

Simone Berger Calic

T636.089 69

C153P

2006



**FEBRE MACULOSA BRASILEIRA E OUTRAS RICKETTSIOSES NO  
ESTADO DE MINAS GERAIS, 1995 A 2002.**

Tese apresentada à Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária como requisito parcial para obtenção do Grau de Doutor em Ciência Animal.

Área de Concentração: Medicina Veterinária Preventiva e Epidemiologia

Orientador: Romário Cerqueira Leite

**Belo Horizonte  
Escola de Veterinária da UFMG  
2006**

BIBLIOTECA UNIVERSITARIA

06/12/06

1998906-07

4127631

C153p. Calic, Simone Berger, 1959-

Febre maculosa brasileira e outras rickettsioses no estado de Minas Gerais, 1995 a 2002 / Simone Berger Calic. – 2006.

49 p. :il.

Orientador: Romário Cerqueira Leite

Tese (doutorado) – universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária

Inclui bibliografia

1. Febre maculosa das montanhas rochosas – Epidemiologia – Teses.
2. Rickettsioses – Teses.
3. Carrapato como transmissor de doenças – Teses.
4. *Amblyoma cajennense* – Teses. I. Leite, Romário Cerqueira. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Veterinária. III. Título.

CDD – 636.089 692 2

Tese defendida e aprovada em 04 de maio de 2006, pela Comissão Examinadora constituída por:



Prof. Dr. Romário Cerqueira Leite  
Orientador

Dra. Fátima Bacellar

Prof. Dr. Marcelo Bahia Labruna

Prof. Dr. Paulo Roberto de Oliveira

Prof. Dr<sup>a</sup> Christiane Maria Barcellos Magalhães da Rocha

## DEDICATÓRIA

Aos meus filhos, Nani e Fuca, meus eternos amores;  
e aos meus pais pela vida que me foi concedida.  
Dedico.

---

## AGRADECIMENTOS

Ao prof. Romário, pela confiança, amizade e incentivos dedicados durante a orientação deste trabalho.

A Dra Fátima Bacellar, por ser a responsável pelo meu despertar para a pesquisa, por ser um exemplo de coragem, dedicação, seriedade, e por se tornar minha irmã de alma.

A prof<sup>a</sup>. Christiane MBM da Rocha, pela dedicação na co-orientação informal neste trabalho, pelos incentivos nos desânimos ouvidos, pelas horas de trabalho dedicados e principalmente pela amizade e carinho.

Ao Dr. Márcio Galvão, por ter me recebido em sua equipe para trabalhar com a Febre Maculosa Brasileira e me apoiando nos primeiros passos como pesquisadora nesta área.

Ao prof. Paulo Roberto de Oliveira por estar presente, na qualificação e na defesa desta tese, com sugestões e apoio sempre.

A prof<sup>a</sup>. Zélia Lobato, pelas sugestões na qualificação e incentivo e amizade desde o começo desta investida.

Ao prof. Marcelo Labruna, pela participação na banca, e por ser um parceiro, colaborador e amigo.

Aos meus amigos Nery, Chequer, João Batista, e Pati pelo apoio e carinho.

As amigas da turma da janta da FUNED, por não terem escutado meu pedido de internação caso tivesse vontade de fazer o Doutorado, esse título também pertence a vocês!

Aos amigos do serviço de Virologia e Riquetsioses da FUNED, especialmente Sônia, Imaculada e Chico pelo incentivo sempre.

A Marilaine por ser meu braço direito no laboratório de Riquetsiose e Hantavirose da FUNED e a Ivanir, pelo apoio, sem vocês tudo fica complicado.

A Ana Cláudia Vieira Braga, pela ajuda na criação do banco de dados, e pela disposição em me ajudar sempre.

A todos da FUNED, pelo carinho.

A Nilda do departamento de pós- graduação da Escola de Veterinária -UFMG, pela paciência e esforços para que tudo sempre desse certo.

A Nadia pela boa vontade, disposição para ajudar e pela formatação final deste trabalho.

Ao colegiado, professores e amigos da Escola de Veterinária -UFMG pelo apoio.



A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a conclusão desta etapa de minha vida, o meu muito obrigado!

A minha irmã Paulete, sobrinho Daninho e Mou, pelo carinho sempre.

Aos meus avós ausentes Marcos, Malka e David pelas lembranças; á vovó Acácia pelo exemplo de vida.

Aos meus pais, Isaac e Helena, pela vida concedida, pelos ensinamentos, pela grande sabedoria, amor e dedicação até os dias de hoje.

Aos meus filhos, Ilana e Flávio por tudo! Por existirem, por serem compreensivos, amigos, carinhosos, incentivadores, enfim por serem tudo de bom na minha vida!

A Deus, pela fé e por sempre iluminar e abençoar os meus caminhos.

SUMÁRIO

DA UFMG

	RESUMO .....	9
	ABSTRACT .....	9
1	INTRODUÇÃO GERAL .....	10
1.1	O Papel Do Laboratório Como Apoio A Vigilância Epidemiológica .....	10
2	JUSTIFICATIVA GERAL .....	11
3	OBJETIVOS GERAL .....	12
4	REVISÃO BIBLIOGRAFICA GERAL .....	12
4.1	Doenças Emergentes e Re-emergentes .....	12
4.2	Riquetsioses .....	12
4.3	A Febre Maculosa Brasileira – FMB .....	15
4.4	Rickettsiose Felis .....	15
4.5	Ehrlichiose Monocítica Humana – HME .....	15
5	METODOLOGIA GERAL .....	16
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS GERAL .....	17
2	<b>CAPÍTULO 1: FEBRE MACULOSA BRASILEIRA: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS EM MINAS GERAIS NUM PERÍODO DE OITO ANOS, 1995-2002.....</b>	19
	RESUMO .....	19
	ABSTRACT .....	19
	INTRODUÇÃO.....	20
	METODOLOGIA.....	21
	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	22
	CONCLUSÕES.....	27
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	27
3	<b>CAPÍTULO 2: ANÁLISE DOS SINTOMAS CLÍNICOS DE CASOS CONFIRMADOS LABORATORIALMENTE DE FEBRE MACULOSA BRASILEIRA EM MINAS GERAIS, 1995-2002 .....</b>	30
	RESUMO .....	30
	ABSTRACT .....	30
	INTRODUÇÃO.....	31
	METODOLOGIA.....	31
	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	32
	CONCLUSÕES.....	37
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	37
4	<b>CAPÍTULO 3: ESTUDO DE CASO CONTROLE: FATORES RELACIONADOS AOS CASOS DE FEBRE MACULOSA BRASILEIRA FRENTE AOS SUSPEITOS, MINAS GERAIS, 1995 A 2002 .....</b>	38
	RESUMO .....	38
	ABSTRACT .....	38
	INTRODUÇÃO.....	39
	METODOLOGIA.....	39
	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	40
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	45

5	<b>CAPÍTULO 4: RICKETTSIOSES HUMANAS EMERGENTES E RE-EMERGENTES NO ESTADO DE MINAS GERAIS, BRASIL.....</b>	47
	<b>RESUMO .....</b>	47
	<b>ABSTRACT .....</b>	47
	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	48
	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	48
	<b>CONCLUSÕES.....</b>	49
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	49

---

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1	Rickettsias do grupo das febres exantemáticas patogénicas para o homem .....	14
<b>Capítulo 1</b>		
Tabela 1	Número de amostras positivas de FMB em Minas Gerais, confirmadas laboratorialmente pela FUNED no período de 1995 a 2002.....	22
<b>Capítulo 2</b>		
Tabela 1	Amostras recebidas e casos positivos de Febre Maculosa Brasileira diagnosticados pela FUNED, Minas Gerais, 1995 a 2003.....	32
Tabela 2	Tempo médio para obtenção da primeira amostra positiva e tempo médio em dias de aparecimento dos sintomas e aparecimento da exantema dos casos confirmados de FMB, MG, 1995-2002.....	33
<b>Capítulo 3</b>		
Tabela 1	Sintomas associados aos casos confirmados de FMB em MG, de 1995 a 2002. ....	41
Tabela 2	Comparação da frequência relativa dos sintomas entre casos confirmados pela RIFI de FMB e grupo controle, MG, 1995 a 2002. ....	42
Tabela 3	Fatores associados aos casos confirmados de FMB em MG, de 1995 a 2002. ....	44

---

**LISTA DE FIGURAS**

<b>Capítulo 1</b>		
Figura 1	Distribuição por sexo e idade da FMB em Minas Gerais, 1995 a 2002.....	22
Figura 2	Distribuição dos casos de FMB durante os meses do ano, no estado de Minas Gerais, 1995 -2002. ....	23
Figura 3	Distribuição cíclica e tendência da FMB, 1995-2002.....	24
Figura 4	Percentual de informações sobre contato com carrapatos, animais e área Rural isoladamente ou em grupos de associações em Minas Gerais, 1995-2002. ....	25
Figura 5	Percentual de casos que conheciam casos semelhantes, no período de 1995 a 2002 no estado de Minas Gerais. ....	26
<b>Capítulo 2</b>		
Figura 1	Frequência de hospitalização dos casos confirmados de FMB, MG, 1995-2002...	33
Figura 2	Frequência de relato de início súbito nas fichas epidemiológicas dos casos confirmados de FMB, MG, 1995-2002.....	34
Figura 3	Frequência do relato de contatos com carrapatos ou animais nas fichas epidemiológicas dos casos confirmados de FMB, MG, 1995-2002 .....	35
Figura 4	Sintomas mais prevalentes nos casos confirmados de FMB, MG, 1995-2002. ....	36
Figura 5	Sintomas menos prevalentes nos casos confirmados de FMB, MG, 1995-2002. ....	36
<b>Capítulo 3</b>		
Figura 1	Componentes principais dos sintomas de casos confirmados de Febre Maculosa Brasileira em MG, 1995 a 2002.....	43
Figura 2	Componentes principais dos fatores associados aos casos confirmados de Febre Maculosa Brasileira em MG, 1995 a 2002. ....	45

---



## RESUMO

Através de uma série histórica de oito anos (1995-2002), foi verificada a correlação dos dados obtidos das fichas de investigação epidemiológica (FE) dos casos positivos de Febre Maculosa Brasileira - FMB para confirmação de parâmetros clínicos e epidemiológicos consagrados na literatura nacional e ou internacional. Um estudo exploratório visou interpretar as informações, objetivando a construção da análise da situação epidemiológica da FMB em Minas Gerais. Foi realizada uma análise dos sintomas clínicos de casos confirmados laboratorialmente, deste mesmo período, para verificar os mais prevalentes, para melhorar a definição dos casos suspeitos. Foi realizado um estudo de caso controle, utilizando as FE como instrumento de identificação de fatores de risco.

Palavras chave: Febre Maculosa Brasileira, riquetsioses, carrapato, *Rickettsia*, *Amblyomma cajenense*

## ABSTRACT

Through a historical series of eight years (1995-2002), was analysed in the data of the case report form (CRF) the positive cases of Brazilian Spotted Fever - BSF and other rickettsiosis for confirmation of clinical and epidemiological parameters consecrated in the literature. An exploratory study aimed at to interpret the information, objectifying the construction of the analysis of the epidemiological situation of the BSF in Minas Gerais. An analysis of the clinical symptoms of laboratory confirmed cases was carried through, in the same period, to verify the most prevalent, to improve the definition of a suspected case. A case-control study was carried through, using the (CRF) as instrument of risk factors identification.

Key words: Brazilian Spotted Fever, rickettsiosis, tick, *Rickettsia*, *Amblyomma cajennense*

## 1. INTRODUÇÃO GERAL

A epidemiologia é um ramo das ciências da saúde que busca determinar fatores que podem estar relacionados com aumento da frequência de doenças ou que possam vir a contribuir com a melhoria da prevenção. Desta forma correlaciona acontecimentos na vida dos indivíduos e da sociedade, à ocorrência e distribuição das doenças, bem como outros fatores que possam levar a ocorrência de problemas de importância para a saúde coletiva. As pessoas não são vistas mais como organismos individuais, mas como membros da comunidade, em um contexto social. Portanto a epidemiologia tem se preocupado com a ecologia humana e em particular com o impacto que as intervenções de saúde têm sobre padrões de doenças e sobre o meio ambiente, já que o mundo é entendido como um complexo ecossistema no qual padrões de doença variam grandemente de um país para o outro, apresentando variações regionais significativas, devido às diferenças climáticas, econômicas e sociais que determinam estilos de vida bastante diferenciados.

As doenças emergentes e re-emergentes preocupam as autoridades sanitárias de todo o mundo. Fruto de alterações no ecossistema e dos comportamentos econômicos, sociais e culturais do homem, estas doenças surgem como importante problema de saúde pública, tanto nas zonas rurais, como nas zonas urbanas. Entre as doenças emergentes as que guardam especial preocupação são aquelas associadas com as febres hemorrágicas, por sua alta letalidade e a capacidade de disseminação, principalmente as zoonoses associadas a vetores.

As doenças riquetsiais são transmitidas por picadas de carrapatos, pulgas, piolhos e ácaros e são o paradigma do desconhecimento das doenças emergentes. As riquetsioses representam um grande problema de saúde pública pelo grande número de óbitos atribuído a elas.

### 1.1 O papel do laboratório como apoio a vigilância epidemiológica

O laboratório de saúde pública tem desenvolvido ao longo de muitas décadas importantes atribuições na área de diagnósticos, desenvolvimento de metodologias e tecnologias aplicadas na produção de reagentes e kits. Recentemente a vigilância laboratorial tem gerado informações imprescindíveis para a tomada de decisões por parte das vigilâncias epidemiológicas.

Os laboratórios por serem locais de confirmação diagnóstica, constituem recursos valiosos para a detecção de doenças sujeitas a notificação. Os dados laboratoriais de boa qualidade, na realidade, não só complementam as notificações compulsórias, mas têm caráter de recurso adicional, para as investigações epidemiológicas, visando aumentar a precisão do diagnóstico epidemiológico. Por meio dos resultados produzidos em laboratório muitas vezes são disparadas as atividades da vigilância epidemiológica. Nesta nova lógica, os laboratórios de saúde pública não se fixam meramente às análises laboratoriais, permanecendo atuante como instrumento pesquisador das indefinições diagnósticas por parte dos prestadores de serviço. O envolvimento do profissional do laboratório no âmbito epidemiológico pauta-se pela busca de dados nas fichas de investigação que acompanham o material biológico a ser analisado, em trabalhos de campo, em treinamentos de pessoal e em pesquisas, e tem se mostrado fundamental nos planejamentos e ações de controle das doenças infecciosas.

A agilidade no repasse de informações do laboratório é rotineira e habitual, levando às autoridades sanitárias informações pormenorizadas sobre agentes infecciosos isolados de amostras enviadas a exames por motivos clínicos diversos. Laboratórios mais bem equipados como os de referência local, regional ou nacional, realizam muitas vezes exames especializados importantes na elucidação de epidemias, surtos



epidêmicos ou mesmo como diagnóstico diferencial em patologias cuja sintomatologia podem se confundir, principalmente as de curso rápido e com alto índice de mortalidade.

O laboratório tem crescido muito em importância, visto que a busca de tecnologias de ponta tem oferecido recursos de identificação de microorganismos através da biologia molecular como ferramenta epidemiológica, abrindo um novo campo, a epidemiologia molecular.

A validação de provas diagnósticas pelos laboratórios, traduz-se por melhores oportunidades para investigar o papel dos agentes e dos fatores de risco na ocorrência e distribuição das enfermidades.

## 2. JUSTIFICATIVA GERAL

O Instituto Octávio Magalhães (IOM) da Fundação Ezequiel Dias (FUNED), deste Estado, é o Laboratório Central (LACEN) de referência na área para doenças riquetsiais no Estado de Minas Gerais, bem como assume papel de laboratório de referência regional para essas patologias, e sempre teve a preocupação de elucidar os casos recebidos para confirmação diagnóstica laboratorial, buscando o diagnóstico diferencial das patologias em que a suspeita inicial não era confirmada, tramitando no laboratório todas as possibilidades de conclusão diagnóstica.

O LACEN-MG esta localizado na FUNED, e vem realizando exames laboratoriais em pacientes com suspeita clínica de Febre Maculosa Brasileira - FMB, provenientes de várias regiões do Estado, onde se constata a ocorrência de surtos epidêmicos. Devido à alta letalidade de FMB, torna-se importante a manutenção de um Sistema de Vigilância Epidemiológica eficaz, que possa diagnosticar precocemente os casos nestas localidades de Minas Gerais. No período entre 1995 a 2002, 1861 amostras de soros humanos com suspeita clínica de FMB foram analisadas pela FUNED através das técnicas de Weil Felix (Weil e Felix, 1916) e Reação de Imunofluorescência Indireta

(RIFI)- (Indirect...), sendo que 5,5% (103) destas amostras foram positivas.

Devido à importância dos dados contidos nas fichas epidemiológicas o laboratório implantou como rotina, a ficha como instrumento para análises de dados de importância nas conduções dos testes analíticos e como medidas de desencadeamento de ações, mesmo não sendo obrigatório, uma vez que a FMB só se tornou doença de notificação compulsória a partir de 2002 no Brasil.

Muitos dos novos conhecimentos sobre as doenças riquetsiais foram acumulados em anos recentes, e é de interesse a comparação entre as doenças descobertas atualmente e as riquetsioses previamente conhecidas.

Neste trabalho teve-se a intenção de analisar, através da vigilância passiva, o perfil epidemiológico da FMB no Estado de Minas Gerais, utilizando-se como instrumento fichas epidemiológicas (FE) recebidas pelo laboratório, juntamente com o material biológico a ser analisado por diagnóstico sorológico. Somente foram analisados os casos positivos que tinham FE preenchidas com número de informações suficientes para esclarecimento das variáveis consideradas importantes para este estudo.

Através de uma série histórica de oito anos foi verificada a correlação dos dados obtidos das fichas de investigação epidemiológica dos casos positivos para confirmação de parâmetros consagrados na literatura, visando uma vigilância eficaz em saúde pública, garantindo-se a uniformidade das condutas e confiabilidade das informações. Um estudo exploratório visou interpretar as informações, objetivando a construção da análise da situação epidemiológica da FMB em Minas Gerais. Foi realizada uma análise dos sintomas clínicos de casos confirmados laboratorialmente deste mesmo período para verificar os mais prevalentes, tentando melhorar a definição dos casos suspeitos. Utilizando também as FE, como instrumento de identificação de fatores de risco, foi realizado um estudo de caso controle.



### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo Geral:

Caracterizar a epidemiologia da FMB em Minas Gerais, numa série histórica de oito anos no período de 1995 a 2002.

#### 3.2 Objetivos Específicos:

Descrever os casos incidentes de FMB de 1995 a 2002, segundo: sexo, idade, local de residência rural ou urbano e época de ocorrência.

Elucidar se ocorreu sazonalidade e ciclicidade nos casos de FMB de 1995 a 2002.

Determinar a ocorrência de localidades em que a doença ocorre de forma endêmica ou surtos epidêmicos.

Comparar o perfil dos casos em localidades endêmicas e de casos esporádicos, segundo suas variáveis independentes.

Definir os fatores de risco entre as variáveis independentes e determinar quais são os valores de suas contribuições.

Comparar sintomas relatados nos casos positivos, para confirmar a definição dos casos suspeitos.

### 4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA GERAL

#### 4.1-Doenças emergentes e Re-emergentes

Nas Américas uma complexa variedade de fatores tem permitido reconhecer um número cada vez maior de enfermidades infecciosas novas, emergentes e re-emergentes tanto nas nações desenvolvidas como nas em desenvolvimento.

A definição de doenças emergentes e re-emergentes inclui o reconhecimento de novas doenças, ou uma doença que tenha crescido durante os últimos 20 anos ou que tenha aumentado a sua importância epidemiológica (Walker et al, 1999).

A emergência de novos patógenos parece estar acelerada devido a algumas razões: a população humana global e a população dos rebanhos animais estão em crescimento contínuo, aumentando consideravelmente o contato entre homem e animais; avanço no processo de transporte, tornando possíveis deslocamentos em períodos inferiores ao período de incubação de vários dos principais agentes infecciosos; mudanças na ecologia e no clima devido às ações do homem; atividades bioterroristas; dentre outros fatores. Movimentos populacionais e a incursão do homem e dos animais domésticos no ambiente dos artrópodes, tem resultado nos episódios das doenças emergentes (Murphy, 1998).

#### 4.2-Riquetsioses

Notáveis avanços na riquetsiologia têm ocorrido recentemente em varias partes do mundo, especialmente na descoberta de novas espécies e na detecção de ocorrência de espécies anteriormente conhecidas em área onde ainda não haviam sido descritas (Hechemy, 2003).

Um bom exemplo de doenças emergentes são as Riquetsioses que hoje representam o maior paradigma para o seu conhecimento. Muitos dos novos dados na área da riquetsiologia foram acumulados em anos recentes. Através da identificação sistemática de espécies de riquetsias em infecções humanas tem se aumentado o número de riquetsias patogênicas ao homem (Raoult e Roux, 1997).

As riquetsioses estão entre as moléstias infecciosas que causaram mais vítimas na história da humanidade e entre elas a FMB, é a de maior incidência em nosso meio, tendo sido registrada em vários estados brasileiros como Rio de Janeiro, São Paulo, Bahia, Rio Grande do Sul e em maior número em Minas Gerais e recentemente em Santa Catarina.

Neste trabalho serão abordados somente às tribos Rickettsiae da família Rickettsiaceae, estudando principalmente as patologias relacionadas aos agentes do grupo das febres exantemática (SFG), especificamente

a Febre Maculosa Brasileira (FMB), além de relatadas duas riquetsioses que não haviam sido descritas no Brasil (Ehrlichiose humana e Riquetsiose felis) que pela primeira vez foram registradas como zoonoses de importância no Estado de Minas Gerais e por isso foram incluídos como parte deste trabalho (Calic, 2004; Raoult e Galvão, 2001; Galvão, 2004)

As bactérias do gênero *Rickettsia* são bacilos intracelulares Gram negativos, associados com artrópodes; carrapatos, pulgas e piolhos, que podem transmitir a riquetsia tanto para o homem, que é um hospedeiro acidental e elo terminal no ciclo dessas bactérias, quanto para outros animais. Eram consideradas até um passado recente como “grandes vírus” por não apresentarem vida extracelular, por não poderem ser cultivadas em meio artificial e pela ausência de sistemas enzimáticos

completos (Azad e Beard, 1998; La Scola e Raoult, 1997; Laboratory...[1983]).

O interesse mundial pelas infecções humanas causadas pelo gênero *Rickettsia* é crescente. Em anos recentes novas espécies têm sido identificadas em diversos países, em grande parte graças ao maior poder discriminatório dos métodos de biologia molecular (tab. 1). As manifestações clínicas dessas infecções são muito semelhantes e superpostas, dificultando com isto o diagnóstico etiológico. Até recentemente, os recursos laboratoriais disponíveis não permitiam discriminar com precisão as diferentes espécies. Mesmo o cultivo *in vitro* das riquetsias, não acessível à maioria dos laboratórios, não permite esta discriminação, uma vez que as características morfológicas e bioquímicas das diferentes espécies são virtualmente idênticas (Galvão, 2005).

Tabela 1. *Rickettsias* do grupo das febres exantemáticas patogênicas para o homem

Agente etiológico	Doença	Artrópode Vetor (es)	Distribuição geográfica
<i>R. rickettsii</i>	Febre das Montanhas Rochosas, Febre maculosa brasileira	<i>Dermacentor andersoni</i> , <i>Dermacentor variabilis</i> <i>Rhipicephalus sanguineus</i> <i>Amblyomma cajennense</i> <i>Amblyomma aureolatum</i> <i>Amblyomma dubitatum</i>	Continente americano
<i>R. conorii</i> <i>subsp. conorii</i>	Febre mediterrânea	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Países do Mediterrâneo, Norte África, Mar Negro, Índia
<i>R. conorii</i> <i>subsp. israelensis</i>	Febre maculosa israeli	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Israel, Portugal, Itália
<i>R. conorii</i> <i>subsp. caspia</i>	Febre de Astrakhan	<i>Rhipicephalus sanguineus</i> <i>Rhipicephalus pumilio</i>	Rússia, África
<i>R. sibirica</i> <i>subsp. sibirica</i>	Tifo siberiano	<i>Dermacentor nuttalli</i> <i>Dermacentor marginatus</i> <i>Dermacentor silvarum</i> <i>Haemaphysalis</i>	Norte da China, Paquistão, ex. URSS
<i>R. sibirica</i> <i>subsp. monglotimonae</i>	Linfadenite associado a riquetsioses	<i>Hyalomma asiaticum</i> <i>Hyalomma truncatum</i>	Mongólia, França, Portugal
<i>R. australis</i>	Tifo norte asiático Tifo do carrapato de Queensland	<i>Dermacentor sinicus</i> <i>Ixodes holocyclus</i> <i>Ixodes tasmani</i>	Austrália

continua



Tabela 1. Rickettsias do grupo das febres exantemáticas patogênicas para o homem (continuação)

Agente etiológico	Doença	Artrópode Vetor (es)	Distribuição geográfica
<i>R. honei</i>	Febre maculosa das ilhas Flinders	<i>Amblyomma cajennense</i> <i>Aponoma hydrosauri</i> <i>Ixodes granulatus</i>	Ilhas Flinders (Tasmânia)
<i>R. japonica</i>	Febre exantemática oriental ou japonica	<i>Haemaphysalis flava</i> , <i>Haemaphysalis longicornis</i> <i>Dermacentor taiwanensis</i> <i>Ixodes ovatus</i> .	Japão
<i>R. slovaca</i>	"TIBOLA", linfadenopatia por carrapato	<i>Dermacentor marginatus</i> <i>Dermacentor reticulatus</i>	Portugal, Espanha França, Suíça, Eslováquia, Arménia, Rússia
<i>R. africae</i>	Febre da carraça africana	<i>Amblyomma hebraeum</i> <i>Amblyomma variegatum</i> .	Sudeste Africano
<i>R. parkeri</i>	Sem nome	<i>Amblyomma maculatum</i> <i>Amblyomma triste</i> <i>Amblyomma americanum</i>	EUA, Brasil
<i>R. massilae</i>	Sem nome	<i>Rhipicephalus sanguineus</i> <i>Rhipicephalus turanicus</i> <i>Rhipicephalus muhsamae</i> <i>Rhipicephalus lunulatus</i> <i>Rhipicephalus sulcatus</i>	Itália
<i>R. akari</i>	Rickettsiose vesicular <i>California flea</i>	<i>Liponyssoides sanguineus</i> <i>Ctenocephalides felis</i>	EUA, Ucrânia, Croácia, Coréia, Turquia
<i>R. felis</i>	<i>rickettsiosis</i>		EUA (Califórnia, Texas, Oklahoma), Brasil
<i>R. heilongjiangensis</i>	Febre maculosa <i>Far eastern</i>	<i>Dermacentor silvarum</i>	China, Rússia
<i>R. marmionii</i>	Febre maculosa Australiana	<i>Haemaphysalis novaeguineae</i>	Austrália, Tasmânia
<i>R. aeschlimannii</i>	Sem nome	<i>Hyalomma marginatum</i> <i>marginatum</i> <i>Hyalomma marginatum rufipes</i> <i>Rhipicephalus appendiculatus</i>	Marrocos, África do Sul

Adaptada de Parola et al. 2005

O método usual para diagnóstico de riquetsias é o teste sorológico, e o preconizado, é a reação de imunofluorescência indireta (RIFI); entretanto, reações sorológicas cruzadas são comuns entre as riquetsias do grupo das febres maculosas.

Várias são as espécies patogênicas para o homem deste grupo, transmitidas na sua maioria por carrapatos, com duas exceções, tal como pode ser visto na tabela 1.

A importância da FMB é ainda majorada devido a sua maior letalidade. Esta patologia é causada pela *Rickettsia rickettsii*, e no Brasil é transmitida em sua maior parte dos casos por carrapatos da espécie *Amblyomma cajennense* (Galvão e Ribeiro, 1993) e *Amblyomma aureolatum* (Pinter e Labruna 2006).

#### 4.3. A Febre Maculosa Brasileira - FMB

A FMB é uma doença infecciosa aguda, febril, às vezes grave acompanhada de exantema máculo papular de evolução centrípeta que pode tornar-se petequiral ou hemorrágico, descamando-se posteriormente. Foi confundida com febre tifóide durante muitos anos e, nas últimas décadas, com meningococcemia. PISA, 1932 (in Galvão, 1998) iniciou sua distinção das demais doenças no estado de São Paulo, chegando a demonstrar sua semelhança com a doença "Rocky Mountain Spotted Fever" RMSF. Apesar da existência de registros da febre maculosa em Minas Gerais desde o início do século XVII, poucos trabalhos tinham sido descritos no Brasil até o final da década de 90 (Galvão, 1998). Nos últimos anos após se tornar doença de notificação compulsória e o ministério implantar o programa de rickettsioses estabelecendo uma rede de diagnóstico e controle, houve um grande aumento no interesse e estudo sobre esta enfermidade no país com aumento significativo no número de pesquisas sobre esta enfermidade no Brasil em diferentes áreas (diagnóstico, identificação de vetores e novos agentes, epidemiologia, etc.).

A febre maculosa é causada pela *Rickettsia rickettsii* que é mantida primariamente pela transmissão transovariana nos carrapatos *Dermacentor variabilis* e *Dermacentor andersoni* nos Estados Unidos da América, pelo *Rhipicephalus sanguineus* no México e no *Amblyomma cajennense* no Brasil e presumivelmente em outros países da América Latina. Entretanto poucos estudos têm sido realizados na América Latina nos últimos 50 anos, e estudos no Brasil demonstram que a Febre Maculosa é uma doença re-emergente (Walker, 1999).

Recentemente outras espécies de carrapatos têm sido incriminadas como vetores da *Rickettsia rickettsii* para humanos, como o *Amblyomma aureolatum* (Pinter e Labruna 2006).

#### 4.4. Rickettsiose Felis

*Rickettsia felis*, é o único agente de rickettsioses do grupo da febre maculosa transmitida pelas pulgas. Depois de ser identificada em pulgas em 1990, foi verificada uma distribuição mundial da *R. felis* em *Ctenocephalides felis*, parasitando gatos e cães, além de *Pulex irritans*. A *R. felis* é transmitida transovarialmente nesses vetores. Testes sorológicos evidenciaram casos de infecção humana causada por *R. felis* e não foram reportados isolamento do agente. A doença não está completamente descrita e o mecanismo de transmissão para os humanos ainda não é conhecido, bem como sua epidemiologia (sazonalidade, demografia e fatores de risco). Esta rickettsia foi provavelmente descrita em 1918, em pulgas de gato. E foi redescoberta em 1990, sendo caracterizada por técnicas de biologia molecular e chamada de ELB, em 1994, onde fragmentos de DNA de ELB foram detectados em amostras sanguíneas de um paciente no Texas. Entre 1994 e 1995 conseguiu-se isolar o agente da ELB e foi proposto o nome de *Rickettsia felis*. Espécies de *Rickettsia* são classificadas filogeneticamente apenas entre dois grupos: o grupo tifo e o grupo das febres maculosas. A *R. felis* pertence ao grupo das febres maculosas, junto com as espécies *R. conorii*, *R. sibirica*, e *R. rickettsii*. A patogenicidade desta rickettsiose foi comprovada em 2000 no México, na França e no Brasil. Em 2002 na Alemanha e recentemente um caso foi identificado na África. Os sintomas clínicos incluem febre, fadiga, dor de cabeça, exantema, mialgia e dor abdominal (Ogata, 2005; Parola, 2005; Walker, 2004; Zavala-Velazquez, 2000).

#### 4.5. Ehrlichiose Monocítica Humana - HME

Ehrlichias são bactérias intracelulares obrigatórias, gram-negativas, que residem no fagossomo. A primeira infecção humana por ehrlichia foi reconhecida nos EUA em 1987. Foi demonstrado mais tarde se tratar de uma nova espécie, *Ehrlichia chaffeensis*. Métodos moleculares foram requeridos para detectar, caracterizar e identificar esta bactéria fastidiosa e de difícil cultivo. Subsequentemente, a infecção por



*E. chaffeensis* foi documentada em mais de 400 pacientes em 30 estados americanos, na Europa e na África. A doença causada pela ehrlichia é indiferenciada, mas normalmente é associada com leucopenia, trombocitopenia e níveis altos das transaminases hepáticas em pacientes expostos a picadas de carrapatos. A infecção pode apresentar-se de subclínica à fatal, e a tetraciclina é considerada uma terapia eficiente (Walker e Dumler, 1996).

As ehrlichioses humanas representam um dos melhores exemplos de doenças emergentes onde a tríade clássica: hospedeiro, agente infeccioso e meio ambiente estão intimamente relacionados. Este patógeno já existe há muito tempo no planeta e já foi descrito como causador de patologia na medicina veterinária há algumas décadas. Devido ao aumento de cervídeos e população de pequenos mamíferos em certas áreas com conseqüente aumento da capacidade de alimentação dos carrapatos, o risco de desenvolvimento desta doença é maior do que anteriormente. O aumento da população em áreas suburbanas e o aumento de uma população imunodeprimida (pacientes transplantados, HIV e pacientes oncológicos) também aumentaram o risco do desenvolvimento de formas severas da doença (Sadikot et al., 1999).

## 5. METODOLOGIA

Este trabalho se fundamentou em estudos retrospectivos descritivos e analíticos, como o estudo de caso-controle, utilizando-se uma série histórica de 8 anos, cujo instrumento foram as fichas epidemiológicas (FE). Para análise descritiva, foi criado um banco de dados utilizando somente os casos positivos com informações suficientes contidas nas fichas epidemiológicas, sendo selecionado 82 dentre todos os casos (n=103) de FMB confirmados laboratorialmente pela FUNED entre 1995 a 2002. Para o estudo caso-controle, foi utilizado o mesmo banco de dados dos casos positivos definidos acima e como grupo controle foi utilizado as fichas epidemiológicas dos casos suspeitos (n=152) não confirmados em duas amostras

negativas consecutivas. Com similaridade nas data dos primeiros sintomas e local de ocorrência na proporção de um caso para 1,85 controles.

Estudos descritivos têm como objetivo informar a distribuição de um evento, na população em termos quantitativos. Podem ser de incidência ou de prevalência. A amostra pode ser constituída só de doentes. Foram estudadas as distribuições de freqüências espaço-temporais dos casos de FMB e processada a análise descritiva desses, específica para as variáveis independentes levantadas, como: sexo, idade, local de residência e trabalho, exposição ao vetor e a outros animais e outras.

Foi realizado no estudo caso-controle uma investigação retrospectiva, partindo do efeito para chegar à causa, para a análise dos fatores de risco. Para obtenção da amostra de estudo estabelecida foram selecionados 152 controles. Como critérios de similitude frente aos casos foram utilizados os princípios de identidade geográfica e de temporalidade. Foi realizada a análise pela regressão logística condicional. Para avaliar a definição de caso suspeito, foi efetuada a análise discriminante dos casos e dos controles com as variáveis relativas à sintomatologia (Lilienfeld, 1992 citado por Almeida Filho e Rouquayrol [1992]; Pereira, 2005; Pereira, 2004; Macmahon e Pugh, 1970).

Foi feita a análise descritiva dos dados, a análise de variância para as variáveis quantitativas e teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher para as variáveis qualitativas, sendo calculadas as *odds ratio*. Aquelas variáveis que apresentaram associação na análise univariada, foram submetidas à regressão logística múltipla para os ajustamentos da *odds ratio*.

Para testar a associação entre todas as variáveis levantadas conjuntamente foi feita análise multidimensional de Componentes Principais (Pereira, 2004).

Para a escolha dos casos e dos controles, além de ser considerada a presença de

ficha epidemiológica preenchida e encaminhada juntamente com o soro, para diagnóstico laboratorial realizado durante essa série histórica, foram considerados os resultados obtidos pela Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI), que é considerado padrão ouro segundo a Organização Mundial de Saúde (CDC). Pacientes com clínica e epidemiologia compatível para FMB e com títulos maiores ou iguais a 64 pela RIFI em pelo menos uma amostra foram considerados casos positivos (em 35% dos casos só foi possível à obtenção de amostra única). Como controles, pacientes suspeitos que não tiveram soroconversão em duas amostras consecutivas para FMB.

O banco de dados foi elaborado no Epidata e as análises estatísticas foram realizadas no Epiinfo 6.04 e SPSS 11.0.

Todos os dados contidos nas fichas epidemiológicas recebidos pela FUNED (anexo 1), foram incluídos no banco de dados. Os resultados dos testes sorológicos, bem como as datas de realização destes testes, dados relativos aos intervalos entre as amostras recebidas de um mesmo paciente, foram retirados de cadernos de registros mantidos pelo laboratório da FUNED.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS GERAL

- ALMEIDA FILHO N, ROUQUAYROL MZ. Introdução à epidemiologia moderna. 2. ed. Belo Horizonte/Salvador/Rio: COOPMED/APCE/ABRASCO, 1992.192p.
- AZAD, A.F.; BEARD, C.B. Rickettsial Pathogens and their arthropod vectors. *Emerg. Infect. Dis.*, v. 4, n.2, p.1 -20, 1998.
- CALIC, S.B.; GALVAO, M.A.; BACELLAR, F. et al. Human ehrlichioses in Brazil: first suspect cases. *Bra. J. Infect. Dis.*, v.8, n.3, p.259-62, 2004.
- INDIRECT fluorescent antibody technique for the detection of rickettsial antibodies". Atlanta: National Center for Infectious Diseases and Prevention, 11p (mimeografado).
- GALVÃO, M.A.; MAFRA, C.L.; CHAMONE C.B., et al. Clinical and laboratorial evidence of Rickettsia felis infections in Latin America. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v. 37, n.3, p.238-40, 2004.
- GALVÃO, M.A.M.; SILVA, L.J.; NASCIMENTO E.M. et al. Rickettsial diseases in Brazil and Portugal: occurrence, distribution and diagnosis. *Rev. Saúde Pública*, v.39, n.5, p.850-6, 2005.
- GALVÃO, M.A.M.; RIBEIRO, J.G.L. A Febre maculosa. In: Pedrosa ERP, Rocha MOG, Silva OA. *Clínica Médica: os princípios da prática ambulatorial*. São Paulo: Atheneu, p.1374 -1380,1993.
- GALVÃO, M.A.M. A Febre maculosa brasileira em Minas Gerais e seus determinantes. 1988. 87p. Dissertação (Mestrado): Escola de Saúde Pública, Rio de Janeiro.
- HECHEMY K.E.; AVZIC- ZUPANC, T.; CHILDS, J.E.; RAOULT, D.A. Rickettsiology: present and future directions: preface. *Ann. NY. Acad. Sc.*, v.990, p. xvii-xx, 2003.
- LABORATORY diagnosis of Rickettsial diseases. *Bull W. H. O.*, v.66, p.283-420, 1983.
- LA SCOLA, B.; RAOULT, D. A. Laboratory diagnosis of rickettsioses: current approaches to diagnosis of old and new Rickettsial diseases. *J Clin Microbiol.*; v.35,p. 2715-2727, 1997.
- LILIENFELD, A.M. Foundations of epidemiology. New York: Oxford University, 1976. 283p.
- MACMAHON, B.; PUGH, T.F. *Epidemiology: principles and methods*. Boston: Little Brown, 1970. 376 p.



- MURPHY, F.A. Emerging zoonoses. *Emerg. Infect. Dis.*, v.4, n.3, p.429-35, 1998.
- OGATA, H.; RENESTO, P.; AUDIC, S. et al. the genome sequence of *rickettsia felis* identifies the first putative conjugative plasmid in an obligate intracellular parasite. *PLoS Biol Aug*; v. 3, n. 8, p.248,2005.
- PAROLA, P.; DAVOUST, B.; RAOULT, D. Tick-Borne and flea-borne rickettsial emerging zoonoses. *Vet. Res.* v.36, n.3, p.469-92, 2005.
- PAROLA, P.; PADDOCK, C.D.; RAOULT, D. Tick-Borne Rickettsioses around the World: Emerging Diseases Challenging Old Concepts. *Clin. Microbiol. Rev.*, v.18, n.4, p.719-56, 2005.
- PEREIRA, M.G. *Epidemiologia: teoria e prática*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005:145p.
- PEREIRA, J.C.R. *Análise de dados qualitativos: estratégias metodológicas para as ciências da saúde, humanas e sociais*, 3. ed. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 156p., 2004.
- PINTER, A.; LABRUNA, M.B. Isolation of *Rickettsia rickettsii* and *Rickettsia bellii* in cell culture from the tick *Amblyomma aureolatum* in Brazil. *Ann NY Acad Sci* (in press), 2006.
- RAOULT, D.; ROUX, V. Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases. *Clin Microbiol Rev.*, v.10, n.4, p.694-719, 1997.
- RAOULT, D.; LA SCOLA, B.; ENEA, M. et al. Flea-Associated Rickettsia Pathogenic for Humans. *Emerg. Infect. Dis.*, v.7, n.1, p.73 - 81, 2001.
- SADIKOT, R.; SHAVER, M.J.; REEVES, W.B. Ehrlichia chaffeensis in a renal transplant recipient. *Am. J. Nephrol.*; v.19, n.6, p.674 -6,1999.
- WALKER, D.H.; ZAVALA-VELASQUEZ, J.E.; RAMIRIZ, G.; OLANO, G.P. *Emerging infectious diseases in the Américas. Rickettsiae and rickettsial diseases at the turn of third millenium*; 1999, Eslovênia. Paris: Elsevier, 1999.
- WALKER, D.H. Clinical, Epidemiologic, and Control Perspectives of Rickettsioses and Ehrlichioses in the Américas. *Rev. Bras. Parasitol. Vet.*, v.13, n.1, 2004.
- WALKER, D.H.; DUMLER, J.S. Emergence of the Ehrlichiose Human Health Problems. *Emerg. Infect. Dis.*, v.2, n. 1, p.18 -29, 1996.
- WEIL, E.; FELIX, A. *Wein. Klin. Wsch.*, v.29, p.974, 1916.
- ZAVALA-VELAZQUEZ, J.E.; RUIZ-SOSA, J.A.; SÁNCHEZ-ELIAS, R.A. et al. Rickettsia felis, rickettsiosis in Yucatán. *Lancet*, v.356, n.9235, p.1079-80, 2000.

## CAPÍTULO 1

### FEBRE MACULOSA BRASILEIRA: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS OCORRIDOS NO ESTADO DE MINAS GERAIS, 1995-2002.

#### RESUMO

Com objetivo de descrever fatores epidemiológicos para melhoria da vigilância, e diagnóstico precoce, dos casos de Febre Maculosa Brasileira (FMB) no Estado de Minas Gerais, foram analisadas fichas epidemiológicas dos casos confirmados laboratorialmente pela FUNED, LACEM referência de riquetsioses do Estado no período de 1995 - 2002. O banco de dados foi elaborado no programa Epidata e análises descritivas e cruzamentos foram feitas nos programas EpiInfo 6.04 ou SPSS 11.0. 82 casos de FMB confirmados laboratorialmente pela FUNED neste período foram analisados. Destes 72% era do sexo masculino, idade média de  $24 \pm 20$  anos, sendo que 79% ocorreram entre junho e novembro. O número médio de casos/ano foi de 11. Diferente do esperado 57% eram residentes da zona urbana, 62% relataram contato com carrapatos e 38% contato com zona rural, 37% citaram ter tido contato com animais. 14% conheciam casos semelhantes. O maior número de casos ocorreu na região metropolitana de Belo Horizonte (30%), Coronel Fabriciano (26%), Teófilo Otoni (15%), Itabira (7%), Diamantina (6%). Conclui-se que indicadores de doenças transmitidas por carrapatos que demonstram contato com animais e/ou zona rural podem apenas auxiliar, mas não determinar os casos suspeitos, pois se apresentaram em baixa frequência. A FMB pode apresentar-se de forma endêmica ou surtos epidêmicos e apresenta perfis diferenciados por localidade em relação aos anos.

Palavras chave: Febre Maculosa Brasileira, riquetsioses, carrapato, Riquetsia , *Amblyomma cajenense*.

#### ABSTRACT

Epidemiological case report form (CRF) of the laboratorial confirmed cases of Brazilian Spotted Fever (BSF) received at the Ezequiel Dias Foundation, FUNED, Central Laboratory (LACEN) of reference of rickettsioses in the period of 1995 - 2002 had been analyzed with the main goal of describe epidemiological factors for improvement of the monitoring and precocious diagnosis, in the State of Minas Gerais (MG). The data bases were elaborated in the Epidata and descriptive analyses and crossings had been made in the EpiInfo 6.04 or SPSS 11.0. 82 cases of Brazilian Spotted Fever - BSF had been analyzed. Of these 72% were male, average age of 24- 20 years, and 79% had occurred between June and November. Eleven were the average number of cases/year. 57% lived in urban zone, 62% reported contact with ticks, 37% had cited to have had contact with animals and 38% contact with rural area. 14% have knowledge of the occurrence of similar cases. The higher number of cases occurred in the metropolitan region of Belo Horizonte (30%), Coronel Fabriciano (26%), Teófilo Otoni 15%, Itabira (7%), Diamantina (6%). It was concluded that tick transmitted indicators of illnesses as contact with animals and/or rural area can only help, but not to determine a suspected case, as they had been found with low frequency. The BSF can present as endemic or epidemic bouts and local differentiated profiles in relation to different years.

Key words: Brazilian Spotted Fever, BSF, Rickettsia , rickettsiosis, ticks, *Amblyomma cajenense*.



## INTRODUÇÃO

Riquetsioses são doenças causadas por bactérias da família *Rickettsiaceae*, constituída pelos gêneros *Rickettsia*, *Orientia*, *Coxiella*, *Bartonella* (*Rochalimaea* pela nomenclatura anterior), *Ehrlichia* e *Anaplasma*. Têm distribuição universal e apresentam-se como focos endêmicos, por vezes na forma epidêmica, estando sempre associadas a artrópodes vetores (carrapatos, pulgas, piolhos e ácaros) (Azad e Beard, 1998).

As riquetsioses assumem na atualidade uma importância crescente em saúde pública, tanto no Brasil como em outros países. Por muitas décadas foram renegadas a um plano secundário, porém o interesse por essas enfermidades tem aumentado mundialmente, principalmente depois da introdução de técnicas moleculares de diagnóstico como ferramenta de identificação de novos agentes riquetsiais causadores de patologias. No Brasil ainda são necessários vários estudos e investigações para esclarecimento de fatores epidemiológicos determinantes, para um diagnóstico rápido e preciso de suas etiologias e para esclarecer seu real significado em saúde pública.

Recentemente a *R. felis*, cujo vetor é a pulga, foi implicada em casos de doença humana, por meio de métodos sorológicos, e detectadas por biologia molecular neste artrópode e em carrapatos. Pela análise filogenética esta rickettsia está incluída no biogrupo das febres maculosas e ainda não foi isolada em humanos (Galvão et al., 2004).

No Brasil temos o relato de casos de Tifo Murino nos estados de Minas Gerais e São Paulo, e de FMB em Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo, e recentemente em Santa Catarina. A patologia até pouco tempo reconhecida como rickettsiose em humanos, era a FMB. Recentemente foram relatados casos de *Rickettsia parkeri*, da *R. Felis* e Ehrlichiose Monocítica Humana (HME) aumentando os

números de riquetsioses relatadas no país. (Galvão et al., 2004; Dias e Martins, 1939; Galvão, 1988; Galvão et al., 2003; Galvão et al., 2002; Gomes, 1941; Magalhães e Moreira, 1939; Magalhães e Rocha, 1941; Mancini, 1983; Nascimento, 2003; Sexton, 1993; Calic et al., 2004).

A febre Maculosa Brasileira (FMB), doença do grupo das febres maculosas, é uma zoonose, tendo como agente etiológico a *Rickettsia rickettsii*, transmitida ao homem através da picada principalmente de carrapatos da espécie *Amblyomma cajennense*. No Brasil a FMB é a riquetsiose de maior importância e prevalência, apesar do surgimento de outras recentemente implicadas em doenças humanas estarem modificando o quadro nosológico existente.

Os carrapatos além de vetores atuam como reservatório do agente devido a sua capacidade de transmitir as riquetsias por transmissão transovariana e transestadial.

Os hospedeiros habituais são mamíferos roedores, animais domésticos, e o homem assim como o cão são hospedeiros acidentais no ciclo biológico dos carrapatos.

A enfermidade afeta tanto os homens quanto as mulheres, havendo um predomínio do sexo masculino, atingindo todas as idades. Apesar de ser considerada classicamente como uma enfermidade rural, tem-se relatado com uma relativa frequência de casos em áreas urbanas, principalmente em parques das grandes cidades. A picada de carrapato pode passar despercebida em grande número de casos.

A manifestação dos sintomas ocorre de forma aguda, com presença de febre alta, cefaléia, mialgia, tríade clássica, como relatada na literatura (Fatal...[2004]; Galvão et al., 2003; Paddock et al, 2002; Walker, 2004). No início da enfermidade as manifestações clínicas são pouco específicas. O aparecimento do exantema máculo-papular pode vir a ocorrer, a partir do terceiro ao quarto dia do início dos sintomas, com predomínio das regiões plantar e das palmas da mão. O exantema



muitas vezes é um fator de confusão com outras patologias de caráter exantemático, sendo importante o diagnóstico diferencial. As manifestações clínicas dessas infecções são muito semelhantes e dificultam o diagnóstico etiológico.

Desde que foi descoberta a reação de aglutinação dos soros de pacientes com tifo epidêmico com cepas de *Proteus* sp. por Weil e Felix em 1921, até a recomendação da OMS da utilização da reação de imunofluorescência indireta (RIFI) com antígenos específicos em 1987, o diagnóstico laboratorial das rickettsioses tem por base provas sorológicas (La Scola e Raoult, 1997).

A RIFI é a prova recomendada pela OMS como padrão para ser utilizado no diagnóstico das rickettsioses, sendo utilizando como antígeno, a espécie de rickettsia que se pretende diagnosticar (Bacellar, 1996). Apesar de se tratar de uma prova específica, reações cruzadas podem ocorrer entre as espécies do grupo das febres maculosa. Provas sorológicas apresentam resultados tardios devido à necessidade de tempo para a soroconversão, portando não se devem esperar os resultados da sorologia para o início do tratamento, sendo o diagnóstico clínico e epidemiológico a base do diagnóstico inicial.

O LACEN-MG está localizado Fundação Ezequiel Dias (FUNED), e vêm realizando exames laboratoriais em pacientes com suspeita clínica de FMB, provenientes de várias localidades do Estado. Devido à alta letalidade de FMB, torna-se importante a manutenção de Sistema de Vigilância Epidemiológica eficaz, que possa diagnosticar precocemente os casos nestas localidades de Minas Gerais.

No período entre 1995 a 2002, 1861 amostras de soros humanos com suspeita clínica de FMB foram analisadas pela FUNED através das técnicas de Weil Felix

(Weil e Felix, 1916) para triagem e RIFI (Indirect...).

Para sistematizar a obtenção de informações relativas ao caso foi instituída uma ficha de investigação específica para FMB no laboratório da FUNED desde 1993, apesar de a FMB se tornar doença de notificação compulsória só a partir de 2002.

Com base na utilização dos dados das informações disponíveis nestas fichas pode-se estabelecer as bases de atuação e controle da FMB no estado de Minas Gerais. Essas informações podem fornecer elementos importantes para avaliação da epidemiologia desta patologia. A recuperação das informações sobre os casos ocorridos e a identificação de fatores é importante no conhecimento da epidemiologia da FMB. Este trabalho teve como objetivo, verificar por meio de dados de uma série histórica de oito anos, as variações ocorridas na FMB no transcorrer do tempo. Caracterizar a população atingida e a distribuição dos casos por períodos permite verificar como a doença evolui no tempo e espaço servindo de orientação para as medidas de controle a serem adotadas, e a verificação variações cíclicas e de sazonalidade dentre outras variáveis capazes de auxiliar entendimento da estrutura epidemiológica envolvida na determinação da FMB.

## METODOLOGIA

Este trabalho se fundamentou na análise descritiva. Para isto foi criado um banco de dados utilizando somente os casos positivos com informações suficientes contidas nas fichas epidemiológicas (FE), sendo selecionados 82 dentre todos os casos (n=103) de FMB confirmados laboratorialmente pela FUNED entre 1995 a 2002, utilizando uma série histórica de oito anos. Neste período foram recebidas, 1861 amostras de soros humanos com suspeita clínica de FMB para diagnóstico conforme demonstrado na tabela 1.

Tabela 1 - Número de amostras positivas de FMB em Minas Gerais, confirmadas laboratorialmente pela FUNED no período de 1995 a 2002.

Ano	Nº Amostras	Amostras Positivas	%
1995	121	09	7,4
1996	92	08	8,7
1997	166	22	13,2
1998	116	09	8,4
1999	288	14	4,8
2000	524	20	3,8
2001	375	11	2,9
2002	179	10	5,5
Total	1861	103	5,5

Todos os dados contidos nas fichas epidemiológicas recebidos pela FUNED (anexo 1), foram incluídos no banco de dados, bem como os resultados dos testes sorológicos. Suas datas de realização e os dados relativos aos intervalos entre as amostras recebidas de um mesmo paciente, que foram retirados de cadernos de registros mantidos pelo laboratório da FUNED. Foram estudadas as distribuições dos casos de FMB em relação as variáveis independentes levantadas, como: sexo, idade, local de residência e trabalho, exposição ao vetor e a outros animais e outras, assim como, sua distribuição espaço-temporal.

O banco de dados foi elaborado utilizando o programa Epidata e as análises estatísticas efetuadas utilizando os programas EpiInfo 6.04 e SPSS 11.0. Foram utilizados como

critérios de inclusão no estudo, casos clínicos suspeitos com diagnóstico pela RIFI com título maior ou igual a 64 com fichas epidemiológicas preenchidas no período de 1995 a 2002. Houveram 103 casos confirmados laboratorialmente nesse período, tendo sido excluídos 21 por não terem as fichas epidemiológicas ou apresentarem muitas falhas no preenchimento.

#### RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 82 casos de FMB estudados, 72% são do sexo masculino, com idade média de  $24 \pm 20$  anos, mediana 19 anos; quartis um e três, oito e 41 anos respectivamente. O número médio de casos ao ano foi de 11 (figura 1)

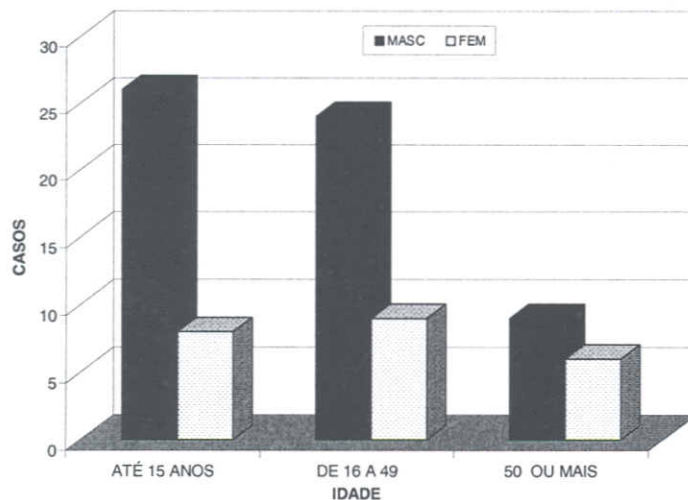


Figura 1 Distribuição por sexo e idade da FMB em Minas Gerais, 1995 a 2002.



Verificou-se nesse estudo um predomínio em jovens e homens. No estudo de Galvão, (1996) na região de Caratinga - MG, em um período de quatro anos foi observado um maior número de casos na faixa etária de 15 anos ou mais, mais a taxa de incidência foi maior no extrato de 05 a 14 anos, semelhante ao encontrado nos EUA. Relata também um percentual maior acometendo homens, corroborando com os dados obtidos neste estudo. Segundo Galvão esse fato se deve ao maior contato com o campo por questões ocupacionais.

O aparecimento das riquetsioses normalmente coincide com as atividades sazonais das formas jovens de carrapatos.

A dinâmica populacional do *A. cajennense* na região sudeste caracteriza-se por predomínio de larvas nos meses de abril a junho, ninfas de julho a outubro e adulto de outubro a março. E suas formas imaturas têm sido implicadas em ataques maciços á humanos, quando em atividade em áreas campestres e matas (Labruna, 2004; Rehacek, 1996). Neste estudo (65) 79% dos casos ocorreram entre os meses de junho e novembro, com maior freqüência nos junho a setembro, coincidindo com a fase ninfa do ciclo do *Amblyomma cajennense*, concordando com os relatos da literatura (Rehacek, 1996; Leite,1998; Oliveira, 2003; Labruna, 2004) (figura 2)

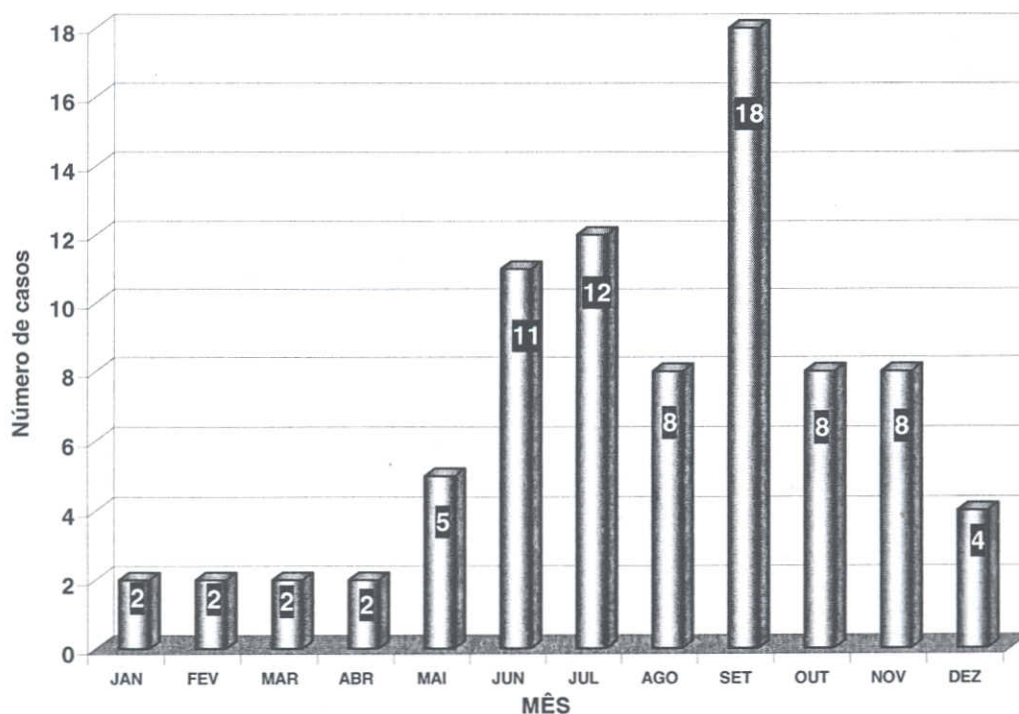


Figura 2 - Distribuição dos casos de FMB durante os meses do ano, no estado de Minas Gerais, 1995 -2002.

Quando se analisa a ciclicidade da FMB ao longo dos anos no período estudado, notam-se dois picos de prevalência, ocorridos nos anos de 1997 e 2000.

Também se verifica uma ligeira tendência de crescimento do numero de casos considerando o curto espaço de tempo em estudo (figura 3).



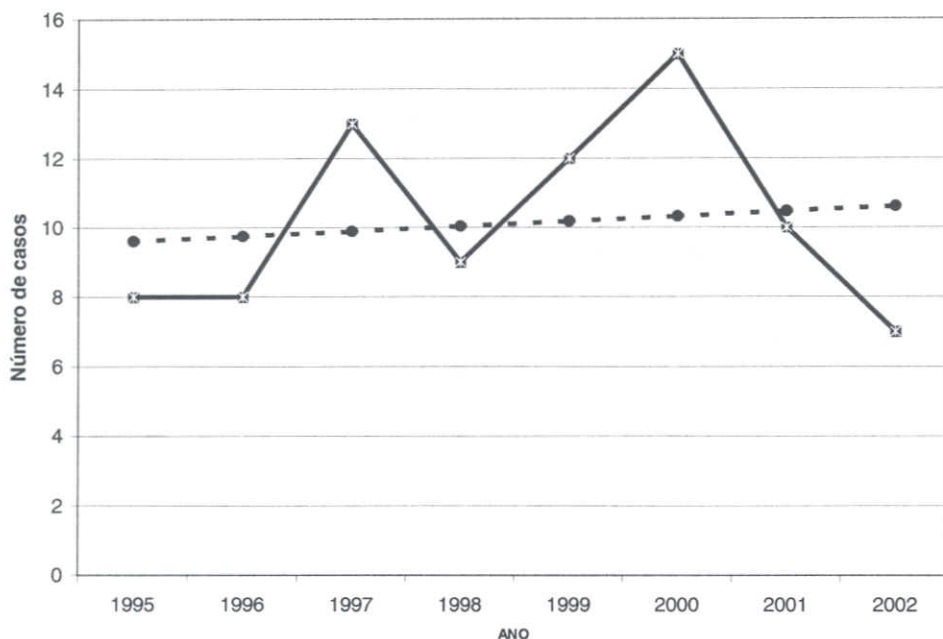


Figura 3 Distribuição cíclica e tendência da FMB, 1995-2002 Equação da reta:  $y$  (casos) =  $9,607 + 0,143$  ano.

Apesar do ano de 2000, apresentar um grande número de casos em relação aos outros anos, o percentual de positividade se manteve dentro dos índices esperados, em torno de 3% a 6%. Já o ano de 1997 apresentou uma positividade de 13,2%, bem acima do percentual obtido nos outros anos deste estudo (tab.1). Alguns fatores podem ter contribuído para a ocorrência desse ligeiro aumento do número de casos verificada na tendência da FMB conforme demonstrado pela figura 3. Primeiramente ao maior conhecimento da doença no Estado de Minas Gerais, atribuído a trabalhos de campo, realizado nas localidades de ocorrência dos casos por equipes multidisciplinares e interinstitucionais. Outros fatores que poderiam estar contribuindo seria a inclusão da FMB no quadro das doenças de notificação compulsória a partir do ano de 2001, e também a implantação no Estado

de MG do protocolo de febres hemorrágicas, com a intenção de informar e orientar todos os profissionais da área de saúde sobre as condutas a serem tomadas para um diagnóstico diferencial adequado entre as doenças febris hemorrágicas. Com isso houve um aumento do número de amostras enviadas ao LACEN para o diagnóstico laboratorial. Esta tendência deve continuar a se elevar uma vez que melhorias no diagnóstico através de implantações de técnicas de diagnósticos moleculares (Reação de polimerase em cadeia – PCR) e isolamento permitirão um avanço no conhecimento e diagnóstico das Riquetsioses em Minas Gerais.

Quando se avaliou as interações existentes entre os casos ocorridos e as anotações da FE encontraram-se a seguinte distribuição de achados (figura 4)

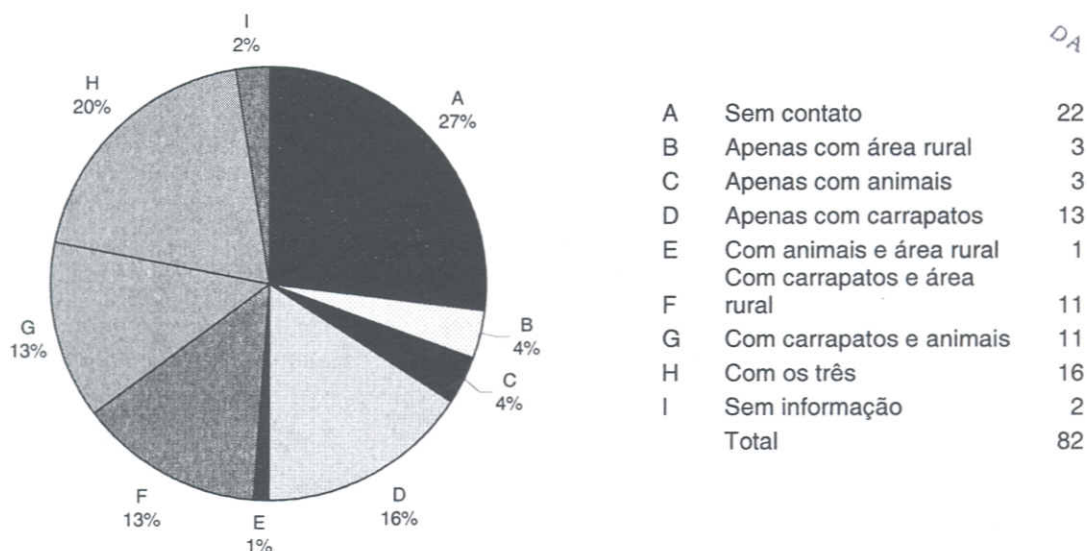


Figura 4. Percentual de informações sobre contato com carrapatos, animais e área rural isoladamente ou em grupos de associações em Minas Gerais, 1995-2002.

Diferente do esperado, 57% dos casos eram residentes da zona urbana, apenas 62% relataram contato com carrapatos, 38% tiveram contato com zona rural, e 37% citaram ter tido contato com animais.

Em Minas Gerais no período estudado essa informação está inversa ao esperado e pode estar relacionada a mudanças de hábitos (passeios ecológicos, criação de animais próximo ao domicílio). Outro aspecto atribuído a este fato seria pela deficiência no preenchimento das fichas epidemiológicas. Existe subjetividade no que seria área rural, peri-urbana, ou urbana devido a não padronização e definição na ficha epidemiológica, que pode gerar informações divergentes em relação ao perfil destas localidades. Galvão, 1996 cita que os primeiros inquéritos realizados eram em áreas eminentemente rurais, sendo o episódio de Açucena (1990) o primeiro das últimas quatro décadas a ocorrer em região

peri-urbana. Seguido de outros episódios como o de Caratinga (1992), Caeté (1993), Nova Lima e Pará de Minas (1994); e Novo Cruzeiro, Santos Dumont e Juiz de Fora (1995) (Galvão, 1996).

Nas fichas epidemiológicas pode-se observar que, cerca de 27% não relatavam contato com carrapatos, animais ou área rural e ainda duas estavam sem informação. Porém observa-se que todas essas informações são importantes para auxiliar a suspeita clínica, já que se encontram associações ( $p < 0,05$ ) entre relatos de contatos com carrapatos e cada um deles em conjunto ou separadamente, demonstrando que quaisquer destes parâmetros isoladamente devem ser indicadores do contato com o carrapato (fig. 4). Não foram encontrados na literatura consultada, dados similares que discutiam essas associações.



Segundo Walker (2002), muitos médicos não consideram a possibilidade da Febre Maculosa das Montanhas Rochosas estarem associada a pacientes febris, com outros sintomas sistêmicos e com o risco potencial de exposição a carrapatos. Devido a isso, muitos doentes não recebem o tratamento adequado vindo a falecer sem terem sido diagnosticados corretamente. A Febre Maculosa das Montanhas Rochosas tem conseqüências devastadoras se o diagnóstico for demorado ou indeterminado, e por isso qualquer informação que possa aumentar a possibilidade do clínico vir a considerar e diagnosticar corretamente essa

enfermidade representa uma intervenção efetiva para a saúde pública (Paddock, 2002). Conforme demonstrado na figura 5, apenas 14% dos casos conheciam casos semelhantes, o que torna difícil o relato ao médico de informações que poderiam minimizar o tempo do diagnóstico em função de uma suspeita clínica. Isto diminui a chance de o paciente vir a receber precocemente a medicação indicada, tendo como conseqüência o aumento da letalidade e agravamento dos casos de FMB, concordando com o relatado na literatura.

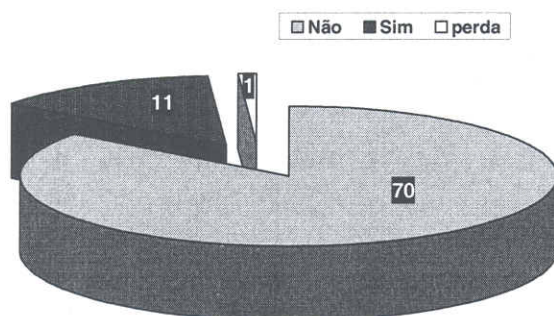


Figura 5. Percentual de casos que conheciam casos semelhantes, no período de 1995 a 2002 no estado de Minas Gerais.

As localidades de origem dos casos foram descritas por Gerências Regionais Saúde (GRS), registrando o maior número, nos oito anos de estudo pela região metropolitana de Belo Horizonte (30%), Coronel Fabriciano (26%), Teófilo Otoni (15%), Itabira (7%), Diamantina (6%).

Observa-se uma maior freqüência de casos, em áreas reconhecidamente endêmicas para a infecção, constituídas por aglomerados urbanos e periurbanos proporcionalmente mais populosos, com grandes contingentes de habitantes, dos

quais parcela relevante assume hábitos esportivos de contato direto com a natureza e com isto ficando em exposição direta com agentes transmissores e parcela também relevante de cidadãos de baixo poder aquisitivo que utilizam para seu sustento o trabalho de animais de serviço no transporte de cargas urbanas, cujas condições de cuidados sanitários permitem a manutenção e a proliferação de agentes transmissores no ambiente urbano de uso comum (Leite, 2001).

Ainda, foram relatados 75 casos de hospitalização representando 92% dos casos válidos, sendo que 65% (53) foram medicados, 60% (49) com cloranfenicol e (4) 5% com tetraciclina. Minas Gerais é o estado que tem o maior número de casos registrado nesse período e demonstrou uma positividade em torno de 5,6% conforme tabela 1.

No período de 1985 a 1995, Em Pedreira, uma região considerada endêmica do Estado de São Paulo foi verificado positividade de 4,2%, com taxa anual média de 3.68/100,000 (Lemos, 2000).

Neste trabalho a FMB apresentou uma incidência da ordem 0,59 casos por 100.000 habitantes, neste período de oito anos (1995-2002). As incidências médias anuais, neste estudo, variaram entre 0,05 a 0,13/100.000 com média de 0,07/100.000 casos ao ano, demonstrando taxas bem menores que aquelas relatadas nos EUA no período de 1985 a 1990 (0,24 a 0,32 casos por 100.000 habitantes). Dados semelhantes foram encontrados por Galvão (1996), que descreve uma incidência de 0,35/100.000 habitantes entre 1990 a 1994, e com incidência maior no sexo masculino, na faixa etária de 5 a 14 anos, no mês de outubro, e uma letalidade de 10%, estes últimos dados todos referentes ao período de 1981 a 1994. Em SP de 1985 a 2002, 76 casos da doença foram confirmados, com o registro de 36 óbitos e uma letalidade de 47,6% (Treadwell, 2000; Silva e Galvão, 2004). Não foi possível o cálculo da letalidade neste estudo por ausência de informação sobre acompanhamento dos pacientes após o diagnóstico laboratorial realizado pelo Lacen-MG.

### CONCLUSÕES

O maior número de casos de FMB (1995 – 2002) ocorreu em indivíduos jovens e adultos em idade produtiva do sexo masculino.

A doença apresentou uma tendência crescente no período estudado.

Predominou em grandes aglomerados peri-urbanos da área endêmica.

Manifestou caráter sazonal coincidente com os períodos de ocorrência de fases imaturas ativas de *A.cajennense*.

Na maioria dos casos houve hospitalização, demonstrando a gravidade da doença e a necessidade de um diagnóstico precoce.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AZAD, A.F.; BEARD, C.B. Rickettsial diseases and their arthropod vectors. *Emerg. Inf. Dis.*, v.4, p.179-86, 1998.

BACELLAR, F. Rickettsias isoladas em Portugal: contribuição para a identificação e classificação de estirpes. Tese (Doutorado). 1996. 326p. Universidade de Évora; Portugal.

CALIC, S.B.; GALVAO, M.A.; BACELLAR, F. Human ehrlichioses in Brazil: first suspect cases. *Braz. J. Infect. Dis.*, v.8, n.3, p.259-62, 2004.

DIAS, E.; MARTINS, A.V. Spotted fever in Brazil - a summary. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v.19, p.103-8, 1939.

FATAL cases of rocky mountain spotted fever in family clusters--three states, 2003. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.*, v.53, n.19, p.407-10, 2004.

GALVÃO, M.A.; MAFRA, C.; CHAMONE C.B.; ET AL. Clinical and laboratorial evidence of Rickettsia felis infections in Latin America. *Ver. Soc. Bras. Med. Trop.*, v.37, n.3, p.238-40, 2004.

GALVÃO, M.A.M. A Febre maculosa brasileira em Minas Gerais e seus determinantes. 1988. 87p. Dissertação (Mestrado): Escola de Saúde Pública, Rio de Janeiro.

GALVÃO, M.A.M.; DUMLER, J.S.; MAFRA, C.L. et al. Fatal spotted fever rickettsiosis, Minas Gerais, Brazil. *Emerg. Inf. Dis.*, v.9, p.1402-5, 2003.



- GALVÃO, M.A.M.; LAMOUNIER, J.A.; BONOMO, E. et al. Rickettsioses emergentes e reemergentes numa região endêmica do estado de Minas Gerais, Brasil. *Cad. Saúde Pub.*, v.18, p.1593-7, 2002.
- GALVÃO, M.A.; DUMLER, J.S.; MAFRA, C.L. et al. Fatal spotted fever rickettsiosis, Minas Gerais, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.*, v.9, n.11, p.1402-5, 2003.
- GALVÃO, M.A.M. A Febre maculosa em Minas Gerais: um estudo sobre a distribuição da doença no Estado e seu comportamento em área de foco periurbano. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, 1996. Belo Horizonte.
- GOMES, L.S. Sobre a presença do tifo exantemático do tipo murino ou endêmico em São Paulo. Estudo de quatro casos. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, v.1, n.1, p.21-39, 1941.
- INDIRECT fluorescent antibody technique for the detection of rickettsial antibodies. Atlanta: National Center for Infection Diseases, 11p (mimeografado).
- LABRUNA, M.B.; LEITE, R.C.; GOBESSO, A.A.O. et al. Controle estratégico do carrapato *Amblyomma cajennense* em equinos. *Ciência Rural*, v.34, n.1, p.195-200, 2004.
- LA SCOLA, B.; RAOULT, R. Laboratory diagnosis of rickettsioses: current approaches to diagnosis of old and new Rickettsial diseases. *J. Clin. Microbiol.*, v.35, p. 2715-27, 1997.
- LEITE, R. C.; OLIVEIRA, P. R.; LOPES, C. M. L.; FREITAS, C. M. V. A febre que vem do carrapato *Amblyomma cajennense*, uma proposta de controle estratégico. *Vetores e Pragas*, v. 2, n. 1, p. 22-25, 1998.
- LEITE, R.C. Controle de carrapatos em animais. In: FEBRE maculosa 2. ed. Belo Horizonte: Secretaria Estadual da Saúde de Minas Gerais, 2001.p. 19-24,
- LEMOS E.R.; ALVARENGA, F.B.; CINTRA, M.L. et al. Spotted fever in Brazil: a seroepidemiological study and description of clinical cases in an endemic area in the state of Sao Paulo. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v.65, n.4, p.329-34, 2001.
- MAGALHÃES, O.; MOREIRA, J.A. Typho exanthematico em Minas Gerais. *Brasil-Médico*; v. 53, p.882-91, 1939.
- MAGALHÃES, O., ROCHA, A. Tifo exanthematico do Brasil (em Minas Gerais). *Brasil-Médico*, v. 55, p.773-77, 1941.
- MANCINI, D.A.P. A ocorrência de riquetsioses do grupo *Rickettsia rickettsii*. *Rev. Saúde Publ.*, v.17, p. 493-9, 1983.
- NASCIMENTO, E.M.M. Isolamento e detecção molecular de riquetsias do Grupo da Febre Maculosa, a partir de *Amblyomma cajennense* (Fabricius, 1787) e espécimes biológicos humanos, procedentes de áreas endêmicas do Estado de São Paulo. 2003. 162p. Dissertação (Mestrado). Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- OLIVEIRA, P.R.; BORGES, L.M.F.; LEITE, R.C.; FREITAS, C.M.V. Seasonal dynamics of the Cayenne tick, *Amblyomma cajennense* on horses in Brazil. *Med. Vet. Entomol.*, Bristo-Inglaterra, v.17, n.1, p.412-416, 2003.
- PADDOCK, C.D.; BRENNER, O.; VAID, C.; et al. Short report: concurrent Rocky Mountain spotted fever in a dog and its owner. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v.66, n.2, p.197-199, 2002.
- PADDOCK, C.D.; HOLMAN, R.C.; KREBS, J.W.; CHILDS, J.E. Assessing the magnitude of fatal Rocky Mountain Spotted Fever in the United State: Comparison of two national data sources. *Am. J. Trop. Méd. Hyg.*, v.67, n.4, p.349-354, 2002.
- REHACEK, J. Spotted fever group rickettsial infections rickettsiae and rickettsial diseases. In: Vth International Symposium of rickettsioses, 1996, Bratislava, *Proceedings of the Vth International Symposium*. 1996. Bratislava, p. 179-194.

SILVA, J.S.; GALVÃO, M.A.M. Epidemiologia das Riquetsioses do Gênero *Rickettsia* no Brasil *Rev. Bras. Parasitol. Vet.*, v.13, n.1, p.197-198, 2004.

SEXTON, D.J. Brazilian spotted fever in Espírito Santo, Brazil: description of a focus of infection in a new endemic region. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v.49, n.1, p.222, 1993.

TREADWELL, T.A.; HOLMAN, R.C.; CLERKE, M.J. et al Rocky mountain spotted fever in the United State, 1993-1996. *Am. J. Trop. Méd. Hyg.*, v.63, n.1-2, p.21-26, 2000.

WALKER, D.H. Clinical, Epidemiologic, and Control Perspectives of Rickettsioses and Ehrlichioses in the Américas. *Rev. Bras. Parasitol Vet*, v.13, n. 1, 2004.

WALKER, D.H. *Rickettsia Rickettsii*: as virulent as ever. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v.66, n.5, p. 448 – 449, 2002.

WEIL, E.; FELIX, A. Agglutination test. *Wein. Klin. Wsch.*, v.29, p.974, 1916.





## CAPÍTULO 2

### ANÁLISE DOS SINTOMAS CLÍNICOS DE CASOS CONFIRMADOS LABORATORIALMENTE DE FEBRE MACULOSA BRASILEIRA EM MINAS GERAIS, 1995-2002.

#### RESUMO

No período de 1995 a 2002, fichas epidemiológicas que acompanhavam soros de pacientes suspeitos de Febre Maculosa Brasileira - FMB, recebidas pela Fundação Ezequiel Dias FUNED, Laboratório Central (LACEN) de referência das rickettsioses no estado de MG, foram analisadas para comparar sintomas relatados nos casos positivos, objetivando verificar os mais prevalentes para confirmar a definição dos casos suspeitos. Dos 1861 soros recebidos neste período foram confirmados 103 casos (5,5%) laboratorialmente. O banco de dados foi elaborado no Epidata e análises descritivas e cruzamentos no EpiInfo 6.04 e SPSS 11.0. Dos casos positivos 92% foram hospitalizados e 40% relataram início súbito. Sintomas apresentados em ordem de frequência: febre (92%), cefaléia (76%), exantema/petéquias (76%), mialgia (66%), náusea (51%), dor abdominal (33%), edema (24%), coma (22%), hepatomegalia (21%), diarreia (18%), convulsão (17%), meningismo (15%), icterícia e hepatomegalia (12%), conjuntivite (11%), pnemonite (9%), ataxia (7%), linfadenopatia (5%), choque e arritmias (4%), e miocardites (3%). Outros sintomas foram relatados (9%). A tríade clássica (febre, exantema e mialgia) foi encontrada em 57% dos casos. Confirmou-se a frequência da sintomatologia da FMB, como descrita na literatura, e ainda verificou-se dificuldade na suspeita clínica, devido á inespecificidade dos sintomas, como fator de confusão com diagnósticos diferenciais. Somente 64 % citaram contato com carrapatos e 39% com animais em geral.

Palavras chave: Febre Maculosa Brasileira, FMB, rickettsioses, rickettsias, sintomas, carrapatos.

#### ABSTRACT

In the period of 1995 to 2002 were received at the Ezequiel Dias Foundation, FUNED, Central Laboratory (LACEN) of reference of rickettsioses in the Minas Gerais State epidemiological case report form (CRF) accompanying the sera of patients suspected of Brazilian Spotted Fever - BSF. They had been analyzed to compare symptoms in the positive cases, objectifying to verify the most prevalent in order to confirm the definition of suspected case. Of the 1861 sera received in this period 103 (5,5%) cases had been confirmed. The data base was elaborated in the Epidata and descriptive analyses and crossings in EpiInfo 6.04. Of positive cases 92% had been hospitalised and 40% reported sudden onset. Presented symptoms orderly of frequency: fever (92%), chronic headache (76%), rash/petechial (76%), myalgia (66%), nausea (51%), abdominal pain (33%), edema (24%), coma (22%), hepatohegaly (21%), diarrhea (18%), convulsion (17%), meningism (15%), jaundice and hepatomegaly (12%), conjunctivitis (11%), pnemonitis (9%), ataxia (7%), limphoadenopatya (5%), shock and arrhythmias (4%), and myocardites (3%). Other symptoms were reported (9%). The classic triad (fever, rash and myalgia), as described in high frequency for FMB, was found in 57% of the cases. The description of FMB was confirmed by the obtained data, and also that it is still difficulty to establish the clinical diagnosis due to the inespecificity of the symptoms, as factor of misdiagnostic with differential diagnosis. Only 64% had cited contact with ticks and 39% with animals in general.

Words key: Brazilian Spotted Fever, BSF, Rickettsiosis., symptoms, tick, rickettsia.



## INTRODUÇÃO

Doenças emergentes e re-emergentes preocupam as autoridades sanitárias de todo o mundo. Fruto de alterações no ecossistema e dos comportamentos econômicos, sociais e culturais do homem, estas doenças surgem como importante problema de saúde pública, tanto nas zonas rurais, como nas zonas urbanas. As doenças causadas por riquetsias têm uma ampla distribuição mundial com focos endêmicos estando associadas a artrópodes vetores (carrapatos, pulgas e piolhos e ácaros). Atualmente, as riquetsioses transmitidas por picadas de carrapatos representam o mais complexo paradigma do desconhecimento das doenças emergentes. São causadas por um grupo de microrganismos gram-negativos de parasitismo intracelular obrigatório, pertencentes à família das Rickettsiaceae, composta pelos gêneros *Rickettsia*, *Bartonella*, *Coxiella* e *Ehrlichia*.

Apesar de algumas patologias apresentarem semelhanças no início dos sintomas, apresenta importantes diferenças nos aspectos clínicos, ecológicos e epidemiológicos.

A FMB é a riquetsiose de maior incidência em nosso meio, e tem como agente a *Rickettsia rickettsii*, que se mantém trasovarialmente e transestadialmente no vetor por gerações, que no Brasil, é principalmente o carrapato *Amblyomma cajennense*.

A epidemiologia é determinada por fatores climáticos, pela prevalência de hospedeiros dos carrapatos, que determinam a população dos vetores, e pela atividade de humanos que possam resultar em picadas, já que este é um hospedeiro acidental (Walker, 2004).

A melhoria da definição de casos suspeitos é importante para auxiliar na detecção de casos precocemente, sendo esta a principal medida para diminuir a letalidade da FMB. Desta forma este estudo teve como objetivo

comparar os sintomas relatados, objetivando verificar os sintomas mais prevalentes e possibilitar melhoria da definição de casos suspeitos. Para isto foram utilizados os dados dos sintomas relatados nas fichas epidemiológicas de casos confirmados de FMB (1995 a 2002) recebidas para diagnóstico laboratorial pela Fundação Ezequiel Dias (FUNED), laboratório Central de referência (LACEN) de Minas Gerais no período deste estudo.

## METODOLOGIA

As fichas epidemiológicas (FE) dos casos confirmados de FMB em Minas Gerais no período de oito anos (1995 a 2002) recebidas pela Fundação Ezequiel Dias (FUNED) foram analisadas com o objetivo de descrever os sintomas relatados.

Os casos de FMB foram confirmados laboratorialmente em soros de pacientes com suspeita clínica pelo laboratório central de referência para riquetsioses do Estado de Minas Gerais da FUNED.

Foram considerados positivos os pacientes com títulos maiores ou iguais a 64 pela Reação de imunofluorescência indireta (RIFI). Essa técnica é considerada padrão-ouro segundo Organização Mundial de Saúde (Indirect...).

Foram confirmados 103 casos positivos, provenientes de várias localidades do Estado de MG, neste período. Destes, foram analisados 82 (79,6%) casos positivos, que tinham fichas epidemiológicas preenchidas com número de informações suficientes para esclarecimento das variáveis consideradas importantes para este estudo.

O banco de dados foi elaborado no Epidata contendo todos os dados das fichas epidemiológicas e dos resultados dos testes sorológicos, bem como as datas de realização destes e das coletas das amostras. Estes dados foram coletados das FE recebidas pela FUNED e de cadernos de registros mantidos pelo laboratório.



As análises descritivas e cruzamentos entre as variáveis foram feitas por meio dos programas EpiInfo 6.04 e SPSS 11.0. Aqueles campos das fichas epidemiológicas sem preenchimento foram consideradas "perdas" nas análises.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A FMB foi incluída no protocolo das doenças de notificação compulsória apenas a partir do ano de 2001. Apesar da não obrigatoriedade do preenchimento das fichas epidemiológicas, o laboratório da FUNED implantou como rotina desde o ano de 1993, esta ficha como instrumento para obtenção de dados de importância nas conduções das análises laboratoriais e como medidas de desencadeamento de ações.

Neste período foram diagnosticados 103 casos (tab. 1), porém as deficiências no preenchimento das fichas epidemiológicas prejudicaram algumas informações que poderiam ser relevantes para tomadas de decisão e medidas de controle. Neste estudo houve uma perda de 20% dos dados pela ausência da ficha epidemiológica ou o seu preenchimento inadequado. Isso demonstra a necessidade de treinamentos de profissionais na área.

A notificação compulsória vai auxiliar na obtenção de informações, mas o adequado preenchimento vai depender da conscientização dos profissionais da área em relação à importância da ficha epidemiológica como ferramenta de avaliação.

Tabela 1. Amostras recebidas e casos positivos de Febre Maculosa Brasileira diagnosticados pela FUNED, Minas Gerais, 1995 a 2003.

Ano	Amostras suspeitas	Amostras Positivas	%
1995	121	9	7,4
1996	92	9	9,8
1997	166	22	13,3
1998	116	9	7,8
1999	288	14	4,9
2000	524	19	3,6
2001	375	11	2,9
2002	179	10	5,6
Total	1861	103	5,5
Média	232,6	12,9	6,9

As doenças transmitidas por picadas de carrapatos apresentam sintomas não específicos, podem ser severas e algumas vezes fatais, mas quando identificadas precocemente, podem ser facilmente tratadas (Taeye, 2000; O'reilly, 2003).

O início do quadro clínico da Febre Maculosa Brasileira, tal como na Febre das Montanhas Rochosas é usualmente marcado por febre, mialgia e dor de cabeça

freqüentemente associada à náusea, vômitos e dor abdominal. Manifestações cutâneas aparecem no 3<sup>o</sup>-5<sup>o</sup> dias após o início dos sintomas e 10 a 15% dos pacientes não desenvolvem exantema. Outras manifestações incluem meningoencefalites (coma, congestão, deficiências neurológicas focais, ataxia, fotofobia), pneumonites intersticiais, edema pulmonar não cardiogênico, síndrome

respiratória, hipovolemia, hipotensão, falência renal aguda (Walker, 2004).

No período deste estudo foram relatados em MG, presença do exantema com aparecimento médio de 3 dias  $\pm$  3 em 76% dos casos (Tab. 2; Fig. 4).

Dados relatados pelo Centers for Diseases Control and Prevention (Fatal...[2004]),

indicam uma taxa de hospitalização em torno de 72%, taxa de letalidade maior que 30% em pacientes não tratados e, quando tratados, em torno de 4%.

De acordo com os dados obtidos neste trabalho a taxa de hospitalização foi maior com 92% dos casos (Fig. 1); com tempo médio de 6 dias  $\pm$  6 entre o início dos sintomas e a hospitalização (tabela 2).

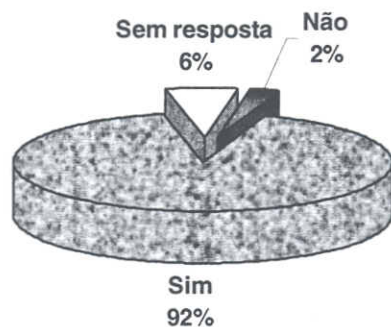


Figura 1. Frequência de hospitalização dos casos confirmados de FMB, MG, 1995-2002.

Tabela 2. Tempo médio para obtenção da primeira amostra positiva e tempo médio em dias de aparecimento dos sintomas e aparecimento da exantema dos casos confirmados de FMB, MG, 1995-2002.

	Tempo para detecção da 1ª amostra positiva	Tempo entre sintoma e hospitalização	Tempo entre sintoma e exantema
Média	15	6	3
Desvio padrão	9	6	3
Moda	5	4	0
Mínimo	1	0	0
Máximo	35	32	13
Percentis	25	8	0
	50	13	2
	75	21	5



Isto pode indicar um diagnóstico clínico tardio, tratamento tardio, aumento do percentual de antibioticoterapia inespecífica, levando a um agravamento da sintomatologia. O desconhecimento da classe médica em relação a esta patologia principalmente nas localidades onde não houve casos anteriormente ao surgimento dos primeiros casos de FMB, pode estar relacionado à forma de ocorrência de FMB que não está totalmente definida, uma vez que várias localidades apresentam surtos epidêmicos esporádicos com ciclicidade pouco definida e com períodos de silêncio da doença que pode ou não voltar a ressurgir. Outro fator de agravamento do

quadro tendo como consequência o aumento de hospitalização pode estar relacionado à patogenicidade do agente circulante. Pelo fato das técnicas sorológicas não permitirem a diferenciação entre as riquetsias do grupo das febres maculosas, verifica-se a necessidade de implantação de técnicas que possibilitem a identificação do agente, permitindo novos estudos que possam vir a relacionar o agente com a sua virulência.

Outro fator que pode vir a ser relevante na indefinição diagnóstica é que somente 40% dos casos relataram início súbito (Fig. 2).

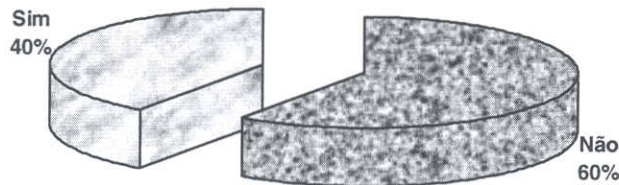


Figura 2. Frequência de relato de início súbito nas fichas epidemiológicas dos casos confirmados de FMB, MG, 1995-2002.

Apesar de 39% citarem contatos com animais em geral e 64% contato com carrapatos (Fig3), percentual superior ao encontrado por Hayden e Marshall, 2004 que reportam ataque por carrapato em

somente 40%, verifica-se uma dificuldade na suspeita clínica, devido à inespecificidade dos sintomas, como fator de confusão com os diagnósticos diferenciais.

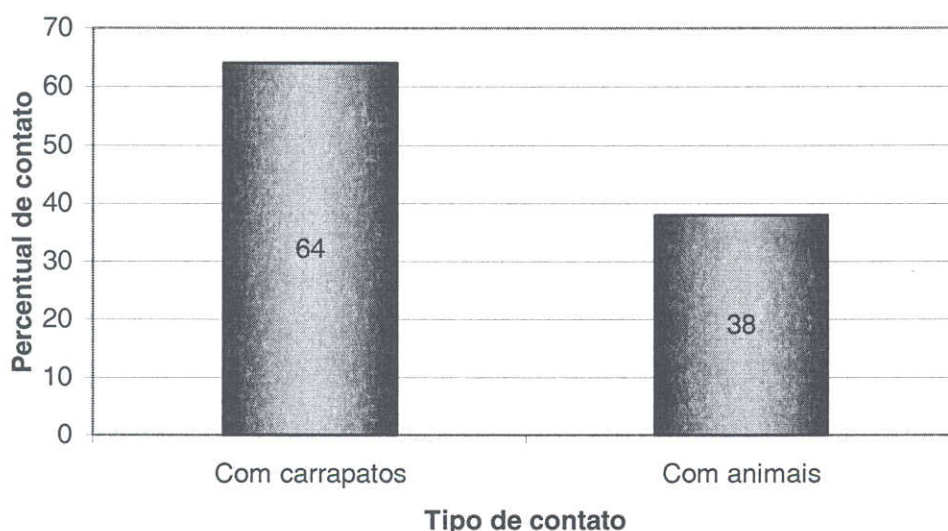


Figura 3. Frequência do relato de contatos com carrapatos ou animais nas fichas epidemiológicas dos casos confirmados de FMB, MG, 1995-2002.

A tríade clássica no diagnóstico de pacientes com picada de carrapatos recente é febre, dor de cabeça e exantema. E por causa desta inespecificidade há ocorrência de subdiagnóstico, principalmente no estágio inicial da doença (Sexton e Kaye, 2002).

Em Minas Gerais, neste estudo, foram encontrados 57,3% dos casos apresentando a tríade clássica: febre, cefaléia, exantema, com valores semelhantes aos encontrados por Hayden e Marshall, 2004.

Angerami (2004) diz que clinicamente na FMB, as formas icterohemorrágicas no Estado de São Paulo ocorrem em cerca de 50% dos casos. O exantema maculopapular vem ocorrendo também em 50% dos casos, tornando limitado o seu papel enquanto sinal clínico característico da doença. Em 70% dos casos ocorrem

manifestações hemorrágicas, sendo petéquias e equimoses as manifestações mais freqüentes. Cefaléia e mialgia são freqüentemente relatadas, variando respectivamente de 66% a 94%. Outros sintomas como, manifestações neurológicas, convulsões e coma, insuficiência respiratória e hemorragia pulmonar, também foram verificados.

Cefaléia e mialgia ocorrem em 80 e 77% dos casos respectivamente (Lemos et al, 2001). Verifica-se uma similaridade dos dados deste trabalho em relação à cefaléia (76%) e a mialgia (66%), com os dados apresentados por Lemos et al. (2001) e de exantema/petéquias com freqüência encontrada por Angerami (2004).

Os sintomas encontrados serão apresentados em ordem de freqüência: nas figuras 4 e 5.



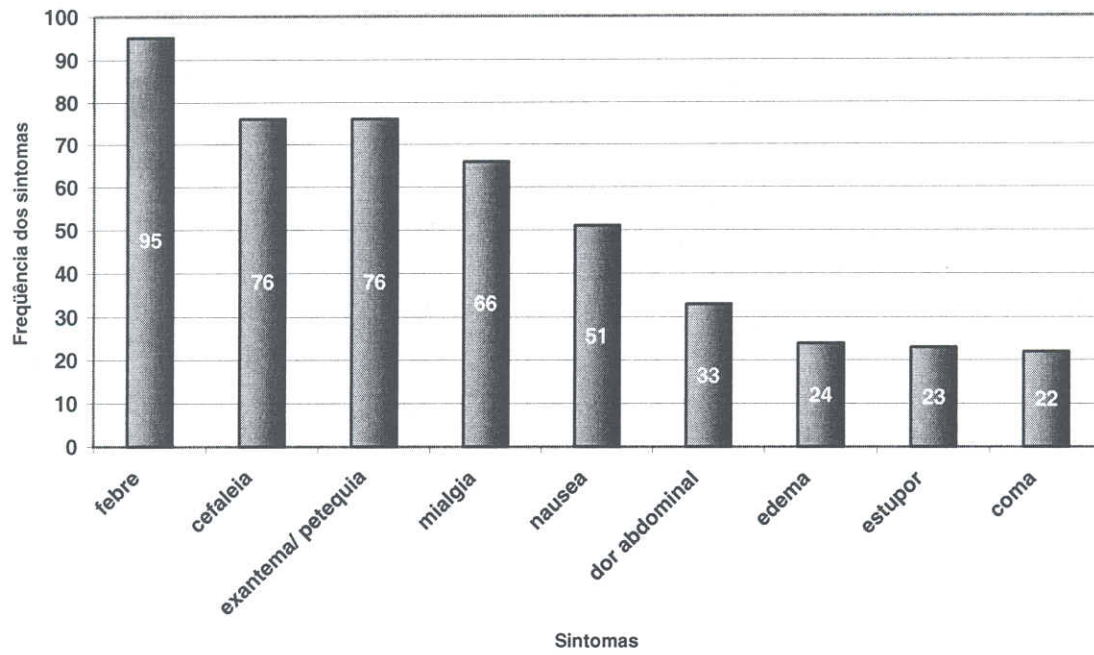


Figura 4. Sintomas mais prevalentes nos casos confirmados de FMB, MG, 1995-2002.

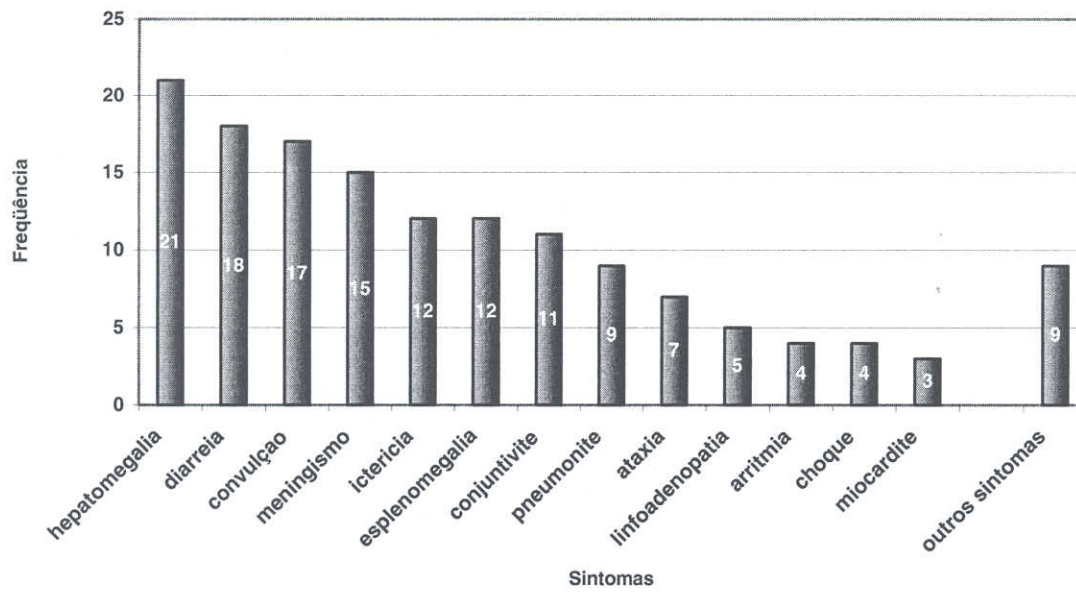


Figura 5. Sintomas menos prevalentes nos casos confirmados de FMB, MG, 1995-2002.

## CONCLUSÕES

Confirmou-se a frequência da sintomatologia da FMB tendo como sintomas mais prevalentes a tríade clássica como descrita na literatura, verificando-se uma dificuldade na suspeita clínica, devido à inespecificidade dos sintomas iniciais, como fator de confusão com diagnósticos diferenciais, visto parte dos casos não relatou contato com carrapatos e/ou com animais. É importante o repasse das informações sobre epidemiologia das riquetsioses para que profissionais de saúde realizem um diagnóstico precoce, e iniciem os tratamentos específicos em tempo hábil com conseqüente diminuição dos casos graves e conseqüentemente dos óbitos.

A ficha epidemiológica é um importante instrumento de informação sobre a forma clínica das doenças, auxiliando a definição de casos suspeitos e, portanto o diagnóstico precoce clínico e laboratorial

Há necessidade da conscientização dos profissionais da saúde para o preenchimento adequado das fichas epidemiológicas.

Verificou-se um inadequado preenchimento das FE pelos serviços de saúde, dificultando a análise de dados relevantes para melhor compreensão da FMB, assim sugerimos a implantação de um programa de educação continuada, para a conscientização dos profissionais a respeito da necessidade de um correto preenchimento das FE, que acarretará em outras possibilidades de estudos, para a melhoria dos conhecimentos da sintomatologia da FMB e de outros dados, objetivando um diagnóstico mais rápido e efetivo, com conseqüente diminuição da letalidade desta patologia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANGERAMI, R.N. Febre Maculosa Brasileira no Estado de São Paulo Aspectos Clínicos e Laboratoriais. *Rev. Bras. Parasitol. Vet.*, v.13, n.1, 2004.

INDIRECT fluorescent antibody technique for the detection of rickettsial antibodies". Atlanta: National Centers for Infectious Diseases and Prevention, 11p. (mimeografado).

FATAL cases of Rocky Mountain spotted fever in family clusters--three states, 2003. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.*, v.53, n.19, p.407-10, 2004.

HAYDEN, A.M.; MARSHALL, G.S. Rocky Mountain spotted fever at Koair Children's Hospital, 1990-2002. *J. Ky. Med. Assoc.*, v.102, n.5, p.209-14, 2004.

LEMONS, E.R.; ALVARENGA F.B.; CINTRA, M.L.; et al. Spotted fever in Brazil: a sero epidemiological study and description of clinical cases in an endemic area in the state of Sao Paulo. *Am J Trop Med Hyg*, v.65, n.4, p.329-34, 2001.

O'REILLY, M.; PADDOCK, C.; ELCHOS, B.; et al. Physician knowledge of the diagnosis and management of Rocky Mountain spotted fever: Mississippi, 2002. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, v. 990, p.295-301, 2003.

SEXTON, D.J.; KAYE, K.S. Rocky mountain spotted fever. *Med. Clin. North Am.*, v.86, n.2, p.351-60, 2002.

TAEGER, A.J. Tick trouble: overview of tick-borne diseases. *Cleve Clin. J. Med.* v.67, n.4, p.241, 245-49, 2000.

WALKER, D.H. Clinical, Epidemiologic, and Control Perspectives of Rickettsioses and Ehrlichioses in the Américas. *Rev. Bras. Parasitol. Vet.*, v.13, n.1, 2004.



### CAPÍTULO 3

## ESTUDO DE CASO CONTROLE: FATORES RELACIONADOS AOS CASOS DE FEBRE MACULOSA BRASILEIRA FRENTE AOS SUSPEITOS, MINAS GERAIS, 1995 A 2002.

### RESUMO

Um estudo do tipo caso-controle da Febre Maculosa Brasileira (FMB) foi realizado utilizando as fichas epidemiológicas (FE) recebidas pelo Laboratório Central (LACEN) de referência das rickettsioses no estado de MG, da Fundação Ezequiel Dias FUNED, no período de 1995-2002. Foram considerados casos, pacientes com clínica e epidemiologia compatível para FMB com títulos maiores ou iguais a 64 pela RIFI em pelo menos uma amostra destes pacientes, e como controles pacientes suspeitos, que não tiveram soroconversão em duas amostras consecutivas para FMB. Os controles foram escolhidos com o critério de similitude geográfica e temporalidade com os casos. Pela análise do qui-quadrado foi observado que: 1. os sintomas que caracterizaram os casos confirmados foram: pneumonia, coma, meningismo, hepatomegalia, exantema, convulsão estupor e edema; 2. houve associação dos casos de FMB com os seguintes fatores ( $p > 0,05$ ): hospitalização (OR > 1) 2. contato com carrapatos, área rural, e animais (OR < 1). Pela análise multivariada de componentes principais foi determinado que: 1. os sintomas que caracterizaram os casos confirmados foram: exantema, convulsão e coma e 2. que os casos confirmados têm alta associação com hospitalização e desconhecimento de casos semelhantes. Concluiu-se que a FMB em MG é uma doença de alta gravidade e, portanto há necessidade de melhorar a precocidade do diagnóstico.

Palavras chave: Febre Maculosa Brasileira, rickettsioses, carrapato, Riquetsia , *Amblyomma cajenense*, caso-controle.

### ABSTRACT

A study of the type case-control of Brazilian Spotted Fever (BSF) was carried through using case report form (CRF) received by the Central Laboratory (LACEN) of reference from rickettsioses, from the Ezequiel Dias Foundation, FUNED, in the MG State, in the period of 1995-2002. A case was defined when the patient has titers of equal or higher than 64 by indirect immunofluorescence assay (RIFI), in one or in two consecutive samples from patients whose had epidemiological and clinical symptoms, and control were suspected patient that had not had serum-conversion in two consecutive samples for BSF. The controls had been chosen with the criterion of geographic and date similitude with the cases. For the analysis of the qui-square: 1. symptoms that had characterized the confirmed cases had been: pneumonia, coma, meningio, hepatomegalia, exanthema, stupor, convulsion and oedema; 2. had association of the cases of FMB with the following factors ( $p > 0,05$ ): hospitalization (OR 1) 2, contact with ticks, rural areas, and animals (OR < 1). By the multivariate analysis of main components it was determined that: 1. symptoms that had characterized the confirmed cases had been: rash, convulsion and coma and 2. The confirmed cases have high association with hospitalization.

key words: Brazilian Spotted Fever, Rickettsia, rickettsiosis, ticks, control-case.

## INTRODUÇÃO

No Brasil, a Febre Maculosa Brasileira - FMB, considerada a riquetsiose de maior importância epidemiológica, até anos recentes era a única riquetsiose do grupo das febres exantemáticas identificada no país. Com a introdução de técnicas de diagnóstico mais específicas e com o aumento do interesse pelo estudo da riquetsiologia no país, outros agentes desconhecidos como patogênicos ao homem foram sendo reconhecidos como a *Rickettsia parkeri*, *Rickettsia felis* e *Ehrlichia chafeensis*. Entretanto devido à gravidade da FMB, e ainda pela dificuldade de obtenção de antígenos das outras patologias, esta continua sendo a riquetsiose de maior importância para a Saúde pública no país. Minas Gerais é o Estado, com maior número de casos, com uma letalidade de 18%, menor do que a relatada em outros estados como São Paulo e Rio de Janeiro (Silva e Galvão).

A FMB é causada pela bactéria *Rickettsia rickettsii* que é transmitida por carrapatos. No Brasil o principal vetor é o *Amblyomma cajennense*. É uma doença aguda, febril, de evolução rápida, acompanhada de exantema maculo - papular de evolução centrípeta, podendo tornar-se petequeal posteriormente. O período de incubação varia de 3 a 14 dias, e o diagnóstico precoce é dificultado pela inespecificidade apresentada na sintomatologia inicial. Por isso o tratamento deve ser iniciado precocemente, antes mesmo da confirmação laboratorial, para evitar a evolução do quadro para óbito. Desta forma, há grande importância em diferenciar os suspeitos dos casos confirmados de FMB, para delimitar cada vez mais os casos realmente suspeitos de FMB, e seus fatores de risco.

O Laboratório de Referência das Doenças Riquetsiais LACEN-MG da Fundação Ezequiel Dias - FUNED, além de realizar o diagnóstico laboratorial para esta enfermidade, há vários anos vem investigando a epidemiologia da FMB no Estado, por meio dos dados contidos nas

fichas epidemiológicas (FE). Estas fichas foram implantadas no laboratório, sendo encaminhadas juntamente com o soro, para utilização no laboratório como instrumento de análises de dados, na condução do diagnóstico laboratorial, bem como para medidas de desencadeamento das ações de vigilância.

Desde 1993 essa prática vem sendo adotada mesmo não sendo obrigatória, uma vez que a FMB só se tornou doença de notificação compulsória a partir de 2001. Neste trabalho foi realizado um estudo retrospectivo do tipo caso-controle da FMB por meio das FE recebidas pelo LACEN-MG, utilizando uma série histórica de oito anos (1995-2002), com o objetivo de avaliar os fatores de risco dos casos de FMB no estado frente aos suspeitos não confirmados.

## METODOLOGIA

Foi realizado um estudo retrospectivo do tipo caso-controle (Almeida Filho e Rouquayrol, 1995; Pereira, 2005) da Febre Maculosa Brasileira (FMB) por meio das fichas epidemiológicas (FE) recebidas pelo laboratório central de Minas Gerais da Fundação Ezequiel Dias, utilizando uma série histórica de oito anos (1995-2002).

Para a análise das informações foi construído um banco de dados no programa EPIDATA, que foram analisados pelo programa SPSS 11.0 e EPIINFO 6\_04 e os gráficos confeccionados no Excel.

Os critérios de inclusão foram: 1. a presença de FE preenchida e encaminhada juntamente com o soro para realização do diagnóstico laboratorial de FMB realizado durante esse período e 2. os resultados da Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI), considerado padrão ouro, segundo Organização Mundial de Saúde (Indirect...). Foram considerados casos, pacientes com clínica e epidemiologia compatível para FMB com títulos maiores ou iguais a 64 pela RIFI em pelo menos uma amostra destes pacientes. Devido à dificuldade de obtenção



de amostras consecutivas do paciente e pela ausência de um programa nacional Riquetsioses para padronização das ações das no período deste estudo, só foi possível em 35% dos casos à obtenção de amostra única. Como controles foram utilizados pacientes suspeitos de FMB, que não tiveram soro conversão em duas amostras consecutivas. Para a escolha dos controles utilizou-se o critério de similitude frente aos casos pelo princípio de identidade geográfica e de temporalidade.

Os casos de FMB confirmados laboratorialmente pela FUNED entre 1995 a 2002 foram 103, sendo excluídos 21 pela ausência da FE ou que apresentaram preenchimento insuficiente para análise dos dados. O número de controles foi determinado na proporção de um caso para dois controles, sendo encontrados, segundo os critérios de inclusão, 152 (1 caso/1,85 controles).

Na montagem do banco de dados tornou-se necessário proceder as seguintes etapas: determinação das variáveis de interesse; codificação das variáveis e categorização comum das respostas quantitativas. Todos os dados contidos nas FE recebidas pela FUNED (anexo 1), foram incluídos no banco de dados. Os resultados dos testes sorológicos, bem como as datas de realização destes testes, dados relativos aos intervalos entre as amostras recebidas de um mesmo paciente, foram retirados de cadernos de registros mantidos pelo laboratório da FUNED.

Foi feita a análise descritiva dos dados e análise bivariada para verificar a associação entre a Febre Maculosa Brasileira (variável dependente) e os sintomas e fatores supostamente determinantes, como contato com carrapatos, animais, residência urbana ou rural e outros (variáveis independentes). Utilizou-se a análise de variância para as variáveis quantitativas e teste qui-quadrado ou teste de Fisher para as variáveis qualitativas, sendo calculadas as *odds ratio*. Àquelas variáveis que apresentaram associação na análise univariada foram submetidas à regressão logística múltipla para os ajustamentos da *odds ratio* controle

(Almeida Filho e Rouquayrol, 1995; Pereira, 2005; Pereira, 2004).

Para testar a associação entre todas as variáveis levantadas conjuntamente foi feita análise multidimensional de Componentes Principais. Iniciaram-se com todas as variáveis constantes do estudo, sendo retiradas aquelas que demonstravam menor contribuição nos três primeiros eixos, levando em consideração a porcentagem de variância justificada pelo eixo (inércia do sistema). Exemplos de trabalhos utilizando esta metodologia podem ser vistos em Rocha (2005) e Trópia (2002).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A idade média dos pacientes dos grupos controles e dos casos não variou muito, sendo  $20 \pm 18$  (Me=15) e  $24 \pm 20$  (Me=18,5) respectivamente ( $P > 0,05$ ).

Com relação ao sexo, tanto nos controles como nos casos o percentual do sexo masculino foi maior 65% e 72% ( $P > 0,05$ ).

A frequência de hospitalização dos casos foi de 96%, enquanto nos dos controles foi de 77% dos válidos ( $P < 0,05$ ). Por ausência desta informação nas fichas epidemiológicas os controles tiveram 18% de perdas e nos casos apenas 5%. Esse percentual encontrado demonstra a gravidade dos casos de FMB, encontrados em MG no período deste estudo. A *odds ratio* encontrada pelo teste exato de Fischer foi de 7,63 (2,22 - 40,33).

Durante esse período somente 51% dos controles relataram algum tipo de tratamento frente a 72% dos casos ( $OR=2,45$ ;  $IC=1,32-4,58$ ). Como os dados foram coletados desde 1995, quando o tratamento específico era baseado no Cloranfenicol ou Tetraciclina, verificou-se que 60% dos casos e 45% dos controles foram medicados com Cloranfenicol. A tetraciclina foi utilizada em apenas 3% e 5% dos controles e casos respectivamente. Isso pode ter ocorrido, devido ao fato do cloranfenicol ser um medicamento injetável, mais aconselhável para casos graves, já

que houve alto índice de hospitalização (96%). Outro fator, que pode ter influenciado na maior utilização do cloranfenicol, estaria relacionado ao número alto de crianças na faixa etária de até 13 anos tanto nos controles (47%) como nos casos (38%). Porém, foi verificada associação do uso do Cloranfenicol com as idades, apenas no grupo dos casos ( $p < 0,05$ ).

Os sintomas que apresentaram associação com a FMB na análise univariada estão demonstrados na tabela 1. Os sintomas mais frequentes e que caracterizam os casos de FMB como febre, cefaléia, mialgia entre outros (Calic et al., 2004; Treadwell et al., 2000) não demonstraram diferença significativa entre estes e o grupo controle. Isto

ocorreu porque os controles foram escolhidos dentre os suspeitos de FMB, que não se confirmaram pela RIFI em amostras pareadas. Assim, estes controles também apresentavam sintomas (Tabela. 2), de patologias que fazem parte do quadro de diagnóstico diferencial da FMB como a Leptospirose, Dengue, Febre Amarela, Hepatites virais, Meningite, Hantavirose.

Posto isto, a Tabela. 1 explicita aqueles sintomas que caracterizaram os casos confirmados pela RIFI, diferenciando-os dos do grupo de suspeitos. Segundo Raoult e Roux (1997) as riquetsioses serão sempre suspeitas quando exantema e febre estiverem presentes e associados.

Tabela 1. Sintomas associados aos casos confirmados de FMB em MG, de 1995 a 2002.

Sintomas	Odds Ratio <sup>1</sup>	Intervalo de confiança
Pneumonite	7,95	1,52 – 77,94 <sup>2</sup>
Coma	6,70	(2,54 – 17,76)
Meningismo	6,21	(1,93 – 19,96) <sup>2</sup>
Convulsão	5,92	(2,05 – 17,13)
Exantema	5,64	(2,94 – 10,91)
Hepatomegalia	3,63	(1,57 – 8,37)
Estupor	3,78	(1,70 – 8,42)
Edema	2,08	(1,04 – 4,14)

Os sintomas que caracterizam os casos confirmados de FMB neste estudo (Tab.1) demonstraram, mais uma vez, a gravidade desta doença, pois esplenomegalia, pneumonia, estupor, coma, choque e

história de hospitalização também foram confirmados como fatores de risco para severidade de *Rocky Mountain Spotted Fever* (RMSF), doença semelhante a FMB, (Childs e Paddock, 2002).



Tabela 2. Comparação da frequência relativa dos sintomas entre casos confirmados pela RIFI de FMB e grupo controle, MG, 1995 a 2002.

Sintomas	Frequência nos casos de FMB confirmados (%)	Frequência nos suspeitos não confirmados: Grupo Controle (%)
Febre	95	87
Cefaléia	75	71
Mialgia	66	63
Náusea	51	53
Dor abdominal	33	45
Diarréia	18	18
Meningismo	15	03
Esplenomegalia	12	04
Icterícia	12	15
Conjuntivite	11	04
Ataxia	07	03
Linfadenopatia	05	02
Choque	04	07
Arritmia	04	01
Miocardite	02	01

\* $p > 0,05$

A análise de componentes principais dos sintomas de FMB (Fig.1), que determina a associação multivariada, entre todas as variáveis conjuntamente, demonstrou similaridade com a univariada (Tab. 1), pois ressaltou que os sintomas que

demonstraram a maior associação com a FMB foram a presença de exantema, convulsão e coma, nesta ordem, e ainda, a forte associação entre febre e cefaléia, que porém não se relacionaram com a diferenciação para a FMB.

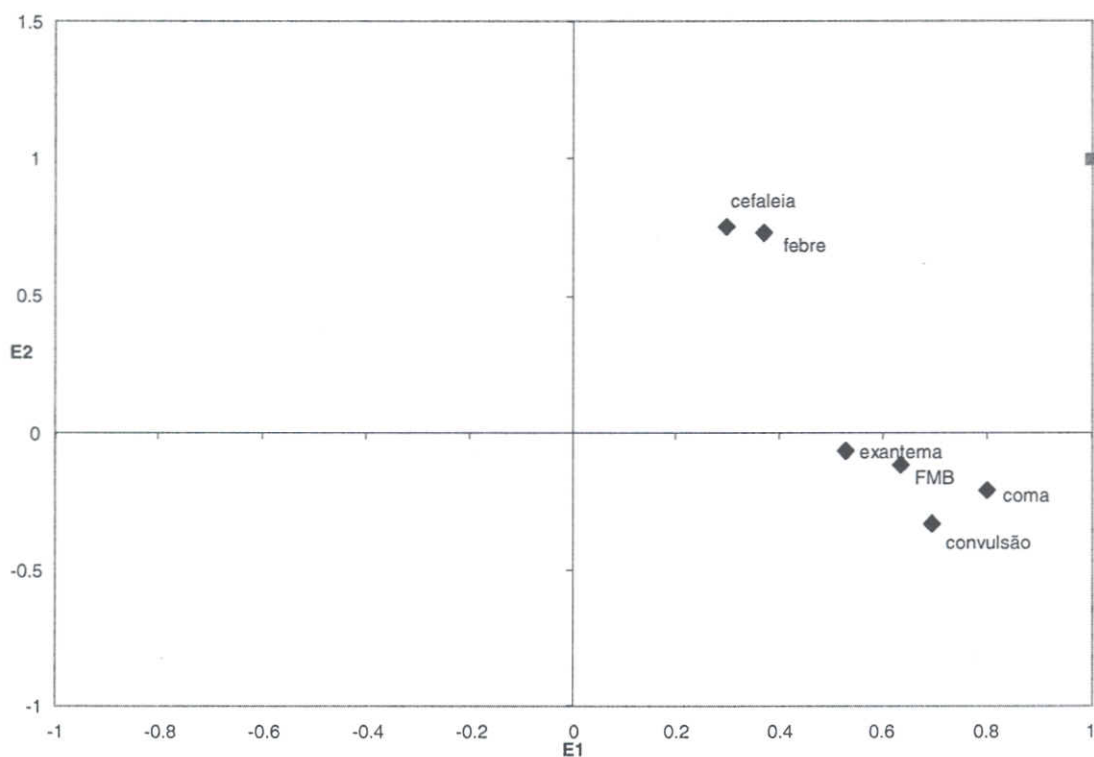


Figura 1. Componentes principais dos sintomas de casos confirmados de Febre Maculosa Brasileira em MG, 1995 a 2002 73,4% de inércia; KMO=0,559; Barlett's=0,000.

Os casos de FMB demonstraram menor chance de relato de contato com carrapatos, eqüinos, bovinos, cães e com a área rural, quando comparado aos controles, o que não era o esperado (Tab.3). A justificativa pode estar relacionada aos critérios de inclusão dos controles, já que estes eram suspeitos e, portanto como estes contatos são fatores de risco conhecidos, foram selecionados para isto. Outra questão de relevância é a inadequação no critério de preenchimento da FE relativo a estes itens, que apenas exigem como marcação um X. Portanto, isto não permite que se possa diferenciar a negativa do contato ou a falta de informação. Ainda deve ser levado em consideração, que não há na FE o relato de quem é o informante. Desta forma, devido à gravidade dos casos de FMB, pode haver um viés de informação, se nos casos de FMB houver maior proporção de

informantes, que forem pessoas próximas aos pacientes, que no grupo controle.

Foram verificadas falhas na FE de FMB utilizadas pelo LACEN-MG, principalmente relativas ao preenchimento, algumas vezes incompleto e outros deixando dúvidas, o que determinou exclusão de indivíduos e dados das análises. Porém, isto faz parte de estudos de vigilância passiva, conforme outros estudos que utilizaram metodologia semelhante. Exemplo disto são relatos de que a quantidade e qualidade dos dados oficiais de RMSF, obtidos nos USA, têm sido historicamente problemáticas afetando a acurácia das estimativas de sua letalidade, mas que apesar dos erros e inconsistências encontrados, estes dados são suficientes para detecção de mudanças e fatores de risco associados à RMSF (Childs e Paddock, 2002). Estes



instrumentos de coleta de dados podem ser passíveis de serem avaliados em sua sensibilidade e a sua melhoria deve ser perseguida (Paddock et al., 2002).

Residir em área rural não apresentou associação significativa, porém devido ao  $p=0,055$  estar muito próximo ao valor que indica a associação significativa, mesmo assim julgamos que deveria ser citado (Tab. 3).

Tabela 3. Fatores associados aos casos confirmados de FMB em MG, de 1995 a 2002.

Fatores associados a FMB	Odds Ratio	Intervalo de confiança
Contato com carrapato	0,21	0,10 - 0,45
Contato com cães	0,37	0,19 - 0,74
Contato com equino	0,42	0,21 - 0,82
Contato com bovino	0,39	0,18 - 0,88
Contato com área rural	0,47	0,25 - 0,87
Residência rural	1,82	0,98 - 3,35 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> $p=0,055$ ;

A análise de componentes principais de todos os fatores associados aos casos de FMB conjuntamente (fig.2) demonstrou uma forte associação positiva entre os casos de FMB e hospitalização. Ou seja, os casos confirmados de FMB são mais suscetíveis à internação hospitalar, que os controles. Já a associação da FMB com casos semelhantes foi inversamente proporcional. Isto quer dizer que os casos de FMB conhecem menos casos semelhantes, quando comparados com os controles. Quanto aos relatos de contatos com animais, área rural e carrapatos foram verificados que há alta associação entre estes, porém sem associação com os casos de FMB.

Isto indica novamente questões relativas a severidades desta patologia em MG, pois segundo Childs e Paddock (2002), a hospitalização, falta de relatos de contato com carrapatos e falha no tratamento, pela não utilização de antibióticos específicos, que podem se relacionar com o tempo necessário para o diagnóstico e os sintomas iniciais inespecíficos são fatores de risco para letalidade da RMSF.

A alta associação entre o relato de contatos com carrapatos e área rural principalmente,

e ainda com animais não é nada surpreendente, demonstrando que um pode ser indicador do outro. Já o fato, disto não estar associado aos casos confirmados relacionam-se ao fato dos controles serem suspeitos. Pois é bem claro, que o contato com carrapatos, inquestionavelmente, como consagrado na literatura (Walker, 2004; Labruna, 2004), é um fator de risco para a FMB. Esta informação é de grande relevância, principalmente para estabelecer os casos suspeitos, sendo fundamental para introdução precoce do tratamento para minimizar a gravidade e letalidade desta doença. Porém, para diferenciar os suspeitos dos casos confirmados no laboratório, este não é o fator primordial. Pois a baixa infectividade dos carrapatos pela *R. rickettsii* (Walker, 2004) permite o contato e picada de carrapatos, mesmo em áreas consideradas endêmicas, sem a transmissão desta bactéria, senão a prevalência desta patologia seria muito maior do que a verificada. Portanto, é necessária a associação deste fator com outros ambientais, que irão propiciar a condição necessária para adquirir a infecção. Isto faz com que habitantes da zona rural, que têm contato permanente com carrapatos, subestimem a importância deste relato.

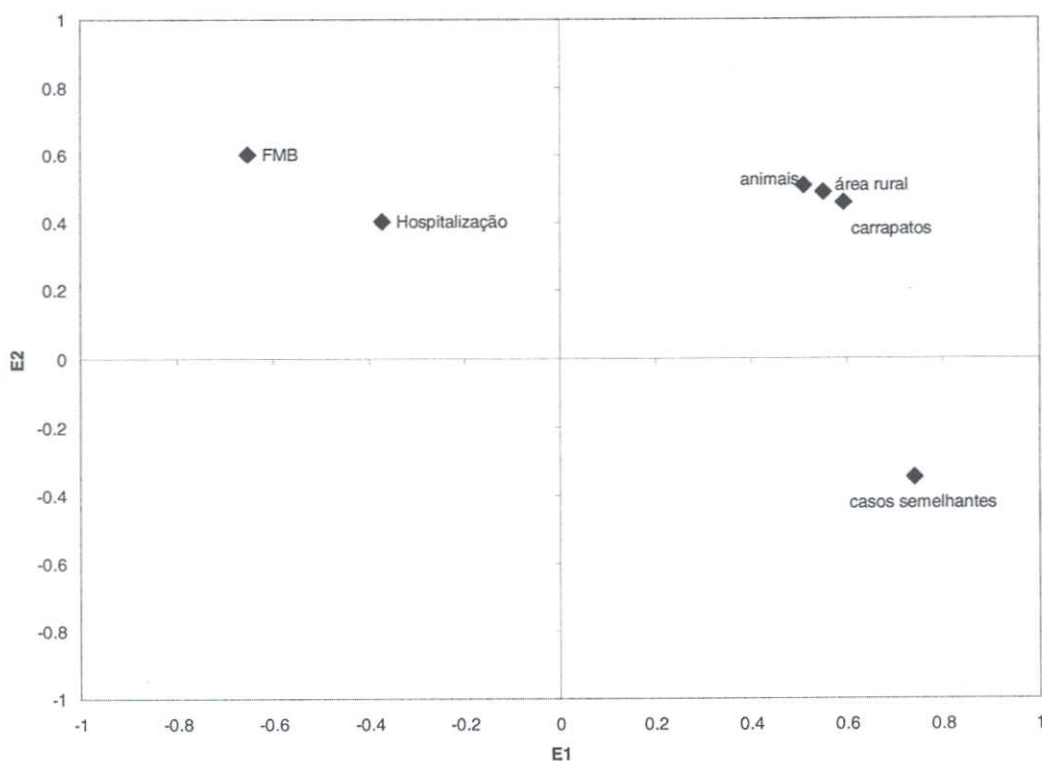


Figura 2. Componentes principais dos fatores associados aos casos confirmados de Febre Maculosa Brasileira em MG, 1995 a 2002: 73,8% de inércia; KMO=0,534; Bartlett's=0,000.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA FILHO, N.; ROUQUAYROL, M.Z. Introdução à epidemiologia moderna. 2.ed. Belo Horizonte/Salvador/Rio: COOPMED/APCE/ABRASCO, 1992. 192 p.

CALIC, S.B.; ROCHA, C.M.B.M.; COUTRIM, M. Sintomatologia de casos de Febre Maculosa Brasileira (FMB), confirmados laboratorialmente pela Funed, em MG nos anos de 1995 a 2002; *Rev. Bras. Parasitol. Vet.*, v.13, n. 1, p:357, 2004.

INDIRECT fluorescent antibody technique for the detection of rickettsial antibodies". Atlanta: National Center for Infectious Diseases, 11p. (mimeografado).

CHILDS, J.E.; PADDOCK, C.D. Passive Surveillance as an Instrument to identify risk factors for fatal Rocky Mountain spotted fever: Is there more to learn? *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v. 66, n.5, p.450-7, 2002.

LABRUNA, M.B. Carta Acarológica. *Parasitol. Vet.*, v.13, n. 1, p. 199-202, 2004.

PADDOCK, C.D.; HOLMAN, R.C.; KREBS, J.W.; CHILDS, J.E. Assessing the magnitude of fatal Rocky Mountain Spotted Fever in the United State: Comparison of two national data sources. *Am. J. Trop. Méd. Hyg.*, v.67, n.4, p.349-354, 2002.

PEREIRA, M.G. *Epidemiologia: teoria e prática*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2005.



PEREIRA, M.G. *Análise de dados qualitativos: estratégias metodológicas para as ciências da saúde, humanas e sociais*, 3. ed., São Paulo, Editora da Universidade de São Paulo, 2004.156p.

RAOULT, D., ROUX, V. Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases. *Clin. Microbiol. Rev.*, v.10, n.4, p. 694-719, 1997.

ROCHA, C.M.B.M. Percepção e atitude de produtores de leite de Minas Gerais de diferentes estratos de produção em relação ao *Boophilus microplus*. 2005.Tese (Doutorado em Ciência Animal), Belo Horizonte, Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, 62p.

SILVA, J.S.; GALVÃO, M.A.M. Epidemiologia das Riquetsioses do Gênero *Rickettsia* no Brasil *Rev. Bras. Parasitol. Vet.*, v. 13,n.1, p.197-198, 2004

TREADWELL, T.A.; HOLMAN, R.C.; CLERKE, M.J. et al Rocky Mountain spotted fever in the United States, 1993-1996. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v.63, n.1,2, p.21-26, 2000.

TRÓPIA, M.A.S. Fatores predisponentes para deficiência de vitamina A em escolares da área rural de Novo Cruzeiro-Minas Gerais-Brasil, 2002.Tese (Doutorado em Ciência animal), Belo Horizonte, Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, 79p.

WALKER, D.H. Clinical, Epidemiologic, and Control Perspectives of Rickettsioses and Ehrlichioses in the Americas. *Rev. Bras. Parasitol. Vet.*, v. 13, n. 1, 2004.

## CAPÍTULO 4

### RICKETTSIOSES HUMANAS EMERGENTES E RE-EMERGENTES NO ESTADO DE MINAS GERAIS, BRASIL.

O Estado de Minas Gerais tem o maior número de casos diagnosticados laboratorialmente de riquetsiose humana no Brasil. A Fundação Ezequiel Dias (FUNED), laboratório de referência do estado de Minas Gerais confirmou pela reação de imunofluorescência indireta (RIFI), 124 casos de FMB no período de 1995 a 2004. Com relação á ocorrência de novas riquetsioses no Estado de Minas Gerais, foram relatados dois casos humanos de Riquetsiose felis, confirmados na França em 1999 (Raoult, 2001; Galvao, 2004). Também foram identificados os primeiros casos suspeitos de Ehrlichiose humana (HME) diagnosticada no Brasil em 2001, tendo sido realizado o diagnóstico diferencial para FMB em todos os estes casos.

Palavras chave: Febre Maculosa Brasileira, riquetsioses, Riquetsiose felis, Ehrlichiose humana.

#### ABSTRACT

About new rickettsiosis in Minas Gerais state we can relate two cases of human *Rickettsia felis* rickettsiosis from Minas Gerais diagnosed in France in 1999, and the first suspected cases of human monocytic ehrlichiosis (HME) in Ezequiel Dias Foundation in 2001. In both cases a differential diagnose was made with Brazilian spotted fever (BSF). The first two suspected cases of HME in Brazil occurred in two municipalities from Minas Gerais State.

Key-words: rickettsioses; ehrlichioses, Brazilian Spotted Fever, *rickettsia felis*



## INTRODUÇÃO

A Febre Maculosa Brasileira (FMB) é a mais comum riquetsiose humana reconhecida no Brasil. Ocorre nos Estados de Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo e recentemente foi descrita no Estado de Santa Catarina. Casos de tifo murino foram também reportados em Minas Gerais e São Paulo.

O Estado de Minas Gerais tem o maior número de casos diagnosticados laboratorialmente de riquetsiose humana no Brasil. Este estado tem aproximadamente 17 milhões de habitantes e extensão de 588.383 km<sup>2</sup>. Está localizado no sudeste do território brasileiro e é dividido em 852 municípios. O clima predominante é o tropical, e tem as estações de chuva e de seca, bem definidas.

A Fundação Ezequiel Dias (FUNED), laboratório de referência do estado de Minas Gerais confirmou pela reação de imunofluorescência indireta (RIFI), 124 casos de FMB no período de 1995 a 2004.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Do total de casos 78% eram do sexo masculino, tendo a maior incidência na faixa etária de ≤ 15 anos. 77% dos casos confirmados de FMB ocorreram entre os meses de Junho a Novembro, com uma média anual de 11 casos.

Com relação à ocorrência de novas riquetsioses no Estado de Minas Gerais, foram relatados 3 casos humanos de Riquetsiose felis, sendo dois confirmados na França em 1999 e um caso que foi considerado suspeito (Raoult, 2001; Galvao, 2004). Também foram identificados os primeiros casos suspeitos de Ehrlichiose humana (HME) diagnosticada pela Fundação Ezequiel Dias em 2001, tendo sido realizado o diagnóstico diferencial para FMB em todos os estes casos.

Os dois casos humanos confirmados de Riquetsiose felis em 1999 eram do sexo

feminino, do município de Coronel Fabriciano - Minas Gerais, com idades de 55 e 60 anos. O caso n° 1 apresentou títulos 1024 para IgG e de 64 para IgM, e o caso n° 2 apresentou títulos 512 para IgG e 64 para IgM, frente ao antígeno de *R. felis*. O caso suspeito ocorreu no município de Caeté, também em 1999, era do sexo masculino e idade de 36 anos.

Segundo a literatura médica americana os pacientes com sintomatologia de ehrlichiose humana (HME), só procuram o médico na primeira semana da doença, após um período de incubação de 5 a 10 dias depois da picada do carrapato (Bjoerdorff, 2002). Os sinais e sintomas mais freqüentes são: febre, dor de cabeça, mialgia, anorexia, náusea, vomito, exantema, tosse, faringite, diarreia, linfadenopatia, dor abdominal e confusão. Severas complicações incluem insuficiência respiratória e renal e sérios envoltimentos neurológicos (Walker, 1996). Pleocitose no líquido cérebro - espinhal é comumente associado à HME (Ratnasamy, 1996). Em contraste com a FMB, a presença de exantema é menos comum nos pacientes com HME. Esta patologia não havia sido descrita anteriormente no Brasil, bem como *Ehrlichia* não havia sido relatada em vetores artrópodes, sendo encontrado em um inquérito sorológico de cães em uma região endêmica para FMB de Minas Gerais (Galvão, 2002). Os casos suspeitos foram recebidos pela FUNED, laboratório de referência regional para Riquetsioses no estado de Minas Gerais com suspeita de FMB (Calic, 2004) e foram analisados pela reação de imunofluorescência indireta (RIFI), (Indirect...). Em ambos os casos foram realizadas sorologia para FMB, *Anaplasma phagocytophilum*, e Tifo murino pela RIFI, Leptospirose pela técnica de microaglutinação e Febre Amarela e Dengue por ELISA, não havendo soroconversão em nenhuma destas patologias. Os dois pacientes eram adultos do sexo masculino e os resultados sorológicos para HME foram respectivamente: 1/64 IgM em ambos os casos; 1/128 e 1/256 IgG, 1/512 e 1/64 IgH. Um desses pacientes evoluiu para cura e o outro foi a óbito. Os dados clínicos e

laboratoriais sugerem o diagnóstico de HME, indicando pela primeira vez a possibilidade de casos de ehrlichiose humana no Brasil (Calic, 2004). O diagnóstico de HME foi feito nos dois casos baseando-se nos aspectos clínicos e no diagnóstico sorológico, e em um dos casos pelo tratamento que se mostrou eficiente.

Devido às possíveis reações sorológicas cruzadas inter-espécies, não se pode afirmar tratar-se de *Ehrlichia chaffeensis*, espécie utilizada como antígeno ou uma outra ehrlichia similar como sendo o agente causal. Como no Brasil não está identificada à bactéria, nem em humanos nem no vetor, há a necessidade de aprofundar os estudos por meio de outras técnicas para verificar quais os agentes circulantes em nosso meio.

### CONCLUSÕES

Verifica-se a necessidade e importância de um maior conhecimento da epidemiologia, dos vetores e agentes envolvidos nas riquetsioses no Brasil e em outros países da América Latina.

A implantação de técnicas específicas de diagnóstico que permita distinguir as diferentes riquetsioses é de fundamental importância, uma vez que os sintomas são bastante similares e reações cruzadas entre as *Rickettsiae*, ocorrem na sorologia pela RIFI.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BJOERDORFF, A.; WITTESJO, B.; BERGLUM, J. et al. Human granulocytic ehrlichiosis as a common cause of tick-associated fever in Southeast Sweden: report from a prospective clinical study. *Scand. J. Infect. Dis.*, v.34, n.3, p.187-91, 2002.
- CALIC, S.B.; GALVAO M.A.; BACELLAR, F. et al Human ehrlichioses in Brazil: first suspected cases. *Braz. J. Infect. Dis.*, v.8, n.3, p.259-62, 2004.
- GALVAO, M.A.; LAMOUNIER, J.A.; BONOMO, E. Emerging and reemerging rickettsiosis in an endemic area of Minas Gerais State, Brazil. *Cad. Saude Publ.* v.18, n.6, p.1593, 2002.
- GALVAO, M.A.; MAFRA, C.L.; CHAMONE, C.B. et al Clinical and laboratorial evidence of *Rickettsia felis* infections in Latin America. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v.37, n.3, p.238-40, 2004.
- INDIRECT fluorescent antibody technique for the detection of rickettsial antibodies. Atlanta: National Center for Infection Diseases, 11p.
- RAOULT, D.; LA SCOLA, B.; ENEA, M. et al. A Flea-Associated *Rickettsia* Pathogenic for Humans. *Emerg. Infect. Dis.*, v.7, n.1, p.73-81, 2001.
- RATNASAMY, N; EVERET, E.D.; ROLAND, W.E. et al. Central nervous system manifestations of human ehrlichiosis. *Clin. Infect. Dis.*, v.23, n.2,p.314-9, 1996.
- WALKER, D.H.; DUMLER, J.S. Emergence of Ehrlichioses as Human Health Problems. *Emerging Infectious Diseases*, v.2. n.1, p.18-29, 1996.