

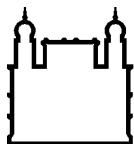
MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Mestrado em Programa de Pós-Graduação de Medicina Tropical

**ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E LABORATORIAIS DAS
BARTONELOSES EM CRIANÇAS DO RIO DE JANEIRO**

ANDREA MARIA ASSIS CABRAL

Rio de Janeiro
Dezembro de 2013



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

ANDREA MARIA ASSIS CABRAL

Aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais das bartoneloses em crianças do Rio de Janeiro

Dissertação apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Doença Infecto Parasitária

Orientador: Dra. Elba Regina Sampaio de Lemos

RIO DE JANEIRO
Dezembro de 2013

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

C117 Cabral, Andrea Maria Assis

Aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais das bartoneloses em crianças do Rio de Janeiro / Andrea Maria Assis Cabral. – Rio de Janeiro, 2013.

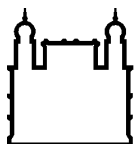
x,59 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2013.

Bibliografia: f. 39-57

1. Bartoneloses. 2. Crianças. 3. Adenomegalia. 4. Bartonellosis. I. Título.

CDD 579.33417



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

ANDREA MARIA ASSIS CABRAL

**Aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais das
bartoneloses em crianças do Rio de Janeiro**

Orientador: Dra. Elba Regina Sampaio de Lemos

Aprovada em: ____/____/____

EXAMINADORES:

Dr Filipe Anibal Carvalho Costa (Presidente e revisor) - IOC/FIOCRUZ

Dra Marta Cecília Mutis Suarez IOC/FIOCRUZ

Dr Paulo Vieira Damasco UERJ/UNIRIO

Dra Alexandra Rodriguez de Mendonça Favacho IOC/FIOCRUZ

Rio de Janeiro, de dezembro de 2013

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, grande exemplo de força e amor. Pelo conforto e carinho que sempre entenderam minha ausência e motivaram minha luta. A minha querida irmã Cris, exemplo de amor incondicional. Aos meus irmãos especiais Marilze e Paulo que nunca quiseram de mim nada além de um sorriso.

Ao meu hoje grande amigo Alexandre Durand que foi por uma década um espelho para a minha busca ao conhecimento e que de forma lenta e silenciosa plantou em mim uma semente que hoje somente cresce com o tempo, o questionamento.

Aos meus amigos que toleraram toda a distância de uma fase muito introspectiva. E com muito orgulho sempre estimularam minha caminhada.

Ao meu grande mestre Professor Paulo Damasco que sempre me fez enxergar além do que eu podia ver ou mesmo querer.

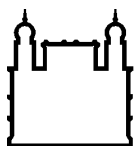
A minha orientadora Dra Elba Regina Sampaio de Lemos que com toda elegância, paciência e inteligência me conduziu a chegar até aqui como uma mãe faz com seu filho ao ensiná-lo a dar seus primeiros passos. Obrigada por ter aceito esse desafio e principalmente não ter me esquecido nessa estrada.

Ao Professor Felipe Anibal por ter me dado à oportunidade de conhecer a fundo a Medicina Tropical e suas dificuldades. Vivenciar o mundo das doenças tropicais na Região Amazônica foi uma experiência singular que modificou de forma definitiva minha pessoa e meu entendimento sobre conceitos de saúde e doença. Obrigada pela paciência e entendimento que são tão naturais em sua pessoa.

À toda equipe do Laboratório de Hantarivose e Rickettsioses que com todo carinho e atenção me ajudaram e disponibilizaram seu tempo e trabalho para que eu conseguisse concluir.

Agradeço a CAPES pela bolsa de pós graduação do meu primeiro ano de mestrado.

À pós-graduação em medicina Tropical do Instituto Oswaldo Cruz, pela formação e interesse em manter o ensino em doenças tropicais ainda muito frequentes em nosso país e em grande parte do mundo.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

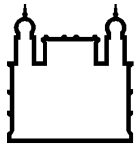
ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E LABORATORIAIS DAS BARTONELOSES EM CRIANÇAS DO RIO DE JANEIRO

RESUMO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA TROPICAL

Andrea Maria Assis Cabral

As bartoneloses são doenças mundialmente dispersas causadas por bactérias gram negativas do gênero *Bartonella*. Com mais de 24 espécies reconhecidas, *B. bacilliformis*, *B. henselae* e *B. quintana* são os principais e mais comuns agentes causadores de doença em humanos. Na literatura existem relatos de casos isolados e alguns estudos de prevalência sorológica sobre a doença, a maioria realizados em pacientes adultos, com escassa informação sobre a sua apresentação e a epidemiologia nas crianças. A proposta desse estudo retrospectivo foi analisar uma série de casos de bartonelose em pacientes abaixo de 16 anos, no estado do Rio de Janeiro, durante o período de 2006 a 2012, a partir dos dados secundários obtidos no banco de dados do Laboratório de Referência Nacional para Rickettsioses, Laboratório de Hantavirose e Rickettsioses do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. Dos 36 confirmados por análise sorológica utilizando teste de imunofluorescência comercial, com títulos de corte de 64, e/ ou por reação em cadeia da polimerase, 19 casos (52,7%) foram do sexo feminino, com uma variação por faixa etária de zero a 16 anos, 19 (52,7%) tinham entre 11 e 16 anos de idade. A maioria dos casos - 22 casos (61,1%) -, foi procedente do município do Rio de Janeiro, com mais cinco (13,8%) e três (8,3%) em pacientes residentes nos municípios de Duque de Caxias e Nova Iguaçu. A informação sobre contato com gato estava disponível em apenas sete (19,4%). As manifestações clínicas observadas neste estudo foram semelhantes às descritas na literatura, na qual foi possível identificar doença da arranhadura do gato (DAG), febre de origem prolongada e forma hepatoesplênica. Assim, das fichas com dados disponíveis, foi possível verificar que 30 de 32 (94%) e 25 de 29 (90%) dos pacientes apresentaram febre e linfadenopatia, respectivamente. Hepatoesplenomegalia foi identificada em quatro dos 16 pacientes, cujas fichas tinham a informação disponível. Dor abdominal, observada em 33% dos pacientes, associada com náuseas, vômitos, hepatoesplenomegalia e diarreia, em concordância com relatos de casos descritos na literatura, apontam para a dificuldade do diagnóstico diferencial com doenças comuns nas faixas etárias mais baixas, chamando a atenção para as gastroenterites. Apesar da restrição de um estudo retrospectivo e da inexistência de uma ficha epidemiológica específica para bartoneloses - as informações foram obtidas da ficha epidemiológica para febre maculosa-, os resultados deste estudo confirmam a necessidade de inclusão das bartoneloses no diagnóstico diferencial de doenças febris associadas com adenomegalia e do estabelecimento desta zoonose como doença de notificação compulsória no Brasil.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

CLINICAL, EPIDEMIOLOGICAL AND LABORATORY ASPECTS OF BARTONELLOSIS IN CHILDREN IN RIO DE JANEIRO

ABSTRACT

MASTER DISSERTATION IN TROPICAL MEDICINE

Andrea Maria Assis Cabral

Bartonellosis are globally dispersed diseases caused by gram-negative bacteria from *Bartonella* genus. With over 24 recognized species, *B. bacilliformis*, *B. henselae* and *B. Quintana* are the main and most common disease-causing agents in humans. In the literature, there are reports of isolated cases and some seroprevalence studies about the disease, most performed in adult patients, with limited information about its presentation and epidemiology in children. The purpose of this retrospective study was to analyze a case series of bartonellosis in patients aged less than 16 years, in the State of Rio de Janeiro, during the period 2006-2012. We assessed secondary data from the National Reference Laboratory for Rickettsiosis, Laboratory of Hantaviruses and Rickettsioses of Oswaldo Cruz Institute, Rio de Janeiro. Nineteen cases (52,7%), from 36 confirmed by serological analysis using commercial immunofluorescence test, with antibody cut off titers of 64 , and / or polymerase chain reaction, were female, with an age variation from zero to 16 years old, 19 (52.7%) were between 11 and 16 years old. Most of cases - 22 (61.1%) – were found in the city of Rio de Janeiro, with another five (13.8%) and three (8.3%) in patients residing in the cities of Duque de Caxias and Nova Iguaçu. Information about contact with cats was available in just seven (19,4%). Clinical manifestations observed in this study were similar to those described in the literature, in which it was possible to identify cat scratch disease (CSD), fever of unknown origin, and hepatosplenic form. Thus, from the records with available data, it was possible to find that 30 of 32 (94%) and 25 of 29 (90%) of the patients had fever and lymphadenopathy, respectively. Hepatosplenomegaly was identified in four of the 16 patients whose records had information available. Abdominal pain, occurring in 33% of patients, associated with nausea, vomiting, diarrhea and hepatosplenomegaly, in accordance with reported cases in the literature point to the difficulty of the differential diagnosis of common diseases in the lower age groups, drawing attention to gastroenteritis. Despite the restrictions of a retrospective study and the absence of a specific epidemiological record for bartonella - Information has been obtained from epidemiological record for spotted fever -, the results of this study confirm the need for inclusion of bartonellosis in the differential diagnosis of febrile illnesses associated with lymph node enlargement and the establishment of this zoonosis as a reportable disease in Brazil.

ÍNDICE

RESUMO	V
ABSTRACT	VI
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Etiologia	1
1.2 Epidemiologia	3
1.2.1 Transmissão	3
1.2.2 Reservatório	3
1.2.3 Prevalência	4
1.3 Manifestações Clínicas	5
1.3.1 Manifestações clínicas na população em geral	6
1.3.2 Manifestações clínicas em crianças	8
1.4 Diagnóstico laboratorial	13
1.5 Tratamento e prevenção	16
2 JUSTIFICATIVA	19
3 OBJETIVOS	20
3.1 Objetivo Geral	20
3.2 Objetivos Específicos	20
4 MATERIAL E MÉTODOS	21
4.1 Seleção dos pacientes	21
4.2 Testes laboratoriais	21
4.2.1 Teste sorológico de imunofluorescência indireta	21
4.2.2 Reação em Cadeia pela Polimerase	22
4.3 Análise estatística	22
4.4 Considerações Éticas	22
5 RESULTADOS	24
5.1 Características dos pacientes incluídos no estudo	24
5.2 Manifestações clínicas e dados laboratoriais	28
6 DISCUSSÃO	31
7 CONCLUSÕES	37
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição dos casos de bartoneloses confirmados em menores de 16 anos no estado do Rio de Janeiro no período entre 2006 e 2012.	24
Figura 2. Distribuição de casos de bartoneloses por procedência no estado do Rio de Janeiro entre 2006 e 2012.	Erro! Indicador não definido.
Figura 3. Municípios de procedência dos casos de bartoneloses em menores de 16 anos no estado do Rio de Janeiro confirmados no Laboratório de Referência Nacional para Rickettsioses (2006-2012).	26
Figura 4. Principais manifestações clínicas dos casos confirmados de bartoneloses em crianças abaixo de 16 anos no estado do Rio de Janeiro de 2006-2012.	28

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 Relação das espécies de *Bartonella* mais frequentemente associadas com doença humana.....2

Quadro 2 Bartoneloses em crianças - manifestações atípicas descritas na literatura.....15

Quadro 3 Exemplos de esquemas terapêuticos no tratamento das infecções por diferentes espécies do gênero *Bartonella*, com exceção de *B bacilliformis*.
.....17

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Características sócio-demográficas e fatores associados com casos confirmados de bartoneloses em crianças abaixo de 16 anos no Estado do Rio de Janeiro de 2006-2012.27

Tabela 2 Frequências das principais manifestações clínicas de casos de menores de 16 anos no estado do Rio de Janeiro (2006-2012).....29

Tabela 3 Métodos diagnósticos utilizados para confirmação dos casos de bartoneloses em menores de 16 anos no estado do Rio de Janeiro (2006-2012).
.....30

Tabela 4 Titulação de anticorpos anti-*Bartonella henselae* pelo teste de imunofluorescência indireta nas amostras de casos de menores de 16 anos no estado do Rio de Janeiro (2006-2012).30

Lista de Siglas e Abreviaturas

<i>B. hanselae</i>	<i>Bartonella hanselae</i>
<i>B. quintana</i>	<i>Bartonela quintana</i>
<i>B. clarridgeiae</i>	<i>Bartonela clarridgeiae</i>
<i>B. clarridgeiae like</i>	<i>Bartonela clarridgeiae like</i>
<i>B. elizabethae</i>	<i>Bartonela elizabethae</i>
<i>B. vinsonii</i>	<i>Bartonela vinsonii</i>
<i>B. bacilliformis</i>	<i>Bartonela bacilliformis</i>
<i>B. rochalimae</i>	<i>Bartonela rochalimae</i>
<i>B. koehlerae</i>	<i>Bartonela Koehlerae</i>
<i>B. washoensis</i>	<i>Bartonela washoensis</i>
<i>B. tamiae</i>	<i>Bartonela tamiae</i>
<i>B. grahamii</i>	<i>Bartonela grahamii</i>
<i>B. doshiae</i>	<i>Bartonela doshiae</i>
DAG	Doença da arranhadura do gato
C. felis	Ctenocephalides felis
FOI	Febre de origem indeterminada
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IgA	Imunoglobulina A
EUA	Estados Unidos da América
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
AB	Angiomatose bacilar
PB	Peliose hepática
AIDS	Síndrome da imunodeficiência humana
%	Percentual
FOI	Febre de origem indeterminada
>	Maior que
C3	Complemento 3
PCR	Reação em cadeia da Polimerase
EIA	Imunoensaioenzimático
IFI	Imunofluorescência indireta
LRNR	Laboratório de Referência Nacional para Rickettsioses
LHR	Laboratório de Hantavíroses e Rickettsioses
PBS	Phosphate Buffered Saline

1 INTRODUÇÃO

1.1 Etiologia

As bartoneloses são doenças infecciosas de distribuição mundial causadas por alfabrotobactérias da ordem *Rhizobiales*, família Bartonellaceae, cujo gênero mantém relação filogenética remota com os membros da família *Rickettsiaceae*. Até recentemente reconhecidas como pertencentes ao gênero *Rochalimaea*, foram transferidas para o gênero *Bartonella* que passou a ser constituído por mais de 24 diferentes espécies de *Bartonella* (Quadro 1).

Bactérias de pequenas dimensões, cocobacilares, Gram negativas, intracelulares obrigatórias capazes de infectar o homem e diversas espécies de animais, as bartonelas são os agentes causadores da angiomatose bacilar (*B. henselae* e *B. quintana*), mais descrita em pacientes HIV positivos, da doença da arranhadura do gato - DGA (*B.henselae*) e a da febre das trincheiras (*B. quintana*), entre outras doenças.

Outras espécies de *Bartonella*, menos frequentemente, infectam o homem, mas já foram descritos casos de sepse e endocardite por *B. elizabethae* e *B. vinsoni*. É possível que *B. clarridgeiae* também cause DAG (Kordick et al., 1997). Várias espécies de bartonela foram recuperadas a partir de mamíferos selvagens e domésticos no mundo mostrando assim a sua ampla distribuição geográfica, alta variedade de reservatórios animais e de vetores artrópodes, mas a maioria sem associação com doença humana.

O termo *Bartonella* advém do nome do médico peruano Alberto Barton que identificou a espécie *B. bacilliformis*, agente etiológico da doença de Carrion, uma zoonose geograficamente restrita aos países andinos, onde, pela primeira vez, o gênero *Bartonella* foi associado à doença em humanos (Lamas et al., 2008).

O gênero *Bartonella* hoje possui em torno de 24 espécies identificadas e, aproximadamente 14 delas são capazes de causar doenças em humanos (Quadro 1). *Bartonella henselae* é o principal agente causador de doença humana seguida pela espécie *B. quintana* que tem sido apontada, atualmente, com mais frequência e que podem estar associada com casos graves e fatais, principalmente em pacientes imunocomprometidos, nos quais a resposta é predominantemente vasculoproliferativa. (Karem et al., 2000 ; Velho et al., 2003; Restoruz et al., 2003;

Manfredi 2006 ; Naber e Erbel 2007 ; Lamas et al., 2006 ;Lamas et al., 2007 ; Lamas et al., 2008; Mogollon-Pasapera, 2009).

Quadro 1 Relação das espécies de *Bartonella* mais frequentemente associadas com doença humana.

<i>B. bacilliformis</i>	Doença de Cárion
<i>B. rochalimae</i>	Bacteremia, febre, lesões cutâneas e esplenomegalia
<i>B. quintana</i>	Endocardite, febre das trincheiras, DAG e peliose hepática
<i>B. henselae</i>	DAG, eritema nodoso, peliose hepática, manifestações oculares, meningite asséptica, abscesso hepatoesplênico, encefalopatia, demência, osteomielite, FOI, Síndrome Mononucleose like
<i>B. elizabethae</i>	Endocardite
<i>B. clarridgeiae</i>	DAG, sepse, endocardite
<i>B. clarridgeiae like</i>	Febre e esplenomegalia
<i>B. koehlerae</i>	Perda visual, neuropatia sensorial, bacteremia e endocardite
<i>B. vinsonni</i> (subsp. Berkoffi)	Endocardite, artralgia, mialgia
(subsp. Arupensis)	Bacteremia
<i>B. washoensis</i>	Febre e miocardite
<i>B. tamiae</i>	Febre
<i>B. grahamii</i>	Neuroretinite
<i>B. doshiae</i>	DAG

1.2 Epidemiologia

1.2.1 Transmissão

O contato com animais e vetores parece ser o modo de transmissão mais importante, apesar de recentes estudos terem demonstrado a habilidade das bartonelas de sobreviver em sangue estocado por mais de 35 dias com potencial para uma infecção associada à hemotransfusão (Magalhães et al., 2008).

A transmissão de *B. henselae* ocorre através de arranhadura, lambedura ou mordedura do gato doméstico portador de pulgas (*Ctenocephalides felis*) que são descritas como vetores naturais embora material genético de *Bartonella* já tenha sido isolado de carrapatos de vários gêneros. (Chomel et al., 1996; Breitschwerdt, Kordick, 1999; Zanutto et al., 2001; Chung et al., 2004; Kelly, 2005; Lappin et al., 2006; Chomel et al., 2006; Wikswo et al., 2007; Mogollon-Pasapera, 2009).

1.2.2 Reservatório

O gato atua como reservatório de *B. henselae*, já que esta bactéria se encontra além das pulgas, também nos eritrócitos dos felinos, especialmente nos gatos jovens que desenvolvem uma bacteremia assintomática persistente. As pulgas *C. felis* são os principais responsáveis pela transmissão horizontal da infecção entre os gatos, embora ocasionalmente outros artrópodes sejam descritos, como os carrapatos e os flebotomíneos, estes últimos responsáveis pela transmissão do agente da doença de Carrion, *B. bacilliformis*, restrito aos países andinos e que não será abordada neste estudo (Chomel et al., 2006).

Felinos domésticos são comprovadamente reservatórios de *B. henselae*, que podem permanecer assintomáticos durante a infecção (Kirkpatrick e Glickman 1989; Ueno et al., 1996). No entanto, os gatos podem apresentar quadro clínico caracterizado por linfadenopatia regional, acompanhada por febre e sinais clínicos inespecíficos como anorexia e perda de peso (Drancourt e Raoult 1995). Os filhotes de três a quatro meses de idade constituem-se em potencial fonte de infecção para os humanos considerando o decréscimo da imunidade humoral dos filhotes em torno de 40 dias de idade e o período de incubação da doença de 30 dias (Loureiro e Hagiwara, 2007).

Além dos felinos, cães domésticos e selvagens, incluindo coiotes e raposas, têm sido identificados infectados com *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii*, espécie que causa bacteremia persistente nestes hospedeiros. *Bartonella henselae*, *B.*

clarridgeiae, *B. washoensis*, *B. elizabethae* e *B. quintana* também já foram isoladas de caninos domésticos. Mais recentemente *B. henselae*, *B. vinsonii subsp. berkhoffii*, *B. quintana* e *B. bovis* foram também isoladas da saliva de cães, apontando para a possibilidade de transmissão pela lambedura e mordedura do cão, semelhante ao observado com o felino (Breitschwerdt e Kordick, 2000; Yamamoto et al., 2002; Chomel et al., 2003; Boulouis, Chomel, 2005; Gary et al., 2006; Chomel et al., 2006; Maggi et al., 2006; Diniz et al., 2007; Duncan et al., 2007; Henn et al., 2007; Breitschwerdt, 2008; Yabsley et al., 2008; Namekata et al., 2009; Mogollon-Pasapera, 2009).

Apesar das informações apresentadas acima, é preciso frisar que o papel dos cães como importante reservatório de *Bartonella* spp. é menos claro do que o dos gatos, já que os cães domésticos parecem ser hospedeiros acidentais, pelo menos em regiões não tropicais. Como a doença no cão é muito semelhante à doença humana, os cães poderiam, assim, ser considerados excelentes sentinelas para infecções humanas, conforme verificado em um caso de DAG causado por arranhadura de um cão (Breitschwerdt e Kordick, 2000; Yamamoto et al., 2003; Chomel et al., 2003; Boulouis e Chomel 2005; Gary et al., 2006; Chomel et al., 2006; Maggi et al., 2006; Diniz et al., 2007; Duncan et al., 2007; Henn et al., 2007; ;Yabsley et al., 2008; Namekata et al., 2009; Mogollonpasapera, 2009).

1.2.3 Prevalência

Estudos de soroprevalência da infecção por *B. henselae* nas populações em geral são escassos. Um estudo no Japão reportou prevalência de 3.1% em portadores de doenças cardiovasculares e 10,9% em população saudável de estudantes de veterinária (Kikuchi et al., 2002). Dois estudos realizados na Grécia, sendo um em crianças, com uma amostragem pequena, mostrou 15% de soropositividade (Antoniu et al., 2002), outro, com 500 indivíduos saudáveis, mostrou 19,8% de soropositividade para *B. henselae* e 15% para *B. quintana*, com alta porcentagem de reatividade cruzada (Tea et al., 2003).

Outro estudo realizado na Itália, com 508 crianças moradoras de região da Toscana, mostrou soropositividade de 61,6% com títulos maiores que 1:64, 8,4% desses possuíam títulos acima de 1:265, indicativos de infecção recente ou presente (Massei, 2004). Entre as 280 crianças portadoras de IgG positivo, 3,9% possuíam também IgM positivo. Essa alta positividade sorológica foi atribuída a uma particularmente alta prevalência dessa zoonose na região central da Itália (Ebani et

al., 2002). Neste estudo foi possível verificar também que a soroprevalência aumentou com a idade e que, em fases iniciais da vida, já estava presente, sugerindo que a maioria das infecções ocorreriam em fases precoces da infância. A infecção por *B. henselae* ocorreu em crianças de forma assintomática e, na maioria das vezes, com resolução espontânea, fato que está de acordo com estudos epidemiológicos realizados anteriormente com outras espécies de *Bartonella*, nos quais 40% de indivíduos infectados por *B. quintana*, durante as epidemias de febre das trincheiras, se mantinham saudáveis e que 60% dos habitantes de áreas endêmicas para doença de Carrion tinham positividade para *B. bacilliformis* (Bass et al., 1997).

Uma análise de três bancos de dados dos EUA, em pacientes que receberam alta hospitalar com diagnóstico de DAG, encontrou uma incidência entre 0,77 e 0,86 por 100.000 habitantes/ano, com uma taxa de hospitalização por DAG de 0.60/100.000 em menores de 18 anos e 0.86/100.000 em menores de 5 anos, durante o ano de 2000 (Jackson et al., 1993; Reynolds et al., 2005).

No Brasil, em 2001, um estudo com 457 adultos saudáveis em uma pequena cidade do interior de Minas Gerais, mostrou 13,7% e 12,8% de soroprevalência para *B. henselae* e *B. quintana*, respectivamente, com títulos considerados reativos a partir de 64. Nenhuma correlação foi encontrada com a exposição ao trabalho, com a área de habitação rural ou com o sexo. Porém, as pessoas com mais de 40 anos tinham uma tendência a maiores títulos sorológicos (Costa et al., 2005).

Estudo conduzido em 2005, com 125 pacientes HIV positivos assintomáticos não hospitalizados em Jacarepaguá, em uma área semi-rural do Rio de Janeiro, demonstrou soroprevalência de 41,6%, com títulos considerados reativos a partir de 1:64. Esses indivíduos eram jovens, não apresentavam história de uso de drogas ilícitas endovenosas e o único fator de risco associado encontrado foi a criação de gatos. Prevalência semelhante foi observada em amostras de doadores de sangue residentes na mesma área (Lamas et al., 2008).

1.3 Manifestações Clínicas

As bartoneloses, com exceção da doença de Carrion, causada pela espécie *B. bacilliformis*, são zoonoses geralmente autolimitadas e que, pelo seu amplo espectro clínico, podem mimetizar diversas doenças infecciosas, linfoproliferativas ou de caráter auto-imune.

Em decorrência da sua habilidade de invasão e lise de glóbulos vermelhos do sangue, as bartonelas causam bacteremias persistentes e podem induzir a proliferação de células endoteliais de pequenos vasos, na dependência da resposta do sistema imune do paciente. Em imunocompetentes, a resposta é usualmente granulomatosa e supurativa, enquanto em imunocomprometidos a resposta é predominantemente vasculoproliferativa (Benson et al., 1986, Garcia et al., 1990, Battiermam et al., 1995, Kordic e Breitschwerdt 1995; Brouqui e Raoult 1996; Resto-Ruiz et al., 2003).

Considerando que a espécie *B bacilliformis* se encontra restrita aos países andinos e que não faz parte dos objetivos do presente estudo, as manifestações clínicas apresentadas a seguir se limitam, predominantemente, às infecções causadas por *B. henselae*.

1.3.1 Manifestações clínicas na população em geral

Os sinais e sintomas das bartoneloses geralmente surgem após uma a duas semanas da exposição ao agente infeccioso, mas podem ser postergados até quatro semanas e, dependendo das manifestações clínicas, podem durar muitos meses (Carithers, 1985). Geralmente, 7 a 12 dias após a arranhadura ou mordedura do felino infectado, surgem pequenas pápulas ou pústulas eritematosas às quais se associam, uma a duas semanas depois, o comprometimento dos linfonodos responsáveis pela drenagem dessa região, que então se tornam edemaciados, abscedados, podendo supurar em 10 a 30% dos casos. Febre, mal estar, anorexia e cefaleia podem estar associados à doença. A doença típica é geralmente benigna e autolimitada, caracterizada por uma linfadenopatia regional dolorosa que persiste por várias semanas ou meses após arranhaduras ou mordeduras de gatos, principalmente jovens.

A doença pode, no entanto, estar acompanhada de uma resposta inflamatória focal ou difusa (forma atípica) produzindo uma linfadenopatia mais generalizada e manifestações sistêmicas que podem ser confundidas com linfoma. O número de casos de infecção por *B henselae* reportados na literatura mimetizando neoplasias malignas vem aumentando. Infecções simulando linfoma são as mais frequentemente reportadas, especialmente com linfadenopatia cervical e abdominal (Barr et al., 2005). O cenário clínico é mais confuso quando ocorre o envolvimento esplênico, em um contexto da presença dos chamados sintomas B do linfoma, como perda de peso, sudorese noturna e febre prolongada (Giladetal et al., 2003).

As lesões hepatoesplênicas e de linfadenopatia abdominal possuem aspectos semelhantes às doenças linfoproliferativas, especialmente com linfoma, tanto na ultrassonografia como na tomografia computadorizada (Wongtz et al., 1996). Recentemente, a infecção por *Bartonella* tem sido reportada como mimetizando doença linfoproliferativa em crianças que foram submetidas a transplante renal (Rostad et al., 2012). As infecções se caracterizam pela presença de febre, linfadenopatia e algum aumento visceral, 2 a 4 anos após o transplante. Em alguns casos a infecção foi associada a episódios de rejeição, que foi revertido com o uso de corticóide intravenoso, além da antibioticoterapia específica .

Existem vários casos, reportados em literatura, de infecção por bartonela se apresentando como massa solitária em tórax, tanto em crianças quanto em adultos (Markakis et al 2003; Wear 1989). As manifestações clínicas incluem uma massa torácica dolorosa, móvel, de consistência firme, frequentemente ocupando os quadrantes externo do tórax e uma linfadenopatia axilar inflamatória. A doença pode se apresentar também como uma mastite dolorosa e com sinais de eritema local (Gamblin et al., 2005). Fator característico da infecção no tórax é a presença de abscessos ou granulomas no parênquima mamário, com a presença da bactéria no tecido necrótico. Em adultos, a infecção por *B. henselae* pode se assemelhar também às doenças malignas do pâncreas, da via biliar, da orofaringe e do sistema vascular (Zinzindohoue et al., 1996; Koehler et al., 1995).

Atenção deve ser voltada para os pacientes imunodeprimidos, como os com infecção pelo HIV, os transplantados ou os que se encontram sob tratamento quimioterápico, nos quais a doença pode evoluir para angiomatose bacilar (AB) ou para peliose bacilar (PB), agravos caracterizados, respectivamente, pela proliferação de pequenos vasos sanguíneos na pele e vísceras, e pelo aparecimento de espaços múltiplos dilatados e hemorrágicos nesses órgãos, de evolução fatal (Tompkins e Steigbigel, 1993; Welch et al., 1992).

O espectro clínico das infecções por *Bartonella* continua crescendo. Além da clássica doença de Carrion e da DAG, outras como bacteremias persistentes, endocardites e febre das trincheiras têm sido identificadas, principalmente em algum nichos epidemiológicos como áreas urbanas de baixo desenvolvimento socioeconômico e campos de refugiados (Stein e Raoult, 1995).

A angiomatose bacilar e a peliose bacilar, classicamente associadas à aids, são vistas menos frequentemente nos dias atuais, devido ao início precoce de terapia antirretroviral. Desta forma, um menor número de pacientes chega a

expressar uma contagem de linfócitos T CD4 inferior a 50 células/mm³, que é uma condição usualmente necessária para o desenvolvimento da doença (Lamas et al. 2008).

As infecções por *Bartonella* que merecem uma discussão mais detalhada - baseando-se no aumento do número de casos reportados - incluem as endocardites com culturas de sangue negativas e as febres de origem obscura. O primeiro caso de endocardite por *Bartonella* no Brasil, cujas manifestações clínicas se assemelhavam aos outros já descritos na literatura, foi publicado em 2007 por Lamas e colaboradores. O paciente possuía uma doença valvar prévia (sequela de febre reumática), ausência de febre e contato com gato jovem, meses antes do surgimento da insuficiência cardíaca. O diagnóstico foi feito retrospectivamente através dos altos títulos de anticorpos IgG (1:4096) para *B. henselae*, em amostra de sangue coletada antes do tratamento. Outros dois possíveis casos foram reportados por Siciliano et al. (2006).

Febre prolongada (com mais de quatro semanas de evolução), associada ou não a linfadenopatia regional ou sistêmica, pode ser uma manifestação da infecção por *Bartonella*. Normalmente a temperatura não excede 39^oC (Clarithers, 1985). Uma série de casos reportada por Murakami et al., em 2002, encontrou 2.8% de 130 casos de febre de origem obscura provocados por infecção por *Bartonella*, dos quais 1/3 não tinham linfadenopatia.

Complicações neurológicas como encefalopatias, radiculopatias, paralisia de nervo facial, Síndrome de Guillain - Barré, arterite cerebral, mielite transversa e epilepsia; oftalmológicas como neuroretinites e síndrome oculoglandular de Parinaud; desordens hepáticas como pseudomalignidades e cardiovasculares como endocardites têm sido relatados em literatura, assim como osteomielites e artrites, embora com menor frequência (Miyao et al., 2005; Lamas et al., 2008; Durá- travé et al., 2010; Florin et al., 2008; Carman et al., 2013).

1.3.2 Manifestações clínicas em crianças

A identificação das manifestações clínicas das infecções por *B. henselae* em crianças vem expandindo-se com a melhora dos métodos diagnósticos e da habilidade dos clínicos em reconhecer possíveis diagnósticos. Embora geralmente a doença se apresente como formas localizadas, algumas vezes pode se apresentar como uma doença sistêmica. Uma lista com manifestações clínicas sistêmicas e atípicas é apresentado no Quadro 2.

- ***Doença da arranhadura do gato forma típica***

Normalmente se apresenta como uma síndrome de linfadenopatia isolada e febre, sem nenhum outro sinal ou sintoma. É a forma mais reconhecida da infecção provocada por *B. henselae*. A linfadenopatia ocorre mais frequentemente nas axilas e na região epitroclear (46%), na cabeça e no pescoço (26%) e na região inguinal (17,5%). Apenas 55% possuem envolvimento de quaisquer linfonodos (Dunn et al., 1997). Essa distribuição se deve ao fato de que, geralmente, o felino entra em contato com as mãos dos pacientes, inoculando nelas o agente infeccioso. Aproximadamente 10% dos nódulos podem supurar, com necessidade frequente de drenagem (Massei et al., 2005). As manifestações sistêmicas são moderadas na maioria dos pacientes e incluem febre, dores generalizadas, mal estar, anorexia, náuseas e dores abdominais. Menos de 10% dos pacientes têm febre acima de 39 °C e um terço pode não apresentar febre (Carithers et al., 1985).

- ***Febre de origem indeterminada***

Com a melhora dos métodos diagnósticos para infecção por *B. henselae*, esse agente tem sido mais frequentemente identificado como causa de febre de origem indeterminada (FOI) em crianças. Aproximadamente 30% das FOI apresentam envolvimento hepatoesplênico. Um estudo identificou as bartonelas como terceira causa mais frequente de FOI, depois de infecções pelo vírus Epstein – Barr e osteomielites (Jacobs et al., 1998). Os estudos não são uniformes em relacionar a etiologia da FOI por *B. henselae* com o contato com gatos. Portanto, o diagnóstico deve ser considerado em todo paciente com febre por três semanas, sem diagnóstico após investigação adequada, com dor abdominal e com presença ou não do contato com felino.

- ***Manifestações hepatoesplênicas***

A doença se apresenta tipicamente com sintomas sistêmicos, associados com febre prolongada e microabscessos no fígado ou no baço. A doença granulomatosa no baço é uma condição grave que pode levar à ruptura espontânea do mesmo. Vários estudos demonstraram que mais de 60% têm dor abdominal (Arisoy et al., 1999; Dunn et al., 1997). Outras manifestações que podem estar presentes são perda de peso, calafrio, cefaleia e mialgia. Mais de 50% apresentam hepatomegalia, esplenomegalia ou hepatoesplenomegalia ao exame físico. Os pacientes tipicamente possuem VHS (velocidade de hemossedimentação) elevado e altos

títulos sorológicos para *B. henselae*. Os valores das contagens de leucócitos e plaquetas e da concentração sérica de enzimas hepáticas estão geralmente normais. Em um estudo, todos os pacientes com essa forma de infecção apresentaram evidência de doença hepatoesplênica aos métodos de imagem do abdome (Massei et al., 2000). Nos pacientes submetidos à biópsia, a lesão predominante, pela análise histopatológica, foi o granuloma necrotizante. Em geral, os sintomas e as lesões regredem em 6 meses, porém já foram descritos casos de calcificação residual.

- ***Manifestações oculares***

Primeiramente descrita em 1989, a síndrome oculoglandular de Perinaud é a mais comum das apresentações oculares provocada pela infecção por *B. henselae* (afetando 5% dos paciente com DAG). A síndrome consiste em febre, linfadenopatia regional e conjuntivite. A origem da infecção é pela inoculação direta da bactéria na conjuntiva. Os sintomas típicos incluem sensação de corpo estranho ocular, eritema unilateral, secreção serosa e aumento na produção lacrimal. Ao exame, o paciente se apresenta com um granuloma necrótico com ulceração no epitélio da conjuntiva e linfadenopatia preauricular, submandibular ou cervical. O granuloma pode desaparecer após algumas semanas da arranhadura.

A manifestação mais comum envolvendo o segmento posterior ocular é a neuroretinite, uma forma de neuropatia óptica com presença de edema de disco óptico e estrela macular (lesão exudativa). Aproximadamente dois terços dos pacientes com neuroretinite demonstraram sorologia positiva para infecção por *B. henselae* (Suhler et al., 2000). Os sintomas incluem perda visual indolor de início abrupto e unilateral (Hu et al., 2005).

Outra apresentação de doença envolvendo o segmento posterior é a panuveíte com espessamento coroidal difuso, lesões vasculoproliferativas em retina, envolvimento macular, vitreíte, descolamento de vítreo, oclusão venosa, pontos brancos retinianos e papilite (Khurana et al., 2004; Albin et al., 2005; Ormerod et al., 1999).

- ***Manifestações neurológicas***

A apresentação mais comum é a encefalopatia, que corresponde a 90% dos casos neurológicos, que ocorrem raramente, em menos de 2% dos pacientes com infecção por *B. henselae* (Carithers et al., 1985). Os sintomas como cefaleia e

alteração de estado neurológico ocorrem em geral de 2 a 3 semanas após o surgimento da linfadenopatia. Crise convulsiva pode ocorrer em 46% a 80% dos pacientes (Lewis et al., 1986; Carithers et al., 1991). Além dessas manifestações, o paciente pode apresentar fraqueza, alteração de tônus muscular, rigidez de nuca, resposta plantar extensora, hiporreflexia e hiperreflexia (Wheeler et al., 1997). A análise do líquido cefalorraquidiano geralmente não encontra alterações, mas pode apresentar pleocitose e aumento de proteínas (Lewis et al., 1986; Carithers et al., 1991). O eletroencefalograma pode apresentar-se com padrão deprimido em 80% dos pacientes na fase aguda, com completa normalização do mesmo ao seguimento da doença. Apenas 19% apresentaram lesões à tomografia de crânio ou à ressonância magnética, localizadas na substância branca, nos gânglios da base, no tálamo ou na substância cinzenta (Seah et al., 2003). Raros casos de meningite e encefalite fatais podem acontecer em pacientes imunocompetentes (Gerber et al., 2002).

Complicações menos comuns incluem meningoradiculopatia, parestesia em membros inferiores, disfunção esfinteriana, paralisia de nervo facial, Síndrome de Guillain- Barré, hemiplegia aguda, mielite transversa e arterite cerebral (Hmaimess et al., 2004; Walter et al., 1998; Ganesan et al., 2005; Massei et al., 2006; Nowakowski et al., 2002; Puligheddu et al., 2006; Baylor et al., 2007; Selby et al., 1979).

- ***Manifestações dermatológica***

Lesões outras, que não a púrpura, no local na inoculação, são raras ocorrendo em menos de 5% dos casos. Consistem em erupções maculopapulares e urticariformes, eritema nodoso, eritema marginatum e vasculite leucocitoclástica.

- ***Manifestações hematológicas***

Anemia hemolítica e púrpura trombocitopênica já foram descritas (Borker et al., 2002) assim como o surgimento do anticorpo anticoagulante lúpico e o aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada (PTT) em raros casos (Economou et al., 2003).

- ***Manifestações ortopédicas***

Lesões osteolíticas ocorrendo como osteomielites são raras. As manifestações clínicas do envolvimento ósseo são dor, sensação de peso afetando a região do osso envolvido e linfadenopatia. As lesões líticas frequentemente ocorrem em um contexto de doença sistêmica. A linfadenopatia ocorre à distância do local da osteomielite, sugerindo que o envolvimento ósseo ocorre por disseminação hematogênica ou linfática (Hulzebos et al., 1999). Na maioria dos pacientes ocorre envolvimento de apenas um osso. As infecções vertebrais foram as mais frequentemente descritas, embora o envolvimento de outros ossos também já tenha sido relatado, como crânio, esterno, clavícula, úmero, fêmur, tíbia, acetábulo, metacarpo e metatarso (Maggiore et al., 1999; Krause et al., 2000; Rolain et al., 2003; Hipp et al., 2005). Na biópsia, é possível encontrar granulomas necrotizantes estando as lesões associadas a formação de abscessos adjacentes ao osso envolvido (Mirakhur et al., 2003; Heye et al., 2003).

- ***Manifestações Cardíacas***

A manifestação cardíaca mais comumente relatada é a endocardite, principalmente em crianças com doença valvar pré-existente. A apresentação normalmente é insidiosa e subaguda, com febre, dispneia, estertores bibasais e insuficiência cardíaca. A valva aórtica é a mais frequentemente envolvida e vegetações são encontradas em 100% dos casos (Florin et al., 2008).

- ***Manifestações renais***

A glomerulonefrite parece ser a lesão renal mais encontrada e pode se apresentar com hematúria micro ou macroscópica, urina escura, proteinúria, sendo frequentemente acompanhadas de febre e linfadenopatia. Nefrite por IgA, e glomerulonefrite necrotizante ou pós-infecciosa também podem ocorrer. Os dados laboratoriais mostram níveis séricos de complemento 3 normais e função renal normal. A biópsia renal revela hiperplasia mesangial, depósito de IgA, infiltrado intersticial e depósito de C3, achados estes compatíveis com glomerulonefrite aguda (D'Agati et al., 1990; Hopp et al., 2004; Cramm et al., 2002).

- **Manifestações pulmonares**

Manifestações como pneumonia ou derrame pleural são igualmente raras nas infecções por *B. henselae*. Podem aparecer cinco semanas após o surgimento da linfadenopatia (Margileth et al., 1998).

- **Pseudomalignidade**

Infecções por *B. henselae* mimetizando linfoma são as mais frequentemente relatadas, especialmente quando ocorre linfadenopatia de cabeça e pescoço. Também já foram relatadas massas solitárias em tórax, geralmente localizadas em quadrantes externos, de consistência firme e com a presença de linfadenomegalia inflamatória axilar. Os títulos sorológicos podem se apresentar negativos, mas com a detecção de ácido nucleico bacteriano por técnica de reação da cadeia de polimerase (PCR) positiva no aspirado linfonodal. Apesar de não ser um processo maligno, uma recente série de casos tem sugerido a associação de *B. henselae* com a doença de Kikuchi–Fujimoto, ou linfadenite histiocítica necrosante em crianças (Chung et al., 2005).

Apesar de não ser uma doença de notificação obrigatória no Brasil, considerando o aumento de número de casos e o desconhecimento, por parte dos profissionais de saúde, das possíveis manifestações clínicas que podem ser decorrentes das bartoneloses em crianças, além da clássica DAG, um compilado de manifestações menos comuns descritas na literatura se encontra pontuado no Quadro 2.

1.4 Diagnóstico laboratorial

Embora o diagnóstico das bartoneloses possa ser realizado com o exame histopatológico utilizando a técnica de coloração pela prata de Warthin-Starry, outros métodos podem ser aplicados, como sorológicos (imunofluorescência e imunoensaio enzimático), moleculares e de isolamento. Os testes laboratoriais inespecíficos, como hemograma e bioquímica não auxiliam no diagnóstico da infecção por *B. henselae*, embora possa ser observado um aumento da VHS. A contagem de leucócitos pode estar normal ou levemente aumentada e a de plaquetas discretamente diminuída (Todd et al., 2008).

A melhora das técnicas de diagnóstico tem permitido aos clínicos conhecer manifestações da doença que não eram possíveis na década passada, já que o isolamento da *Bartonella* em cultura é difícil, necessitando de 2 a 6 semanas de incubação para o primeiro isolamento. Além disso, frequentemente não se obtém sucesso com este procedimento diagnóstico, especialmente na ausência de uma doença sistêmica. A cultura do linfonodo igualmente não ajuda muito, devido ao fato de que o grau da linfadenopatia se relaciona mais ao estado imunológico do hospedeiro do que à invasão pela bactéria propriamente dita (Florin et al., 2008).

O teste intradérmico para detecção de *Bartonella*, que consiste no aparecimento de uma reação de hipersensibilidade tardia aos antígenos inoculados de 48 a 96 horas antes da leitura, tem uma especificidade de 99%, com mínima possibilidade de reação cruzada para outros microrganismos. Porém é impraticável, pois ainda não existe consenso sobre a segurança dos antígenos habilitados para inoculação (Florin et al., 2008).

O exame histopatológico do linfonodo acometido pode evidenciar a formação de granulomas, presença de microabscessos e hiperplasia folicular (Clarithers et al., 1985; Anderson et al., 1997).

Recentemente, técnicas de sorologia e de PCR têm sido mais frequentemente aplicadas para a detecção de *Bartonella*. A especificidade da técnica de PCR é de 100% porém com sensibilidade de 43% a 76% (Hansmann et al., 2005; Sander et al., 1999). As desvantagens da técnica de PCR incluem uma sensibilidade muito variável e a necessidade de equipamentos e pessoal muito especializado para sua realização.

No entanto, na prática diária, o diagnóstico da infecção por *B henselae* é realizado a partir dos testes sorológicos porque não necessita de procedimentos invasivos, não necessita de equipamentos muito sofisticados e nem de longos períodos de incubação. Os dois métodos sorológicos mais utilizados são os de imunofluorescência indireta e imunoensaio enzimático, cuja sensibilidade depende do antígeno e do teste utilizado assim como do ponto de corte que geralmente para os casos em que optou – se pela da IFA é de 1:64. A positividade do IgM EIA (imunoensaio enzimático) indica doença aguda com duração de em média 3 meses desse anticorpo no soro. A curta duração desse anticorpo no soro faz com que frente a resultado negativo do mesmo não possamos excluir o diagnóstico de doença aguda. Os títulos de IgG EIA sempre decrescem com o tempo, em somente 25 % dos pacientes encontramos títulos positivos após 1 ano.

Nos estágios iniciais da doença podemos encontrar baixos títulos tanto de IgG e IgM necessitando da realização de amostras pareadas mais tardias para o diagnóstico (Ridder et al. 2002). Essa consideração é importante também para que seja realizada a diferenciação entre infecção ativa e prévia uma vez que esses anticorpos podem permanecer circulantes por mais de 12 meses (Florin et al., 2008).

Quadro 2 Bartoneloses em crianças - manifestações atípicas descritas na literatura.

Abscesso orbital	Mirakhur et al. 2003
Abscesso renal	Salehi et al. 2010
Derrame Pleural	Takeda et al. 2007
Endocardite	Al-Attar et al. 2008; Bibhuti et al. 2009; Ghidoni, 2004; Lamas et al. 2012; Pitchford et al. 2006; Vukelic et al. 2006
Eritema nodoso	Casolari et al. 2007
Erupção cutânea	Boiron et al. 2012; Sanfeliu et al. 2009
Hemiplegia	Rocha et al. 2004
Lesão hepatoespênica	Rostad et al. 2012; Loeckx et al., 2010; Belvisi et al., 2012; Weinspach et al. 2010; Sanfeliu et al. 2009; Scolfaro et al. 2007; Casolari et al., 2007)
Lesão oral vegetante	Vassalo et al., 2007
Mastoidite	Cheung et al., 2010
Neuropatia óptica	Chi et al. 2012
Neuroretinite	Rondet et al. 2012; Karolak et al. 2010; Curi et al. 2010; Rondet et al. 2012; Sergio et al. 2009; Donnio et al. 2008; Tager et al., 2008; Smith et al. 2007; Martinez-Osório 2005; Besson- Leaud et al. 2004; Donnio et al. 2004, 2005, 2006.
Nódulos subcutaneous	Hermans et al. 2004
Osteomielite	Boiron et al. 2013; Barkai et al. 2012; Ismaili-Alaoui et al. 2012; Al-Rahawan et al. 2012; Boggs et al. 2011; Rodríguez et al. 2009; Tasher et al. 2009; Schroter et al. 2008; Kort et al. 2006; Hussain et al. 2007; Abdel-Haq et al. 2005; Hipp et al. 2005; Ledina et al. 2004; Mirakhur et al. 2003.
Paresia de MMSS	Vermeulen et al. 2006
Pericardite	Takeda et al. 2007
Pneumonia	Takeda et al. 2007
Púrpura trombocitopênica	Palumbo et al. 2008

Síndrome de Guillan-Barré	Carman et al. 2013; Massei et al. 2006
Tireoidite autoimune	Chiuri et al. 2013
Tumor submandibular	Puga et al. 2006
Uveíte/coriorretinite	Font et al. 2011; Terrada et al. 2009

As desvantagens dos testes sorológicos estão relacionadas com sua variável sensibilidade e especificidade, dificuldade em evidenciar distinção entre infecção ativa e prévia e ausência de anticorpos específicos para as diferentes espécies de *Bartonella*, o que faz com que possa ocorrer reação cruzada. A análise de duas amostras pareadas diminui estas desvantagens e permite com certa robustez confirmar o diagnóstico diante de um aumento de quatro vezes no título de anticorpos em duas amostras de soro coletadas no espaço de tempo entre elas em torno de 14 dias. No entanto, considerando a dificuldade ou mesmo a impossibilidade de se obter uma segunda amostra de sangue, 14 a 21 dias após a primeira coleta, diante de um caso compatível clínico-epidemiologicamente, uma única amostra de sangue reativa nos permite fechar o diagnóstico, após exclusão de infecção por outros agentes que podem estar associados com adenomegalia como por exemplo, vírus Epstein Barr, *Toxoplasma gondii*, *Sporotrix schenckii*, *Mycobacterium tuberculosis*. A exclusão de causas não infecciosas como neoplasias benignas, malignas, assim como as de etiologia inflamatória também corroboram para o diagnóstico.

1.5 Tratamento e prevenção

Embora as bartonelas tenham grande suscetibilidade in vitro aos diferentes antimicrobianos, incluindo betalactâmicos, tetraciclina, macrolídeos, aminoglicosídeos, vancomicina, rifampicina e cloranfenicol, entre outros, tem sido descrita resistência para algumas destas drogas nas doses comumente preconizadas. A eritromicina ou a doxiciclina são as drogas de escolha nas bartoneloses, com exceção da doença de Carrion, na qual está indicada a amoxiciclina/ácido clavulânico nos casos mais brandos e ciprofloxacina ou o cloranfenicol nos mais graves (Slater e Welch, 2009) (Quadro 3).

Quadro 3 Exemplos de esquemas terapêuticos no tratamento das infecções por diferentes espécies do gênero *Bartonella*, com exceção de *B bacilliformis*.

Manifestação clínica	Terapêutica	Referências
Osteomielite	azitromicina	Dusser et al. 2013; Al- Rahawan et al. 2011; Boggs et al. 2011
tireoidite autoimune	claritromicina	Chiuri et al. 2013
Endocardite	cefepime	Lamas et al. 2013
abscessos hepatoesplênicos	azitromicina + ciprofloxacina	Rosted et al. 2012
Lindadenopatia generalizada	doxiciclina + azitromicina	Rosted et al. 2012
abscessos hepatoesplênicos + coriorretinite	Azitromicina	Belvisi et al. 2012
Encefalite	ciprofloxacina + cefotaxima	Rodent et al. 2012
Neuroretinite	doxiciclina + rifampicina	Rodent et al. 2012; Donnio et al. 2008
Coriorretinite	doxiciclina	Ghazi et al. 2012
lesão hepatoesplênica	claritromicina + rifampicina	Boiron et al. 2012
Neuroretinite	azitromicina	Metz et al. 2011
Uveite	rifampicina	Ramon et al. 2011
Neuroretinite	ciprofloxacina; doxiciclina	Curi et al. 2010
Doença da arranhadura do gato	azitromicina	Borum et al. 2010
Abscesso renal	gentamicina + rifampicina	Nedda et al. 2010
osteomielite	ciprofloxacina + rifampicina	Rodríguez et al. 2009
endocardite	doxiciclina + ceftriaxona + gentamicina	Bibhuti et al. 2009

abscesso epidural/ osteomielite	gentamicina + rifampicina + azitromicina	Tasher et al. 2009
Abscesso esplênico	ceftriaxona	Sanfeliu et al. 2009
neuroretinite	eritromicina	Sergio et al; 2009
encefalite	eritromicina	Nobuhiro et al. 2008
encefalite	rifampicina	Cherinet et al. 2008
púrpura trombocitopênica	azitromicina	Palumbo et al. 2008
Endocardite	doxiciclina + gentamicina	Al - Attar et al. 2008
osteomielite	eritromicina; cefotaxima; clindamicina + rifampicina	Ridder-Schroter et al. 2008
neuroretinite	claritromicina + rifampicina	Tager et al. 2008
Doença da arranhadura do gato	azitromicina; sulfametoxazol - trimetropima; claritromicina	Patrick et al. 2008

2 JUSTIFICATIVA

As bartoneloses, com exceção da causada pela espécie *B. bacilliformis*, são zoonoses mundialmente dispersas. No Brasil, além de não serem doenças de notificação obrigatória, existem poucas publicações disponíveis sobre as bartoneloses, em especial em crianças, onde sua ocorrência ainda é subestimada e basicamente desconhecida. Considerando que nos Estados Unidos estima-se que anualmente ocorram 22.000 casos em humanos, com 2.000 hospitalizações (Jackson et al., 1993), é possível que o número de casos clínicos, com o seu amplo espectro de manifestações, seja provavelmente muito mais elevado em nosso território, onde não é uma doença de notificação compulsória.

Nos últimos 10 anos, o aumento da demanda de casos suspeitos de bartoneloses, em especial de crianças, ao Laboratório de Referência Nacional para Rickettsioses do Instituto Oswaldo Cruz, tem possibilitado a identificação de quadros clínicos que têm variado da doença da arranhadura do gato e da meningoencefalite a quadros semelhantes a doenças linfoproliferativas como linfoma, semelhança esta que, com certa frequência, tem determinado a internação, em especial de crianças, em enfermarias de onco-hematologia pediátrica.

Neste cenário, considerando também a dificuldade no diagnóstico diferencial das bartoneloses com as diversas doenças linfoproliferativas, este estudo tem como principal objetivo obter informações sobre a diversidade do padrão clínico da doença em uma faixa etária de pacientes cujo conhecimento atual se restringe a escassos relatos de casos.

Por fim, a partir da avaliação dos dados clínicos e epidemiológicos dos casos de bartonelose em pacientes com faixa etária abaixo dos 16 anos, cujas amostras biológicas foram encaminhadas para o LRNR, será possível obter dados inéditos que poderão, além de aumentar o nosso conhecimento sobre o comportamento dessa entidade em crianças, contribuir com o sistema de vigilância epidemiológica e controle da doença em nosso estado.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar os aspectos epidemiológicos e clínicos dos casos de bartonelose confirmados em crianças com idade entre 0 e 16 anos no estado do Rio de Janeiro.

3.2 Objetivos Específicos

- Descrever aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais dos casos de bartoneloses diagnosticados em menores de 16 anos no Estado do Rio de Janeiro entre 2006 a 2012.
- Analisar a distribuição geográfica dos casos da casuística em estudo no Estado do Rio de Janeiro.
- Correlacionar os dados obtidos com as variáveis como idade, sexo e local de residência.
- Descrever a espécie envolvida nos casos de bartoneloses humana nesse estudo.
- Disponibilizar informações para o serviço de saúde local visando colaborar com a vigilância epidemiológica e com as medidas de prevenção.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Seleção dos pacientes

Este estudo retrospectivo de série de casos foi desenvolvido no Laboratório de Referência Nacional para Rickettsioses (LRNR), que se encontra alocado no Laboratório de Hantavírus e Rickettsioses do Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz, Rio de Janeiro.

A fonte de informações foi o banco de dados do Laboratório de Hantavírus e Rickettsioses (LHR) do Instituto Oswaldo Cruz /Fiocruz. Os dados secundários foram obtidos através das fichas do sistema de vigilância epidemiológica do Ministério da Saúde para febre maculosa brasileira, considerando que não existe uma ficha específica para bartoneloses/DAG (ANEXO 1).

Os pacientes selecionados para o estudo foram crianças menores de 16 anos internadas ou atendidas em unidades de assistência médica diversas do Estado do Rio de Janeiro, com diagnóstico confirmado de bartonelose, cujas amostras biológicas foram encaminhadas para o LHR do Instituto Oswaldo Cruz, Fiocruz, durante o período de 2006 e 2012. Além do teste padrão ouro, representado pelo teste sorológico para a pesquisa de anticorpos da classe IgG utilizando a reação de imunofluorescência indireta - ponto de corte 1:64, com análise, preferencialmente, de amostras pareadas com aumento de 4X na titulação entre elas -, a análise molecular, pela PCR, foi eventualmente realizada. Cumpriram-se os protocolos, tanto para os testes sorológicos quanto para os moleculares, previamente estabelecidos no LRNR.

4.2 Testes laboratoriais

4.2.1 Teste sorológico de imunofluorescência indireta

A detecção de anticorpos da classe IgG anti-*Bartonella* foi realizada pelo teste de imunofluorescência indireta (IFA) comercial, seguindo o ponto de corte estabelecido pelo fabricante Bion® USA e pela literatura, com os valores de corte de titulação igual a 64. Nas lâminas de IFA para *Bartonella henselae* contendo organismos purificados distribuídos nos orifícios, foram adicionados 30µl da

amostra diluída a 1:16 com PBS de diluição de soro ($\text{pH } 7,2 \pm 0,2$), seguida por diluições subsequentes: - 1:32 e 1:64. Visando validar o teste, foram incluídos os controles negativo e positivo. Após incubação da lâmina em câmara úmida em estufa à temperatura aproximada de 37°C por 30 minutos e da subsequente lavagem com PBS, anticorpo IgG anti-humano conjugado à fluoresceína foi adicionado sobre os orifícios da lâmina que foi novamente incubada. Após lavagem e aplicação de glicerina ($\text{pH } 9,7 \pm 0,2$) para montagem da lamínula, a lâmina foi analisada em microscópio de fluorescência em um aumento de 400x.

4.2.2 Reação em Cadeia pela Polimerase

Quanto à análise molecular, as amostras de sangue e de tecidos foram testadas para a presença de DNA bacteriano, utilizando oligonucleotídeos descritos por Anderson et al., 1994; Norlan et al., 1995; Renesto et al., 2001; Johnson et al., 2003. A amplificação pela reação em cadeia pela polimerase foi realizada seguindo o protocolo do LRNR.

4.3 Análise estatística

A análise dos dados dos pacientes que foram incluídos nesse presente estudo foi realizada utilizando a planilha do Microsoft Excel® e no próprio Sistema Gal - Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial - recentemente implantado no LRNR. As análises foram desenvolvidas a partir da distribuição das variáveis coletadas e consistência dos dados, caracterizando a população de estudo segundo os aspectos sócio-demográficos, clínico-epidemiológicos e laboratoriais, além da análise bivariada com a utilização de teste exato de Fisher ($\alpha=5\%$) e médias das variáveis contínuas.

4.4 Considerações Éticas

O estudo está inserido no projeto “Vigilância Epidemiológica de Hantavírus e Rickettsioses “Lato Sensu” dentro do Programa de Vigilância do Ministério da Saúde” para as rickettsioses e, conforme as normas da resolução 466/2012, em substituição à da 196/1996 que regulamenta as atividades de pesquisa em seres

humanos. O mesmo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) IOC por se tratar de um estudo com seres humanos e aprovado sob o número 559/10.

5 RESULTADOS

5.1 Características dos pacientes incluídos no estudo

As Figuras 1 e 2 assim como a Tabela 1 mostram as características dos 36 casos de bartonelose, considerando a distribuição dos casos durante o período de 2006 a 2012, a procedência das amostras e os dados sócio-demográficos, respectivamente.

A distribuição dos pacientes por ano foi a seguinte: 3 casos (8,3%) em 2006, 2 casos (5,5%) em 2008, 5 casos (13,7%) em 2009, 5 casos (13,8%) em 2010, 9 (25%) casos em 2011 e 12 casos (33,3%) em 2012.

A maior proporção das amostras encaminhadas ao LRNR foi procedente do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (30,5%), Laboratório Noel Nutels/Lacen-RJ (27,7%), seguidos pelo Hospital dos Servidores do Estado (19,4%).

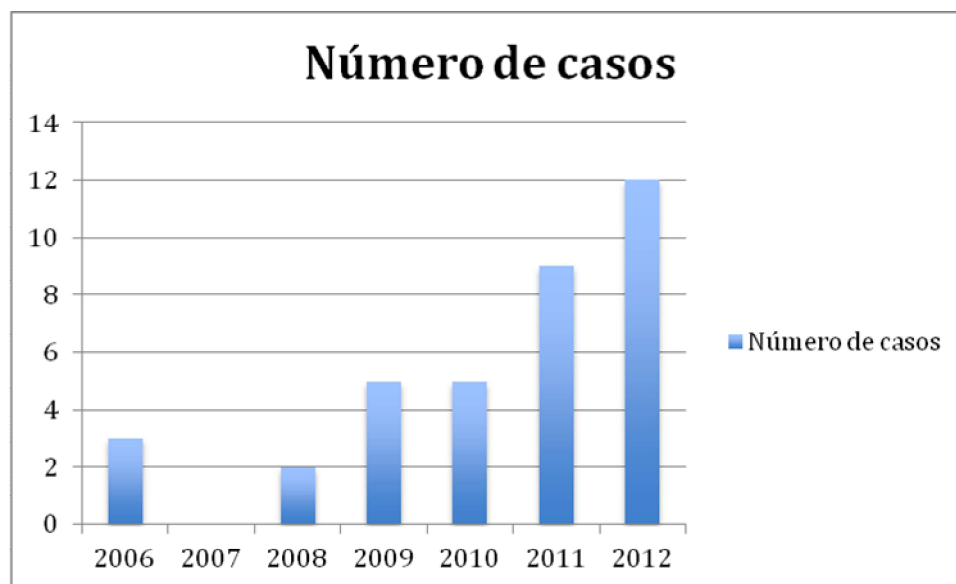


Figura 1. Distribuição dos casos de bartoneloses confirmados em menores de 16 anos no estado do Rio de Janeiro no período entre 2006 e 2012.

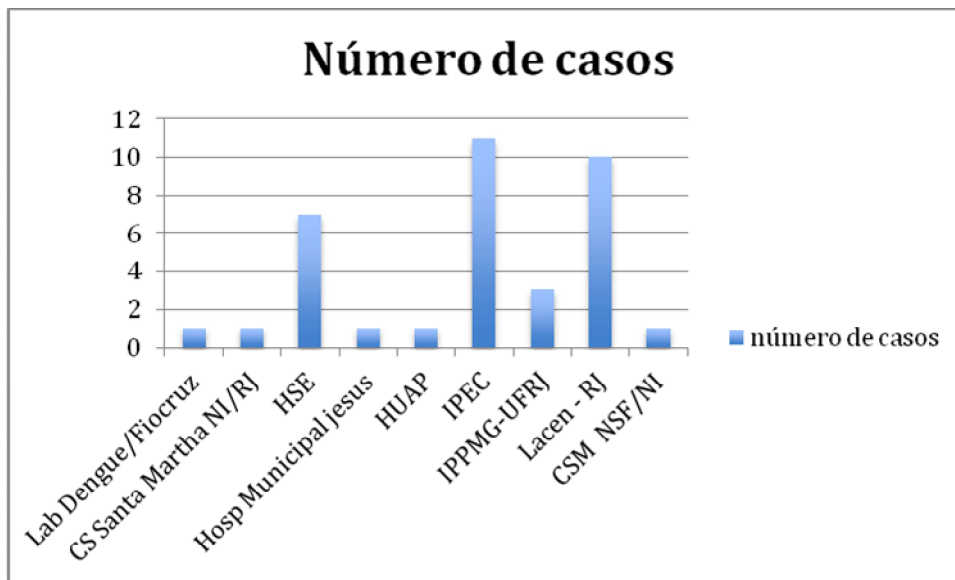


Figura 2. Distribuição de casos de bartoneloses por procedência no estado do Rio de Janeiro entre 2006 e 2012.

A distribuição por gênero e as médias de idade foram as seguintes: 19 casos (52,7%) do sexo feminino, com média de 9,89 anos e desvio padrão de 2,64 e 17 casos (47,2%) do sexo masculino, com média de idade de 10,70 anos e desvio padrão de 3,44, ocorrendo uma variação de zero a 16 anos. Entre os pacientes, 2 (5,5%) tinham entre zero e 5 anos, 15 (41,6%) tinham entre 6 e 10 anos e 19 (52,7%) tinham entre 11 e 16 anos.

Com relação ao município de procedência do paciente, observou-se que 22 casos (61,1%) eram do Rio de Janeiro, 5 casos (13,8%) eram de Duque de Caxias, 3 (8,3%) casos eram de Nova Iguaçu, 2 casos (5,5%) eram de São Gonçalo, 1 (2,7%) caso (Belford Roxo), 1 caso (2,7) era de Niterói, 1 caso (2,7%) era de Magé e 1 caso (2,7%) era de Nilópolis (Figura 3).

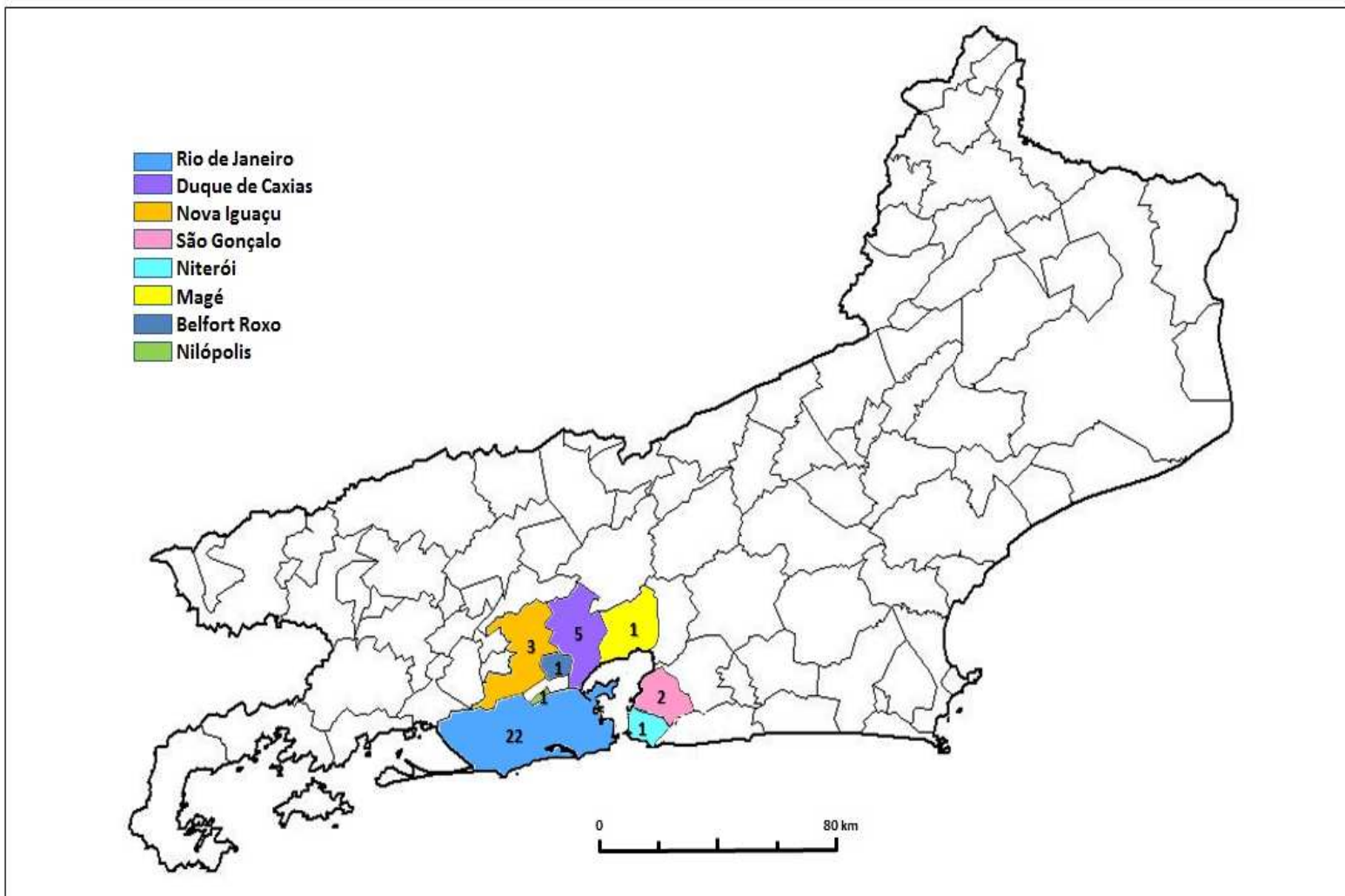


Figura 2. Municípios de procedência dos casos de bartoneloses em menores de 16 anos no estado do Rio de Janeiro confirmados no Laboratório de Referência Nacional para Rickettsioses (2006-2012).

As características sócio-demográficas e fatores associados com os casos confirmados de bartonelose se encontram compiladas na Tabela 1.

Tabela 1 Características sócio-demográficas e fatores associados com casos confirmados de bartoneloses em crianças abaixo de 16 anos no Estado do Rio de Janeiro de 2006-2012.

	N	%
Sexo		
Masculino	17	47,2%
Feminino	19	52,7%
Faixa etária*		
0 – 5	2	5,5%
6 – 10	15	41,6%
9 -16	19	52,7%
Etnia/Cor		
Branco	14	38,8%
Pardo	4	11,1%
Negro	3	8,3%
Outras/desconhecido	15	41,6%
Município		
Rio de Janeiro	22	61,1%
Duque de Caxias	5	13,8%
Nova Iguaçu	3	8,3%
São Gonçalo	2	5,5%
Niterói	1	2,7%
Belford Roxo	1	2,7%
Magé	1	2,7%
Nilópolis	1	2,7%
Procedência da amostra		
LACEN	10	27,7%
Hospitais	26	72,3%
Contato com gato		
Sim	7	19,4%
Ausência de informação	29	80,6%

*Média = 10,3; Mediana = 11 anos.

5.2 Manifestações clínicas e dados laboratoriais

Em relação às manifestações clínicas dos pacientes com diagnóstico confirmado de bartoneloses em que se tinha a informação referente a determinado sinal ou sintoma, 30 casos (94%) possuíam algum tipo de adenopatia, 25 casos (86,9%) apresentavam febre, 4 casos (26%) possuíam náuseas e vômitos, 9 casos (69,2%) apresentaram queixas de cefaleia, 6 casos (40%) possuíam mialgia, 5 casos (35,7%) apresentavam hiperemia conjuntival, 5 casos (33,3%) referiam dor abdominal, 04 casos (26,6%) possuíam náuseas e vômitos, 4 casos (25%), ao exame físico, apresentaram hepatoesplenomegalia, 1 caso (14,2%) possuía exantema, 2 casos (12,5%) desenvolveram diarreia e um caso (7,1%) apresentou petéquias. Figura 4 e Tabela 2.

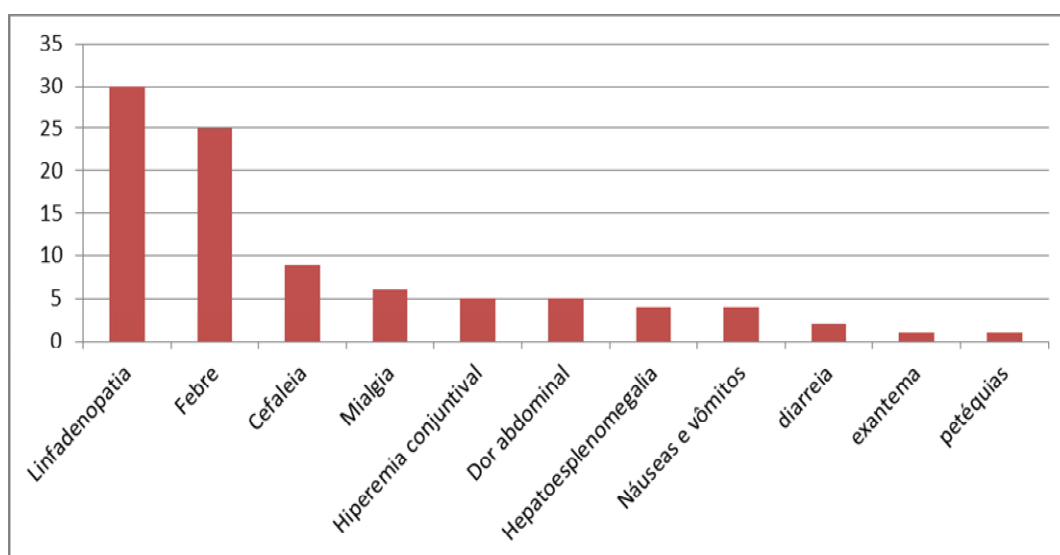


Figura 3. Principais manifestações clínicas dos casos confirmados de bartoneloses em crianças abaixo de 16 anos no estado do Rio de Janeiro de 2006-2012.

Tabela 2 Frequências das principais manifestações clínicas de casos de menores de 16 anos no estado do Rio de Janeiro (2006-2012).

	Feminino		Masculino		Total	
	Frequência	%	Frequência	%	Frequência	%
Linfadenopatia	14/16	87	16/16	100	30/32	94
Febre	12/16	75	13/13	100	25/29	86,9
Cefaleia	07/10	70	02/03	66	9/13	69,2
Mialgia	02/9	22	04/6	66	6/15	40
Hiperemia conjuntival	04/10	40	1/4	25	5/14	35,7
Dor abdominal	0/9	0	05/6	83	5/15	33,3
Náuseas e vômitos	01/10	10	03/5	60	4/15	26,6
Hepatoesplenomegalia	01/10	10	03/6	50	4/16	25
Exantema	0/2	0	01/4	20	01/7	14,2
Diarréia	02/12	17	0/4	0	2/16	12,5
Petéquias	0/10	0	1/4	25	1/14	7,1
Oligoanúria	0/10	0	0/4	0	0/14	0
Icterícia	0/9	0	0/4	0	0/13	0
Convulsão	0/10	0	0/4	0	0/14	0
Choque	0/10	0	0/4	0	0/14	0
Esturpor/coma	0/4	0	0/10	0	0/14	0
Manifestação Hemorrágica	0/9	0	0/4	0	0/13	0
Síndrome hemorrágica	0/9	0	0/4	0	0/13	0

Em relação aos dados laboratoriais, o diagnóstico foi confirmado pelo teste sorológico em 33 pacientes (91,6%) e por análise molecular de amostra de sangue e de linfonodo em 3 (8,3%) e um (2,7%) pacientes, respectivamente. Em dois pacientes (5,5%), cujas amostras de soro não apresentaram anticorpos anti-bartonela, foi possível confirmar o diagnóstico etiológico pela análise molecular (PCR). Em um terceiro caso, devido à indisponibilidade de amostra de soro, o diagnóstico foi possível apenas pela pesquisa do DNA bacteriano no tecido ganglionar, tendo sido o quarto caso confirmado através da detecção de anticorpo anti-*B. henselae* associada à presença do DNA bacteriano em amostra de sangue. A análise das seqüências nucleotídicas dos fragmentos de DNA amplificados confirmou a presença da espécie *B. henselae*. Em 7 dos 25 (27,7%) pacientes, cujo diagnóstico foi realizado com base, exclusivamente, no teste sorológico, a análise foi realizada em amostras de soro pareadas, com a identificação de títulos de anticorpos da classe IgG superiores a 128. Títulos de anticorpos anti-*B. henselae* iguais ao título de corte (1:64) foram identificados em 08 (13,8%) pacientes; dois pacientes considerados não reagentes (5,5%), tiveram o diagnóstico possível a partir da análise molecular (PCR), dado

previamente informado. Nos outros oito pacientes, cujas amostras foram reativas com baixa titulação - 1:64, além dos dados clínico-epidemiológicos compatíveis com DAG, foi realizada a exclusão de outras doenças como esporotricose, infecção pelo vírus Epstein Barr e toxoplasmose (Tabela 3 e Tabela 4).

Tabela 3 Métodos diagnósticos utilizados para confirmação dos casos de bartoneloses em menores de 16 anos no estado do Rio de Janeiro (2006-2012).

Método diagnóstico	N	%
Apenas sorologia	32	88,8%
Sorologia + PCR do sangue	1	2,77%
Apenas PCR de sangue	2	5,54%
PCR de linfonodo	1	2,77%
Total	36	100

Tabela 4 Titulação de anticorpos anti-*Bartonella henselae* pelo teste de imunofluorescência indireta nas amostras de casos de menores de 16 anos no estado do Rio de Janeiro (2006-2012).

Título	N	%
Não realizado	1	2,77%
< 1:64	2	5,54%
1:64	8	22,16%
1:128	19	52,63,%
1:512	3	8,31%
1:1024	2	5,54%
1:2048	1	2,77%

6 DISCUSSÃO

Embora as bartoneloses sejam consideradas doenças de baixa frequência, nos últimos 20 anos o número de casos confirmados tem continuamente aumentado em diferentes regiões do mundo. A disponibilidade de novas técnicas de diagnóstico, em especial das técnicas moleculares e um maior interesse e sensibilização da classe médica em reconhecer casos suspeitos desse grupo de zoonoses, entre outros fatores, justificam esse aumento.

Até a década de 1980, as espécies de *Bartonella*, mais frequentemente *B. hanselae*, estavam relacionadas com a peliose hepática e a angiomatose vascular em pacientes com aids. Com o advento de drogas antiretrovirais, estas condições passaram a ser mais raramente descritas. Desde então, casos de infecção por *Bartonella* passaram a ser mais frequentemente diagnosticados em pacientes imunocompetentes, na maioria das vezes sob a forma da DAG, apesar do seu amplo espectro clínico, que varia de casos benignos a casos graves e fatais.

No Brasil, onde a doença não se encontra incluída na lista de agravos de notificação compulsória, o que dificulta uma análise mais detalhada sobre o comportamento de sua ocorrência em nosso território, os dados disponíveis sugerem a mesma tendência mundial acima descrita. Em relação ao estado do Rio de Janeiro, nos últimos 10 anos, tem se observado um aumento no número de casos notificados, embora seja possível verificar ainda poucos dados publicados em literatura nacional.

Assim, diante da inexistência de informações sobre o perfil da bartoneloses no estado fluminense, em especial em relação às crianças, o desenvolvimento desse estudo possibilitou a descrição, pela primeira vez, das características clinico-epidemiológicas e alguns aspectos laboratoriais dessa patologia em um grupo de pacientes na faixa etária de zero a 16 anos, cujos dados nacionais publicados em literatura se restringem a escassos relatos de casos (Lamas et al., 2013; Curi et al., 2010; Rocha et al., 2004).

Em relação à procedência das amostras, 61% foram de pacientes residentes no município do Rio de Janeiro, seguido pelo município de Duque de Caxias (14 %) e Nova Iguaçu (8%), provavelmente devido à concentração de um maior número de profissionais sensibilizados, da presença do Laboratório de Referência Nacional para Rickettsioses no campus da Fiocruz /RJ. Além disso, outros fatores também

devem ser considerados como: i) a uma maior prevalência de animais infectados por *B. henselae* na região metropolitana (74,85%) e na região centro sul fluminense (97,3%), em contraste com a região serrana (20%), conforme demonstrado em um estudo em população de gatos domésticos no estado do Rio de Janeiro, realizado por Souza em 2009; ii) a maior densidade demográfica do município carioca e iii), a necessidade do diagnóstico diferencial com a esporotricose, uma micose causada por fungos do complexo *Sporothrix* (Oliveira et al. 2011) que, nos últimos 20 anos, vem causando epidemia, associada à transmissão zoonótica, na região metropolitana fluminense (Barros et al., 2008). Ainda sob o ponto de vista da epidemia da esporotricose e da associação com infecção por *Bartonella*, Kitada e colaboradores (2014) recentemente demonstraram que 64,3% dos gatos com esporotricose e 45,5 % dos animais sem esporotricose, atendidos no Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatozoonoses em Animais Domésticos do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, eram fonte potencial de infecção para *Bartonella* e que a co-infecção deve ser considerada.

Em relação à faixa etária, obtivemos uma média de idade igual a 10 anos, fato esse possivelmente relacionado com a maior exposição a animais domésticos nesse período da infância, resultado concordante com os da literatura (Reynolds et al., 2005; Florin et al., 2008).

Quanto ao sexo, a frequência de casos em meninas (52,7%) foi semelhante à observada nos meninos (47,2%). Um total de 38,8% dos casos ocorreu em pacientes de raça branca e 19,4% em afrodescendentes. Em 41,8% dos pacientes não existiam dados disponíveis, fato que confirma a precariedade do preenchimento das fichas epidemiológicas, o que dificulta, conseqüentemente, qualquer análise de dados secundários, em especial, de agravos sem exigência de notificação compulsória.

Na história epidemiológica, entre os pacientes que possuíam a informação e que foram 19,4% da população estudada, 100% tiveram algum tipo de contato com felino doméstico. Como não foi aplicado um questionário epidemiológico estruturado específico para bartoneloses, os dados da maioria dos casos foram obtidos a partir da utilização da ficha epidemiológica para febre maculosa brasileira, fato que, associado com o próprio desenho de estudo retrospectivo, não permitiu uma análise epidemiológica mais elaborada sobre o tipo de contato com o animal (arranhadura ou lambadura) ou mesmo sobre a presença ou não de pulgas, assim como o relato de picadas destes artrópodes.

Conforme destacado na metodologia do estudo, os pacientes selecionados foram menores de 16 anos internados ou atendidos em unidades de assistência médica diversas do estado do Rio de Janeiro, com diagnóstico de bartonelose, cujas amostras biológicas foram encaminhadas para o LRNR do Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ. É importante observar que 72,3% dos pacientes, foram provenientes dos hospitais, sugerindo, entre outros fatores, a dificuldade no diagnóstico das bartoneloses na rede básica do sistema único de saúde (SUS) e, especialmente, a dificuldade para o diagnóstico diferencial com as doenças linfoproliferativas, especialmente nos casos com hepatoesplenomegalia.

Na literatura mundial existem raríssimos estudos, do tipo série de casos, que descrevem as características clínicas das bartoneloses na população. A série descrita por Carithers, por exemplo, evidenciou a DAG forma típica em 95% dos seus 1200 casos estudados, porém esse dado pode ter sido superestimado devido ao ano em que o estudo foi realizado – 1985 - e ao critério de inclusão utilizado (adenomegalia), assim como ao desconhecimento das formas atípicas da doença.

As manifestações clínicas observadas no presente estudo foram semelhantes às descritas na literatura, tendo sido possível identificar, basicamente, nos pacientes na faixa etária estudada, as três formas clínicas de apresentação: (i) a doença da arranhadura do gato – forma típica, com febre e linfadenopatia, (ii) a febre de origem prolongada e (iii) a forma hepatoesplênica (Florin et al., 2008). A presença da linfadenopatia foi evidenciada em 94% dos pacientes estudados, destacando-se que este sinal esteve presente em 100% dos pacientes do sexo masculino.

A febre, presente em 86,9% dos total de pacientes e em 100% das crianças do sexo masculino, foi mais frequente no presente estudo do que tem sido apresentado na literatura, mais especificamente na casuística de Carithers, na qual a ausência da febre foi observada em 1/3 dos pacientes (Carithers,1985). Considerando a diferença entre os desenhos de estudo - um prospectivo com critério de inclusão e outro retrospectivo -, assim como o tipo de instrumento laboratorial utilizado para a confirmação diagnóstica, reforça-se i) a importância da realização de estudos prospectivos no Brasil, a partir da vigilância sindrômica febril associada com adenomegalia e ii) a necessidade de inclusão desta doença na lista dos agravos de notificação compulsória em nosso território.

Um total de 69% dos pacientes apresentou cefaleia, sem diferença significativa entre os pacientes dos sexos feminino e masculino. Não foram observadas manifestações neurológicas associadas com quadros mais graves,

como meningoencefalite, por exemplo. Mialgia assim como hiperemia conjuntival, foram encontradas em menos de 40% dos pacientes estudados com um percentual maior nos pacientes do sexo masculino, nos quais estava presente em 60% dos casos. Estes resultados estão em concordância com os relatos na literatura internacional (Florin et al. 2005; Klotz et al. 2011; Zangwill et al. 1993).

Em relação às manifestações gastro-intestinais, a dor abdominal foi observada em 33% dos pacientes incluídos neste estudo, apenas em pacientes do sexo masculino. Independente do gênero, na literatura, a dor abdominal se encontra associada tanto às formas típicas quanto às atípicas, assim como à forma hepatoesplênica da doença da arranhadura do gato (Laham et al., 2008; Scolfaro et al., 2008; Rostad et al., 2012; Vanderheyden et al., 2012). O relato de náuseas, vômitos e hepatoesplenomegalia em 1/4 dos pacientes, com predomínio nos pacientes do sexo masculino e de diarreia, em 12,5% têm sido descritos em diversos estudos, colocando em evidência a dificuldade no diagnóstico diferencial com uma série de doenças mais comuns nesta faixa etária, mas chamando a atenção para os quadros de gastroenterites (Rostad et al., 2012; Chiuri et al., 2013).

Manifestações dermatológicas como exantema e petéquias foram observadas exclusivamente em meninos e em torno de 25%. Lesões de pele como as citadas acima e também eritema nodoso e púrpuras têm sido descritas em relatos de casos publicados em literatura. Acredita-se que possam ocorrer por mecanismos citopáticos diretos da bartonela nos megacariócitos ou por mecanismos indiretos, como os imunomediados (Landau et al., 1999; Casolari et al., 2007). No caso das pápulas, parecem ocorrer nos locais em que possivelmente tenham ocorrido a arranhadura ou mordedura pelo felino. Na única série de casos publicada por Regina Ridder-Schroter quatro pacientes possuíam lesões compatíveis com pápulas. (Ridder-Schroter et al., 2008; Palumbo et al., 2008; Sanfeliu et al., 2008). Manifestações graves como oligoanúria, icterícia, convulsão, choque, coma, e manifestações hemorrágicas não foram observadas em nossa casuística. Na literatura, apesar de menos frequentes, convulsão, coma, choque hipovolêmico e manifestações renais têm sido relatados, principalmente em pacientes com as formas atípicas da DAG (Gerber et al., 2002; Brandy Fouch, et al., 2007).

Quanto aos testes laboratoriais utilizados neste estudo, nenhum exame laboratorial inespecífico, como hemograma ou bioquímica, se encontrava disponível nas fichas avaliadas. Assim, não foi possível obter informações sobre a presença de alterações hematológicas ou mesmo de imagem radiológica compatível com

aumento de massa ganglionar. No entanto, com exceção de um, todos os casos incluídos neste estudo foram submetidos ao teste sorológico, utilizando a reação de imunofluorescência indireta (IFI) (ponto de corte 1:64), e, mais esporadicamente, à análise molecular, a partir da reação em cadeia da polimerase. O diagnóstico etiológico pode ser realizado pelo teste sorológico, a partir da presença de anticorpos anti-*Bartonella*, não espécie-específico, e/ou pela análise molecular, no qual foi possível recuperar o genoma bacteriano.

Embora a técnica de IFI seja considerada o teste padrão de referência para o diagnóstico de infecção por *Bartonella* spp. prévia ou presente (Lamas et al., 2010), é imprescindível considerar a possibilidade de reação cruzada com outros agentes infecciosos, como *Coxiella burnetti* e *Chlamydia* spp. (La Scola, Raoult, 1996; Maurin et al., 1997). No entanto, apesar de algumas limitações, os resultados dos testes sorológicos com pareamento, associados aos dados clínico-epidemiológicos, nos permitem afirmar que os títulos de anticorpos anti-*Bartonella* da imunoglobulina da classe IgG que foram identificados neste estudo não são decorrente de uma reação heteróloga que ocorre na fase inicial da infecção, quando a detecção da imunoglobulina da classe IgM pode estar associada com resultado falso positivo (La Scola e Raoult 1996; Maurin et al., 1997, Lamas et al., 2010). Em oito pacientes, cujas amostras foram reativas com baixa titulação - 1:64, os dados clínico-epidemiológicos compatíveis com DAG e a exclusão de outras doenças como esporotricose, infecção pelo vírus Epstein Barr e toxoplasmose possibilitaram o fechamento do diagnóstico como bartonelose.

Em relação à análise molecular, este método diagnóstico somente foi possível em quatro pacientes, em decorrência, entre outros fatores, do envio das amostras em uma fase mais tardia da doença, após semanas ou, mais raramente, após meses de investigação para outros agravos mais frequentemente suspeitados pelos pediatras, incluindo doenças proliferativas, em especial, linfoma. É possível que, com o aumento da suspeição clínica, aumente o número de casos confirmados por técnicas moleculares e que, conseqüentemente, seja possível aumentar a identificação da(s) espécie(s) de *Bartonella* circulante(s) em nosso território. Ainda neste contexto, os resultados da análise filogenética realizada nas amostras têm confirmado, até a presente data, a presença de uma única espécie - *B. hanselae*-, com agente causador de doença humana no território fluminense.

Além de *B. hanselae*, outras espécies de bartonela já foram identificadas no Brasil, como *B. clarridgeiae* (em gatos) nos estados do Rio Grande do Sul, Mato

Grosso e Maranhão, *B. koehlerae* (em felinos selvagens) e *B. vinsonii* (em cães) no estado de São Paulo, fato que reforça a importância e a necessidade da caracterização molecular das bartonelas identificadas em amostras humanas (Staggemeier et al., 2010; Braga et al., 2012; Miceli et al., 2013).

Por fim, os resultados obtidos neste estudo, apesar das restrições inerentes a um estudo retrospectivo, apontam para a necessidade da inclusão das bartoneloses, independente de sua forma de apresentação ser típica ou não, no diagnóstico diferencial de casos febris e/ou de doença linfoproliferativa em crianças com história de contato com animais domésticos jovens, especialmente os felinos.

7 CONCLUSÕES

7.1 Os 36 casos de bartoneloses diagnosticados em pacientes menores do que 16 anos no estado do Rio de Janeiro entre 2006 a 2012 foram procedentes da região metropolitana, dado reforçado pelos dados do estudo realizado em 2009 que comprovaram a elevada prevalência de gatos infectados na região metropolitana fluminense.

7.2 As manifestações clínicas apresentadas nesta série de casos, com predomínio a presença de febre com adenomegalia, mostraram um padrão semelhante aos descritos em literatura.

7.3 As manifestações gastrointestinais como náuseas, vômitos, diarreia associadas com dor abdominal, mais frequentemente no gênero masculino, apontam para a necessidade de inclusão das bartoneloses no diagnóstico diferencial de gastroenterites em crianças, fato previamente relatado na literatura.

7.4 Embora em seis casos a evidência de infecção sorológica por *Bartonella* tenha sido com base em título de corte de 64 (IgG) em uma única amostra de soro, os dados clínicos e epidemiológicos assim como a exclusão de outros agravos, possibilitaram concluir como DAG.

7.5 Considerando que em 13,8% dos casos não foi possível à obtenção de uma segunda amostra de soro, somente com a instituição das bartoneloses com doença de notificação obrigatória em nosso território será possível estabelecer definitivamente o critério de diagnóstico sorológico com base na análise de duas amostras pareadas.

7.6 O gradativo aumento de número de casos de bartoneloses, durante o período de estudo, pode estar associado com a epidemia de esporotricose, já que casos suspeitos, mas descartados etiologicamente como esta zoonose, têm sido internados para esclarecimento diagnóstico.

7.7 Os resultados obtidos neste presente estudo, mesmo considerando a indisponibilidade de muitos dados clínicos, epidemiológicos, laboratoriais e relacionados ao tratamento, apontam para a necessidade de uma análise mais adequada sobre as bartoneloses em nosso país assim como o estabelecimento desta zoonose como doença de notificação compulsória.

7.8 Neste estudo foi possível pela primeira vez no Brasil compilar uma série de casos de bartoneloses em crianças e identificar *B. henselae* como a espécie causadora da doença em quatro dos 36 pacientes incluídos no estudo.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adams WC, Hindman SM. Cat scratch disease associated with an osteolytic lesion. *J Ped.* 1954; 44:665-669.

Al-Rahawan MM, Gray BM, Mitchell CS, Smith SD. Thoracic vertebral osteomyelitis with paraspinous mass and intraspinal extension: an atypical presentation of cat-scratch disease. *Pediatr Radiol.* 2012; 42(1):116-9.

Albini TA, Lakhanpal RR, Foroozan R, Holz ER. Macular hole in cat scratch disease. *Am J Ophthalmol.* 2005; 140(1):149-51.

Anderson B, Sims K, Regnery R, Robinson L, Schmidt MJ, Goral S, Hager C, Edwards K. Detection of *Rochalimaea henselae* DNA in specimens from cat scratch disease patients by PCR. *J Clin Microbiol.* 1994; 32:942-48.

Anderson BE, Neuman MA. *Bartonella* spp. As Emerging Human Pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10(2):203-219.

Antoniou M, Economou I, Wang X, Psaroulaki A, Spyridaki I, Papadopoulos B, Christidou A, Tsafantakis E, Tselentis Y. Fourteen seroepidemiological study of zoonoses in a Greek village. *Am J Trop Med Hyg.* 2002; 66:80-85.

Aoron R, Megan RS, Suchit AP, Charles AL, Lisa HL. Spectrum of radiological manifestations of paediatric cat-scratch disease. *Pediatr Radiol.* 2012.

Apalsch AM, Nour B, Jaffe R. Systemic cat-scratch disease in a pediatric liver transplant recipient and review of the literature. *Pediatr Infect Dis.* 1993; 12:769-773.

Arisoy EM, Correa AG, Wagner ML, Kaplan S. Hepatosplenic cat-scratch disease in children: selected clinical features and treatment. *Clin Infect Dis.* 1999;28: 778-784.

Azevedo ZM, Higa LY, Boechat PR, Boechat MB, Kaplauch F. Cat scratch disease caused by *Bartonella quintana* in an infant: an unusual presentation. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000; 33:313-317.

Barkai G, Gutman G, Sherr-Lurie N, Hoffmann C, Schpirer Z. Spasmodic left waist pain in a six years old child- cat scratch disease. Harefuah. 2012 Aug; 151(8):461-3,498.

Barr YR, Qiu S. A.16-year-old adolescent boy with unilateral cervical lymphadenopathy suspicious for malignancy. Arch Pathol Lab Med. 200; 129(8): 1065-6.

Barros MBL, Schubach AO, Schubach TMP, Wanke B, Lambert-Passos SR. An epidemic of sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: epidemiological aspects of a series of cases. Epidemiol Infect. 2008;136:1192-1196.

Bass JW, Vincent JM, Person DA. The expanding spectrum of Bartonella infections: Cat-scratch disease. Pediatr Infect Dis J.1997; 16(2):163-79.

Battierman HJ, Peek JA, Loutit JS, Falkow S, Tompkins LS. Bartonella henselae and Bartonella quintana adherence to and entry into cultured human epithelial cells. Infect Immun. 1995;63: 4553-4556.

Baylor P, Garoufi A, Karpathios T, Lutz J, Mogelof J, Moseley D. Transverse myelitis in 2 patients with Bartonella henselae infection (cat scratch disease). Clin Infect Dis. 2007;45: 42-45.

Belvisi V, Tieghi T, Grenga PL, Marocco R, Vetica A, Del Borgo C, Citton R, Lichtner M, Mastroianni CM. Bartonella henselae infection presenting with ocular and hepatosplenic manifestations in an immunocompetent child. Pediatr Infect Dis J. 2012;31(8):882-3.

Benson LA, Kar S, McLaughlin G, Ihler GM. Entry of Bartonella bacilliformis into erythrocytes. Infect Immun. 1986; 54:347-353.

Bernini PM, Gorczyca JT, Modlin JF. Cat-scratch disease presenting as paravertebral abscess. J Bone Jt Surg. 1994;76:1858-1863.

Boggs SR, Fisher RG. Bone pain and fever in an adolescent and his sibling. Cat scratch disease (CSD). Pediatr Infect Dis J. 2011;30(1):89,93-4.

Boiron E, Soto B, Zimmermann B, Jullien M. Atypical presentation of hepatosplenic cat scratch disease in a 3-year-old child. Arch Pediatr. 2012;19(6):603-6.

Borker A, Gardner R. Severe thrombocytopenic purpura as a complication of cat scratch disease. *Clin Pediatr (Phila)*. 2002;41(2):117-118.

Boulouis HJ, Chang CC, Henn JB, Kasten RW, Chomel BB. Factors associated with the rapid emergence of zoonotic *Bartonella* infections. *Vet Res*. 2005;36:383–410.

Braga MS, Diniz PP, André MR, Bortoli CP, Machado RZ. Molecular characterisation of *Bartonella* species in cats from São Luís, state of Maranhão, north-eastern Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012; 107(6):772-7.

Breitschwerdt EB, Kordick DL. *Bartonella* infection in animals: carriership, reservoir potencial, pathogenicity, and zoonotic potencial for human infection. *Clin Microbiol*. 2000;13:428- 438.

Breitschwerdt EB, Atkins CE, Brown TT, Kordick DL, Snyder PS. *Bartonella vinsonii* subsp. *Berkhoffii* and related members of the alpha subdivision of the Proteobacteria in dogs with cardiac arrhythmias, endocarditis, or myocarditis. *Journal of Clinical Microbiology*. 1999;37: 3618–3626.

Brouqui P, Houpiqian P, Dupont HT, Toubiana P, Obadia Y, Lafay V, Raoult D. Survey of the seroprevalence of *Bartonella quintana* in homeless people. *Clin Infect Dis*. 1996; 23:756.

Carithers HA. Cat-scratch disease. An overview based on a study of 1,200 patients. *Am J Dis Child*. 1985; 139(11):1124-3.

Carman KB, Yimenicioglu S, Ekici A, Yakut A, Dinleyici EC. Co- existence of acute transverse myelitis and Guillain- Barré syndrome associated with *Bartonella henselae* infection. *Paediatr Int Child Health*. 2013;33(3):190-2.

Casolari C, Pecorari M, Balli F, Fabio G, Gennari W, Sabbatini AM, Nanni N, Migaldi M, Guaraldi N, Tagliazucchi S, Alù M, Bertoli G, Fabio R, Portolani M. Unusual concurrent detection by polymerase chain reaction of *Bartonella henselae* and parvovirus b19 in an immunocompetent child with erythema nodosum and hepatic granulomatous disease. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;59(1):81-84.

Cheung VW, Moxham JP. Cat scratch disease presenting as acute mastoiditis. *Laryngoscope*. 2010;120 Suppl 4:S222.

Chiuri RM, Maria Ferrina Matronola, Concetta Di Giulio, Laura Comegna, Francesco Chiarelli, Annalisa Blasetti. Bartonella henselae infection associated with autoimmune thyroiditis in Child. Horm Res Paediatr. 2013; 79:185-188.

Chomel BB. Cat-scratch disease and bacillary angiomatosis. Rev Sci Tech. 1996; 15(3):1061-73.

Chomel BB, HJ Boulouis HJ, S Maruyama, EB Breitschwerdt: Bartonella spp. In pets and effect on human health. Emerg Infect Dis.2006; 12:389-398.

Chomel BB, Kasten RW, Henn JB, Molia S. Bartonella infection in domestic cats and wild felids. Ann N Y Acad Sci.2006; 1078: 410-415.

Chomel BB, Kasten RW, Sykes JE, Boulouis HJ, Breitschwerdt EB. Clinical impact of persistent Bartonella bacteremia in humans and animals. Ann N Y Acad Sci. 2003; 990:267-78.

Chomel BB, Abbott RC, Kasten RW, Floyd-Hawkins KA, Kass PH, Glaser CA, Pedersen NC, Koehler JE. Bartonella henselae prevalence in domestic cats in California: risk factors and association between bacteremia and antibody titers. J Clin Microbiol.1995;33:2445–2450.

Chomel BB, Kasten RW, Floyd-Hawkins K, Chi B, Yamamoto K, Roberts-Wilson J, Gurfield AN, Abbott RC. Experimental transmission of Bartonella henselae by the cat flea. J Clin Microbiol.1996;34, 1952–1956.

Chrousos GA, Drack AV, Young M, Kattah J, Sirdofsky M. Neuroretinitis and cat scratch disease. J Clin Neuroophthalmol. 1990;10:92-94.

Chung CY, Kasten RW, Paff SM, Van Horn BA, Vayssier-Taussat M, Boulouis HJ, Chomel BB. Bartonella spp. DNA associated with biting flies from California. Emerg Infect Dis.2004;10:1311–1313.

Chung JY, Han TH, Kim BN, Yoo YS, Lim SJ. Detection of Bartonella henselae DNA by Polymerase Chain Reaction in a Patient with Cat Scratch Disease: A Case Report. J Korean Med Sci. 2005;20:888-891.

Costa PS, Brigatte ME, Greco BD. Antibodies to Rickettsia rickettsi, Rickettsia typhi, Coxiella burnetii, Bartonella henselae, Bartonella quintana and Ehrlichia chaffeensis

among healthy population in Minas Gerais, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2005;100:853-859.

Coura JR. Dinâmica das Doenças Infecciosas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, Brasil; 2005. cap 138. Rickettsioses - autor- Elba Regina Sampaio de Lemos.

Cramm KJ, Silverstein DM. Gross hematuria in a young child with axillary lymphadenopathy. Clin Pediatr (Phila).2002;41(5):357– 359.

Curi AL, Machado D, Heringer G, Campos WR, Lamas C, Rozental T, Gutierrez A, Orefice F, Lemos E. Cat-scratch disease: ocular manifestations and visual outcome. Int Ophthalmol. 2010;30(5):553-8.

Curi ALL, Campos WR, Barbosa L, Lana-Peixoto MA, Oréfice F. Unusual presentation of cat-scratch disease in an HIV positive patient. Br J Ophthalmol. 2003;87:371.

D'Agati Y, McEachrane S, Dicker R, Nielsen E. Cat scratch disease and glomerulonephritis. Nephron.1990;56 (4):431– 435.

Dennis L. Kasper(et al) Harrison medicina interna – 16. Ed vol I :977-980.

Chung JY, Kim SW, Han TH, Lim SJ. Detection of the Bartonella henselae gene sequence in lymph nodes of children with Kikuchi's disease. Pediatrics.2005;115(4):111.

Diniz PPVP, Maggi RG, Schwartz DS, Cadenas MB, Bradley JM, Hegarty B, Breitschwerdt EB. Canine bartonellosis: serological and molecular prevalence in Brazil and evidence of co-infection with Bartonella vinsonii subsp. Berkhoffii. Vet Res. 2007;38:697-710.

Drancourt M, Mainardi JL, Brouqui P, Vandenesch F, Carta A, Lehnert F, Etienne J, Goldstein F, Acar J, Raoult D. Bartonella (Rochalimaea) quintana endocarditis in three homeless men. N Engl J Med. 1995 Feb 16;332(7):419–423.

Drancourt M, Mainardi JL, Brouqui P, Vandenesch, Carta AL, Etienne J, Goldstein F, Acar J, Roaoult DB. (Rochalimaea) Quintana endocatditis in three homeless men. N Engl J Med.1999;332:419-423.

Duncan AW, Maggi RG, Breitschwerdt EB. A combined approach for the enhanced detection and isolation of *Bartonella* species in dog blood samples: Pre-enrichment culture followed by PCR and subculture onto agar plates. *J Microbiol Meth*, 2007; 69: 273-281.

Duncan AW, Maggi RG, Breitschwerdt EB. *Bartonella* DNA detected in saliva collected from dogs. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:1948-1950.

Dunn MW, Berkowitz FE, Miller JJ, Snitzer JA. Hepatosplenic cat-scratch disease and abdominal pain. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16(3):269-72.

Durá-Travé T, Yoldi-Petri ME, Gallinas-Victoriano F, Lavilla-Oiz A, Bove-Guri M. Neuroretinitis Caused by *Bartonella henselae* (Cat-Scratch Disease) in a 13-Year-Old Girl. *Int J Pediatr*. 2010;2010:763105.

Ebani VV, Cerri D, Andreani E. Cat scratch disease. Survey on the presence of *Bartonella henselae* among cats of Tuscany. *New Microbiol*. 2002;25(3):307-13.

Economou M, Lithoxopoulou M, Aivazis V, Tsakalidis C, Athanassiou-Metaxa M. *Bartonella henselae*: association with the development of transient lupus anticoagulant and asymptomatic prolongation of activated partial thromboplastin time. *Scand J Infect Dis*. 2003;35 (2):149.

Florin, TA., Zaoutis, TE, Zaoutis LB. Beyond cat scratch disease: widening spectrum of *Bartonella henselae* infection. *Pediatrics*. 2008;121, 5.

Font RL, Del Valle M, Mitchell BM, Boniuk M. -Cat-scratch uveitis confirmed by histological, serological, and molecular diagnoses. *Cornea*. 2011 Apr;30(4):468-71.

Fouch B, Coventry S. A case of fatal disseminated *Bartonella henselae* infection (cat-scratch disease) with encephalitis. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131(10):1591-1594.

Gamblin TC, Nobles-James C, Bradley RA, Katner HP, Dale PS. Cat scratch disease presenting as breast mastitis. *Can J Surg*. 2005;48(3):254-5.

Ganesan K, Mizen K. Cat scratch disease: an unusual cause of facial palsy and partial ptosis: case report. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63(6):869– 872.

Garcia FU, Wojta J, Broadley KN, Davidson JM, Hoover RL. *Bartonella bacilliformis* stimulates endothelial cells in vitro and is angiogenic in vivo. *Am J Pathol.* 1990;136(5):1125-35.

Gary AT, Webb JA, Hegarty BC, Breitschwerdt EB. The low seroprevalence of tick-transmitted agents of disease in dogs from southern Ontario and Quebec. 2006; 47:1194-1200.

Gerber JE, Johnson JE, Scott MA, Madhusudhan KT. Fatal meningitis and encephalitis due to *Bartonella henselae* bacteria. *J Forensic Sci.* 2002;47(3):640-4.

Ghazi NG, Sams WA. A case of cat-scratch disease with unusual ophthalmic manifestations. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2012;19(2):243-6.

Gilad J, Wolak A, Borer A, Benharroch D, Avidor B, Giladi M, Schlaeffer F. Isolated splenic cat scratch disease in an immunocompetent adult woman. *Clin Infect Dis.* 2003;36(1):e10-3.

Golden SF. Hepatosplenic cat-scratch disease associated with elevated anti-Rochalimaea antibody titers. *Pediatr Infect Dis J.* 1993;12:868-870.

Greenbaum B, Nelson P, Marchildon M, Donaldson M. Haemolytic anemia and hepatosplenomegaly associated with cat-scratch disease. *J Pediatr.* 1986;108:428-430.

Guptill L, Wu CC, Hogenesch H, Slater LN, Glickman N, Dunham A, Syme H, Glickman L. 2004. Prevalence, risk factors, and genetic diversity of *Bartonella henselae* infections in pet cats in four regions of the United States. *Journal of Clinical Microbiology*, 42:(2)652-659.

Hadley S, Albrecht MA, Tarsy D 1995. Cat-scratch encephalopathy: a cause of status epilepticus and coma in a healthy young adult. *Neurology* 45: 196.

Hansmann Y, DeMartino S, Piémont Y, Meyer N, Mariet P, Heller R, Christmann D, Diagnosis of cat scratch disease with detection of *Bartonella henselae* by PCR: a study of patients with lymph node enlargement. *J Clin Microbiol.* 2005;43(8):3800-6.

Henn JB, Gabriel MW, Kasten RW, Brown RN, et al. Gray foxes (*Urocyon cinereoargenteus*) as a potential reservoir of a *Bartonella clarridgeiae*-like bacterium and domestic dogs as sentinels for zoonotic arthropod-borne pathogens in northern California. *J Clin Microbiol.* 2007;45:2411–2418.

Heye S, Matthijs P, Wallon J, van Campenhoudt M. Cat-scratch disease osteomyelitis. *Skeletal Radiol.* 2003;32(1):49-51.

Hipp SJ, O'Shields A, Fordham LA, Blatt J, Hamrick HJ, Henderson FW. Multifocal bone marrow involvement in cat-scratch disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(5):472-474.

Hmaimess G, Kadhim H, Saint Martin C, Abu Serieh B, Mousny M, Sebire G. Cat scratch disease presenting as meningomyelo- radiculopathy. *Arch Dis Child.* 2004;89:691-692.

Hopp L, Eppes SC. Development of IgA nephritis following cat scratch disease in a 13-year-old boy. *Pediatr Nephrol.*2004;19 (6):682– 684.

Hu V, Dong B, MacFarlane A. Visual loss after cat scratch. *J R Soc Med.* 2005;98(1):28-9.

Hulzebos CV, Koetse HA, Kimpen JL, Wolfs TF. Vertebral osteomyelitis associated with cat-scratch disease. *Clin Infect Dis.* 1999;28:1310-1312.

Ismaili-Alaoui N, Vuong V, Marcu-Marin M, Sergent-Alaoui A, Chevallier B, de Labriolle-Vaylet. Cat-scratch disease and bone scintigraphy. *Clin Nucl Med.* 2012;37(8):772-4.

Jackson LA, Perkins BA, Wenger JD. Cat scratch disease in the United States: an analysis of three national databases. *Am J Public Health.* 1993; 83(12):1707-11.

Jackson LA, Spach DH, Kippen DA, Sugg NK, Regnery RL, Sayers MH, Stamm WE. Seroprevalence to *Bartonella quintana* among patients at a community clinic in downtown Seattle *J Infect Dis.* 1996;173(4):1023-6.

Jacobs RF, Schutze GE. *Bartonella henselae* as a cause of prolonged fever and fever of unknown origin in children *Clin Infect Dis.* 1998; 26(1):80-4.

- Johnson G, Ayers M, McClure SCC, Richardson SE, Tellier R. Detection and identification of Bartonella species pathogenic for humans by PCR amplification targeting the riboflavin synthase gene (ribC). *J Clin Microbiol.* 2003; 41:1069-072.
- Johnson JF, Lehman RM, Shiels WE, Blaney SM. Osteolysis is cat-scratch fever. *Radiology.* 1985;156:373-374.
- Karem KL, Immune Aspect of Bartonella. *Crit Rev Microbiol.* 2000; 26(3):133-45.
- Karolak J, Gotz-Wipckowska A. Neuroretinitis in cat scratch disease. *Klin Oczna.* 2010;112 (4-6):131-4.
- Katner HP, Treen B, Pankey GA, Glasgow S, Crotez LM, Dalovisio J. Pleural effusion and anicteric hepatitis associated with cat scratch disease. Documentation by cat scratch bacillus. *Chest.* 1986; 89:302-303.
- Kelly, P.J., Midwinter, A.C., Rolain, J.M. & Raoult, D. Polymerase chain reaction (PCR) for rickettsias and bartonellas in ticks from New Zealand. *New Zealand Vet J.* 2005;53:468–469.
- Khurana RN, Albin T, Green RL, Rao NA, Lim JI. Bartonella henselae infection presenting as a unilateral panuveitis simulating Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(6):1063-5.
- Kikuchi E, Maruyama S, Sakai T, Tanaka S, Yamaguchi F, Hagiwara T, Katsube Y, Mikami T. Serological investigation of Bartonella henselae infections in clinically cat-scratch disease-suspected patients, patients with cardiovascular diseases, and healthy veterinary students in Japan *Microbiol Immunol.* 2002;46(5):313-6.
- Kirkpatrick CE, Glickman LT Cat-scratch disease and the role of the domestic cat: vector, reservoir, and victim? *Med Hypotheses.* 1989;28(3):145- 9.
- Kitada AA, Favacho AR, Oliveira RV, Pessoa AA Jr, Gomes R, Honse CO, Gremião ID, Lemos ER, Pereira SA. Detection of serum antibodies against Bartonella species in cats with sporotrichosis from Rio de Janeiro, Brazil. *J Feline Med Surg.* 2014;16 (4): 308 – 311.
- Klotz SA, Ianas V, Elliott SP. Cat-scratch Disease. *Am Fam Physician.* 2011;83(2):152-155.

Koehler JE, Cederberg L Intra-abdominal mass associated with gastrointestinal hemorrhage: a new manifestation of bacillary angiomatosis. *Gastroenterology*. 1995;109(6):2011.

Kordick DL, Breitschwerdt EB. Intraerythrocytic presence of *Bartonella henselae*. *J Clin Microbiol*.1995;33:1655-1656.

Kordick DL, EJ Hilyard, TL Hadfield, KH Wilson, AG Steigerwalt, DJ Brenner, EB Breitschwerdt: *Bartonella clarridgeiae*, a newly recognized zoonotic pathogen causing inoculation papules, fever, and lymphadenopathy (Cat Scratch Disease).*J Clin Microbiol*.1997;35:1813–1818.

Krause R, Wenisch C, Fladerer P, Daxbock F, Krejs GJ, Reisner EC. Osteomyelitis of the hip joint associated with systemic cat-scratch disease in an adult. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*.2000;19:781-783.

La Scola B, Raoult D. Serological Cross-Reactions between *Bartonella quintana*, *Bartonella henselae*, and *Coxiella burnetii*. *J Clin Microbiol*. 1996;34(9):2270-2274.

Laham FR, Kaplan SL. Hepatosplenic cat-scratch fever. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(2):140.

Lamas C, Curi A, Bóia MN, Lemos ERS. Human bartonellosis: seroepidemiological and clinical features with an emphasis on data from Brazil – A Review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2008;103(3):221-235.

Lamas C, Favacho A, Ramos RG, Santos MS, Ferravoli GI, Weksler C, Rozental T, Bóia MN, Lemos ERS. *Bartonella* Native Valve Endocarditis: The First Brazilian Case Alive and Well. *Braz J Infect Dis*. 2007;11(6):591-594.

Lamas C, Rozental T, Favacho A, Bóia MN, Maduro R, Oliveira AP, Lemos ERS 2006. *Bartonella* sp. infections in HIV positive individuals in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Infect Dis* 2006;10 (Suppl. 1): S176.

Lamas CC, Mares-Guia MA, Rozental T, Moreira N, Favacho AR, Barreira J, Guterres A, Bóia MN, de Lemos ER. *Bartonella* spp. infection in HIV positive individuals, their pets and ectoparasites in Rio de Janeiro, Brazil: serological and molecular study. *Acta Trop*. 2010;115(1-2):137-41.

Lamas CC, Ramos RG, Lopes GQ, Santos MS, Golebiovski WF, Weksler C, Ferraiuoli GIDA, Fournier PE, Lepidi H, Raoult D. Bartonella and Coxiella infective endocarditis in Brazil: molecular evidence from excised valves from a cardiac surgery referral center in Rio de Janeiro, Brazil, 1998 to 2009. Int J Infect Dis. 2013;17:65-66.

Landau M, Kletter Y, Avidor B, Ephrat G, Ephrat M, Brenner S, Giladi M. Unusual eruption as a presenting symptom of cat scratch disease. J Am Acad Dermatol. 1999;41(5):833-836.

Lappin MR, DL Kordick, EB Breitschwerdt: *Bartonella* spp antibodies and DNA in aqueous humour of cats. J Feline Med Surg 2:61-68, 2000.

Lappin MR, Griffin B, Brunt J, Riley A, Burney D, Hawley J, Brewer MM, Jensen WA. Prevalence of Bartonella species, Haemoplasma species, Ehrlichia species, *Anaplasma phagocytophilum*, and *Neorickettsia risticii* DNA in the blood of cats and their fleas in the United States. 2006; 8(2):85-90.

Lewis DW, Tucker SH 1986. Central nervous system involvement in cat-scratch disease. Pediatrics.1986;77:714-721.

Loureiro VS, Hagiwara M. A survey of anti-bartonella henselae antibodies in domiciliated cats in the city of São Paulo, state of São Paulo and its importance in public health. R Bras Ci Vet. 2007;14(1):39-42.

Magalhães RF, Pitassi LH, Salvadego M, de Moraes AM, Barjas-Castro ML, Velho PE. Bartonella henselae survives after the storage period of red blood cell units: is it transmissible by transfusion. Transfus Med. 2008;18:287-291.

Maggi R.G., Chomel B. Hegarty B.C., Henn J. Breitschwerdt E. B. A Bartonella vinsonii berkhoffii typing scheme based upon 16S-23S ITS and Pap31 sequences from dog, coyote, gray fox, and human isolates. Mol Cell Probes.2006;20:128-134.

Maggiore G, Massei F, Bussani R, Ventura A. Bone pain after lymphadenitis. Eur J Pediatr.1999;158:165-166.

Manfredi R, Sabbatani S. Bartonellosis: suggestive case reports in adult and pediatric patients and therapeutics issues. Braz J Infect Dis. 2006;10(2):411-415.

Margileth AM, Baehren DF. Chest-wall abscess due to cat-scratch disease in an adult with antibodies to *Bartonella clarridgeiae*: case report and review of the thoracopulmonary manifestations of CSD. Clin Infect Dis.1998;27(2):353– 357.

Margileth AM. Antibiotic therapy for cat-scratch disease: a clinical study of therapeutic outcome in 268 patients and a review of the literature. Pediatr Infect Dis.1992; J11:474-478.

Markaki S, Sotiropoulou M, Papaspirou P, Lazaris D. Cat-scratch disease presenting as a solitary tumour in the breast: report of three cases. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003 Feb 10;106(2):175-8.

Massei F, Gori L, Macchia P, Maggiore G. The expanded spectrum of bartonellosis in children. Infect Dis Clin North Am. 2005;19(3):691-711.

Massei F, Messina F, Gori L, Macchia P, Maggiore G. High prevalence of antibodies to *Bartonella henselae* among Italian children without evidence of cats scratch disease. Clin Infect Dis. 2004;38(1):145-8.

Massei F, Massimetti M, Messina F, Macchia P, Maggiore G. Bartonella henselae and inflammatory bowel disease. Lancet. 2000;356(9237):1245-1246.

Massei F, Messina F, Massimetti M, Macchia P, Maggiore G. Pseudoinfectious mononucleosis: a presentations of *Bartonella henselae* infection. Arch Dis Child. 2000;83(5):443-444.

Massei F, Messina F, Talini I, Massimetti M, Palla G, Macchia P, Maggiore G. Widening of the clinical spectrum of *Bartonella henselae* infection as recognized through serodiagnostics. Eur J Pediatr. 2000;159(6):416-419.

Massei F, Gori L, Taddeucci G, Macchia P, Maggiore G. *Bartonella henselae* associated with Guillain-Barre syndrome. Pediatr Infect Dis J. 2006;25(1):90-91.

Metz CH, Buer J, Bornfeld N, Lipski A. Bilateral *Bartonella henselae* neuroretinitis with stellate maculopathy in a 6-year-old boy. Infection. 2012;40(2):191-194.

Miceli NG, Gavioli FA, Gonçalves LR, André MR, Sousa VR, Sousa KC, Machado RZ. Molecular detection of feline arthropod-borne pathogens in cats in Cuiabá, state

of Mato Grosso, central-western region of Brazil. R Bras Parasitol Vet. 2013;22(3):385-390.

Miller P, Bell WE. Cat-scratch disease with encephalopathy. Clin Ped. 1980;19:233-234.

Mirakhur B, Shah SS, Ratner AJ, Goldstein SM, Bell LM, Kim JO. Cat scratch disease presenting as orbital abscess and osteomyelitis. J Clin Microbiol.2003;41(8):3991–3993.

Miyao CR, Gilio AE. Estado de mal epiléptico como apresentação de doença da arranhadura do gato: relato de caso com revisão bibliográfica. Pediatría (USP).2005, 27:294-302.

Mogollon-Pasapera E, Otvos JR, L Giordano A. Bartonella: emerging pathogen or emerging awareness? International Journal of Infectious Disease.2009;13:3-8.

Molecular analysis of riboflavin synthesis genes in *Bartonella henselae* and use of the ribC gene for differentiation of Bartonella species by PCR. Bereswill S, Hinkelmann S, Kist M, Sander A. J Clin Microbiol. 1999;37(10):3159-3166.

Murakami K, Tsukahara M, Tsuneoka H, Iino H, Ishida C, Tsujino K, Umeda A, Furuya T, Kawauchi S, Sasaki K. Cat scratch disease: analysis of 130 seropositive cases. J Infect Chemother. 2002;8:349-352.

Naber CK, Erbel R. Infective endocarditis with negative blood cultures. Int J Antimicrob Agents. 2007; 30(1):32-36.

Namekata MS, Clifford DL, Kasten RW, Henn JB, et al. Seroprevalence of Bartonella spp. in the endangered island fox (*Urocyon littoralis*) Vet Microbiol. 2009;136:184–187.

Norman AF, Regnery R, Jameson P, Greene C and Krause DC. Differentiation of Bartonella-like isolates at the species level by PCR-restriction fragment length polymorphism in the citrate synthase gene. J Clin Microbiol 1995;33:1797–1803.

Nowakowski GS, Katz A. Epilepsia partialis continua as an atypical presentation of cat scratch disease in a Young adult. Neurology. 2002;59(11):1815-1816.

- Oliveira MM, Almeida-Paes R, Muniz MM, Gutierrez-Galhardo MC, Zancoppe-Oliveira RM. Phenotypic and molecular identification of *Sporothrix* isolates from epidemic areas of sporotrichosis in Brazil. *Mycopathologia*. 2011;172(2):257-267.
- Ormerod LD, Dailey JP. Ocular manifestations of cat-scratch disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 1999;10(3):209-16.
- Dusser P., S. Eyssette-Guerreau, I. Koné-Paut. Osteomyelitis in cat scratch disease: A case report and literature review. *Archives de Pédiatrie* 2013;20:624–628.
- Palumbo E, Sodina F, Boscarelli G, Nasca G, Branchi M, Pellegrini G. Immune thrombocytopenic purpura as a complication of *Bartonella henselae* infection. *Infez Med*. 2008;16(2):99-102.
- Puligheddu M, Giagheddu A, Genugu F, Giagheddu M, Marrosu F. Epilepsia partialis continua in cat scratch disease [published correction appears in *Seizure*. 2006;15(5):357]. *Seizure*.2004;13(3):191–195.
- Renesto P, Gouvernet J, Drancourt M, Roux V and Raoult D. Use of *rpoB* gene analysis for detection and identification of *Bartonella* species. *J Clin Microbiol*. 2001;39:430-437.
- Resto-Ruiz S, Burgess A, Anderson BE. The role of host immune response in pathogenesis of *Bartonella henselae*. *DNA Cell Biol*. 2003; 22: 431-440.
- Reynolds MG, Holman RC, Curns AT, O'Reilly M, McQuiston JH, Steiner CA. Epidemiology of cat-scratch disease hospitalizations among children in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(8):700-4.
- Ridder GJ, Boedeker CC, Technau-Ihling K, Grunow R, Sander A. Role of cat-scratch disease in lymphadenopathy in the head and neck. *Clin Infect Dis*. 2002;35(6):643-9.
- Ridder-Schroter R, Marx A, Beer M, Tappe D, Kreth HW, Girschick HJ. Abscess-forming lymphadenopathy and osteomyelitis in children with *Bartonella henselae* infection. *J Med Microbiol*. 2008;57(4):519-524.
- Riviello JJ Jr, Ruoff KL. Case records of Massachusetts General Hospital: an 11-year-old with seizure. *N Engl J Med*.1998;338:112-119.

Robson JMB, Harte GJ, Osborne DRS, McCormack JG. Cat- scratch disease with paravertebral mass and osteomyelitis. *Clin Infect Dis*.1999;28:274-278.

Rocha JL, Pellegrino LN, Riella LV, Martins LT. Acute Hemiplegia Associated With Cat-Scratch Disease. *Braz J Infect Dis*. 2004;8(3):263-266.

Rolain JM, Brouqui P, Koehler JE, Maguina C, Dolan MJ, Raoult D. Recommendations for treatment of human infections caused by *Bartonella* species. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48 (6):1921– 1933.

Rolain JM, P. Brouqui, J. E. Koehler, C. Maguina, M. J. Dolan, and D. Raoult Recommendations for Treatment of Human Infections Caused by *Bartonella* Species *Antimicrob. Agents Chemother*.2004;48:6.

Rondet B, Sarret C, Lacombe P, Rouveyrol F, Chenel C, Romaszko JP, Labbé A. Neurological symptoms with *Bartonella henselae* infection: report on 2 pediatric cases. *Arch Pediatr*.2012;19(8):823-6.

Rostad CA, McElroy AK, Hilinski JA, Thompson MP, Drew CP, Denison AM, Zaki SR, Mahle WT, Rogers J, Abramowsky CR, Shehata B. *Bartonella henselae*-mediated disease in solid organ transplant recipients: two pediatric cases and a literature review. *Transpl Infect Dis*.2012;14(5):E71-81.

Sander A, Posselt M, Bohm N, Ruess M, Altwegg M. Detection of *Bartonella henselae* DNA by Two Different PCR Assays and Determination of the Genotypes of Strains Involved in Histologically Defined Cat Scratch Disease. *J Clin Microbiol*. 1999;37(4):993-997.

Sanfeliu I, Antón E, Pineda V, Pons I, Perez J, Font B, Segura F. Description of *Bartonella* spp. Infections in a general hospital of Catalonia, Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;15(2):130-131.

Scolfaro C, Leunga GG, Bezzio S, Chiapello N, Riva C, Balbo L, Bertaina C, Tovo PA. Prolonged follow up of seven patients affected by hepatosplenic granulomata due to cat-scratch disease. *Eur J Pediatr*. 2008;167(4):471-473.

Scolfaro C, Mignone F, Gennari F, Alfarano A, Veltri A, Romagnoli R, Salizzoni M. Possible donor-recipient bartonellosis transmission in a pediatric liver transplant. *Transpl Infec Dis*. 2008;10(6):431-433.

Seah, Alvin B. H. MRCP; Azran, Marc S.; Rucker, Janet C. MD; Biousse, Valérie MD; Martin, Daniel F. MD; Newman, Nancy J. MD Magnetic Resonance Imaging Abnormalities in Cat-Scratch Disease Encephalopathy Journal of Neuro-Ophthalmology.2003;23(1):6-21.

Selby G, Walker GL.Cerebral arteritis in cat scratch disease. Neurol.1979;29: 1413-1418.

Siciliano RF, Strabelli TM, Zeigler R, Rodrigues C, Castelli JB, Grinberg M, Colombo S, Da Silva LJ, Nascimento M, Santos FC. UIP de Infective Endocarditis due to *Bartonella* spp. and *Coxiella burnetii*: Experience at a cardiology Hospital In Sao Paulo, Brazil. Ann N Y Acad Sci. 2006;1078:215-22.

Slater LN, Welch DF. Bartonella, including cat-scratch disease. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2009:chap 235.

Staggemeier R, Venker CA, Klein DH, Petry M, Spilki FR, Cantarelli VV.Prevalence of Bartonella henselae and Bartonella clarridgeiae in cats in the south of Brazil: a molecular study. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2010;105(7):873-8.

Stein A, Raoult D. "Return of trench fever". Lancet.1995; 345(8947):450–1.

Stevens H. Cat- scratch fever encephalitis.AJDC. 1952;84:218-222.

Stockmeyer B, Schoerner C, Frangou P, Moriabadi T, Heuss D, Harrer T. Chronic vasculitis and polyneuropathy due to infection with *Bartonella henselae*.Infection.2007;35:107-109.

Suhler EB, Lauer AK, Rosenbaum JT. Prevalence of serologic evidence of cat scratch disease in patients with neuroretinitis. Ophthalmol. 2000; 107: 871-876.

Tappero JW, Mohle-Boetani JC, Koehler JE, Swaminathan B, Berger TG, LeBoit PE, Smith LL, Wenger JD, Pinner RW, Kemper CA 1993. The epidemiology of bacillary angiomatosis and bacillary peliosis.JAMA.1993;269:770-775.

Tea A, Aleixiou-Daniel S, Arvanitidou M, Diza E, Antoniadis A 2003. Occurrence of Bartonella henselae and Bartonella quintana in a healthy Greek population. Am J Trop Med Hyg 68: 554-55.

Tolan RW Jr, Schibler KR, Galliani CA, Kleiman NB. Unusual, systemic, pseudo-malignant manifestation of cat scratch disease in siblings. *Pediatr Infect Dis.*1990; 9:913-916.

Tompkins DC, Steigbigel RT. *Rochalimaea's* role in cat scratch disease and bacillary angiomatosis. *Ann Intern Med.*1993;118(5):388-90.

Ueno H, Hohdatsu T, Muramatsu Y, Koyama H, Morita C. Does coinfection of *Bartonella henselae* and FIV induce clinical disorders in cats? *Microbiol. Immunol.* 1996; 40(9):617-20.

VanderHeyden TR, Yong SL, Breitschwerdt EB, Maggi RG, Mihalik AR, Parada JP, Fimmel CJ. Granulomatous hepatitis due to *Bartonella henselae* infection in an immunocompetent patient. *BMC Infect Dis* 2012;12(17):1-7.

Velho PE, Cintra ML, Uthida-Tanaka AM, de Moraes AM, Mariotto A. What do we (not) know about the human bartonellosis? *Bras J Infect Dis.* 2003; 7(1):1-6.

Ventura A, Massei F, Not T, Massimetti M, Bussani R, Maggiore G. Systemic *Bartonella* infection with hepatosplenic involvement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*1999;29:52-56.

Waldwogel K, Regnery RL, Anderson BE, Cuduff R, Cuduff J, Nadal D. Disseminated cat-scratch disease: detection of *Rochalimaea henselae* in affected tissue. *Eur J Pediatr*, 1994;153: 23-27.

Walter RS, Eppes SC. Cat scratch disease presenting with peripheral facial nerve paralysis. *Pediatrics.*1998;101:E13.

Wear DJ, Margileth AM, Hadfield TL, Fisher GW, Schlagel CJ, King FM. Cat-scratch disease: a bacterial infection. *Science.* 1983;221:1403-1405.

Welch DF, Pickett DA, Slater LN, Steigerwalt AG, Brenner DJ. *Rochalimaea henselae* sp. nov., a cause of septicemia, bacillary angiomatosis, and parenchymal bacillary peliosis. *J Clin Microbiol.* 1992;30(2):275-80.

Wheeler SW, Wolf SM, Steinberg EA. Cat-scratch encephalopathy. *Neurology.* 1997;49(3):876-8.

Whitman BW, Krafte-Jacobs B. Cat-scratch disease associated with pleural effusions and encephalopathy in a child. *Respiration*. 1995;62:171-173.

Wikswa ME, Hu R, Metzger ME, Eremeeva ME. Detection of *Rickettsia rickettsii* and *Bartonella henselae* in *Rhipicephalus sanguineus* ticks from California. *Journal of Medical Entomology*. 2007;44, 158–162.

Wong MT, Dolan MJ, Lattuada CP Jr, Regnery RL, Garcia ML, Mokulis EC, La Barre RA, Ascher DP, Delmar JÁ, Kelly JW. Neuroretinitis, aseptic meningitis, and lymphadenitis associated with *Bartonella* (*Rochalimaea*) *henselae* infection in immunocompetent patients and patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis*. 1995;21: 352-360.

Wong TZ, Kruskal J, Kane RA, Trey G. Cat-scratch disease simulating lymphoma. *Comput Assist Tomogr*. 1996;20(1):165-6.

Yabsley MJ, J McKibben, CN Macpherson, PF Cattan, NA Cherry, BC Hegarty, EB Breitschwerdt, T O'Connor, R Chandrashekar, T Paterson, ML Pear, G Ball, S Friesen, J Goedde, B Henderson, W Sylvester. Prevalence of *Ehrlichia canis*, *Anaplasma platys*, *Babesia canis vogeli*, *Hepatozoon canis*, *Bartonella vinsonii berkhoffii*, and *Rickettsia* spp. in dogs from Grenada. *Vet Parasitol* 2008; 151:279-285.

Yamamoto K, Chomel BB, Kasten RW, Hew CM, Weber DK, Lee WI. Experimental infection of specific pathogen free (SPF) cats with two different strains of *Bartonella henselae* type I: a comparative study. *Vet Res* 2002;33:669–84.10.1051/vetres:2002048.

Yamamoto K, Chomel BB, Kasten RW, Hew CM, Weber DK, Lee WI, Koehler JE, Pedersen NC. Infection and re-infection of domestic cats with various *Bartonella* species or types: *B. henselae* type I is protective against heterologous challenge with *B. henselae* type II. *Vet Microbiol*. 2013;92:73-86.

Yamamoto K, Chomel BB, Lowenstine LJ, Kikuchi Phillip LG, Barr B C, Swift P. K, Jones KR, Riley SP, Kasten RW, Foley JE, Pedersen NC. *Bartonella henselae* antibody prevalence in free-ranging and captive wild felids from California. *J.Wild*. 1998; 34(1):56-63, 1998.

Zangwill KM, Hamilton DH, Perkins BA, Regnery RL, Plikaytis BD, Hadler JL, Cartter ML, Wenger JD. Cat scratch disease in Connecticut – Epidemiology, Risk Factors, and Evaluation of a New Diagnostic Test. *New Engl J Med*. 1993;329(1):9-13

Zanutto MS, Mamizuca EM, Júnior RR, Lima TM, Diogo CL, Okay TS, Hagiwara, MK. Experimental infection and horizontal transmission of *Bartonella henselae* in domestic cats. *Rev Inst Med Trop de São Paulo*. 2001;43(5):257-261.

Zinzindohoue F, Guiard-Schmid JB, La Scola B, Frottier J, Parc R. Portal triad involvement in cat-scratch disease. *Lancet*. 1996; 348(9035):1178-9.

ANEXO I

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/enfermidade		3	Data da Notificação				
	Febre Maculosa / Rickettsioses		Código (CID 10)	A 77.9					
	4	UF	5	Município de Notificação	Código (IBGE)				
Notificação Individual	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	7	Data dos Primeiros Sintomas			
	8	Nome do Paciente		9	Data de Nascimento				
	10	(ou) Idade	1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano	11	Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado	12	Gestante 1 - 7º trimestre 2 - 2º trimestre 3 - 3º trimestre 4 - Não gestacional/ignorado 5 - Não 6 - Não se aplica 7 - Ignorado	13	Raça/Cor 1 - Branca 2 - Preta 3 - Amarela 4 - Parda 5 - Indígena 6 - Ignorado
	14	Escolaridade 0 - Analfabeto 1 - 1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2 - 5ª a 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 2º grau) 3 - 9ª a 11ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 3º grau) 4 - Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5 - Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6 - Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7 - Educação superior incompleta 8 - Educação superior completa 9 - Ignorado 10 - Não se aplica							
Dados de Residência	15	Número do Cartão SUS		16	Nome da mãe				
	17	UF	18	Município de Residência	Código (IBGE)	19	Distrito		
	20	Bairro		21	Logradouro (rua, avenida, ...)				
	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 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado		30	País (se residente fora do Brasil)				
	Dados Complementares do Caso								
	Dados Clínicos	31	Data da Investigação		32	Ocupação			
		33	Sinais e Sintomas		1 - Sim	2 - Não	9 - Ignorado		
Epidemiologia	<input type="checkbox"/> Febre		<input type="checkbox"/> Cefaléia	<input type="checkbox"/> Dor Abdominal	<input type="checkbox"/> Mialgia				
	<input type="checkbox"/> Náusea/Vômito		<input type="checkbox"/> Exantema	<input type="checkbox"/> Diarréia	<input type="checkbox"/> Icterícia				
Tratamento	<input type="checkbox"/> Hiperemia Conjuntival		<input type="checkbox"/> Hepatomegalia/Esplenomegalia	<input type="checkbox"/> Petéquias	<input type="checkbox"/> Manifestações hemorrágicas				
	<input type="checkbox"/> Linfadenopatia		<input type="checkbox"/> Convulsão	<input type="checkbox"/> Necrose de extremidades	<input type="checkbox"/> Prostração				
<input type="checkbox"/> Choque/Hipotensão		<input type="checkbox"/> Estupor/Coma	<input type="checkbox"/> Sufusão hemorrágica	<input type="checkbox"/> Alterações Respiratórias					
<input type="checkbox"/> Oligúria/Anúria		<input type="checkbox"/> Outros: _____							
Situação/exposição de risco nas últimas duas semanas (14 dias)									
Epidemiologia	34	Teve contato com animais?		1 - Sim	2 - Não	9 - Ignorado			
	<input type="checkbox"/> Carrapato		<input type="checkbox"/> Capivara	<input type="checkbox"/> Cão/Gato	<input type="checkbox"/> Bovinos	<input type="checkbox"/> Equinos	<input type="checkbox"/> Outros animais: _____		
35		Frequentou ambientes com mata, floresta, rios, cachoeiras, etc.		1 - Sim	2 - Não	9 - Ignorado			
Tratamento	36	Ocorreu Hospitalização		1 - Sim	2 - Não	9 - Ignorado			
	37	Data da Internação		38	Data da Alta				
39	UF		40	Município do Hospital		Código (IBGE)			
41	Nome do Hospital		Código						

Febre Maculosa

Sinan NET

SVS 19/09/2006

Dados Laboratoriais Específicos	42 Diagnóstico laboratorial 1- Sim 2- Não 9- Ignorado <input type="checkbox"/>		
	43 Sorologia		IgM Titulos IgG Titulos
	Data da Coleta S1		1 - Reagente S1 <input type="checkbox"/> 1: <input type="text"/>
	Data da Coleta S2		2 - Não-Reagente S2 <input type="checkbox"/> 1: <input type="text"/>
		3 - Inconclusivo	S1 <input type="checkbox"/> 1: <input type="text"/>
		4 - Não Realizado	S2 <input type="checkbox"/> 1: <input type="text"/>
44 Isolamento			46 Agente <input type="checkbox"/>
Data da Coleta		45 Resultado do isolamento	1-Detectado 2-Não Detectado 3 - Não realizado
47 Histopatologia Resultado			48 Imunohistoquímica Resultado
1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado			1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado
Condição	49 Classificação Final <input type="checkbox"/>		50 Critério de Confirmação/Descarte <input type="checkbox"/>
	1 - Confirmado 2 - Descartado		1 - Laboratório
			2 - Clínico-Epidemiológico
			3 - Clínico
			51 Se descartado, Especificar diagnóstico <input type="checkbox"/>
	52 LOCAL PROVÁVEL DA FONTE DE INFECÇÃO		
	O caso é autóctone do município de residência? <input type="checkbox"/>		
1-Sim 2-Não 3-Indeterminado			
53 UF		54 País	
55 Município		56 Distrito	
Código (IBGE)		57 Bairro	
58 CARACTERÍSTICA DO LOCAL PROVÁVEL DE INFECÇÃO			
Zona <input type="checkbox"/>		59 Ambiente <input type="checkbox"/>	
1- Urbana 2- Rural 3- Peri-urbana 9- Ignorado		1- Domiciliar 2- Trabalho 3- Lazer 4- Outro 9- Ignorado	
60 Doença Relacionada ao Trabalho <input type="checkbox"/>		61 Evolução <input type="checkbox"/>	
1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		1 - Cura 2 - Óbito por febre maculosa	
		3 - Óbito por outra causa 9 - Ignorado	
62 Data do óbito		63 Data do encerramento	
Observações:			
Investigador	Município/Unidade de Saúde		Cód. da Unid. de Saúde
	Nome		Assinatura
	Função		
Febre Maculosa		Sinan NET	SVS 19/09/2006