



FEBRE Q NO BRASIL: REVISÃO DE LITERATURA

ADRIANO SÍLVIO NETO; ROSEMARY DE SOUZA COELHO

RESUMO

A *Coxiella burnetii* é o agente etiológico da doença conhecida como Febre Q, uma zoonose de distribuição mundial e que pode se apresentar de forma aguda e crônica. A bactéria *Coxiella burnetii* pertence a ordem das Legionellales, grupo gama das Proteobactérias e apresenta-se morfolologicamente como um cocobacilo gram-negativo, de alta resistência e intracelular obrigatório. No Brasil, existem poucos relatos da doença e a notificação dos casos não é considerada compulsória. Pela doença não apresentar sinais clínicos específicos, isso dificulta seu diagnóstico e o estabelecimento de protocolos específicos para os médicos sobre tratamentos e condutas a serem tomadas. A Febre Q apresenta duas manifestações clínicas: a fase aguda e a fase crônica, mas é importante evidenciar que na maioria dos casos a doença é autolimitante e assintomática. O diagnóstico da Febre Q pode ser determinado por diferentes métodos, considerando a finalidade da investigação e o tipo de amostra obtida. Os testes diagnósticos podem ser diretos ou indiretos. O tratamento pode ser dividido em tratamento da fase aguda e da fase crônica da doença. Geralmente na fase aguda são empregados os fármacos: doxiciclina, ciprofloxacino, moxifloxacino e rifampicina. A prevenção através do uso de equipamentos de proteção individual, como máscaras, principalmente, impede a inalação do agente. No ambiente, é necessário medidas de controle como antisepsia, controle de carrapatos, limpeza dos locais de ordenha, incineração de materiais de alto risco, como os produtos do aborto, tratamento do esterco com cal ou cianeto de cálcio antes de espalhar pelo terreno e evitar a ingestão de leite ou derivados a partir do leite não pasteurizado. A Febre Q no Brasil é uma doença subdiagnosticada e subnotificada, portanto, faz-se necessária a realização de pesquisas com o objetivo identificar e notificar a população humana diagnosticada com a doença, que por se tratar de uma zoonose grave tem grande importância para a saúde pública. O Brasil por ser o segundo maior produtor de leite do mundo e os ruminantes por serem os principais reservatórios da doença, coloca o país como um dos principais alvos para estudo e alerta da infecção por *Coxiella burnetii*.

Palavras-chave: Bactéria; Febre; Legionellales; Reservatório; Zoonose.

1 INTRODUÇÃO

A *Coxiella burnetii* é o agente etiológico da doença conhecida como Febre Q, uma zoonose de distribuição mundial e que pode se apresentar de forma aguda e crônica. A bactéria *Coxiella burnetii* pertence a ordem das Legionellales, grupo gama das Proteobactérias e apresenta-se morfolologicamente como um cocobacilo gram-negativo, de alta resistência e intracelular obrigatório (BROM *et al.*, 2015).

O principal meio de contaminação é através da inalação da bactéria, que por sua vez, é fagocitada pelos macrófagos alveolares e, em seguida, pelos macrófagos do tecido hepático. Na fase aguda da doença os principais sinais clínicos são bem inespecíficos, como febre, dor de cabeça, artralgia, mialgia e calafrios. A fase crônica geralmente ocorre devido a uma falha imunológica do paciente (SHANNON e HEINZEN, 2009).

O diagnóstico da doença pode ser através de métodos diretos, como a identificação

molecular e histopatológica ou por métodos indiretos como a detecção de anticorpos. O método diagnóstico dependerá de alguns fatores, como a finalidade da investigação e o tipo da amostra. Os fármacos utilizados para o tratamento dependerão da fase da doença (BARRIO e FONS, 2018).

A bactéria *Coxiella burnetii* é altamente resistente a agentes químicos e físicos e possui a característica de ser altamente infectante, o que a inclui na classificação de microrganismos com potencial para uso em armas biológicas. A notificação da doença no Brasil não é considerada compulsória e seu diagnóstico é dificultado devido a sintomatologia clínica inespecífica. (SANTOS *et al.*, 2007).

O objetivo deste trabalho é desenvolver uma revisão bibliográfica sobre a Febre Q, enfatizando informações sobre seu histórico, agente etiológico, formas de transmissão, manifestações clínicas, tratamentos, métodos diagnósticos e de prevenção.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho é uma revisão de literatura, a qual a metodologia utilizada compreende uma pesquisa exploratória, de abordagem qualitativa, com as mais recentes informações do tema: A importância da Febre Q no Brasil e no mundo. As fontes de pesquisa utilizadas foram Google Acadêmico, *Scielo* e outras revistas de importância médico-veterinária e de saúde pública.

Como critério de inclusão, os trabalhos selecionados foram artigos em português e inglês com a temática sobre a Febre Q, seu agente causador e o impacto zoonótico na medicina veterinária e na saúde pública, traçando a evolução e disseminação da doença desde a descoberta do agente etiológico até os dias atuais. Para isto, foram utilizadas palavras-chave como: Bactéria; Febre; Legionellales; Reservatório; Zoonose. Estabeleceu-se como exclusão os trabalhos que não abordavam a temática proposta, sites e artigos de opinião sem comprovação científica.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1. HISTÓRICO E EVOLUÇÃO

A febre Q é causada pelo agente etiológico *Coxiella burnetii*, uma zoonose de distribuição mundial. Na maioria das vezes a doença apresenta quadro leve, com simples manifestações febris, porém, podem evoluir raramente para quadros mais graves (ENDIN *et al.*, 2017). Sua primeira descrição foi na Austrália em 1935, em 1937 o microrganismo foi atribuído ao gênero *Rickettsia* e denominada de *Rickettsia burnetii*. (ESPANA *et al.*, 2020).

Nos Estados Unidos (EUA) pesquisadores ao trabalhar com um microrganismo desconhecido só foram perceber tempos depois que se tratava do mesmo microrganismo descrito em 1935 e 1937, que após a identificação molecular foi classificado como do gênero *Coxiella* e recebeu o nome de *Coxiella burnetii* (OYSTON e DAVIES, 2011).

No Brasil existem poucos relatos da doença e a notificação dos casos não considerada compulsória. Pela doença não apresentar sinais clínicos específicos, isso dificulta seu diagnóstico e o estabelecimento de protocolos específicos para os médicos veterinários sobre tratamentos e condutas a serem tomadas (SANTOS *et al.*, 2007).

O primeiro relato da doença no Brasil foi no ano de 1953, a partir daí as publicações da doença em território brasileiro são escassas. Os primeiros estudos sobre a febre Q no Brasil envolveu a análise do soro de 200 ordenhadores e tratadores de rebanhos bovinos no Vale da Paraíba, no estado de São Paulo, das 200 amostras 17 foram positivas. A primeira prova molecular da bactéria no Brasil foi realizada pelo teste molecular de Reação em cadeia Polimerase (PCR) para confirmar a infecção em um homem de 47 anos com histórico de contato recente com cabras e produto de aborto de animais (RIBEIRO, 1964).

3.2 AGENTE ETIOLÓGICO E TRANSMISSÃO

A bactéria *Coxiella burnetii* pertence a ordem das Legionellales, grupo gama das Proteobactérias e apresenta-se morfológicamente como um cocobacilo gram-negativo, de alta resistência e intracelular obrigatório (BROM *et al.*, 2015). As vias aéreas são a porta de entrada do patógeno no organismo, infectando os macrófagos alveolares e posteriormente as células de Kupffer no fígado. A bactéria é fagocitada pelos macrófagos e formam vacúolos em seu interior, a ação das enzimas lisossômicas sobre o vacúolo é benéfico para a *Coxiella burnetii* por acidificar o meio e favorecer a multiplicação da mesma (SHANNON e HEINZEN, 2009).

A alta resistência a agentes físicos e químicos está entre as principais características desta bactéria, podendo permanecer viável no solo em temperatura ambiente por 4 meses e nas fezes de carrapatos por 36 meses. Além disso, a *Coxiella burnetii* é resistente ao hipoclorito de sódio na concentração de 100mg/ml e pode sobreviver por aproximadamente três dias em formol 0,5% e ao etanol 50% sobrevive por 15 minutos (DAMASCENO e GUERRA, 2018).

Outro fator que torna esta bactéria ainda mais perigosa é sua capacidade alta de poder infectante, acredita-se que 1 a 10 células microbianas já são capazes de desencadear doença. Portanto, o Center for Disease Control and Prevention (CDC) classificou a bactéria como pertencente a categoria B, ou seja, microrganismos com potencial para uso em armas biológicas (CLEA *et al.*, 2019).

A transmissão da *Coxiella burnetii* ocorre por meio de vetores, como carrapatos, entre animais. No meio rural, animais infectados como bovinos e caprinos podem servir como reservatório do microrganismo. Para os seres humanos a transmissão está ligada à liberação da bactéria no ambiente, por meio de fezes, urina, leite e restos placentários (BARRIO e FONS, 2018). No ambiente a bactéria pode ser dispersada livremente pelo vento ou poeira e a infecção acontece pela inalação de partículas em suspensão. A infecção humana pode acontecer também pelo contato direto com a fonte do microrganismo (CDC, 2011).

3.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A Febre Q apresenta duas manifestações clínicas: a fase aguda e a fase crônica, mas é importante evidenciar que na maioria dos casos a doença é autolimitante e assintomática. Na fase aguda da doença os principais sinais clínicos incluem febre, sudorese, calafrios, letargia, fadiga, cefaleia, artralgia, mialgia, hepatite aguda e pneumonia atípica (SOUZA *et al.*, 2022). O período de incubação varia de 10 a 21 dias e os sintomas podem variar de 10 a 90 dias para surgirem, porém, condições de imunossupressão, idade avançada, doenças concomitantes e gravidez podem influenciar no curso da infecção (DAMASCENO e GUERRA, 2018).

De acordo com Kampschreur *et al.*, (2011) 1 a 5% dos casos de Febre Q podem evoluir para a fase crônica, principalmente, em função de uma resposta imune ineficaz. As pessoas mais propensas ao desenvolvimento da fase crônica são mulheres grávidas, indivíduos com doença das válvulas cardíacas e pacientes imunodeprimidos.

3.4 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O diagnóstico da Febre Q pode ser determinado por diferentes métodos, considerando a finalidade da investigação e o tipo de amostra obtida. Os testes diagnósticos podem ser diretos ou indiretos (SOUZA *et al.*, 2022). Os testes diretos incluem análise histológica, análise molecular e isolamento do agente. Os testes indiretos são realizados a partir de sorologia e detecção de anticorpos e incluem Imunofluorescência Indireta (IFI), ELISA e Teste de Fixação do Complemento (CFT) (DAMASCENO e GUERRA, 2018).

O tratamento pode ser dividido em tratamento da fase aguda e da fase crônica da doença. Geralmente na fase aguda são empregados os fármacos: doxiciclina, ciprofloxacino, moxifloxacino e rifampicina. Em casos de não resolução da doença, emprega-se os fármacos

da fase crônica, que segundo Kampschreur *et al.*, (2011) pode ser a combinação de doxiciclina e hidroxicloroquina por longos períodos.

3.5 PREVENÇÃO

A prevenção através do uso de equipamentos de proteção individual, como máscaras, principalmente, impede a inalação do agente. No ambiente, é necessário medidas de controle como antissepsia, controle de carrapatos, limpeza dos locais de ordenha, incineração de materiais de alto risco, como os produtos do aborto, tratamento do esterco com cal ou cianeto de cálcio antes de espalhar pelo terreno e evitar a ingestão de leite ou derivados a partir do leite não pasteurizado. Já existe hoje em dia vacinas para a Febre Q, mas que não estão disponíveis no Brasil (SOUZA *et al.*, 2022).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Febre Q no Brasil é uma doença subdiagnosticada e subnotificada, portanto, faz-se necessária a realização de pesquisas com o objetivo identificar e notificar a população humana diagnosticada com a doença, que por se tratar de uma zoonose grave tem grande importância para a saúde pública. Através dessa identificação, será possível traçar o perfil epidemiológico e os fatores de risco associados aos indivíduos. O Brasil por ser o segundo maior produtor de leite do mundo e os ruminantes por serem os principais reservatórios da doença, coloca o país como um dos principais alvos para estudo e alerta da infecção por *Coxiella burnetii*.

REFERÊNCIAS

ELDIN C, MÉLENOTTE C, MEDIANNIKOV O, GHIGO E, MILLION M, EDOUARD S, MEGE J-L, MAURIN M, RAOULT D. From Q fever to *Coxiella burnetii* infection: a paradigm change. **Clin Microbiol Rev** 30:115–190, 2017. <https://doi.org/10.1128/CMR.00045-16>.

SANTOS AS, BACELLAR F, FRANÇA A. Febre Q: revisão de conceitos. **Rev Soc Port de Med Inter**, 14(2):90-99, 2007.

ESPAÑA PP, URANGA A, CILLÓNIZ C, TORRES A. Q Fever (*Coxiella Burnetii*). **Semin Respir Crit Care Med**. Aug;41(4):509-521. doi: 10.1055/s-0040-1710594. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32629489.

OYSTON PCF, DAVIES C. Q fever: the neglected biothreat agent. **J Med Microbiol**, 60(1):9-21, 2011.

RIBEIRO-NETTO A, NIKITIN T, RIBEIRO IF. Estudo sobre febre Q em São Paulo: Prevalência em ordenhadores e tratadores de bovinos. **Rev Inst Med Trop**, 6(6):255-257, 1964.

BROM, R.VAN DEN, ENGELEN, E.VAN, ROEST, H.I.J., HOEK, W.VAN DER, VELLEMA, P., *Coxiella burnetii* infections in sheep or goats: an opinionated review. **Veterinary Microbiology**, 2015 <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.07.011>.

SHANNON J, HEINZEN RA. Adaptive Immunity to the Obligate Intracellular Pathogen *Coxiella burnetii*. National Institutes of Health 2009; 43(1-3):138-148.

DAMASCENO, I.A.M, GUERRA, R.C, *Coxiella burnetii* e a febre Q no Brasil, uma questão de saúde pública, **Ciência & Saúde Coletiva**, 23(12):4231-4239, 2018.

CLÉA MELENOTTE, MATTHIEU MILLION & DIDIER RAOULT: New insights in *Coxiellaburnetii* infection: diagnosis and therapeutic update, **Expert Review of Anti-infective Therapy**, 2019, DOI: 10.1080/14787210.2020.1699055

GONZÁLEZ-BARRIO D, RUIZ-FONS F. *Coxiella burnetii* in wild mammals: A systematic review. **Transbound Emerg Dis**. Mar;66(2):662-671. doi: 10.1111/tbed.13085. Epub 2018 Dec 14. PMID: 30506629.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC) **Rickettsial Zoonoses Branch**. Q Fever, 2011. [acessado 2012 Ago 20]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/qfever/>.

KAMPSCHREUR LM, OOSTERHEERT JJ, VRIES FEYENS CA, DELSING CE, HERMANS M HA, VAN SLUISVELD ILL, LESTRADE PJ, RENDERS NHM, ELSMAN P, WEVER PC. Chronic Q Fever-Related Dual-Pathogen Endocarditis: Case Series of Three Patients. **J Clin Microbiol** 2011; 49(4):1692-1694.

SOUZA EAR, ANDRÉ MR, LABRUNA MB, HORTA MC. Q fever and coxiellosis in Brazil: an underestimated disease? A brief review. **Braz J Vet Parasitol**, 2022; 31(3): e009822. <https://doi.org/10.1590/S1984-29612022051>

ELDIN C, MÉLENOTTE C, MEDIANNIKOV O, GHIGO E, MILLION M, EDOUARD S. From Q fever to *Coxiella burnetii* infection: a paradigm change. **Clin Microbiol Rev** 2017; 30(1): 115-190. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00045-16>. PMid:27856520.

MILLER HK, PRIESTLEY RA, KERSH GJQ. Fever: a troubling disease and a challenging diagnosis. **Clin Microbiol Newsl** 2021; 43(13): 109-118. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinmicnews.2021.06.003>