confirmados residente da Bahia (2005) e importado da África do Sul (2008).

A análise dos dados demográficos mostrou que 17 pacientes eram do sexo masculino (61%) e 11 do sexo feminino (39%). Com relação à idade, foi observada uma média de 27,2

anos, com desvio padrão de 20,9 anos e mediana igual a 27 anos. Classificando os casos por faixas etárias, foi identificada a ocorrência da FMB em um (1) lactente, dois (2) pré-escolares, cinco (5) escolares, cinco (5) adolescentes, 13 (treze) adultos e dois (2) idosos (Figura 6.2).

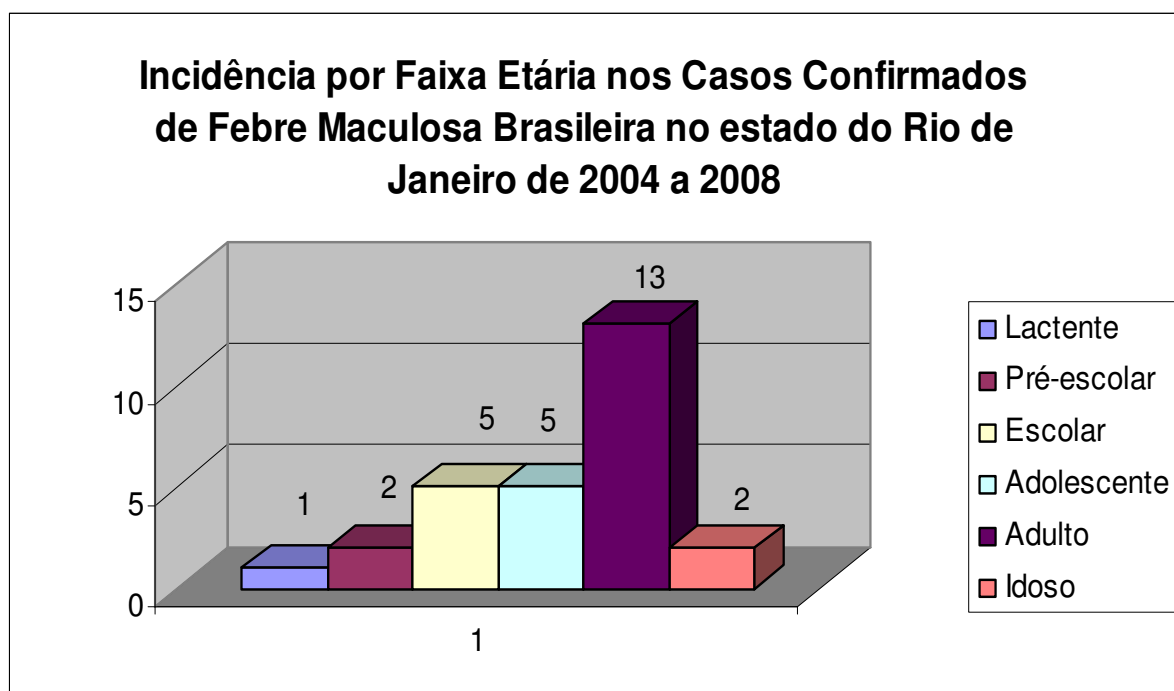


Figura 6.2. Distribuição dos casos confirmados de FMB por faixa etária no estado do Rio de Janeiro durante o período de 2004 a 2008.

Com relação à incidência de FMB durante os meses do ano, observaram-se casos nos meses de abril a novembro. Este dado tem por objetivo correlacionar a época de ocorrência de casos de FMB com o período de maior prevalência da população de carrapatos jovens, ou seja, verificar a presença de sazonalidade da doença em nosso estado (Figura 6.3).

Para compreendermos a distribuição geográfica da FMB em nosso estado, os municípios de origem de todos os casos confirmados foram mapeados. Nesse momento, não foi levado em conta se os casos ocorreram isoladamente ou em surtos. Sendo assim, foi possível observar a presença de casos amplamente distribuídos no território fluminense (Figuras 6.4 e 6.5).

Dentre os 28 pacientes confirmados, a história de picada ou contato direto com o carrapato foi relatada em 15 (53,5%) pacientes, sendo que em 13 casos restantes não havia qualquer informação disponível nas fichas e nos prontuários. Dentre os 15 conhecidos, 14

(93,9%) deles tinham relato de contato com o carrapato nos últimos 14 dias. Se considerarmos o total de casos, temos 14 em 28 casos, conferindo 50% de relato de exposição.

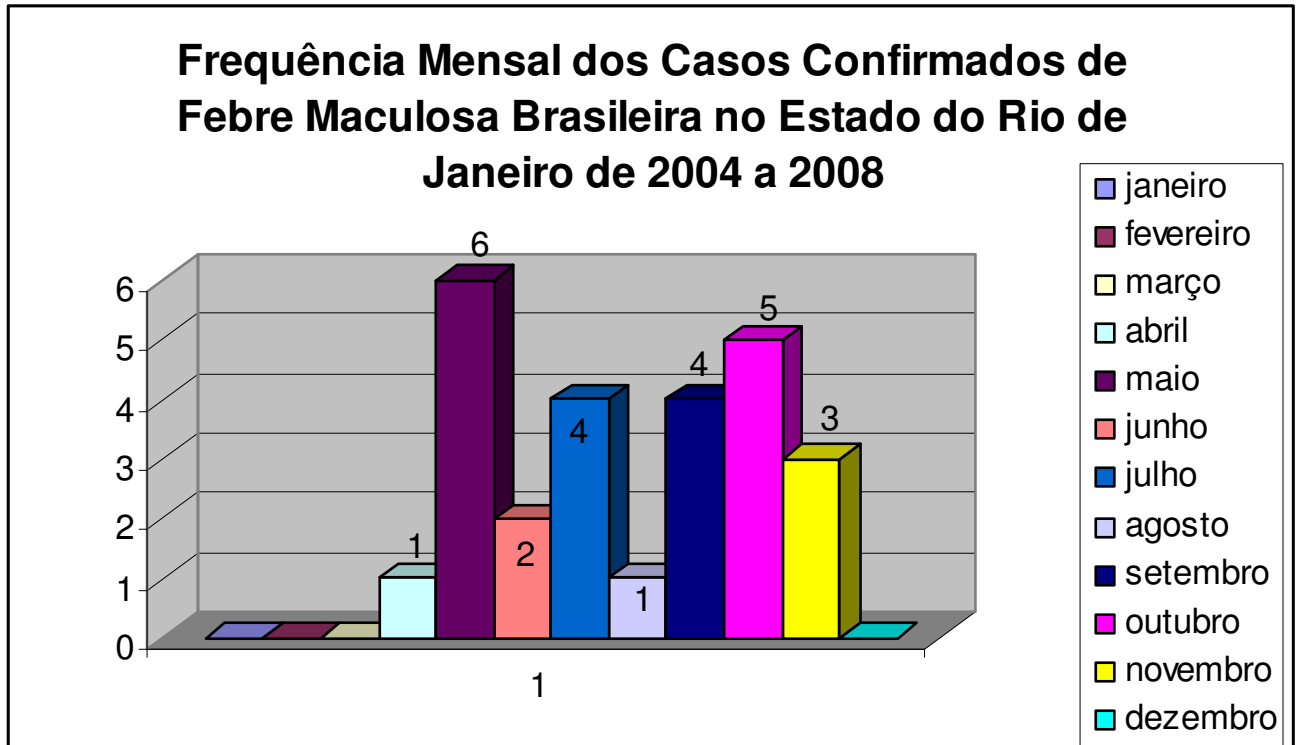


Figura 6.3. Distribuição sazonal dos casos confirmados de FMB ocorrido no Estado do Rio de Janeiro de 2004 a 2008.

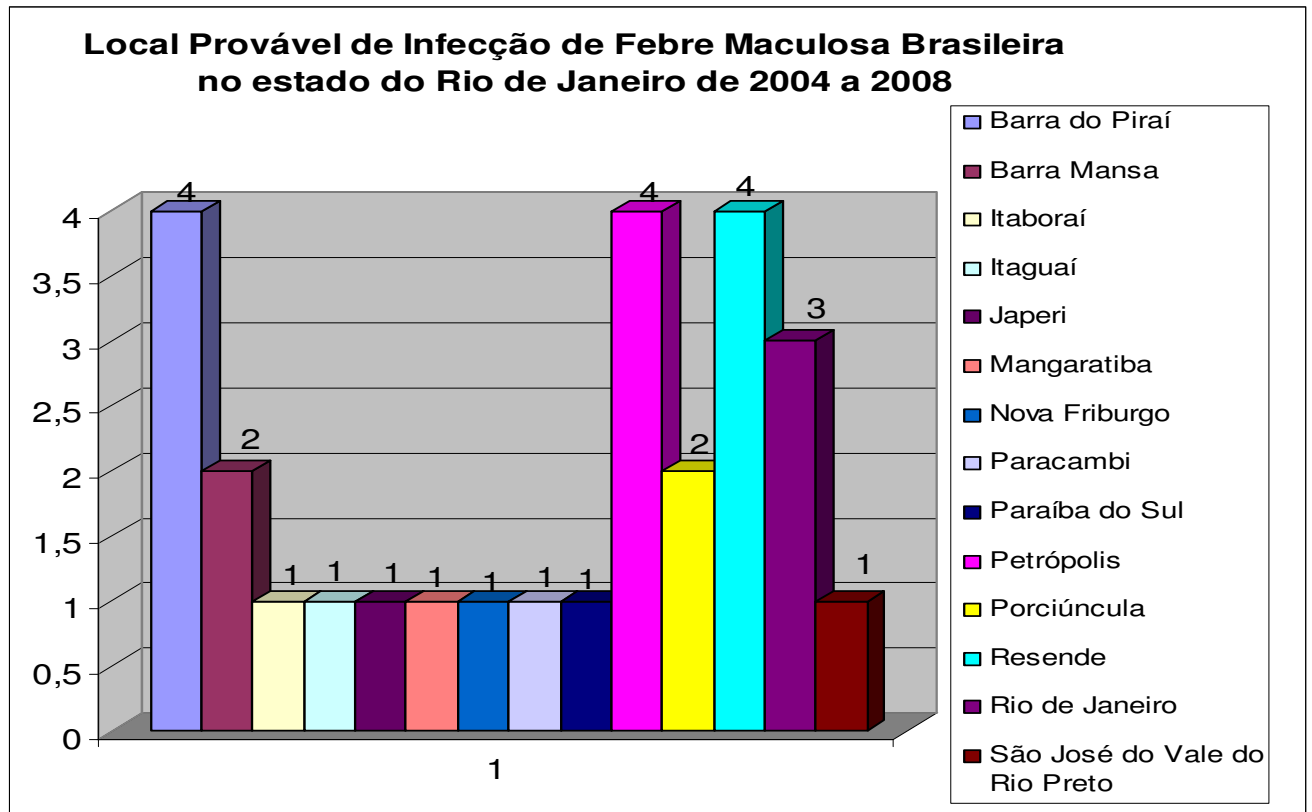


Figura 6.4. Distribuição, segundo município de ocorrência, dos casos confirmados de FMB no Estado do Rio de Janeiro de 2004 a 2008.

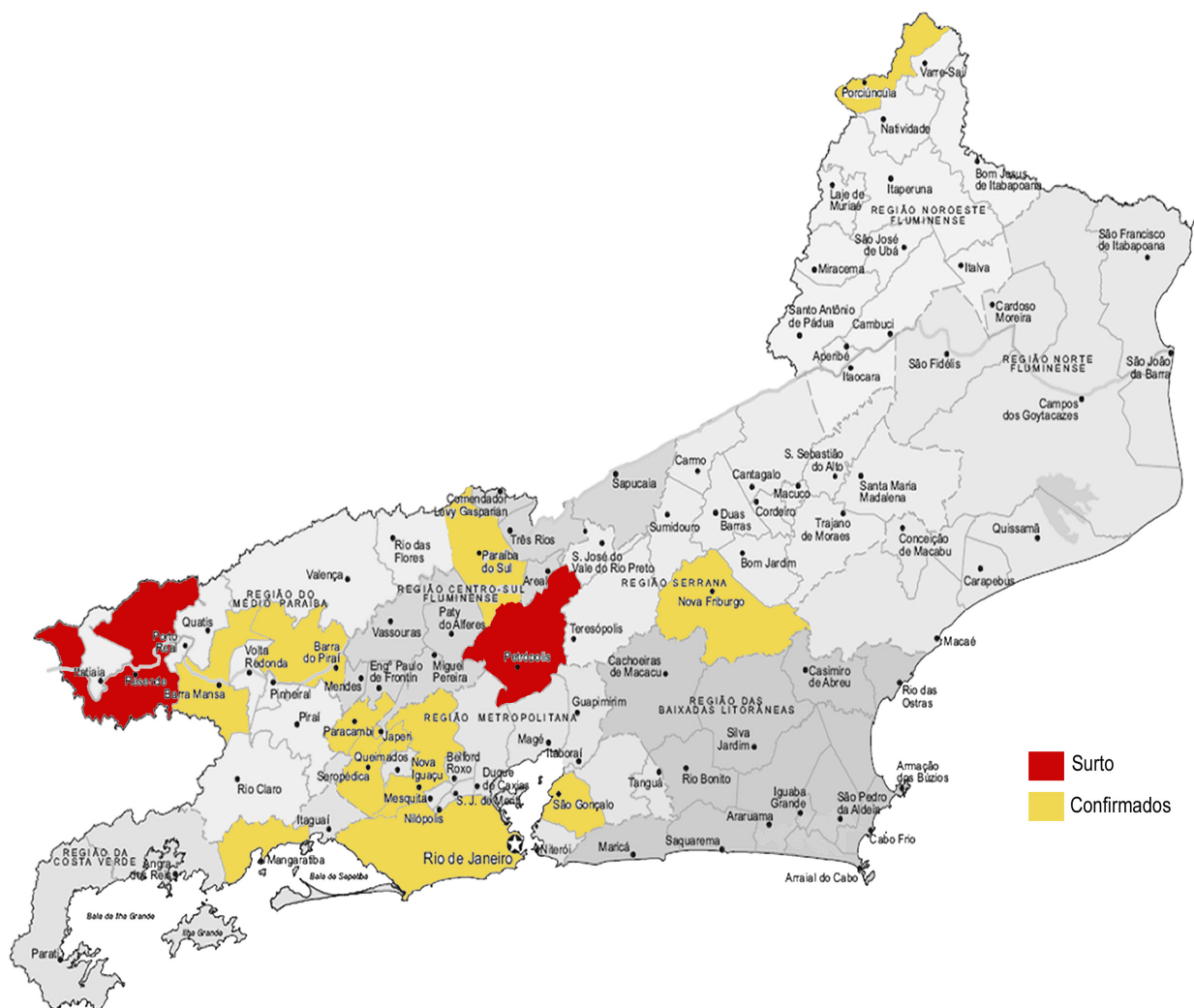


Figura 6.5. Distribuição por município de ocorrência dos casos confirmados de FMB no Estado do Rio de Janeiro de 2004 a 2008.

Características clínico-laboratoriais da série de casos confirmados de FMB

Foram internados 27 dos 28 (96,4%) pacientes com FMB confirmada. O único paciente não internado faleceu em casa sem procurar auxílio médico. Do total dos 27 casos internados, em somente 16 (59,2%) foi possível recuperar a informação sobre o tempo de internação. A média de tempo de internação foi de 6,8 dias, com desvio padrão de 4,7 dias.

Todos os sinais e sintomas descritos na ficha de notificação de FMB do SINAN foram avaliados. Dos 28 casos confirmados, não foi possível recuperar os dados de dois pacientes e, assim, a análise apresentada a seguir foi realizada com os dados de 26 casos confirmados de FMB. As principais manifestações clínicas encontradas foram febre 26 (100%), mialgia em

20 (76%), cefaléia em 19 (73%), exantema em 17 (65%), petéquias em 15 (57%), dor abdominal em 14 (50%), coma em 12 (46%), choque ou hipotensão em 11 (42%), convulsão em 10 (38%) e manifestações hemorrágicas em 9 (34%) (Figura 6.6).

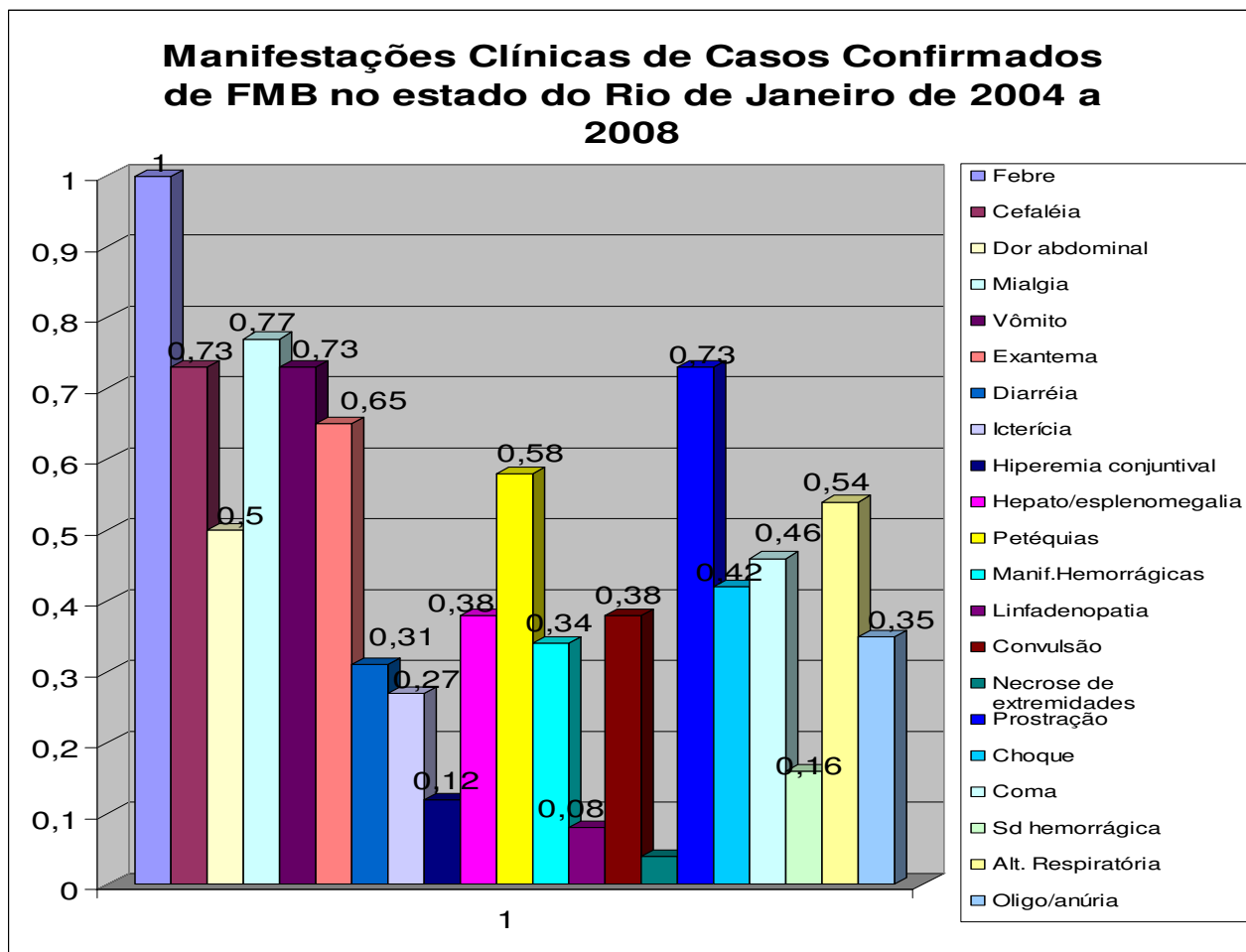


Figura 6.6. Sinais e sintomas apresentados por 26 dos 28 pacientes com FMB confirmada no Estado do Rio de Janeiro, durante o período de 2004-2008.

Dos achados laboratoriais inespecíficos, considerando que não foram realizados os exames laboratoriais em todos os casos, foi identificada leucocitose em 7 (38,8%) de 18 pacientes; leucopenia em 6 (33,3%) dos 18 pacientes; neutrofilia em 14 (77,7%) de 18; anemia em 9 de 17 (53%); trombocitopenia em todos os 18 pacientes; elevação de escórias nitrogenadas 9 (69,2%) de 13; elevação de transaminases em 14 (87,5%) de 16 e hiponatremia em 5 (50%) de 10 (Figura 6.7.).

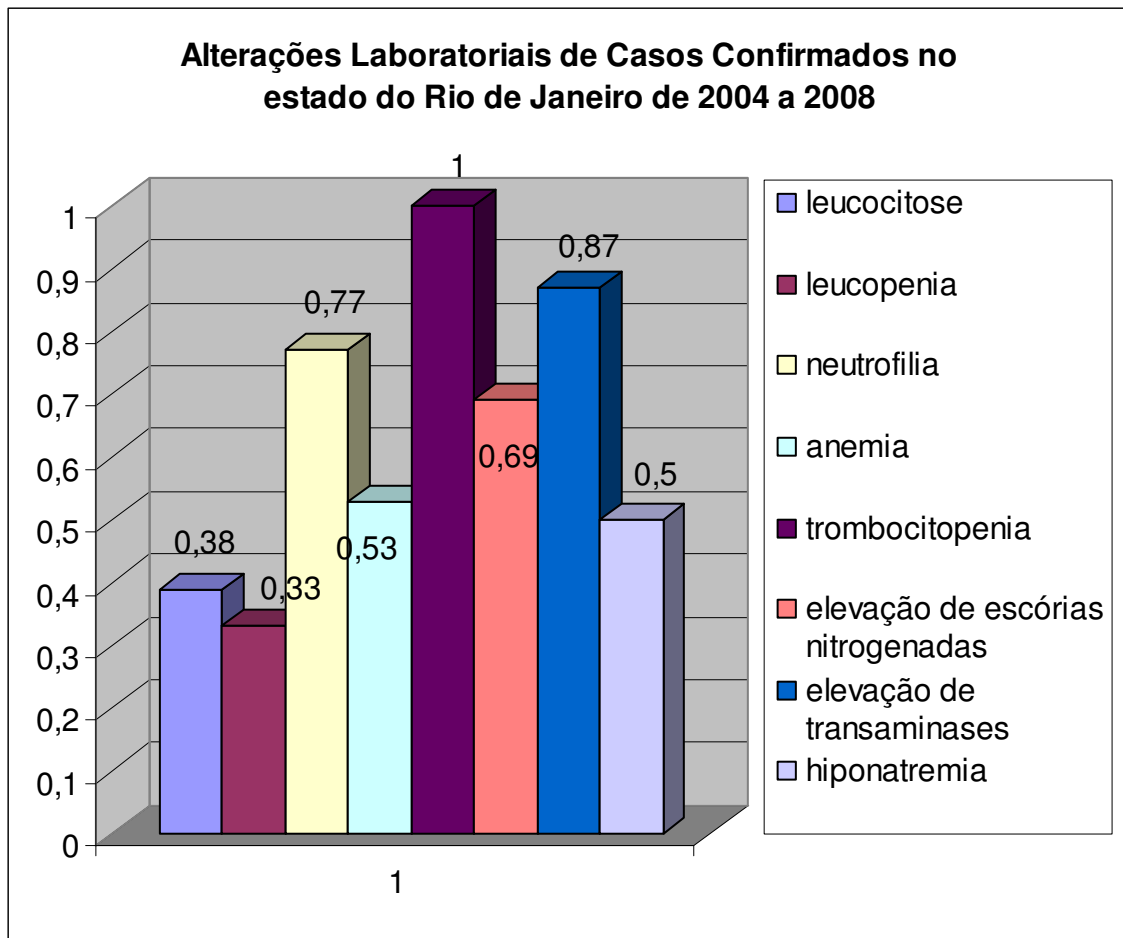


Figura 6.7. Percentagem de alterações laboratoriais dos 28 casos de FMB confirmados no Estado do Rio de Janeiro, durante o período de 2004-2008.

Foi possível descrever o desfecho em (85,7%) dos 24/28 pacientes. Dentre os 28 pacientes, houve 18 óbitos (64,3%). Com relação aos dados de arquivos radiológicos, obteve-se relato da descrição de infiltrado intersticial bilateral difuso à radiografia de tórax em 6 casos confirmados. Destes, quatro foram descritos no surto de Itaipava, Petrópolis, em 2005; um surto de Resende em 2006, e o outro em Itaboraí, 2008. Deste último, temos a imagem descrita na figura abaixo, a qual ilustra o padrão radiológico descrito.

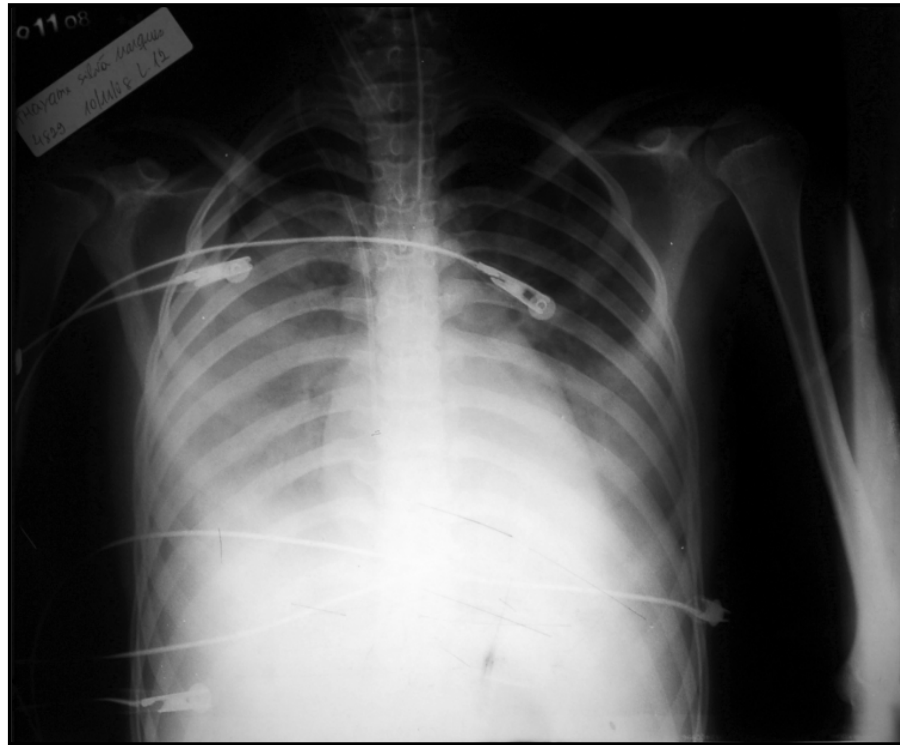


Figura 6.8. Infiltrado intersticial difuso bilateral da FMB em paciente de 14 anos, procedente de Itaboraí, que apresentou quadro febril hemorrágico e evoluiu com cura após uso de cloranfenicol endovenoso.

Características sobre o tratamento instituído na série de casos confirmados de FMB

Dentre os 28 casos confirmados de FMB, somente 23 (82%) deles receberam antibioticoterapia, seja ela específica ou não para FMB. Dentre esses 23, 22 pacientes (95,5%) tinham a descrição de qual medicamento havia sido utilizado. A utilização de antibioticoterapia ocorreu da seguinte forma: 10 (45,5%) utilizaram cloranfenicol intravenoso; três (13,6%), doxiciclina oral; 7 (31,8%), penicilina ou cefalosporina intravenosa; um (4,5%), quinolona intravenosa e um (4,5%), sulfametoxazol-trimetoprim (SMX-TMP) intravenoso. O tempo médio entre o início dos sintomas e a data de início de antibioticoterapia específica com cloranfenicol ou doxiciclina foi de 7 dias. O tempo médio entre o início dos sintomas e a internação hospitalar foi de $4,9 \pm 2$ dias.

Dos 10 pacientes que utilizaram cloranfenicol intravenoso, 4 (40%) faleceram 3 pacientes que utilizaram doxiciclina oral dois (66,6%) faleceram; dos 7 pacientes que utilizaram penicilina ou cefalosporina, todos (100%) faleceram; não foi encontrado o desfecho do paciente que utilizou quinolona; e o único paciente que utilizou SMX-TMP faleceu (Tabela 6.2) .

Tabela 6.2. Antibioticoterapia instituída em pacientes com FMB no estado do Rio de Janeiro durante o período de 2004 a 2008 e o desfecho final.

Antibiótico	Cura	Óbito	Total
Cloranfenicol	6	4	10
Doxiciclina	1	2	3
Penicilina ou			
Cefalosporina	-	7	7
Quinolona	SD	SD	1
Sulfametoxazol- Trimetoprim	-	1	1
Total	7	14	22

SD=sem dados

6.2. Caracterização dos casos de FMB segundo a nova definição de caso compatível estabelecida pelo Ministério da Saúde (2008)

Características Sócio-Demográficas dos casos compatíveis de FMB

Foram considerados como *compatíveis* todos os casos suspeitos com quadro clínico-epidemiológico sugestivo de FMB nos quais o teste sorológico (IFI) apresentou reatividade para imunoglobulina da classe IgM e IgG, porém sem critério de soroconversão e com exames de imunohistoquímica e PCR, quando realizados, negativos e casos de óbito sem vínculo epidemiológico. Sendo assim, do total de 850 casos suspeitos avaliados, 29 (3,4%) foram considerados como compatíveis.

Do total de 29 casos, 14 (48%) eram do sexo masculino. Com relação à idade dos pacientes, foi observada uma média de 25,5 anos, com desvio padrão de 14,2 anos e mediana de 22 anos. Classificando-se os pacientes por faixas etárias, foi identificada a ocorrência da FMB em um (3,6%) lactente, 3 (10,3%) pré-escolares, 3 (10,3%) escolares, 7 (24,1%) adolescentes e 15 (51,7%) adultos. Nenhum caso compatível foi identificado em idoso (Figura 6.9).

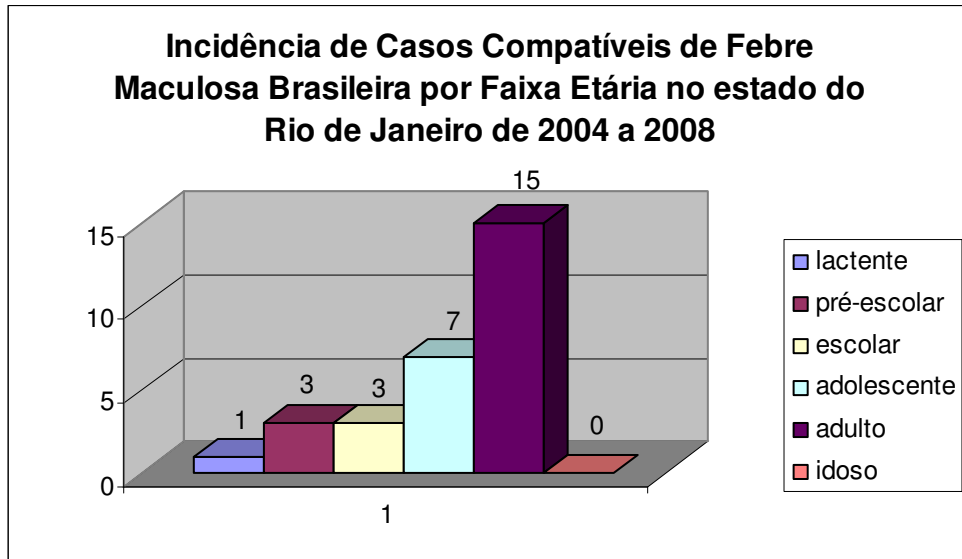


Figura 6.9. Distribuição dos 29 casos compatíveis de FMB por faixa etária no estado do Rio de Janeiro durante o período de 2004 a 2008.

A frequência mensal de ocorrência dos casos compatíveis de FMB no período estudado também foi observada (Figura 6.10).

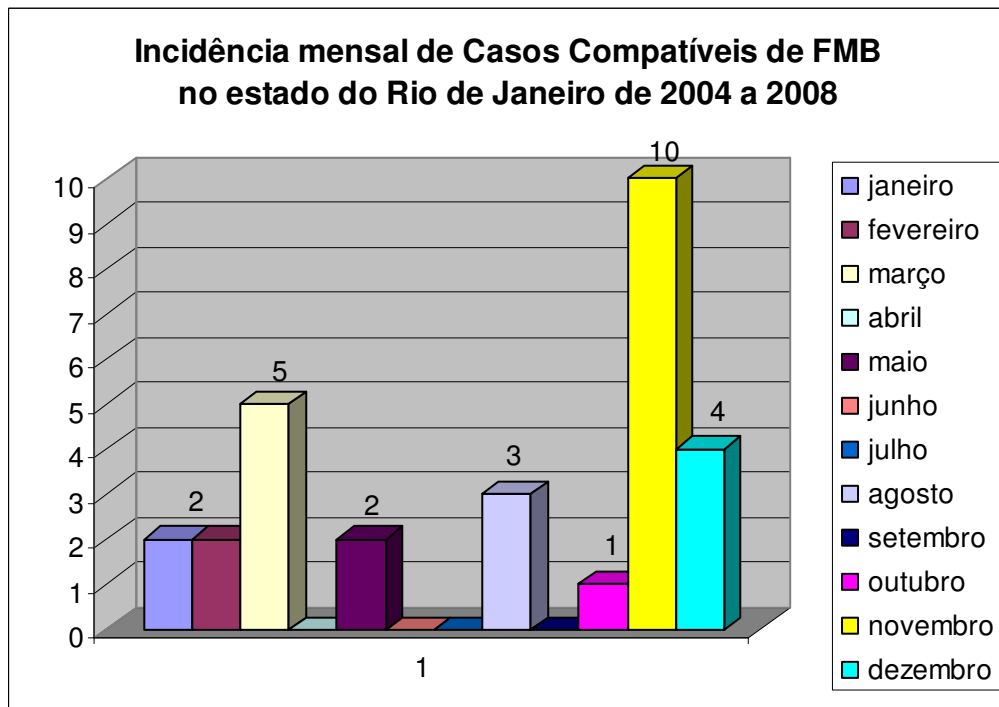


Figura 6.10 Distribuição mensal dos casos compatíveis de FMB ocorridos no estado do Rio de Janeiro durante o período de 2004 a 2008

Para mapear os locais prováveis de infecção no estado, foi avaliado o município de residência dos pacientes compatíveis. O município com o maior número absoluto de casos foi o Rio de Janeiro, com 8, seguido por Petrópolis com 5 casos (Figura 6.11).

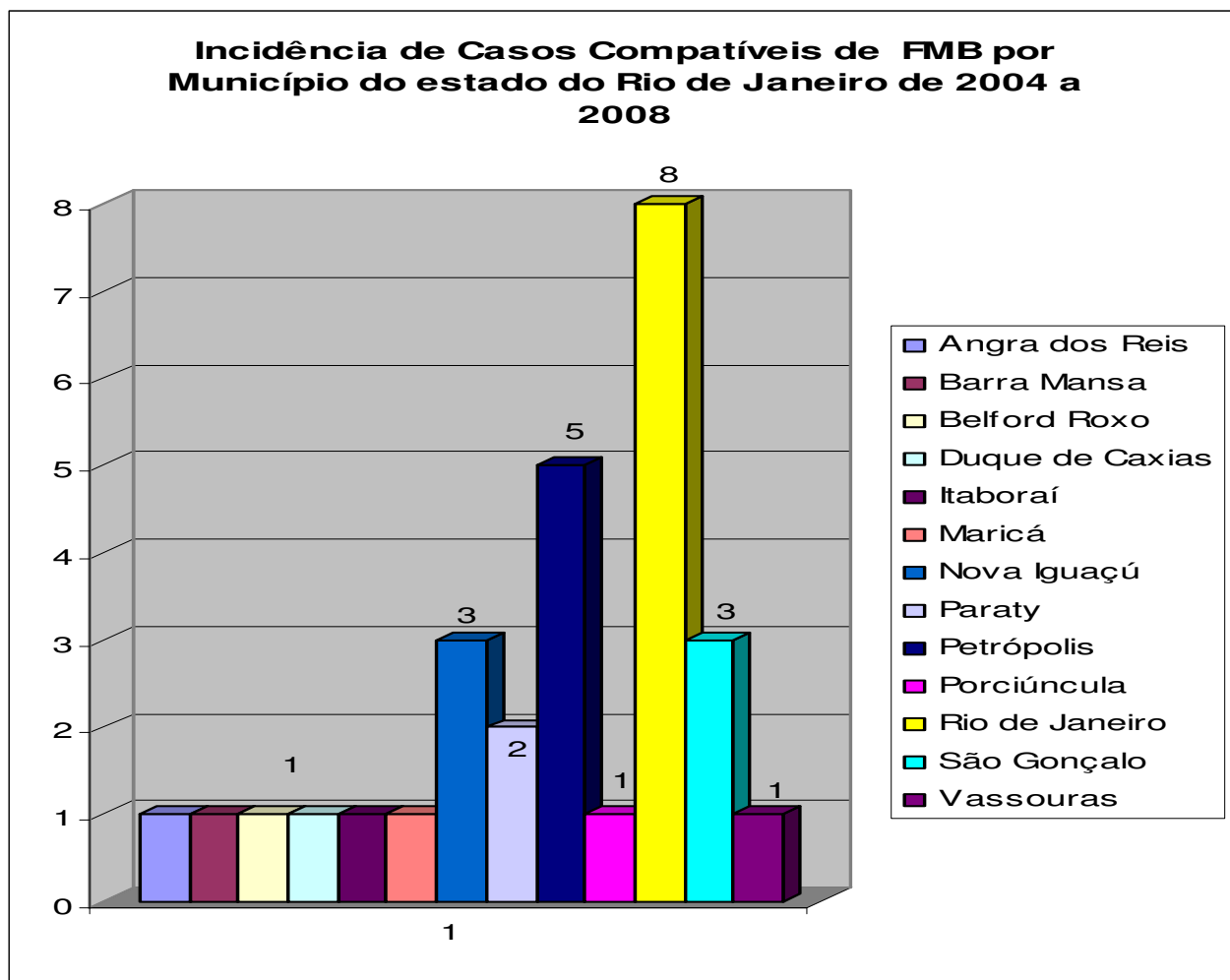


Figura 6.11 Distribuição, segundo município de ocorrência, dos casos compatíveis de FMB no estado do Rio de Janeiro, durante o período de 2004 a 2008.

Considerando as atividades de risco para a transmissão de FMB, avaliamos a história de contato com carrapato. Do total de 29 casos, foram descritos a história em apenas 6 pacientes (20,7%).

Características clínico-laboratoriais dos casos compatíveis de FMB

Os casos compatíveis de FMB foram analisados e classificados quanto à necessidade de internação hospitalar, como parâmetro indireto de avaliação da gravidade. Dos 29

pacientes, apenas 16 tinham a informação disponível (55%). Desses 16 pacientes, 10 (62,5%) necessitaram de internação hospitalar. O tempo médio de internação da internação foi de 6,2 dias, com desvio padrão de 5,5 dias.

Todos os 29 casos compatíveis foram avaliados quanto aos sinais e sintomas descritos na ficha SINAN. A febre foi descrita nos 29 casos (100%), a cefaléia, em 21 (72%); mialgia, em 17 (58%); exantema, em 9 (31%); petéquias, em 5 (17%); manifestações hemorrágicas, em um paciente (3%); choque, em 4 (13%); coma, em dois pacientes (6%) e dor abdominal, em 10 (34%) (Figura 6.12).

A análise dos achados laboratoriais inespecíficos neste grupo, possibilitou identificar a presença de leucocitose em 1 (14,3%) de 7; leucopenia em 3 (43%) de 7; neutrofilia em 7 (100%) dos 7; anemia em 2 (28,6%) de 7; trombocitopenia em 4 (57%) de 7, elevação de escórias nitrogenadas em 2 (40%) de 5; elevação de transaminases em 2 (66,6%) de 3 e hiponatremia em 1 (33,3%) de 3 (Figura 6.13).

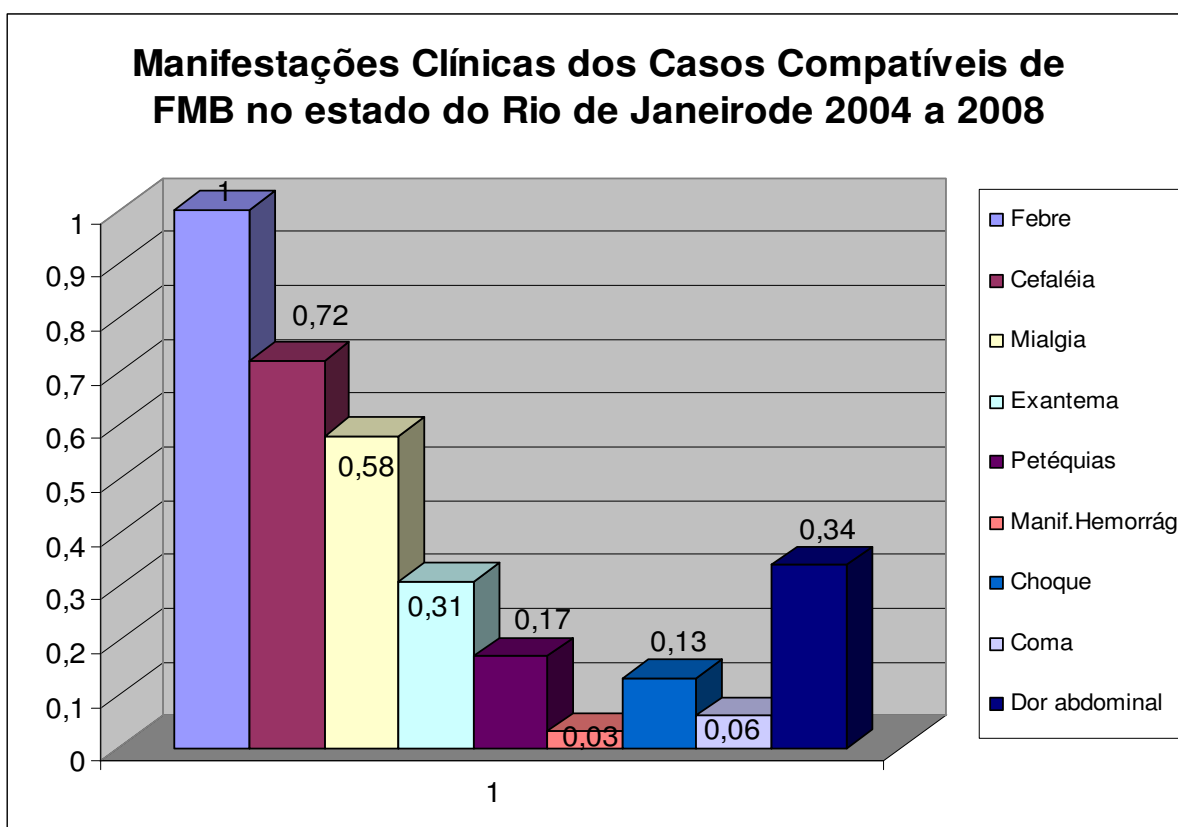


Figura 6.12. Sinais e sintomas apresentados por 26 dos 28 pacientes com FMB compatível no Estado do Rio de Janeiro, durante o período de 2004-2008.

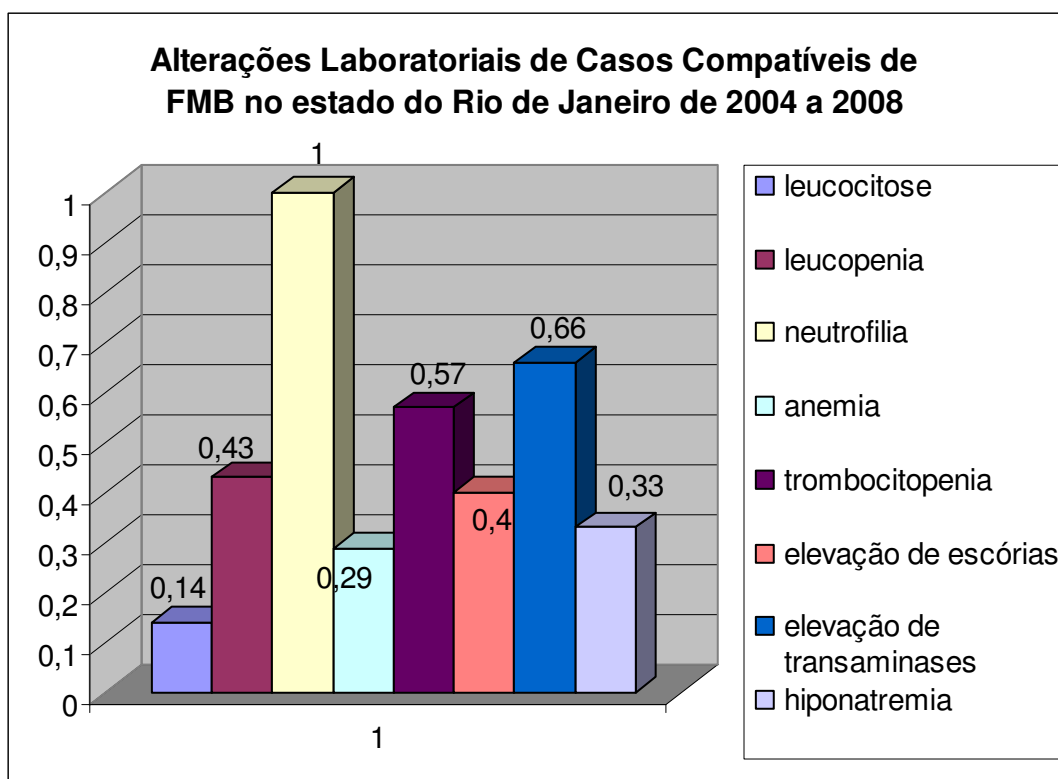


Figura 6.13. Dados laboratoriais dos pacientes com FMB compatível no Estado do Rio de Janeiro, de 2004-2008

Características sobre o tratamento instituído na série de casos compatíveis de FMB

Nos casos compatíveis de FMB a disponibilidade de dados referentes ao tratamento foi menor e mais laboriosa. Foram observados dois (02) casos de óbito dentre os 29 compatíveis, o que nos forneceu a letalidade de 7%. Em seguida, foi observado o uso de antibioticoterapia em 13 (45%) dos 29 casos. Desses 13 pacientes descritos, 5 (38,5%) utilizaram cloranfenicol, 5 (38,5%), doxiciclina e 3 (23%) penicilina ou cefalosporina. Nenhum paciente utilizou quinolona ou SMX-TMP.

A busca pela correlação entre antibiótico utilizado e desfecho permitiu identificar que todos os 5 pacientes que utilizaram cloranfenicol ou doxiciclina evoluíram para cura (100%); dos 3 pacientes que utilizaram penicilina ou cefalosporina um (33,3%) faleceu (Tabela 6.3).

Tabela 6.3. Antibioticoterapia instituída em pacientes com FMB compatível no Estado do Rio de Janeiro durante o período de 2004 a 2008 e o desfecho final

Antibiótico	Cura	Óbito	Total
Cloranfenicol	5	-	5
Doxiciclina	5	-	5
Penicilina ou Cefalosporina	2	1	3
Total	12	1	13

O tempo médio entre o início dos sintomas e o início de antibioticoterapia específica com cloranfenicol ou doxiciclina foi de 4,3 dias. O tempo médio entre o início dos sintomas e a internação foi de 4 dias.

6.3. Caracterização dos casos de óbitos de FMB no período de 2004 a 2008 no Estado do Rio de Janeiro

Após a avaliação inicial dos casos confirmados e compatíveis de FMB, concluiu-se sobre a necessidade de um maior detalhamento dos casos fatais de FMB e assim, as mesmas variáveis avaliadas para os casos confirmados e compatíveis foram consideradas na análise dos casos fatais.

Características sócio-demográficas dos casos fatais de FMB

Inicialmente, após o levantamento dos óbitos dentro dos grupos confirmado e compatível de FMB, de um total de 28 confirmados e 29 compatíveis, respectivamente, foram identificados 20 óbitos, ou seja, no universo de 57 casos, identificamos 20 óbitos. Dentre os 20 óbitos, dois ocorreram no grupo dos compatíveis (10%) e os outros 18 nos confirmados (90%). Sendo assim, ao ser obtida a razão entre o número de óbitos por FMB (20) e o número total de casos (confirmados e compatíveis) de FMB (57), foi identificada uma taxa de letalidade de 35% (20/57). Neste ponto, é importante destacar o fato de que dentre os 57 casos

confirmado e compatível, o desfecho para óbito ou cura era conhecido em apenas 43 casos, sendo 14 desconhecidos. Portanto, a taxa de letalidade calculada é a menor possível, já que inicialmente os 14 casos com desfecho desconhecido foram contabilizados como não óbito.

Do ponto de vista de variação de incidência por sexo, houve a predominância do sexo masculino com 13 casos dentre os 20 óbitos (65%) e 7 casos do sexo feminino (35%). Com relação à idade dos pacientes, foi obtida uma média e a mediana iguais a 34 anos, com desvio padrão de 22 anos. Classificando-os pelas faixas etárias, não foram observados óbitos em lactentes e pré-escolares. Os óbitos ocorreram em 4 escolares (20%); 3, em adolescentes (15%); 11, em adultos (55%) e 2, em idosos (10%).(Figura 6.14)

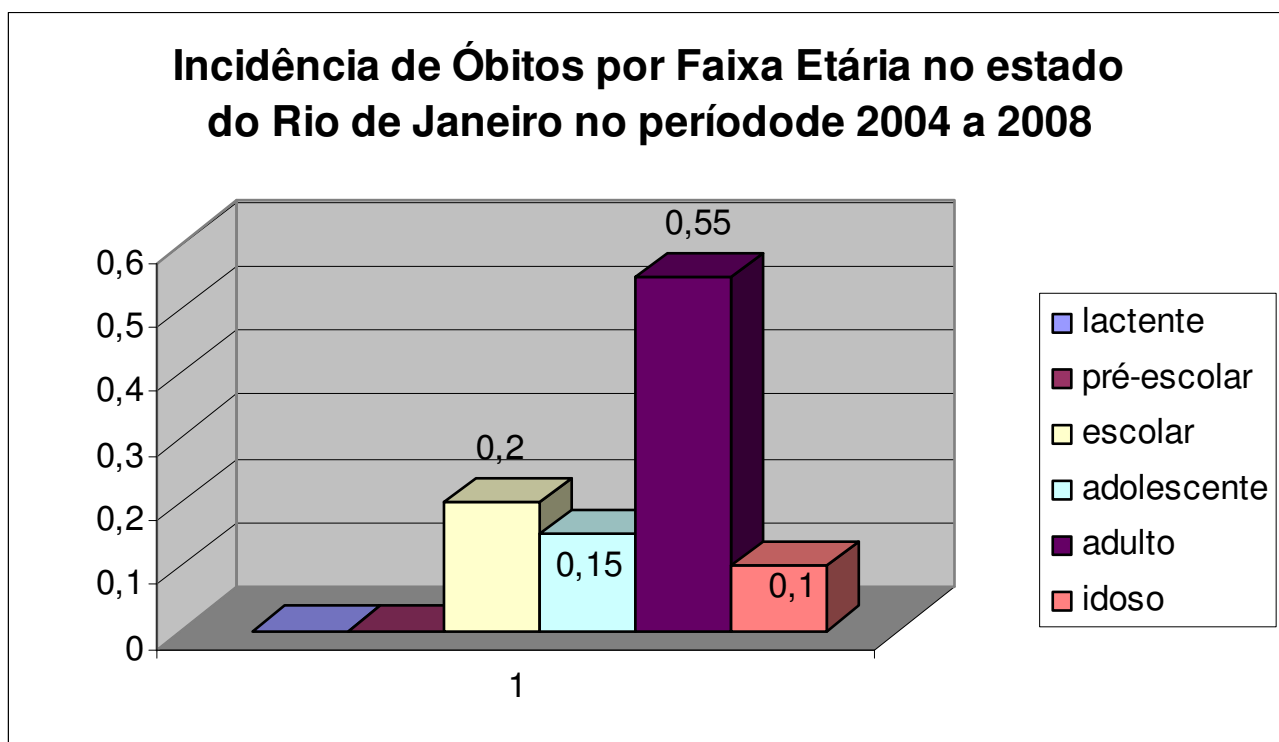


Figura 6.14. Distribuição dos óbitos de FMB por faixa etária no Estado do Rio de Janeiro de 2004 a 2008

Com relação à frequência mensal dos óbitos por FMB, foi observada a predominância de meses entre maio e novembro. A sazonalidade desses casos ficou bem marcada, conforme a visualização da Figura 6.15.

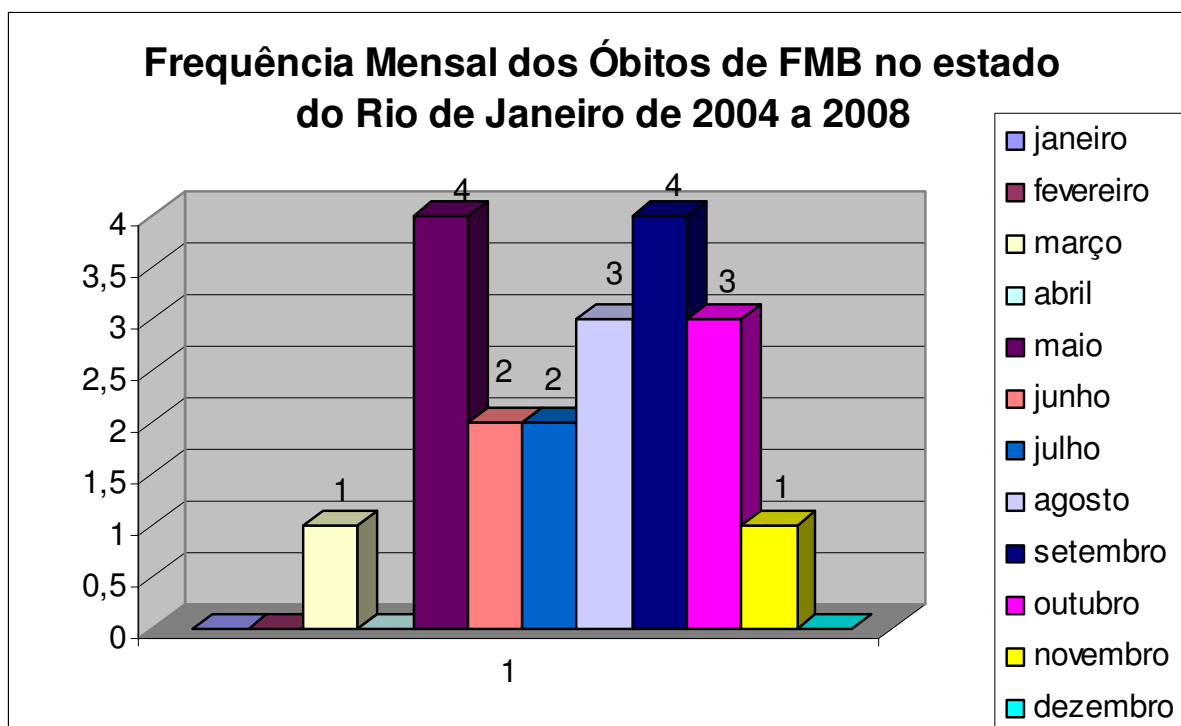


Figura 6.15. Distribuição sazonal dos óbitos por FMB ocorridos no Estado do Rio de Janeiro de 2004 a 2008.

Dentro do território fluminense, foi observada uma ampla distribuição de casos fatais. Ocorreram óbitos por FMB em 12 municípios do estado do Rio de Janeiro. Dos 20 casos de óbitos, foram identificados os locais prováveis de infecção com um caso em cada um dos municípios de São Gonçalo, Nova Iguaçu, Nova Friburgo, Paracambi, Paraíba do Sul, Seropédica e Japeri. Em Barra do Piraí, Barra Mansa, Resende e Petrópolis foram identificados dois casos de óbito cada um e no Rio de Janeiro, três casos. Desses três casos, foi identificado o bairro de origem em dois, sendo um no bairro de Campo Grande e outro no bairro de Jacarepaguá (Figura 6.16.).

Considerando as atividades de risco para ocorrer a transmissão de FMB, a história de contato com carrapato neste grupo de óbitos também foi avaliada. Do total de 20 casos, a investigação de contato com carrapato foi realizada em apenas 10 pacientes (50%) e 9/10 tinham história de contato (90%).

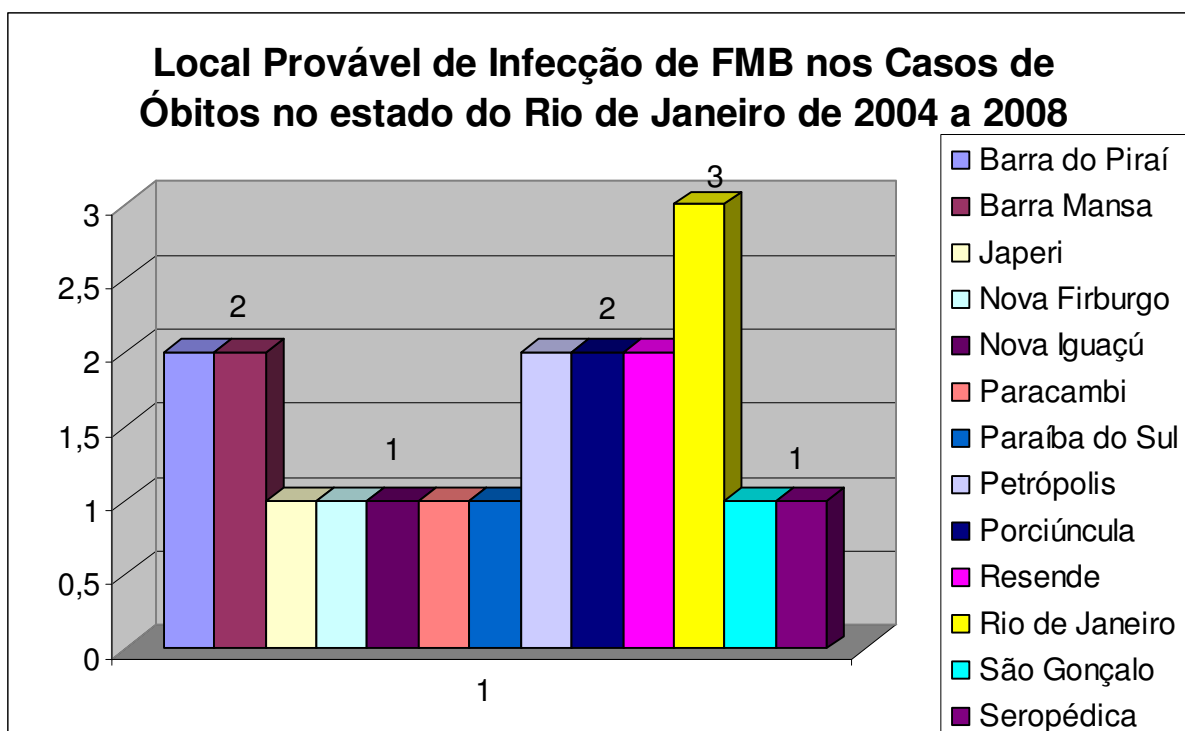


Figura 6.16. Distribuição, segundo município de ocorrência, dos óbitos por FMB no estado do Rio de Janeiro, de 2004 a 2008.

Características clínico-laboratoriais dos casos fatais de FMB

Os óbitos por FMB foram analisados e classificados quanto à necessidade de internação hospitalar, como parâmetro indireto de avaliação da gravidade dos casos compatíveis. Dos 20 pacientes, apenas 16 tinham a informação disponível (80%). Desses 16 pacientes, 15 (94%) necessitaram de internação hospitalar e um (6%) não foi internado e evoluiu para o óbito. Neste grupo, o tempo médio de internação (duração) da internação foi de 4,2 dias, com desvio padrão de 3,2 dias.

Todos os 20 casos fatais foram avaliados quanto aos sinais e sintomas descritos na ficha SINAN e somente 18 tinham informações. A febre foi descrita nos 18 casos (100%); cefaléia, em 13 (72%); mialgia, em 16 (88%); exantema, em 10 (55%); petéquias, em 13 (72%); manifestações hemorrágicas, em 6 (33%); choque, em 9 (50%); coma, em 10 (55%) e dor abdominal, em 11 (61%) (Figura 6.17).

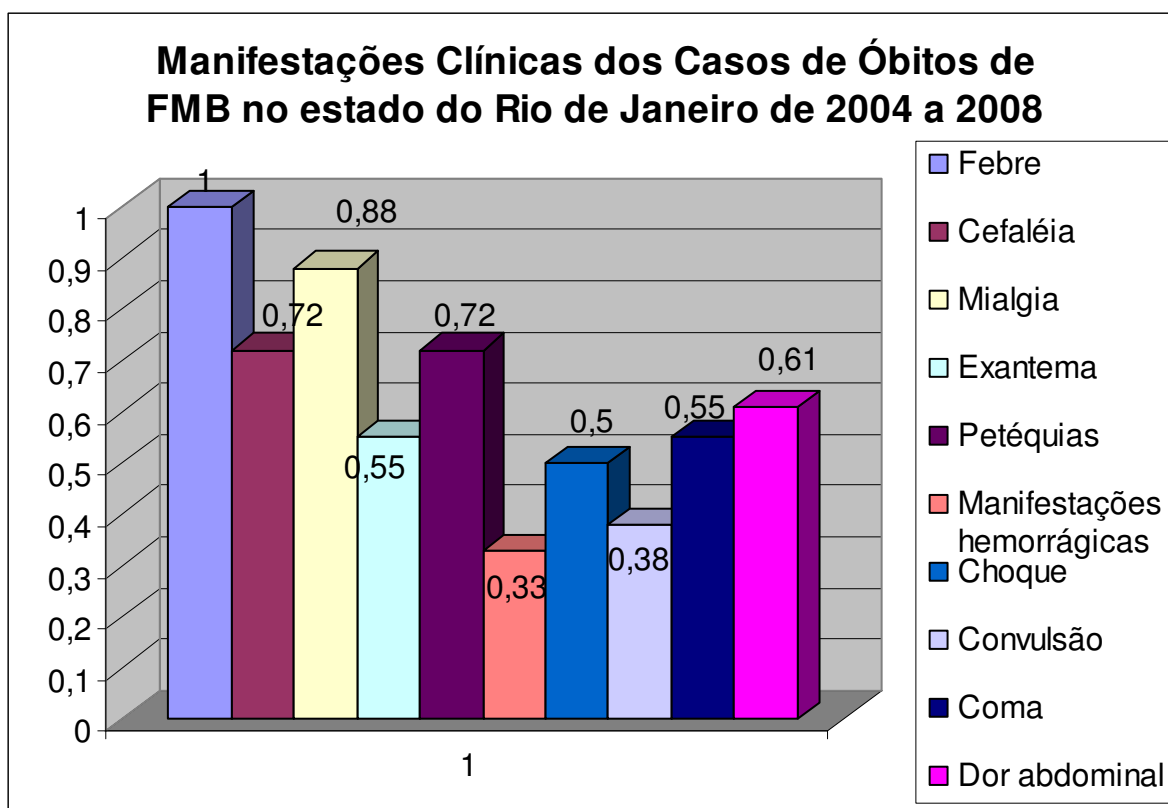


Figura 6.17. Sinais e sintomas apresentados pelos 20 casos fatais de FMB confirmada no Estado do Rio de Janeiro, de 2004-2008.

A análise dos achados laboratoriais inespecíficos neste grupo, mostrou leucocitose em 5 (41,6%) de 12; leucopenia em 3 (23%) de 13; neutrofilia em 11 (91,6%) dos 12; anemia em 6 (46%) de 13; trombocitopenia em 12 (100%) de 12, elevação de escórias nitrogenadas em 9 (100%) de 9 (100%); elevação de transaminases em 11 (100%) de 11 (100%) e hiponatremia em 3 (42%) de 7 (Figura 6.18.).

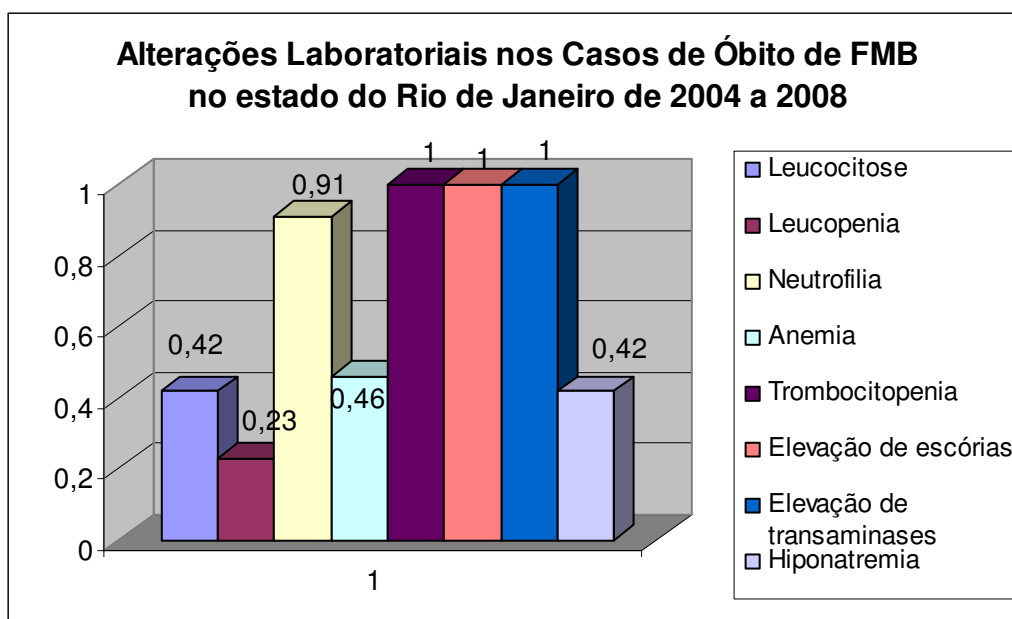


Figura 6.18. Dados laboratoriais dos 20 casos fatais de FMB no Estado do Rio de Janeiro, durante o período de 2004-2008.

Características sobre o tratamento instituído na série de casos fatais de FMB

Dentro deste grupo, o tratamento administrado foi avaliado visando à identificação de associação entre cada medida instituída e o desfecho para óbito. Foi observado o uso de antibioticoterapia em 19 (95%) dos 20 casos. Dentre os 19 casos, somente 15 (79%) tinham a classe de antibiótico descrita. Desses 15, 4 (26,6%) utilizaram cloranfenicol; dois (13,3%), doxiciclina; 8 (53,3%), penicilina ou cefalosporina e um (6,6%), sulfametoxazol-trimetoprim (SMX-TMP). Nenhum paciente utilizou quinolona.

Dos 20 casos de óbito, somente 6 (30%) iniciaram antibioticoterapia específica com doxiciclina ou cloranfenicol. O tempo médio entre o início dos sintomas e o início de antibioticoterapia específica foi igual a 8 dias, enquanto no grupo de casos não fatais esse tempo foi igual a 5,5 dias. O tempo médio entre o início dos sintomas e a internação foi de $5,8 \pm 2,2$ dias. O tempo médio entre a data da internação e o óbito foi igual a 5,5 dias. O tempo médio entre o início dos sintomas e o óbito foi igual a $11 \pm 6,7$ dias.

Tendo em vista a descrição do número de óbitos causados pela forma fulminante da doença, definida por Parker como fatal dentro dos primeiros 3 a 5 dias após o início dos sintomas (Walker 1983), merece destaque o número dos casos fatais ocorridos com menos de 6 dias de evolução da doença. Três casos de forma fulminante dentre os 20 óbitos (15%) foram observados com 85% dos casos de óbitos com mais de 6 dias de evolução da doença.

Análise comparativa entre os grupos de casos confirmados e compatíveis

A análise das manifestações clínicas entre os 26 casos confirmados e 29 compatíveis mostrou que as manifestações clínicas mais leves e inespecíficas (febre, cefaléia, mialgia e exantema) não apresentaram diferença estatisticamente significativa. Com relação às manifestações mais graves, houve diferença estatisticamente significativa, com valores de $p < 0,05$ e $OR > 1$, como no caso das petéquias, manifestações hemorrágicas, choque, coma e convulsão (Tabela 6.4.).

A análise dos achados laboratoriais inespecíficos demonstrou que somente a trombocitopenia isoladamente teve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Tabela 6.5.).

A letalidade dentre os casos confirmados (18/28, 64%) foi significativamente superior a de casos compatíveis (2/29, 7%), com $p < 0,001$ e $OR = 24,3$ (IC 4,2-185,6).

Quando o número de óbitos (entre casos confirmados e compatíveis somados) foi comparado entre os que usaram cloranfenicol (4/15, 27%) e os que usaram penicilinas e/ou cefalosporinas e/ou sulfas (8/11, 73%), houve efeito protetor com o uso de cloranfenicol (**OR** 0,14, **IC** 0,02 -1,0, **p** < 0,05).

Ao comparar o número de óbitos do total dos casos confirmados e compatíveis somados entre os que usaram doxiciclina (2/ 8, 25%) e os que usaram penicilina e/ou cefalosporina (8/10, 80%), foi observado $p = 0,03$ ($p < 0,05$) e $OR = 0,08$ (IC: 0 - 1,1).

Tabela 6.4. Análise comparativa das manifestações clínicas em 26 casos confirmados de Febre Maculosa Brasileira e de 29 casos compatíveis, anos de 2004 a 2008, Estado do Rio de Janeiro.

Manifestações Clínicas	Confirmados n=26 (%)	Compatíveis n=29 (%)	Valor de p	Odds Ratio (Intervalo de confiança)
Febre	26 (100)	29 (100)	NS	-
Cefaléia	19 (73)	21 (72)	NS	-
Mialgia	20(77)	17(59)	NS	-
Exantema	17(65)	9(31)	NS	-
Petéquias	15(58)	5(17)	P<0,005	6,6(1,65-27,7)
Manifestações Hemorrágicas	9(35)	1(3)	P<0,005	14,8(1,63-340)
Choque	11(42)	4(14)	P<0,05	4,6 (1,1-21,1)
Convulsão	10(38)	0	P<0,0005	Não definido
Coma	12(46)	2(7)	P<0,005	11,6 (2-87,5)

Tabela 6.5. Análise comparativa dos achados laboratoriais em casos confirmados e casos compatíveis de Febre Maculosa Brasileira no Estado do Rio de Janeiro, 2004 a 2008.

Achados Laboratoriais	Confirmados (%)	Compatíveis (%)	Valor de p	Odds Ratio (intervalo de confiança)
Leucocitose	7/18(39%)	1/7(14%)	NS	-
Leucopenia	6/18(33%)	3/7(43%)	NS	-
Neutrofilia	14/18(78%)	7/7(100%)	NS	-
Anemia	9/17(53%)	2/7(29%)	NS	-
Trombocitopenia	18/18(100%)	4/7(57%)	P<0,05	Não definido
Aumento de escórias	9/13(69%)	2/5(40%)	NS	-
Aumento de transaminases	14/16(87%)	2/3(67%)	NS	-
Hiponatremia	5/10(50%)	1/3(33%)	NS	-

Análise comparativa entre os grupos de casos com desfecho óbito e casos que não evoluíram para óbito

A partir dos casos que apresentaram dados disponíveis, a análise das manifestações clínicas entre os 18 casos de óbito e 37 casos que não evoluíram para óbito mostrou que dentre as manifestações clínicas mais leves e inespecíficas, a febre (18/18 vs 30/37, $p < 0,05$; OR:1,23; IC:1,06-1,44) e a mialgia (16/18 vs 18/37, $p < 0,05$; OR 8,4; IC:1,5-62) apresentaram diferença estatisticamente significativa. Com relação às manifestações mais graves, houve diferença estatisticamente significativa, com valores de $p < 0,05$ e OR > 1 , no caso do choque, coma e convulsão (Tabela 6.6.).

A análise dos achados laboratoriais inespecíficos demonstrou que a leucocitose, neutrofilia, anemia, trombocitopenia, aumento de escórias nitrogenadas e transaminases tiveram diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Tabela 6.7). Dentre os 20 casos de óbito, seis (06) utilizaram doxiciclina ou cloranfenicol. O teste Chi quadrado não evidenciou significância estatística. Não havia dados sob antibioticoterapia relatados em 5 de 20 óbitos e 29 de 37 não óbitos, OR=0,09 (IC 0,02-0,38), $p < 0,0005$ pela correção de Yates.

O tempo entre o início de sintomas e o início de antibióticoterapia específica foi comparado entre os dois grupos, utilizando o ponto de corte de 5 ou menos dias.. Nesta situação, foi identificado 1 de 14 (7,1%) de pacientes dentre os que morreram, e 8 de 21 (38,1%) dentre os que não morreram . Comparando-se estas proporções, o valor de $p = 0,04$, com OR de 0,12, mas o IC foi de 0 a 1,18, passando pela unidade. Assim, embora diante de um numero pequeno de dados disponíveis, foi possível identificar tendência à significância estatística.

Tabela 6.6 Análise comparativa das manifestações Clínicas em casos de Febre Maculosa Brasileira com desfecho de óbito (n=18) comparados a casos que não evoluíram para óbito (n=37), de 2004 a 2008, Estado do Rio de Janeiro.

Manifestações Clínicas	Óbitos n=18 (%)	Não-óbito n=37 (%)	Valor de p	Odds Ratio (intervalo de confiança)
Febre	18 (100)	30 (81)	P < 0,05	1,23 (1,06-1,44)
Cefaléia	13 (72)	16 (43)	-	-
Mialgia	16 (89)	18 (49)	P < 0,05	8,4 (1,5-62)
Exantema	10 (56)	20 (54)	-	-
Petéquias*	13 (72)	15 (41)	-	-
Manifestações Hemorrágicas	6 (33)	5 (13,5)	-	-
Choque	9 (50)	7 (19)	P < 0,05	4,3 (1,06-18)
Convulsão	7 (39)	4 (11)	P < 0,05	5,3 (1,1-27,2)
Coma	10 (56)	3 (8)	P < 0,01	14,2 (2,7-86,4)

*Cálculos para petéquias mostram OR de 3,81, com IC de 0,98 a 15,6, p=0,055.

Tabela 6.7 Análise comparativa dos achados laboratoriais em casos de Febre Maculosa brasileira com desfecho de óbito (n=18) comparados a casos que não evoluíram para óbito (n=37), anos de 2004 a 2008, Estado do Rio de Janeiro.

Achados Laboratoriais	Óbito (%)	Não-óbito (%)	Valor de p	Odds Ratio
Leucocitose	5/12 (42)	4/37 (11)	P < 0,05	5,9 (1,01-37)
Leucopenia	3/13 (23)	10/37 (27)	-	-
Neutrofilia	11/12 (92)	10/37 (27)	P < 0,001	29,7 (3,1-699)
Anemia	6/13 (46)	5/37 (13,5)	P < 0,05	5,5 (1,1-30,1)
Trombocitopenia	12/12 (100)	9/37 (24)	P < 0,001	4,1 (2,3-7,3)
Aumento de escórias	9/9 (100)	2/37 (5)	P < 0,001	18,5 (4,8-71,2)
Aumento de transaminases	11/11 (100)	5/37 (13,5)	P < 0,001	7,4 (3,3-16,7)
Hiponatremia	3/7 (43)	3/37 (8)	P < 0,001	

*Cálculos para hiponatremia mostram p<0,05, OR=8,5 mas IC 0,92 a 89,1.

6.4. Descrição do Surto de FMB em Petrópolis, setembro/outubro de 2005.

Localizada na região serrana do estado, a cidade de Petrópolis destacou-se por ter apresentado um surto de FMB, iniciado em setembro de 2005. O foco de transmissão de doença foi em uma área de mata, situada em uma pousada no distrito de Itaipava. Neste episódio, os cinco (05) casos descritos confirmados estiveram hospedados na mesma pousada da região durante os meses de setembro e outubro de 2005. Todos participaram de caminhadas em trilhas ecológicas pela região de mata que abrangia o terreno do estabelecimento.

O primeiro caso ocorreu em uma mulher de 36 anos, residente na Bahia, a qual estava de férias na região. Sobre este caso não foi possível obter maiores detalhes tendo em vista que o quadro clínico foi manifestado e notificado na Bahia e que a paciente evoluiu bem com recuperação total do quadro após antibioticoterapia específica. Ela não foi incluída na amostra, apesar de ter adquirido a infecção no estado fluminense.

O segundo caso acometeu paciente de 41 anos, masculino, previamente hígido. Iniciou os sintomas em 13 de outubro com febre, cefaléia, prostração, dor abdominal, vômitos e diarreia. Duas semanas antes do início dos sintomas, esteve hospedado na mesma pousada em Itaipava e tinha história de picada de carrapato. Procurou o hospital no primeiro dia do início dos sintomas e foi liberado como quadro viral inespecífico. Foi medicado com antitérmico e sintomáticos para vômitos e diarreia. Retornou mais duas vezes à emergência, sendo a última vez, no dia 18 de outubro, data na qual foi internado devido à persistência dos sintomas associado à exantema eritemato-papular difuso, petéquias e trombocitopenia, sendo feita a hipótese de dengue hemorrágico. Evoluiu com choque, icterícia, insuficiência respiratória, coma e insuficiência renal. Foi iniciada doxiciclina oral no 14º dia de doença, com o paciente grave na unidade de terapia intensiva. Trocou-se a doxiciclina para cloranfenicol intravenoso do dia seguinte, mas o paciente faleceu no 19º dia de doença com insuficiência múltipla de órgãos.

O terceiro caso acometeu paciente de 58 anos, masculino, etilista que iniciou os sintomas em 21 de outubro com febre, cefaléia, mialgia, prostração e vômitos. Também

relatava caminhadas de trilha na mesma pousada e que havia retirado carrapato do próprio corpo 7 dias antes do início dos sintomas. Deu entrada na emergência de outro hospital privado no município do Rio de Janeiro com piora do quadro, com surgimento de icterícia, hepatoesplenomegalia e petéquias. No mesmo dia da internação, evoluiu com insuficiência respiratória e insuficiência renal aguda e foi transferido para centro de terapia intensiva (CTI). O paciente faleceu, em 26 de outubro, no 6º dia de doença. O diagnóstico inicial foi dengue hemorrágico ou leptospirose. Na internação, iniciou doxiciclina macerada via sonda enteral. Os exames laboratoriais na admissão no CTI apresentavam: leucócitos 4.500, com 31% bastões e 58% segmentados, hemoglobina 14,7 mg/dl, hematócrito 42%, plaquetas 20.000, creatinina 3,6, uréia 140 e sódio 126.

O quarto caso acometeu paciente de 61 anos, masculino, com história de contato com carrapato, durante trilha ecológica, também na mesma pousada. Iniciou o quadro em 22 de outubro, com febre, cefaléia, prostração, mialgia, exantema eritemato-papular difuso, petéquias, dor abdominal, vômitos e oligúria. Foi internado em 25 de outubro e evoluiu com cura. Embora não tenha sido possível rever o prontuário médico deste paciente e assim os dados laboratoriais, da administração de antibioticoterapia específica assim como a evolução do paciente durante a internação, na ficha informava tratamento empírico com ciprofloxacino, piperacilina-tazobactam e ceftriaxona.

O quinto caso confirmado acometeu paciente de 38 anos, feminino, hígida. Também esteve na pousada em Itaipava em outubro e tinha história de picada de carrapato 7 dias antes do início dos sintomas. O quadro clínico teve início em 27 de outubro com febre, cefaléia, mialgia, náusea, vômito, exantema e artralgia. Foi internada em um hospital privado no município do Rio de Janeiro. Seu hemograma na data de internação apresentava Hb=12,2, hematócrito= 37%, leucócitos 14.900 com 15% de bastões e 65% de segmentados, plaquetometria de 345.000, TGO=229, TGP= 110. No dia seguinte leucócitos eram de 2.000, com 20% de bastões e 66% de segmentados, e a plaquetometria de 38.000, permanecendo abaixo de 50.000 até o 5º dia de internação. Na análise bioquímica foi possível identificar albumina de 2,8. Tomografia de tórax mostrou extensas consolidações alveolares basais posteriores e perihilares em 1º de novembro, com melhora em TC de controle três dias depois. Foi iniciado tratamento no dia da internação com doxiciclina oral e evoluiu com cura. A confirmação sorológica de FMB só foi possível na 4ª amostra de soro coletada no 20º dia de doença.

6.5. Descrição do surto de FMB em Resende, maio de 2006.

Este surto tem característica diferente do ocorrido em Petrópolis. Nesta ocasião,, os casos ocorreram todos em uma mesma família, no distrito de Engenheiro Passos, Resende, na região do Vale do Paraíba, em 2006. A descrição do sítio onde residiam era de uma área rural ampla, porém com falta de estrutura sanitária, escassez de recursos e investimentos financeiros. Dentro da propriedade, havia mais de uma casa com núcleos familiares separados, mas que freqüentavam a moradia dos outros parentes diariamente. No peridomicílio, havia descrição de grande quantidade de população de roedores, com esgoto e lixo, além de bovinos, equinos e cães.

Dentro deste contexto epidemiológico, o evento inicial foi o óbito do homem mais idoso da família, de 74 anos, no dia 7 de maio de 2006, com quadro de doença febril-exantemática. Não há dados deste paciente porque este não chegou a procurar atendimento médico e a única informação é que a suspeita inicial era de leptospirose e que o quadro clínico estava presente há cerca de 7 dias.

O segundo caso acometeu paciente de 45 anos, esposa do primeiro caso. No dia seguinte após o óbito do marido, 08 de maio, ela foi internada no Hospital Municipal de Resende. A história da internação relatava início do quadro clínico em 01º de maio com febre, mialgia, cefaléia, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia e petéquias. Foi iniciada penicilina cristalina intravenosa, porém no mesmo dia da internação, evoluiu com choque, manifestação hemorrágica e coma. Faleceu no 2º dia de internação, no 9º dia de doença, sem ter feito antibioticoterapia específica para rickettsiose.

O terceiro caso acometeu paciente de três anos, neta dos casos acima descritos, que iniciou quadro febril em 08 de maio e foi admitida para investigação. Após falecimento dos avós e da exclusão do diagnóstico de leptospirose, foi iniciado tratamento empírico com cloranfenicol intravenoso em 12 de maio. Os exames laboratoriais inespecíficos do início da internação mostraram leucócitos de 4700 (23% bastões, 53% segmentados, 21% linfócitos), hematócrito de 32% e hemoglobina 10,5 mg/dl, plaquetas 74.000, TGO 137, TGP 103 e sódio 131. Evoluiu sem complicações e manteve o antibiótico específico por 8 dias. A resolução de febre ocorreu no 4º dia de tratamento com alta hospitalar.

O quarto caso também ocorreu em uma criança de 4 anos, previamente hígida, filha do casal falecido. Esta iniciou o quadro clínico com febre no dia 08 de maio. Foi internada em 09 de maio com febre e vômitos. Os exames laboratoriais inespecíficos do início da internação

mostraram leucócitos de 2900 (24% bastões, 42% segmentados, 29% linfócitos), hematócrito de 32% e hemoglobina 10,2 mg/dl, plaquetas 45.000, TGO 59, TGP 142 e sódio 124. Evoluiu com forma grave da doença, com surgimento de exantema, petéquias, hepatoesplenomegalia, sangramento digestivo e convulsão tônico-clônica generalizada no dia 12. Evoluiu com queda do nível de consciência e coma, sendo transferida no mesmo dia para unidade de terapia intensiva pediátrica. Foi então associado cloranfenicol intravenoso no mesmo dia, mantido por 12 dias de tratamento. A paciente evoluiu para cura, sem relato de seqüela neurológica no prontuário.

6.6. Febre maculosa como doença importada (medicina do viajante)

Com relação à febre maculosa como doença do viajante, além dos casos confirmados de FMB em pacientes que realizaram turismo em Itaipava em 2005, em especial a paciente procedente da Bahia, em novembro de 2008, foi possível confirmar mais um caso de febre maculosa em um paciente sul-africano, em viagem de negócios no Rio de Janeiro, cujo diagnóstico inicial foi de febre hemorrágica viral.

Embora não tenha sido incluído na casuística por se tratar de caso importado, em novembro de 2008, W.C.E, masculino, 53 anos, branco, engenheiro, sul-africano, natural e residente em Johannesburgo, vacinado contra febre amarela,, chegou ao Brasil (Rio de Janeiro) em 23/11/2008 em viagem de negócios. No dia 25/11 começou a apresentar febre com calafrios, cefaléia e odinofagia, com estado geral preservado. Houve piora progressiva do quadro e em 28/11 procurou emergência de hospital privado do Rio de Janeiro, com febre, calafrios, vômito e hematúria. O paciente foi transferido no mesmo dia para outro hospital privado com suspeita de nefrolitíase e febre hemorrágica por arenavirus, em decorrência de história de cirurgia ortopédica em Johannesburgo em 15 de outubro, no mesmo hospital onde foram internados os casos de febre hemorrágica por arenavirus (Moningside Med. Clinic). Os exames laboratoriais revelaram anemia, leucometria com 50% de bastões e trombocitopenia. Tratamento empírico para sepse bacteriana, rickettsioses e arenavirose foi iniciado, mas em 24 horas, o paciente evoluiu com insuficiência respiratória e morreu com falência de múltiplos órgãos. Testes sorológicos para dengue, arenavirus, febre amarela, hantavírus, rickettsias do

grupo da febre maculosa e leptospira foram negativos. Pesquisa de malária e outros parasitas assim como as hemoculturas e urinoculturas foram negativas.

A análise molecular (PCR), negativa para arenavirus e hantavírus, confirmou o diagnóstico de febre maculosa. O seqüenciamento nucleotídico do fragmento obtido do coágulo do paciente mostrou 95% de homologia com *R. conorii*, subespécie *conorii*. Adicionalmente a imunohistoquímica confirmou a presença de antígeno em biópsia de tecido hepático coletado após óbito do paciente.

7. DISCUSSÃO

7.1. Características Sócio-Demográficas

Embora a febre maculosa seja considerada uma doença de baixa prevalência, nas últimas décadas o número de casos confirmados tem aumentado em diferentes regiões do Mundo. Entre outros fatores, a disponibilidade de novas técnicas de diagnóstico, em especial das técnicas moleculares, de uma vigilância epidemiológica mais eficaz e de uma maior sensibilização por parte da classe médica em áreas reconhecidamente endêmicas da zoonose justificam este aumento.

No Brasil, após o estabelecimento da doença como de notificação compulsória em 2001, também um maior número de casos tem sido notificado com a identificação de casos em novas unidades federativas, anteriormente sem registro.

Em relação ao Estado do Rio de Janeiro, apesar do histórico de ocorrência de casos desde a década de 1940, somente após a ocorrência do surto em Itaipava, Petrópolis, em 2005, a doença passou a ser considerada, embora ainda muito timidamente, como importante agravo no diagnóstico diferencial de casos febris com exantema no Rio de Janeiro.

Diante da inexistência de informações sobre o perfil da febre maculosa no estado fluminense, a partir deste estudo, foi possível descrever pela primeira vez, as características clínico-epidemiológicas, laboratoriais e terapêuticas dos casos de FMB em um estado brasileiro, não se restringindo, desta forma, a avaliação a um surto específico em determinada localidade ou macro-região de um estado.

Durante a realização do trabalho de relato dos casos nos cinco (05) anos entre 2004 e 2008, houve mudança nos critérios diagnósticos estabelecidos pelo Ministério da Saúde do Brasil. Conforme destacado na metodologia do estudo, optamos por estabelecer o diagnóstico de acordo com os critérios mais atuais de 2008. No entanto, a literatura nacional nos fornece dados baseados na classificação vigente de 2005, fato que, conseqüentemente, implica em variáveis taxas de incidência e de letalidade, como será possível verificar no desenvolver desta discussão.

Apenas como forma de ilustração da diferença entre os critérios, é possível observar que dos 850 casos suspeitos de FMB avaliados neste estudo, apenas 28 casos foram

confirmados pelo critério de 2008 (3,3%) enquanto, que, pelo critério de 2005, 144 casos de FMB (16,9%) teriam sido confirmados.

Considerando o critério de 2008, foi possível observar que neste estudo a amostra de casos confirmados de FMB realmente se comportou dentro dos parâmetros sócio-demográficos descritos em outros estudos nacionais e da América do Norte. Com relação ao gênero, obtivemos maior prevalência no sexo masculino (61%). A atividade laborativa e os hábitos de lazer em locais de mata e exposição aos animais amplificadores da doença foram os fatores de risco descritos identificados neste estudo e que se encontram descritos na literatura, justificando assim essa diferença entre os sexos (CDC, 2006).

Com relação à faixa etária, obtivemos a média de 27 anos de idade, com maior prevalência de casos na fase adulta (46,4%), seguido das crianças com 28,6%, adolescentes com 17,8% e idosos com 7,2%.

De acordo com o guia de vigilância epidemiológica de FMB de 2005, no Brasil, teriam sido registrados 263 casos de FMB no período de 1995 – 2003, nos estados de Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo, e mais recentemente Santa Catarina. A taxa de letalidade descrita foi de 28%. Tanto em Minas Gerais como em São Paulo, houve predominância do sexo masculino, com 76 e 73%, respectivamente. Em ambos a faixa etária predominante situou-se entre 20 e 30 anos, semelhante à média do nosso estudo. Sendo assim, admite-se que críticas podem ser feitas já que esta comparação foi baseada em critérios diagnósticos diferentes, pois utilizamos critérios de 2008 (Secretaria de Vigilância em Saúde, MS, 2005).

A predominância dos adultos, seguida das crianças encontra explicação na literatura. Há prevalência da idade adulta quando relacionada à atividade ocupacional e exploração de matas, com maior contato com as áreas de risco para exposição ao carrapato. No entanto, em outros locais, as crianças menores de 10 anos são as mais acometidas devido à transmissão ocorrer no peridomicílio, por animais domésticos como cães (MMWR, CDC 2006; Chen & Sexton, 2008) ou até pela presença de equinos e bovinos próximos à residência.

Diante do exposto, considerando que a epidemiologia varia de acordo com cada região e com a presença de diferentes espécies de vertebrados e seus ectoparasitos reservatórios transmissores, nesta casuística foram identificados, no mínimo, dois perfis epidemiológicos diferentes. Um primeiro, associado com turismo, em área de risco como em Itaipava, Petrópolis, por exemplo, e um segundo, com casos de FMB relacionados à transmissão em área peridomiciliar, na presença de animais, comentando assim, crianças menores de 10

anos, incluindo um lactente de 4 meses de vida, residentes em zonas rurais nos municípios de Japeri, Resende e Barra Mansa.

Ainda com relação às características epidemiológicas, o aspecto sazonal da doença nos casos confirmados e também nos casos de óbitos, foi caracterizado, com predominância entre os meses de maio a novembro. Já no grupo dos compatíveis, a distribuição mensal foi mais ampliada. Esta característica está classicamente relacionada ao aumento da atividade da população de carrapatos na mesma época do ano, informação demonstrada no estudo de Lemos (Lemos, 1997), conforme exposto na Figura 7.1.

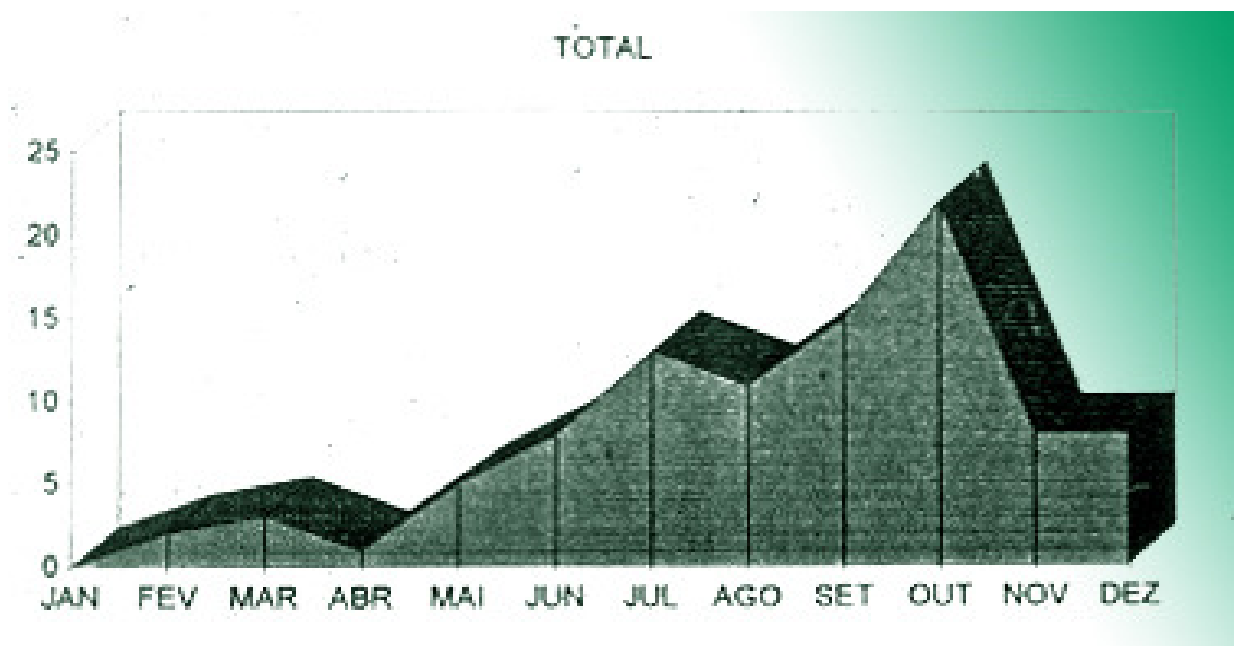


Figura 7.1. Atividade sazonal dos carrapatos e a ocorrência da febre maculosa brasileira (Lemos et al., 1997)

Nesta série de casos de FMB, a história de contato ou exposição ao carrapato foi muito freqüente nos grupos confirmados (93%), compatíveis (83%) e de óbitos (90%). Estes percentuais são maiores do que os descritos na literatura, na qual relata história de exposição ao carrapato presente em 60% dos casos (Walker DH & Raoult D, 2005; MMWR, CDC 2006; Chen & Sexton, 2008). Existem três justificativas para explicar a falta de história de contato com o carrapato: i) a ausência de dor durante a picada, ii) os carrapatos se fixam em locais de difícil detecção (axilas, genitália, períneo e couro cabeludo) e iii) a infecção por *R. rickettsii*

não produz uma ferida no local onde o carrapato se fixou, diferente da infecção por outras rickettsias, tais como *R. akari*, *R. conorii*, *R. australis* e *R. parkeri*.

A ampla distribuição de casos confirmados (14 municípios, dentre os 92 existentes) e de óbitos (12 municípios) de FMB no estado fluminense foi muito evidente com destaque para os municípios do Rio de Janeiro, Petrópolis, Resende e Barra do Piraí. Os casos confirmados de FMB nesta casuística se apresentaram sob duas formas: surtos e casos esporádicos. Dentro do período estudado, após revisão dos dados, foi possível destacar os dois surtos detectados: o de Itaipava, em 2005 e o de Resende, em 2006.

7.2. Características Clínico-Laboratoriais

Posteriormente, as características clínico-laboratoriais dos casos confirmados, compatíveis e óbitos foram avaliadas e foi observado que dentre os casos confirmados, os sinais e sintomas clínicos mais prevalentes estão de acordo com a literatura nacional e internacional. Na Tabela 7.1 comparamos as manifestações encontradas neste trabalho com as do estudo de Angerami et al (Angerami, 2007) e Lemos (Lemos, 2001), ambos realizados em municípios do Estado de São Paulo.

Embora com uma casuística menor, Sexton e colaboradores descreveram, em 1990, no município de Colatina, estado do Espírito Santo, seis (06) casos de FMB. Todos os pacientes apresentaram doença febril com exantema petequial e encefalite, após exposição ao carrapato nos 14 dias anteriores ao surgimento dos sintomas. Os 4 primeiros casos ocorreram em surto acometendo as pessoas que foram expostas a mata na região. Desses, dois (02), faleceram. No verão seguinte, outras 2 pessoas frequentaram a mesma região de mata local, também adoeceram e faleceram após apresentarem o mesmo quadro clínico. Logo, foram seis (06) casos com 4 óbitos, 66% de letalidade. Cabe ressaltar que a confirmação diagnóstica foi por evidência sorológica, com uma única amostra, em dois casos que sobreviveram e, que, nenhum dos quatro casos fatais recebeu terapia antimicrobiana específica contra *R. rickettsii*.

O percentual elevado (94%) de cefaléia encontrado no estudo de Lemos et al em 2001, comparando-se aos outros dois estudos, pode ter ocorrido em decorrência do predomínio de pacientes adultos na amostra quando comparado com os outros estudos nos quais foi identificado um maior número de crianças. Sabe-se que a cefaléia em crianças é um sintoma menos identificado e notificado.

Uma análise comparativa dos dados do presente estudo com os relatos periódicos do CDC sobre FMMR nos Estados Unidos é apresentada na Tabela 7.2.

A comparação das manifestações clínicas, entre os confirmados e os compatíveis, realizada não mostrou diferença estatística entre os grupos quanto às manifestações mais leves (febre, cefaléia, mialgia e exantema). No entanto, foi observada diferença estatística quanto às manifestações mais graves como petéquias, manifestações hemorrágicas, choque, convulsão e coma.

Considerando a inespecificidade diagnóstica das manifestações clínicas e a grande quantidade de doenças que fazem parte do diagnóstico diferencial, algumas alterações laboratoriais associadas à FMB e descritas na literatura foram avaliadas e comparadas nos grupos confirmados e compatíveis.

A comparação entre as taxas de letalidade citadas abaixo deve ser realizada. No entanto, sabe-se que o critério utilizado neste estudo (Ministério da Saúde, 2008) é mais específico do que o critério utilizado nos outros 2 estudos (Ministério da Saúde, 2005). Se fosse utilizado o critério de 2005 no atual estudo, teríamos 144 casos confirmados para os mesmos 20 óbitos, com letalidade de 14%. Esta seria a menor dentre os 3 estudos. Sendo assim, percebe-se que a mudança de critério diagnóstico de 2005 para 2008, isoladamente, atribuiu uma variação de 50% na taxa de letalidade deste estudo.

Tabela 7.1 Comparação das manifestações clínicas identificadas nos casos confirmados de FMB no estado do Rio de Janeiro (2004-2008) com séries de casos descritas no Brasil,

Manifestações Clínicas	Moliterno, 2009 (estado do RJ) 26 (%)	Angerami, 2007 (UNICAMP,SP) 23 (%)	Lemos, 2001 (Pedreira, SP) 17(%)
Febre	100	100	100
Cefaléia	73	66	94
Mialgia	76	80	88
Exantema	65	47	77
Manifestações Hemorrágicas	34	69,5	SD
Choque séptico	42	33	SD
Alteração consciência	46	43	SD
Dor abdominal	50	38	SD
Letalidade	64	30	47

SD- sem dados

Tabela 7.2. A comparação dos dados clínicos de casos confirmados FMB no estado do Rio de Janeiro (2004-2008) com os relatos periódicos do CDC sobre FMRR nos Estados Unidos.

Manifestações Clínicas	Moliterno, 2009 (estado do RJ) (%)	Winkler et al CDC, 1981-83 (%)	CDC, 1991 (%)	Treadwell et al CDC, 1993-96 (%)
Febre	100	97	88	81
Cefaléia	76	89	85	80
Mialgia	73	98	85	80
Exantema	65	86	74	66
Febre, Cefaléia e Exantema	53	73	45	44

A trombocitopenia pode ser considerada um dado laboratorial inespecífico importante para o diagnóstico, já que pode ser observado na maioria dos pacientes (Chen & Sexton, 2008). Dentre todas as alterações investigadas, somente a trombocitopenia obteve diferença estatisticamente comprovada (100% versus 57%, $p < 0,05$). Os resultados dos demais exames não podem ser utilizados isoladamente para auxiliar no diagnóstico de FMB.

A hiponatremia é descrita como a alteração bioquímica mais comum da FMRR e, no presente estudo, foi encontrada em 50% dos confirmados de FMB, porém não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os confirmados e compatíveis.

Com relação à comparação entre os casos fatais e não-fatais, observou-se que a leucocitose, neutrofilia, anemia, trombocitopenia, elevação de escórias nitrogenadas e de transaminases tiveram associação estatística com o desfecho fatal. Todos os casos de óbito apresentaram trombocitopenia, elevação de escórias nitrogenadas e elevação de transaminases hepáticas. Portanto, essas alterações laboratoriais quando encontradas puderam ser associadas a um pior prognóstico da doença. A presença de choque, convulsão e coma também tiveram associação estatística com o desfecho fatal. Logo, puderam ser considerados como fator de pior prognóstico na evolução da doença.

Com relação aos exames laboratoriais específicos para o diagnóstico de FMB nos 28 casos, foram encontrados os seguintes resultados: 13 foram confirmados por IFI, 9 por IFI e PCR, um por IFI, PCR e IHC; 2 por PCR isoladamente; e um por IHC e PCR. Os dois casos

restantes não tiveram amostra laboratorial e foram confirmados por vínculo epidemiológico. De forma isolada ou combinada a outro método diagnóstico, a IFI foi critério diagnóstico em 23 (82%) dos 28 casos. A técnica de PCR também teve destaque, com positividade em 12 dentre os 28 casos confirmados (42%). Ainda com relação a PCR, observamos que durante os anos estudados, foram realizados em 85 pacientes, dos quais 12 (14%) foram positivos.

Como o diagnóstico específico da doença apresenta limites e dificuldades, em especial em relação com o teste sorológico, já que os títulos da IFI encontrados na fase aguda da doença são inicialmente baixos, somente com a evolução da doença, é possível detectar um aumento progressivo da imunoglobulina da classe IgM, e detecção mais tardia da IgG. Por ser o diagnóstico sorológico, retrospectivo, uma amostra única isolada de caso suspeito para FMB na fase aguda da doença pode ser negativa e não excluir o diagnóstico e sendo assim, a análise de amostras pareadas com identificação de soroconversão, isto é, com aumento de quatro vezes ou mais no título de anticorpos entre as duas amostras, se faz necessária para a correta confirmação de caso.

Ainda no contexto do diagnóstico sorológico é importante ressaltar a possibilidade de alteração da cinética de anticorpos em decorrência do tratamento específico precoce. Assim, o diagnóstico sorológico somente será possível se amostras de soro forem enviadas mais tardiamente. Este evento foi observado no surto de Itaipava, quando o quinto caso de FMB, recebeu antibioticoterapia no segundo dia de doença e somente na quarta amostra, coletada no 20º dia, possibilitou a confirmação de FMB seguindo o critério de 2008 (Ministério da Saúde). Na mesma linha de raciocínio, poderíamos levantar a hipótese do retardamento da detecção de anticorpos em níveis confirmatórios em decorrência do uso de corticoterapia, evento que tem sido observado na prática diária, mais especificamente nos casos graves com SARA. No entanto, maiores estudos necessitam ser realizados para confirmar esta observação.

Como comentado previamente, pelo critério diagnóstico de 2008, não há como confirmar por critério laboratorial um caso de FMB com uma única amostra de soro, independente da classe de imunoglobulina encontrada, seja IgM ou IgG. Embora a presença de uma amostra única com título baixo de IgM, igual a 1:64 seja uma ferramenta sensível e pertinente para triagem de casos, não é suficiente para caracterizar o resultado como confirmadamente positivo para FMB. Assim, com os critérios atuais, mesmo a presença de títulos de anticorpos elevados, maiores que 512, por exemplo, não é possível confirmar o diagnóstico. No entanto, diante da realidade nacional, na qual nem sempre uma segunda amostra de sangue está disponível para o esclarecimento do caso suspeito de FMB, é preciso

que se rediscuta o critério atual para diagnóstico de FMB com o objetivo de aumentar a capacidade de detecção dos casos da doença no Brasil.

Assim, considerando o diagnóstico de febre Q, uma rickettsiose lato sensu causada por *Coxiella burnetii*, no qual uma única amostra de soro com título superior a 1:800 é possível confirmar o diagnóstico da febre Q crônica, não seria coerente, sem a intenção de definir neste estudo qualquer ponto de corte, a confirmação de FMB com uma amostra única com título > 512, nos casos sem possibilidade de uma segunda amostra de soro? Estudos sobre a titulação e a cinética de anticorpos nos casos confirmados pelos critérios estabelecidos poderão trazer alguma informação que possa contribuir com a discussão e conseqüente maior identificação de casos de FMB.

Não se pode também subestimar a possibilidade de ocorrer falsos positivos com títulos baixos de IgM, devido a presença de fatores inflamatórios inespecíficos, tais como o fator reumatóide e reações cruzadas com, anticorpos da classe IgM específicos para outras doenças, em especial em áreas de ocorrência de doenças com resposta imunológica de caráter policlonal como a leishmaniose e a malária, por exemplo. No entanto, acreditamos que títulos muito elevados de IgM poderiam ser considerados confirmatórios, já que a chance de falso positivo cai em valor inversamente proporcional ao aumento do título.

Além do teste sorológico, mais frequentemente utilizado, o diagnóstico da FMB pode ser confirmado, na fase aguda, pelas técnicas moleculares, imunohistoquímica e de isolamento, embora, somente a primeira possibilite o diagnóstico mais precocemente, já que o isolamento e a imunohistoquímica exigem um maior tempo para a sua realização e liberação de resultado. Durante o período de estudo (2004-2008) a maioria das amostras foi encaminhada para a realização do teste sorológico e nem sempre acondicionadas em temperatura adequada. Como as condições inadequadas de conservação e de transporte das amostras de soro encaminhadas para pesquisa de anticorpos podem prejudicar a pesquisa do genoma rickettsiano é importante reforçar que não se pode descartar a possibilidade de amostras falso negativas na pesquisa molecular nesta casuística.

Assim, considerando a importância de identificar os casos de FMB nos quais apenas uma amostra se encontra disponível, é evidente, diante dos dados analisados neste estudo, a necessidade de estabelecer o diagnóstico molecular, garantindo, no entanto, as condições adequadas para preservação do genoma bacteriano no transporte das amostras colhidas dos pacientes.

7.3. Características do Tratamento Específico

A avaliação do tratamento específico efetuado nos casos confirmados demonstrou que a utilização de antibioticoterapia ocorreu da seguinte forma: 10 (45,5%), cloranfenicol intravenoso; três (13,6%), doxiciclina oral; 7 (31,8%), penicilina ou cefalosporina intravenosa; 1 (4,5%), quinolona intravenosa e um (4,5%) utilizou sulfametoxazol-trimetoprim (SMX-TMP) intravenoso. Portanto, somente 59% dos casos confirmados receberam antibioticoterapia específica contra rickettsiose, com cloranfenicol ou doxiciclina. Além disso, foi possível observar que o tempo médio entre o início dos sintomas e a introdução da antibioticoterapia foi muito elevado, 7 dias. Na literatura, considera-se tardio o início da antibioticoterapia após 5 dias do início do quadro clínico (Thorner, 1998). Esta característica é considerada como fator de risco para o óbito.

Ainda com relação ao tratamento antibiótico específico, o grupo das quinolonas tem sido estudado no tratamento das rickettsioses, principalmente, na Europa. Há trabalhos recentes que comprovaram a eficácia de ciprofloxacino e levofloxacino por via oral no tratamento da FMM. Nestes trabalhos acredita-se que as quinolonas possam ser utilizadas como primeira escolha para o tratamento de rickettsioses, com eficácia semelhante à da doxiciclina (Gudiol et al, 1989; Raoult, 1989; Ruiz & Herrero, 1992; Maurin & Raoult, 1997; Seki et al, 2006). Durante a análise do surto de Petrópolis, observou-se que o quarto caso recebeu tratamento empírico inicial contendo ciprofloxacino. Este fato pode ter auxiliado na resposta terapêutica do paciente. No entanto, não temos dados sobre o início da antibioticoterapia específica com cloranfenicol durante a internação, logo, não foi possível estabelecer relação entre a terapêutica e o desfecho clínico deste caso.

Quando o número de óbitos (casos confirmados e compatíveis somados) dos que usaram cloranfenicol (4/15, 27%) foi comparado com os que usaram penicilinas e/ou cefalosporinas e/ou sulfas (8/11, 73%), ficou evidente o efeito protetor com o uso de cloranfenicol (**OR** 0,14, **IC** 0,02 -1,0, **p**<0,05).

Quando o número de óbitos (casos confirmados e compatíveis somados) dos que usaram doxiciclina foi comparado com os que usaram penicilinas e/ou cefalosporinas foi encontrado **p** significativo, porém com o intervalo de confiança passando pela unidade (**OR** 0,08, **IC** 0 a 1,1. **p** < 0,05). Não se pode, assim, afirmar que houve efeito protetor por esses dados, já que a amostra foi pequena e influenciou no valor do intervalo de confiança. No

entanto, a diferença deve ser considerada e, posteriormente avaliada em uma amostra maior para confirmação ou não do dado observado.

Não foi possível estabelecer significância estatística entre óbitos e não óbitos quanto ao uso de cloranfenicol ou doxiciclina, provavelmente em decorrência da falta de informação quanto ao uso de antibióticos em 29/37 (78,4%) dos casos que não evoluíram para óbito. Esta falta de informação apresentou diferença significativa estatisticamente entre os 2 grupos.

Muito embora tenha sido observado atraso no início do tratamento específico da doença, a terapia específica apresentou impacto na redução dos óbitos na presente série de casos, apesar de a letalidade ter sido muito elevada. Com esses dados, foi possível confirmar que o uso de tratamento específico empírico para os casos confirmados determinou a redução no risco de óbito pela FMB em nosso estado dentro do período estudado.

7.4. Taxa de Letalidade

Avaliando especificamente a taxa de letalidade encontrada neste estudo, com o critério confirmatório mais recente de 2008, foi possível identificar uma letalidade de 64%, muito elevada, próxima as taxas descritas na era pré-antibioticoterapia específica para tratamento de rickettsioses. A letalidade dentre os casos confirmados (18/28, 64%) foi significativamente superior a de casos compatíveis (2/29, 7%), com $p < 0,00005$ e $OR = 24,3$ (IC 4,2-185,6).

Dentro do panorama nacional descrito nas últimas três décadas, a taxa de letalidade do presente estudo é a mais elevada. No Brasil, entre 1995-2003, os dados apontam 263 casos de FMB, com letalidade igual a 28%. Em Minas Gerais e São Paulo, no mesmo período, foram descritas letalidades de 18% e 47%, respectivamente. No Rio de Janeiro, os dados de 1990-2003 registram 57 casos, com letalidade igual a 23%, com predominância de casos em Barra do Piraí (Secretaria de Vigilância em Saúde/ MS, 2005)

Se o critério de 2005 fosse considerado, os mesmos 20 óbitos ocorridos seriam relacionados aos 144 casos confirmados, ou seja, a taxa seria aproximadamente igual a 14%. Portanto, fica claro que a partir do momento que novos estudos passem a divulgar resultados da análise dos casos de FMB com base nos critérios atuais de 2008, mais específicos, naturalmente taxas de letalidades maiores serão observadas a partir da redução do número de falso positivo dentro do número total de casos confirmados.

Embora uma significância estatística na análise do tempo entre o início de sintomas e o início de antibioticoterapia específica entre os dois grupos estudados (óbito vs não óbito) não tivesse sido observada, os dados obtidos estão em concordância com a literatura (Helmick et al. 1984). Deste modo, o início tardia de terapia específica está associado ao desfecho óbito.

7.5 Surtos de FMB

Na descrição dos dois surtos ocorridos no período estudado, Petrópolis e Resende, foi possível observar a letalidade elevada e a associação de exposição e fatores de risco para exposição à picada de carrapato, que se deu tanto por atividade recreativa (Petrópolis), como por exposição no peridomicílio (Resende). Ambos os surtos foram identificado tardiamente no curso da doença, com diagnósticos diferenciais iniciais outros, dentre os quais, a FMB não estava incluída. Portanto, seja na suspeita de dengue hemorrágico em Petrópolis ou por leptospirose em Resende, a falta de suspeita, diagnóstico e tratamento precoces na FMB foram características muito marcantes. A iniciativa de começar antibioticoterapia efetiva para FMB somente ocorreu após outros óbitos e presença de exames excluindo as outras suspeitas iniciais.

Além disso, nos dois casos graves de Petrópolis, foi iniciado tratamento com doxiciclina via enteral por sonda. Muito embora a doxiciclina seja considerada o antibiótico de primeira escolha para FMB (Walker DH & Raoult, 2005), a efetividade da via de administração da droga deve ser levada em conta e mais estudos se fazem necessários para confirmar definitivamente a superioridade da doxiciclina em relação ao cloranfenicol. Para pacientes graves, em unidade de terapia intensiva, com choque séptico e distúrbio hemodinâmico, a má perfusão esplâncnica prejudica a absorção enteral de fármacos. Como no Brasil não dispomos de doxiciclina intravenosa, há somente a possibilidade de iniciarmos cloranfenicol intravenoso para os casos graves. No presente estudo, devido ao fato deste fármaco estar associado com aplasia de medula óssea, a decisão inicial de tratamento com doxiciclina, por via enteral em pacientes sem condições de ingestão oral, pode ter contribuído para o óbito em dois casos.

Portanto, este estudo e a literatura nos mostram que o cloranfenicol, fármaco efetivo intravenoso disponível no mercado brasileiro contra rickettsioses, deve ser a droga instituída

de imediato para os casos graves suspeitos de FMB. Neste estudo, o cloranfenicol teve efeito protetor com significância estatística e até a presente data, apesar do efeito ser idiossincrático e dos limites das informações obtidas, além da dificuldade de acompanhamento dos pacientes após alta hospitalar, não houve relato de aplasia de medula óssea em nenhum dos casos relatados.

A presença de achados laboratoriais inespecíficos de leucopenia, neutrofilia, anemia e hiponatremia foram dados marcantes nesta série de casos, apesar de não terem sido encontradas diferenças estatísticas significantes entre os casos confirmados e os compatíveis.

7.6. Febre Maculosa como doença importada (doença do viajante)

Além dos casos de FMB em turistas que frequentaram Itaipava, Petrópolis, em especial o viajante procedente da Bahia, que adquiriram a infecção durante o surto ocorrido em 2005, mais um caso associado com medicina do viajante foi identificado no período de estudo. Este caso importado de febre maculosa causado por *R. conori* subespécie *conori* confirma a necessidade de incluir as rickettsioses, em especial as do grupo da febre maculosa, no diagnóstico diferencial de doenças febris hemorrágicas.

Não obstante a necessidade de se retificar a orientação contida no Guia de Bolso da Vigilância Epidemiológica/SVS (2008), no qual estabelece que, em paciente com manifestações hemorrágicas, a suspeita de FMB somente deve ser considerada após exclusão de outras etiologias, a alta letalidade da referida doença transmitida por carrapato, na ausência de tratamento específico, reforça a importância da sua inclusão no diagnóstico diferencial de doenças hemorrágicas com a imediata administração de antibioticoterapia específica empírica.

Deve ser ressaltado também que em consonância com os últimos relatos na literatura internacional a FM transmitida por carrapato deve ser considerada como importante agravo entre viajantes, especialmente entre viajantes procedentes da África do Sul, onde segundo dados da rede de Vigilância Geosentinela, a FM é a segunda causa de doença febril adquirida pelo viajante, perdendo apenas para a malária (Guardiol et al, 1989; Raoult, 1989; Ruiz & Herrero, 1992; Maurin & Raoult 1997; Seki et al, 2006).

8. CONCLUSÕES

- 8.1. A FMB ocorreu com maior frequência em indivíduos do sexo masculino.
- 8.2. O padrão sazonal da FMB no território fluminense foi evidente e concordante com o observado na literatura.
- 8.3. A história de contato ou exposição ao carrapato foi muito freqüente nos grupos confirmados, compatíveis e de óbitos, sendo maiores do que os descritos na literatura.
- 8.4. A FMB apresentou ampla distribuição geográfica no estado do Rio de Janeiro.
- 8.5. Os casos confirmados de FMB em nosso estado se apresentaram de duas formas: surtos e casos esporádicos.
- 8.6. As manifestações clínicas mais prevalentes foram comuns a muitas outras doenças exantemáticas febris, dificultando o diagnóstico diferencial.
- 8.7. Convulsão, coma e choque foram achados clínicos associados com pior prognóstico.
- 8.8. A trombocitopenia foi um marcador nos casos confirmados e de óbito, ressaltando a sua importância no diagnóstico laboratorial que pode auxiliar no diagnóstico de FMB.
- 8.9. Todos os casos fatais apresentaram trombocitopenia, elevação de escórias nitrogenadas e elevação de transaminases.
- 8.10. A utilização de cloranfenicol endovenoso por casos de FMB neste estudo influenciou significativamente e positivamente no prognóstico dos pacientes gravemente comprometidos.
- 8.11. A suspeita diagnóstica, o diagnóstico e o tratamento dos casos confirmados foram tardios.
- 8.12. O início tardio de antibioticoterapia específica e o início precoce inadequado da antibioticoterapia influenciou negativamente no desfecho de óbito de acordo de literatura.
- 8.13. As informações incompletas ou mesmo a ausência delas nos prontuários e nas fichas epidemiológicas apontam para a necessidade de um maior conhecimento da doença pelos profissionais de saúde.
- 8.14. A história de viagem seja por turismo ou a negócios foi identificada em 6 pacientes, ressaltando assim a importância da FM como doença do viajante.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho foi baseado em dados de fichas, arquivos e prontuários médicos preenchidos previamente pelos profissionais responsáveis em cada localidade, hospital ou vigilância epidemiológica. Possui a vantagem de ser de baixo custo, ter alto potencial descritivo e simplicidade analítica.

No entanto, possui maior vulnerabilidade a vieses e possui baixo poder analítico para testar hipóteses causais, por analisar dados secundários. Estes, muitas vezes, não puderam ser revisados por ausência de arquivo, falta de acesso e permissão aos dados independente da aprovação do comitê de ética da FIOCRUZ e, até, por incapacidade de compreensão da escrita e caligrafia.

Como perspectivas para a melhoria dos dados, sugerimos a elaboração de protocolo de investigação de doença febril exantemática nas unidades de pronto atendimento do sistema de saúde do estado do Rio de Janeiro. Esses casos devem ter ficha de investigação sindrômica, com amostras enviadas não somente para investigação de rickettsiose, como também para os outros diagnósticos diferenciais, tais como dengue, meningococemia, leptospirose e enterovirose, entre outras doenças infecciosas ou não.

Neste protocolo, deveriam ser incluídos parâmetros laboratoriais inespecíficos, tais como leucometria, contagem de plaquetas, hematócrito, hemoglobina e hemácias, uréia, creatinina, TGO e TGP, sódio, por seu poder discriminativo de gravidade de doença.

A terapêutica antimicrobiana empírica iniciada também deveria ter um campo obrigatório para ser especificada. Uma ficha padrão com a orientação por escrito, das técnicas de coleta de amostras e armazenamento, para envio aos laboratórios de referência deveria estar disponível em todas as unidades de atendimento ou ser enviada em anexo à ficha de notificação compulsória.

Sugerimos também avaliar em outro estudo, os parâmetros de co-morbidades para agravamento do quadro clínico da FMB descritos na literatura, tais como: deficiência de G6PD, etilismo, diabetes mellitus, hepatopatia e/ou nefropatia crônicas, uso de sulfa e doença em negros. Tais campos deveriam estar também disponíveis na ficha SINAN.

Diante do exposto e considerando que nos últimos anos tem sido observada uma maior atenção dos profissionais de saúde e maior disponibilidade de técnicas diagnósticas, espera-se que o nível de detecção de casos de FMB seja elevado, fato que contribuirá para reduzir a letalidade, aumentar o nosso conhecimento sobre a FMB e conseqüentemente auxiliar na

vigilância epidemiológica desta zoonose de elevada letalidade na ausência de diagnóstico e tratamento precoces.

10. REFERÊNCIAS

- American Academy of Pediatrics. Febre Maculosa das Montanhas Rochosas. Em: Pickering LK, ed Red Book 2006: Relatório do Comitê de Doenças Infecciosas. 27^a ed. Elk Grove, IL: American Academy of Pediatrics; 2006 .
- Anderson BE, Neuman MA. *Bartonella* spp. as emerging human pathogens. **Clin Microbiol Rev** 1997; 10: 203-219.
- Angerami RN, Resende MR, Feltrin AF, Katz G, Nascimento EM, Stucchi RS, Silva LJ. Brazilian spotted fever: a case series from an endemic area in southeastern Brazil: epidemiological aspects. **Ann N Y Acad Sci** 2006; 1078: 170-2.
- Apperson CS, Engber B, Nicholson WL, et al. Tick-borne disease in North Carolina: is *Rickettsia amblyommii* a possible cause of rickettsioses reported as Rocky Mountain spotted fever? **Vector Borne Zoonotic Dis** 2008; 8 (5): 597-606.
- Archibald LK, Sexton DJ. Long-term sequelae of Rocky Mountain spotted fever. **Clin Infect Dis** 1995; 20 (5): 1122-5.
- Azad AF, Beard CB. Rickettsial pathogens and their arthropod vectors. **Emerg Inf Dis** 1998; 4: 179-86.
- Bouyer DH, Stenos J, Crocquet-Valdes P. et al. *Rickettsia felis*: molecular characterization of a new member of the spotted fever group. **Int J Syst Evol Microbiol** 2001; 51: 339-347
- Brenner DJ, O'Connor SP, Winkler HH. et al. Proposals to unify the genera *Bartonella* and *Rochalimaea*, with descriptions of *Bartonella quintana* comb. nov. *Bartonella vinsoni* comb. nov., and *Bartonella elizabethae* comb. nov., and to remove the family *Bartonellaceae* from the order *Rickettsiales*. **Intern J System Bacteriol** 1993; 43: 777-786.
- Brezina, R. Diagnoses and control of Rickettsial Diseases. **Acta Virology** 1985; 29: 338-349.
- Brouqui P, Marrie TJ, Raoult D. *Coxiella*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC. **Manual of Clinical Microbiology**. Washington: ASM PRESS, 2003. p.1030-1036.
- Burgdofer W. A review of Rocky Mountain spotted fever (tick borne typhus), its agent, and its tick vectors in the United States. **J Med Entomol** 1975; 12: 269-78.
- Carzola C, Socolovschi C, Jensenius M, Parola P. Tick-borne Diseases: Tick-borne spotted fever rickettsioses in Africa. **Infect Dis Clin N Am** 2008; 22: 531-544.
- CDC. Diagnosis and Management of Tickborne Rickettsial Diseases: Rocky Mountain spotted fever, Ehrlichioses, and Anaplasmosis – United States. **A practical guide for physicians and other health care and public health professionals**. March 31, 2006, vol 55.

Chen LF, Sexton DJ, What's New in Rocky Mountain Spotted Fever. **Infect Dis Clin N Am** 2008; 22: 413-432

Dalton MJ, Clarke MJ, Holman RC, et al. National surveillance for Rocky Mountain spotted fever, 1981-1992: epidemiological summary and evaluation of risk factors for fatal outcome. **Am J Trop Med Hyg** 1995; 52:405-13.

Dias E. Depositários naturais e transmissores da febre maculosa brasileira. **Brasil Med** 1939; 52: 269-72.

Dias E, Martins AV. Spotted fever in Brazil. A summary. **Am J Trop Med Hyg** 1939; 19: 103-108.

Dumler JS, Barbet AF, Bekker CP et al. Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of Ehrlichia with Anaplasma, Cowdria with Ehrlichia and Ehrlichia with Neorickettsia, descriptions of six new species combinations and designation of Ehrlichia equi and HE agent as subjective synonyms of Ehrlichia phagocytophila. **Inst J Syst Evol Microbiol** 2001; 51: 2145-2165.

Elisberg BL, Bozeman FM. The Rickettsiae. In: **Diagnostic Procedures**, 5th edition, Lenne-He EH. American Public Health Association, 1979: 1061-1109.

Falcão EC. Henrique de Rocha Lima e a descoberta da *Rickettsia prowazekii*. **Rev Int Med Trop.** S. Paulo. 1966; 8: 55-59.

Fornier PE, Raoult D. Current knowledge on phylogeny and taxonomy of Rickettsia spp. **Ann N Y Acad Sci** 2009; 1166: 1-11.

Freedman DO, Weld LH, Kozarsky, PE, Fisk T, Robins R, von Sonnenburg F, Keystone JS, Pandey P, Cetron MS. for the GeoSentinel Surveillance Network Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. **N Engl J Méd** 2006; 354: 119-30.

Goldman: Cecil Medicine, 23rd ed, 2007. Ronald J. Elin. Appendix: Reference intervals and laboratory values. Table Appendix 3: Hematology and Coagulation.

Gomes L. Typho exanthemático de São Paulo. Vírus exanthemático sob condições naturais, isolado de carrapato (*Amblyomma ovale* Koch) capturado em cão de zona infectada. **Brasil Med** 1933; 52: 919-22.

Gonçalves AJR, Costa IC, Siqueira SMC, Pinto AMM, Melo JCP, Lazera M. Riquetsiose: a propósito de 1 caso. **Rev Méd HSE** 1977; 29 (4): 223-32.

Gonçalves AJR, Pinto ANM, Melo JPC, Lazera M, Teixeira CRV, et al. Febre Maculosa Brasileira. Considerações relativas a dois casos da cidade do Rio de Janeiro. **JBM** 1981; 41: 55-57.

Gonçalves AJR, Lopes PFA, Melo JPC. et al. Rickettsioses – a propósito de quatro casos diagnosticados no Rio de Janeiro de febre maculosa brasileira. **F Méd** 1981; 82: 127-134.

Greene CE. Rocky Mountain spotted fever. **J Am Vet Med Assoc** 1987; 191: 666-71.

Gregory R. Tifo exantemático (primeiro relato no Rio Grande do Sul). **Rev Med Rio Grande do Sul** 1941; 3: 3-11.

Gudiol F, Pallares R, Carratala J, Bolao F, Ariza J, Rufi G, Viladrich PF. Randomized double-blind evaluation of ciprofloxacin and doxycycline for Mediterranean spotted fever. **Antimicrob Agents Chemother**. 1989; Jun 33 (6): 97-8.

Guedes E, Leite RC, Prata MC, Pacheco RC, Walker DH, Labruna MB. Detection of *Rickettsia rickettsii* in the tick *Amblyomma cajennense* in a new Brazilian spotted fever – endemic área in the state of Minas Gerais. **Mem Inst Oswaldo Cruz** 2005; 100: 841-5.

Guia de vigilância epidemiológica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – 6ª ed. – Brasília, 2005. 816 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) p. 330-343.

Guia de vigilância epidemiológica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Bolso SVS - 7ª ed. revista, Brasília, 2008. Capítulo 26, p. 143-146.

Harrison's Principles of Internal Medicine, 17 ed. Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, and Joseph Loscalzo, Eds. Part six: Oncology and Hematology. Section 3: Disorders of Hemostasis. Barbara A. Konkle. Chapter 109: Disorders of Platelets and Vessel Wall.

Helmick CG, Bernard KW, D'Angelo LJ. Rocky Mountain spotted fever: clinical, laboratory, and epidemiological features of 262 cases. **J Infect Dis** 1984; 150: 480-488,

Horta MC, Labruna MB, Sangioni LA, et al. Prevalence of antibodies to spotted fever group rickettsiae in humans and domestic animals in a Brazilian spotted fever-endemic area in the state of Sao Paulo, Brazil: serologic evidence for infection by *Rickettsia rickettsii* and another spotted fever group *Rickettsia*. **Am J Med Hyg** 2004; 71: 93-7.

Horta MC, Labruna MB, et al. *Rickettsia* infection in five areas of the state of São Paulo, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz** 2007; 102: 793-801.

Jensenius M, Fournier PE, Raoult D. Rickettsioses and the international traveler. **Clin Infect Dis** 2004; 39 (10): 1493-1499.

Johnson JE, 3rd, Kadull PJ. Rocky Mountain spotted fever acquired in a laboratory. **N Engl J Med** 1967; 277: 842-7.

Labruna MB, Whitworth T, Horta MC, Bouyer DH, McBride JW, Pinter A et al. *Rickettsia* species infecting *Amblyomma cooperi* ticks from an area in the state of Sao Paulo, Brazil, where Brazilian spotted fever is endemic. **J Clin Microbiol** 2004; 42: 90-8.

Lamas C, Favacho C, Ramos RG, et al. Bartonella Native Valve Endocarditis: the first Brazilian Case Alive and Well. **Braz J Infect Dis** 2007;11: 591-594.

Lamas C, Favacho A, Rozental T, Bóia MN, Kirsten AH, Guterres A, Barreira JD, Lemos ERS. Characterization of *Rickettsia rickettsii* in a case of fatal Brazilian spotted fever in the city of Rio de Janeiro. **Braz J Infect Dis** 2008; 12: 149-51.

Lemos ERS. Aspectos epidemiológicos de riquetsiose do grupo da febre maculosa em uma área endêmica do Estado de Minas Gerais. Rio de Janeiro, Brasil; 1991. Mestrado [Dissertação em Medicina Tropical] Instituto Oswaldo Cruz.

Lemos ERS. Febre Maculosa Brasileira em uma área endêmica no município de Pedreira, São Paulo. Rio de Janeiro. Brasil. 1996. Doutorado [Tese em Medicina Tropical] Instituto Oswaldo Cruz.

Lemos ERS. Infecção por Rickettsias. In: Antonio Carlos Lopes; Alberto Jose da Silca Duarte; Almerido Lourenço de Souza Jr; Belchor Fontes; Carlos Alberto H de Campos; José Alexandre S. Sittart. (Org.). Tratado de Clínica Médica. 2 ed. São Paulo: ROCA LTDA, 2009, v. 03, p. 3900-3906.

Lemos ERS, Machado RD, Coura JR, Guimarães MAA, Chagas N. Epidemiological aspects of the Brazilian spotted fever: serological survey of dogs and horses in an endemic area in the state of São Paulo, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo** 1996; 38: 427-30.

Lemos ERS, Melles HHB, Colombo S, Machado RD, Couira JR, Guimarães MAA, Sanseverino SR, Moura A. Primary isolation of spotted fever group rickettsiae from *Amblyomma cooperi* collected from *Hydrochaeris hydrochaeris* in Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz** 1996; 91: 273-6.

Lemos ERS, Machado RD, Coura JR, Guimarães MAA, Serra-Freire NM. Infestation by ticks and detection of antibodies to spotted fever group rickettsiae in wild animals captured in the state of São Paulo, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz** 1996; 91: 701-2.

Lemos ERS, Machado RD, Coura JR, Guimarães MAA, Serra-Freire NM, Amorim M, Gazeta GS. Epidemiological aspects of the Brazilian spotted fever: seasonal activity of ticks collected in an endemic area in São Paulo, Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop** 1997; 30: 181-5.

Lemos ERS, Machado RD, Pires FDA, Machado SL, Costa LMC, Coura JR. Rickettsiae-infected ticks in an endemic area of spotted fever in the state of Minas Gerais, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz** 1997; 92: 477-481.

Lemos ERS, Alvarenga F, Cintra ML, Ramos M, Paddock C, Ferebee T, Ferreira F, Ravagnani R, Machado RD, Guimarães MA, Coura JR. Spotted fever in Brazil: a seroepidemiological study and description of clinical cases in an endemic area in the state of São Paulo. **Am J Trop Med Hyg** 2001; 65: 329-34.

Lemos ERS. As riquetsioses. **Infecto Atual** 2003; 19: 26-8.

Lemos ERS. Capítulo 138 - Riquetsioses. Em: Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias, 1ª ed, 2005: p1599-1609.

Lopes CM, Leite RC, Labruna MB, et al. Host specificity of *Amblyomma cajennense* (Fabricius, 1787) (Acari: Ixodidae) with comments on the drop-off rhythm. **Mem Inst Oswaldo Cruz** 1998; 93: 347-51.

Madeira IR, da Silva RRF. Seção 23, Cap 2 - Acompanhamento do crescimento e desenvolvimento. In: **Tratado de Pediatria, 1ª ed.** Lopez FA, Júnior DC. In: Tratado de Pediatria, 1ª ed, 2007.

Magalhães O. Contribuição ao conhecimento das doenças do grupo do tifo exantemático. In: **Monografia 6.** Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz; 1952.

Maurin M, Raoult D. Bacteriostatic and bactericidal activity of levofloxacin against *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia conorii*, 'Israeli spotted fever group rickettsia' and *Coxiella burnetii*. **J Antimicrob Chemother.** 1997 Jun; 39 (6): 725-30.

Meira JA, Jamra M, Lodovici J. Moléstia de Brill (recrudescência do tifo epidêmico). **Rev. Hosp. Clín. S. Paulo** 1955; 10: 237-46.

McDade JE, Newhouse VF. Natural history of *Rickettsia rickettsii*. **Ann Rev Microbiol** 1986; 40: 287-309.

Monteiro J, Fonseca F, Prado A. Pesquisas Epidemiológicas sobre Typho Exantemático de São Paulo. Possibilidade de Transmissão Experimental do Vírus por Ixodídeo. **Mem Inst Butantã** 1931; 6: 139-73.

Multicenter GeoSentinel Analysis of Rickettial Diseases in International Travelers, 1096-2008. Volume 15, Number 11–November 2009

Olson JG, McDade JE. *Rickettsia* and *Coxiella*. In: Murray P. R. **Manual of Clinical Microbiology.** 6. ed. Washington: ASM PRESS, 1994, p. 678-684.

Olson JG, Paddock CD. Emerging rickettsiosis. **Infect Dis Rev** 1999; 1: 113-114.

Paddock CD, Guerra MA, Childs JE, Swerdlow DL. Chapter 178 – *Rickettsia rickettsii* (Rocky Mountain spotted fever) In: **Long: principles of pediatric infectious disease, 3rd ed,** 2008.

Paddock CD. *Rickettsia parkerii* as a paradigm for multiple causes of tick-borne rickettsioses in the Western Hemisphere. **Ann NY Acad Sci** 2006; 1063: 315-326.

Paddock CD, Finley RW, Wright CS, et al. *Rickettsia parkeri* rickettsiosis and its clinical distinction from Rocky Mountain spotted fever. **Clin Infect Dis** 2008; 47 (9): 1188-1196.

Parola P, Raoult D. Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. **Clin Infect Dis.** 2001;32:897–928.

Parola P, Paddock CD, Raoult D. Tick-borne rickettsioses around the world: emerging diseases challenging old concepts. **Clin Microbiol Rev.** 2005;18:719–56.

Parola P, Rovey C, Rolain JM, et al. *Rickettsia slovac* and *R. raoultii* in itck-borne rickettsioses. **Emerg Infect Dis** 2009; 15 (07): 1105-1108.

Pascale, H. Rickettsiosis in São Paulo. Contribuição ao estudo da epidemiologia da febre maculosa e do tifo murino. In: **First Inter American Congress of Medicine**. 1946. Rio de Janeiro. First Inter American Congress Of Medicine. 1946. p. 5-37.

Pinter A, et al. Study of the seasonal dynamics, life cycle and host specificity of *Amblyomma aureolatum* (Acari: Ixodidae). **J Med Entomol** 2004; 41: 324-32.

Pinter A, et al. Serosurvey of *Rickettsia* spp. In dogs and humans from an endemic area for Brazilian spotted fever in the state of São Paulo, Brazil. **Cad Saúde Pública** 2008; 24: 247-52.

Piza JT, Meyer JR, Gomes LS. Typho exanthematico de São Paulo. Sociedade Impressora Paulista. 1932; p.11-119.

Raoult D. Antibiotic susceptibility of rickettsia and treatment of rickettsioses. **Eur J Epidemiol**. 1989 Dec; 5 (4): 432-5.

Raoult D, Roux V. Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases. **Clin Microb Rev** 1997; 10: 694-719.

Ricketts H. The study of “Rock Mountain spotted fever” (tick fever?) by means of animal inoculations. A preliminary communication. **JAMA** 1906; 47: 33-6.

Rodrigues JG. **Manual de elaboração de referências bibliográficas: normas de Vancouver**. 2004 Apr. 04. Disponível em: <http://www.bibmanguinhos.cict.fiocruz.br/pvancouver.htm>

Rozental T, Bustamante MC, Amorim M, Serra-Freire NM, Lemos ER. Evidence of spotted fever group rickettsiae in state of Rio de Janeiro, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo** 2002; 44: 155-8.

Rudolph AM, 16th ed. New York, Appleton-Century-Crofts, 1977, p. 1178.

Ruiz Beltrán R, Herrero Herrero JJ. Evaluation of ciprofloxacin and doxycycline in the treatment of Mediterranean spotted fever. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**. 1992 May; 11 (5): 427-31.

Salgo MP, Telzak EE, Currie B, et al. A focus of Rocky Mountain spotted fever within New York City. **N Engl J Med** 1988; 318 (21): 1345-8.

Sangioni LA, et al. Rickettsial infection in animals and Brazilian spotted fever endemicity. **Emerg Infect Dis** 2005; 11: 265-70.

Saah AJ. *Rickettsia tsutsugamushi* (scrub typhus). In: Mandell GL, Gordon DR, Bennett JE. **Principles and Practice of Infectious Diseases**. 4. ed. New York: Churchill Livingstone, 1995. p. 1740-1741.

Seki M, Ikari N, Yamamoto S, Yamagata Y, Kosai K, Yanagihara K, Kakugawa T, Kurihara S, Izumikawa K, Miyazaki Y, Higashiyama Y, Hirakata Y, Tashiro T, Kohno S. Severe Japanese spotted fever successfully treated with fluoroquinolone. **Intern Med.** 2006; 45 (22): 1323-6.

Sexton DJ, et al. Letter: Possible needle-associated Rocky Mountain spotted fever. **N Engl J Med** 1975; 292: 645.

Sexton DJ, et al. Brazilian spotted fever in Espirito Santo, Brazil: detection of a focus of infection in a new endemic region. **Amer J Trop Med and Hyg** 1993; 49: 222-6.

Tamura A, Ohashi N, Urakami H, et al. Classification of *Rickettsia tsutsugamushi* in a new genus, *Orientia tsutsugamushi* gen. Nov., as *Orientia tsutsugamushi* – comb. Nov. **Inst J Syst Bacteriol** 1995; 45: 589-591.

Tiriba AC, Lemos Monteiro EV. Rickettsioses. In: Veronesi. **Doenças Infeciosas e Parasitárias** – 7ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p. 212-23, 1982.

Tostes J, Bretz G. Sobre uma Rickettsiose observada em zona rural do estado do Rio de Janeiro. **Brasil Médico**, 29 de novembro de 1941.

Travassos J, Ubatuba A, Silva N. et al. Febre Q no Rio de Janeiro. **Cienc e Cult** 1954; 6: 199-200.

Treadwell TA, Holman RC, Clarke MJ, Krebs JW, Paddock CD, Childs JE. Rocky Mountain spotted fever in the United States, 1993-1996. **Am J Trop Hig** 2000; 63: 21-6.

Walker DH, Hawkins HK, Hudson P. Fulminant Rocky Mountain spotted fever. Its pathologic characteristics associated with glucose-6 phosphate dehydrogenase deficiency. **Arch Pathol Lab Med** 1983; 107: 121-125.

Walker DH, Dumler JS. Human granulocytic ehrlichiosis. Discovery and diagnosis of emerging tick-borne infections and the critical role of the pathologist. **Arch Pathol Lab Med** 1997; 121: 785-791.

Walker D, Bouyer DH. *Rickettsia*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RC. **Manual of Clinical Microbiology**. Washington: ASM PRESS, 2003. p. 1005-1014.

Walker DH, Raoult D. In: Mandell, Bennett & Dolin: **Principles and practice of infectious diseases**, 6 th ed 2005. Chapter 184 – *Rickettsia rickettsii* and other spotted fever group *Rickettsiae* (Rocky Mountain spotted fever and others spotted fevers).

Walker DH. *Rickettsiae* and rickettsial infections: the current state of knowledge. **Clin Infect Dis** 2007; 45 Suppl 1: 39-44.

Walker DH, Paddock CD, Dumler JS. Emerging and re-emerging tick-borne rickettsial and ehrlichial infections. **Med Clin North Am** 2008; 92 (6): 1345-1361.

Weiss E, Moulder JW. Order in Rickettsiales. In: Bergey's **Manual of Systematic Bacteriology**, v.1, Noel R Krieg (editor), Baltimore, Wilians & Wilkins,1984: 687-704.

Wells GM, et al. Rocky mountain spotted fever caused by blood transfusion. **JAMA** 1978; 239: 2763-5.

Wilson ME, Weld LH, Boggild A, Keystone JS, Kain KC, von Sonnenburg F, et al. Fever in returned travelers: results from the GeoSentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1560–8

Wolbalch S. Studies on Rocky Mountain spotted fever. **J Med Res** 1919; 41: 1-10.

Zaki MH. Selected tickborne infectious. A review of Lyme disease, Rocky Mountain spotted fever, and babesioses. **N Y State J Med** 1989; 89 (6): 320-35.

11. ANEXOS

ANEXO 1: Aprovação do Comitê de Ética

ANEXO 2: Ficha SINAN para Febre Maculosa Brasileira

ANEXO 3: Ficha adicional para coleta de dados laboratoriais

ANEXO 4: Cadastro de Pesquisa para uso de dados dos pacientes do IPEC

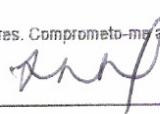

ANEXO 5: autorização do CEP do HMSF

ANEXO 6: Carta ao diretor do HUCFF

ANEXO 1: Aprovação do Comitê de Ética



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS				FR - 2475
Projeto de Pesquisa Febre Maculosa Brasileira: aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais dos casos ocorridos no Estado do Rio de Janeiro no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2008.				
Área de Conhecimento 4.00 - Ciências da Saúde - 4.01 - Medicina - Epide.			Grupo Grupo III	Nível Epidemiológico
Área(s) Temática(s) Especial(s)				Fase Não se Aplica
Unitermos Febre Maculosa Brasileira, Rio de Janeiro,				
Sujeitos na Pesquisa				
Nº de Sujeitos no Centro 134	Total Brasil 134	Nº de Sujeitos Total 134	Grupos Especiais Criança e ou menores de 18 anos,	
Placebo NÃO	Medicamentos HIV / AIDS NÃO	Wash-out NÃO	Sem Tratamento Específico SIM	Banco de Materiais Biológicos SIM
Pesquisador Responsável				
Pesquisador Responsável Felipe Machado Moliterno		CPF 052.012.447-26	Identidade 08398511-9	
Área de Especialização INFECTOLOGIA PEDIÁTRICA		Maior Titulação PÓS-GRADUAÇÃO	Nacionalidade BRASILEIRO	
Endereço ESTRADA DO PALMITAL, 311, CASA 22, ÁGUAS Lindas		Bairro NOGUEIRA	Cidade PETRÓPOLIS - RJ	
Código Postal 25730-500	Telefone 24099115575 / 24 22361802	Fax	Email felipemoliterno@globo.com	
Termo de Compromisso				
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não.				
Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima.				
Data: 11 / 03 / 2009		 Assinatura		
Instituição Onde Será Realizada				
Nome FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz - RJ		CNPJ 33.781.055/0001-35	Nacional/Internacional Nacional	
Unidade/Orgão comitê de ética em pesquisa IOC		Participação Estrangeira NÃO	Projeto Multicêntrico NÃO	
Endereço Prédio da Expansão, Avenida Brasil, 4.036 - Sala: 705		Bairro Manguinhos	Cidade Rio de Janeiro - RJ	
Código Postal 21040-360	Telefone (21) 3882-9011	Fax (21) 2561-4815	Email etica@fiocruz.br	
Termo de Compromisso				
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.				
Nome: Christian M. Gabriel Nier		 Assinatura		
Vice-Diretor Instituto Oswaldo Cruz Mat. 1203435-6				

ANEXO 2: Ficha SINAN para Febre Maculosa Brasileira

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE INVESTIGAÇÃO FEBRE MACULOSA		Nº	
CASO SUSPEITO: Indivíduo que apresente febre, cefaléia, mialgia e história de picada de carrapatos e/ ou contato com animais domésticos e/ou silvestres e/ou tenha frequentado área sabidamente de transmissão de febre maculosa nos últimos 15 dias e/ ou apresente exantema máculo-papular ou manifestações hemorrágicas.					
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação	2 - Individual			
	2 Agravado/enferma	Código (CID10) A 77.9	3 Data da Notificação		
	4 UF	5 Município de Notificação	Código (IBGE)		
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)	Código	7 Data dos Primeiros Sintomas		
Notificação Individual	8 Nome do Paciente		9 Data de Nascimento		
	10 (ou) Idade	11 Sexo M - Masculino F - Feminino 1 - Ignorado	12 Gestante	13 Raça/Cor	
	14 Escolaridade				
	15 Número do Cartão SUS	16 Nome da mãe			
Dados de Residência	17 UF	18 Município de Residência	Código (IBGE)	19 Distrito	
	20 Bairro	21 Logradouro (rua, avenida,...)		Código	
	22 Número	23 Complemento (apto., casa, ...)		24 Geo campo 1	
	25 Geo campo 2		26 Ponto de Referência		27 CEP
	28 (DDD) Telefone		29 Zona	30 País (se residente fora do Brasil)	
	Dados Complementares do Caso				
	Dados Clínicos	31 Data da Investigação	32 Ocupação		
33 Sinais e Sintomas					
34 Tave contato com animais?					
35 Frequentou ambientes com mata, floresta, rios, cachoeiras, etc.					
Tratamento	36 Ocorreu Hospitalização		37 Data da Internação	38 Data da Alta	
	40 Município do Hospital		Código (IBGE)	41 Nome do Hospital	
	42 (DDD) Telefone		43 País (se residente fora do Brasil)		

Febre Maculosa

Sinan NET

SVS 19/09/2006

ANEXO 3: Ficha adicional para coleta de dados laboratoriais

Nome:							
Data início dos sintomas:							
Antibiótico:	Via:	Início:	Término:				
Antibiótico:	Via:	Início:	Término:				
Antibiótico:	Via:	Início:	Término:				
Antibiótico:	Via:	Início:	Término:				
Resultado de Exames							
Hemácias							
Hb							
Ht							
Leucócitos							
Basófilos							
Eosinófilos							
Mielócitos							
Metamielócitos							
Bastões							
Segmentados							
Linfócitos							
Monócitos							
Plaquetas							
VHS							
Ptn C reativa							
Glicose							
Uréia							
Creatinina							
Sódio							
Potássio							
Bb total							
BD / BI							
TGO / TGP							
CK / CKMB							
OUTROS							

ANEXO 4: Cadastro de Pesquisa para uso de dados dos pacientes do IPEC

CADASTRO DE PESQUISA PARA USO DE DADOS DOS PACIENTES DO IPEC

Preencher, assinar o formulário e entregá-lo ao SED juntamente com uma cópia da aprovação do CEP.

Título da Pesquisa: Febre Maculosa Brasileira: aspectos clínicos epidemiológicos e laboratoriais dos casos ocorridos no Estado do Rio de Janeiro de 2004 a 2008.

Solicitante (Pesquisador Responsável): Elba Regina Sampaio de Lemos

CPF: 561251947-87 **CRM(ou equivalente):** 5244738-6

Vínculo no IPEC: Servidor Residente Estudante Pesq. Visitante Pesquisador do IOC/FIOCRUZ, chefe do Laboratório de Hantavírus e Rickettsioses (LHR)

Servidor do IPEC responsável pelo projeto:

Tipo de participação: Orientador X Outro: preenchimento ficha SINAN para encaminhamento de amostras de casos suspeitos de febre maculosa para o Laboratório de Referência Nacional para Rickettsioses do LHR

Nome e telefone de pessoas autorizadas a retirar os prontuários:

Cristiane Lamas e Felipe Moliterno

Fonte dos dados: X Banco de Dados (do LHR) X Prontuários (complementar informação que faltam no BD do LHR - ficha SINAN) Prontuários digitalizados

Serão revisados na sala: do arquivo _____

Tel. do solicitante: 25621897 E-mail: elemos@ioc.fiocruz.br

Nº de Prontuários previstos para serem revisados: 02 Prazo para a revisão: 8 horas

Informações importantes:

1. Apenas pesquisadores com o projeto de pesquisa submetido e aprovado pela **Comissão de Ética em**

Pesquisa (CEP) do IPEC poderão retirar prontuários para fins de pesquisa.

2. Os prontuários não podem ser retirados do Instituto sob qualquer pretexto;

3. São da responsabilidade do Pesquisador a **segurança, confidencialidade e integridade dos dados** dos

prontuários retirados do SED;

4. Os prontuários devem ser solicitados utilizando o formulário de requisição individual (disponível no SED),

sendo fornecido, no máximo, 20 prontuários por dia por pesquisa;

5. As requisições de prontuários devem ser assinadas e/ou carimbadas pelo pesquisador responsável pela

pesquisa;

6. Os prontuários devem ser solicitados com antecedência e serão fornecidos **24 h depois da entrega do**

pedido;

7. A devolução dos prontuários deve ocorrer no mesmo dia da saída;

8. Os prontuários solicitados ficarão disponíveis para retirada por no máximo 24 h.

Assinatura do Solicitante (Pesquisador Responsável):

Data: ____/____/____

Assinatura/carimbo do Servidor Responsável (IPEC):

ANEXO 5: autorização do CEP do HMSF

MENSAGENS TROCADAS COM O CEP DO HOSPITAL MUNICIPAL SALGADO FILHO

Assunto: Re: Fwd: Projeto de Pesquisa Febre Maculosa
De: "Elba Regina Sampaio de Lemos" <elemos@ioc.fiocruz.br>
Data: Qui, 20 de Ago, 2009 13:57
Para: "Elba Regina Sampaio de Lemos" <elemos@ioc.fiocruz.br>
CC: "Felipe Machado Moliterno" <felipemoliterno@globo.com> ([mais](#))

Boa tarde Cristina,
encaminho, em anexo, a folha de rosto - CONEP, projeto do aluno de mestrado Felipe Moliterno sob a minha orientação. Peço que de retorne caso exista alguma outra pendência par ser sanada, considerando o curto prazo que temos para fechar o levantamento. Gostaria de ratificar que a soliciatação de acesso aos prontuários no Hospital Salgado Filho ocorreu pela necessidade de complementar as informações que já existem e estão compiladas no banco de dados do Laboratório de Referência Nacional para Rickettsiose pelo qual sou responsável. Assim, informo que temos as principais informações sobre os pacientes já que recebo, como laboratório de referência, a ficha SINAN para a realização do diagnóstico aqui no meu laboratório. Finalmente, se a solicitação for difícil ou impossível de ser atendida, sem problemas, peço que me comunique com a maior brevidade possível, para que o levantamento possa ser fechado com os restulados que já dispomos. Qualquer dúvida enconrtro-me à disposição.

Cordialmente,

Elba Lemos

Dra. Elba Regina Sampaio de Lemos

Chefe do Laboratório de Hantavirose e Rickettsioses

Laboratório de Hantavirose e Rickettsioses

Instituto Oswaldo Cruz/IOC

----- Forwarded message -----

From: Cristina Maria Venetillo De Souza <crisrina.souza@smsdc.rio.rj.gov.br>

Date: 2009/8/14

Subject: Projeto de Pesquisa Febre Maculosa

To: felipemoliterno@globo.com

Prezado Dr Felipe Machado Moliterno, apos apreciação de seu projeto, informamos que nada tivemos a opor. Solicitamos os bons prestimos de V.Sa para o preenchimento da folha de rosto para pesquisa envolvendo seres humanos, a fim de que a Direção do HMSF possa encaminha-lo ao Comite de Etica da SMSDC.

Maiores esclarecimentos pelo telefone 3111-4267.

Atenciosamente, Cristina Venetillo.

ANEXO 6: Carta ao diretor do HUCFF

Prezado Diretor,

Como responsável pelo Laboratório de Referência Nacional para Rickettsioses - Febre Maculosa Brasileira (FMB) - do Instituto Oswaldo Cruz, venho solicitar acesso aos prontuários das pacientes, Thais de Oliveira e de Tatiana Vianna Caldas, internadas em abril de 2005 e maio de 2006, respectivamente, com suspeita de FMB.

Diante das escassas informações sobre FMB no estado do Rio de Janeiro, desde setembro de 2008 estamos desenvolvendo um estudo de série de casos de pacientes atendidos em todos os municípios fluminenses, durante o período de 2004 a 2008. Este estudo, viabilizado em forma de um projeto de dissertação de mestrado do aluno Felipe Moliterno, intitulado “Febre Maculosa Brasileira: aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais dos casos ocorridos no Estado do Rio de Janeiro, no período de 2004 a 2008”, foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa na FIOCRUZ (anexo 1) e, embora, tenha como metodologia simples com a recuperação de dados secundários, as dificuldades têm sido enormes, já que estamos percorrendo todos os municípios fluminenses com casos de FMB.

Recentemente, após contato de um membro da minha equipe para obtenção de dados complementares das pacientes procedentes do HUCFF, recebi o parecer emitido, em 24/07/2009, pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HUCFF/FM/UFRJ - em resposta à solicitação de avaliação pela diretoria do HUCFF/FM/UFRJ (Anexo 2) – no qual esclarece que, como o projeto já está em fase de desenvolvimento e que não se encontra cadastrado no referido CEP, a decisão de autorizar o acesso aos prontuários não dependeria do referido comitê.

Assim diante do exposto e considerando também a importância de termos um melhor detalhamento desta zoonose de alta letalidade em nosso estado, solicito autorização para recuperar informações necessárias nestes dois prontuários acima citados. Oportunamente informo que esta série de casos é um estudo inédito e que, certamente, contribuirá com o conhecimento e também para a vigilância da febre maculosa, cuja letalidade, na ausência de diagnóstico e tratamento precoces, pode atingir taxas de 80%.

Certa da atenção e cooperação, tão logo o estudo seja finalizado e a dissertação defendida – agora em setembro de 2008 – encaminharei um exemplar para divulgação.

Cordialmente,
Elba Lemos

Diretor do HUCFF
Prof Dr Alexandre Pinto Cardoso

