



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

**FEBRE MACULOSA BRASILEIRA
NO ESTADO DE SÃO PAULO:
ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS**

Rodrigo Nogueira Angerami

*Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em
Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas para a obtenção do título de
Doutor em Clínica Médica, área de concentração de Clínica
Médica.*

Campinas, 2011

Rodrigo Nogueira Angerami

**FEBRE MACULOSA BRASILEIRA
NO ESTADO DE SÃO PAULO:
ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS**

*Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em
Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas para a obtenção do título de
Doutor em Clínica Médica, área de concentração de Clínica
Médica.*

Orientador: Prof. Dr. Luiz Jacintho da Silva

Co-orientadora: Profa. Dra. Raquel S. Bello Stucchi

Universidade Estadual de Campinas

2011

Páginas introdutórias

iii

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652 - BIBLIOTECA DA FACULDADE
DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

An44f Angerami, Rodrigo Nogueira, 1974-
Febre maculosa brasileira no estado de São Paulo:
aspectos clínicos e epidemiológicos. / Rodrigo Nogueira
Angerami. -- Campinas, SP: [s.n.], 2011.

Orientador: Luiz Jacintho da Silva
Coorientador: Raquel Silveira Bello Stucchi
Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Rickettsia rickettsii. 2. Febre Maculosa Brasileira.
3. Rickettsioses. 4. Doenças Transmitidas por
Carrapatos. 5. Doenças Transmissíveis. I. Silva, Luiz
Jacintho da. II. Stucchi, Raquel Silveira Bello. III.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Brazilian spotted fever in São Paulo State: Clinical and
epidemiological aspects

Palavras-chave em inglês:

Rickettsia rickettsii
Rocky Mountain spotted fever
Rickettsia infections
Tick-borne diseases
Infectious diseases

Área de Concentração: Clínica Médica

Titulação: Doutor em Clínica Médica

Banca examinadora:

Luiz Jacintho da Silva [Orientador]
Raquel Silveira Bello Stucchi [Coorientador]
Marcos Boulos
Marcelo Bahia Labruna
Paulo Eduardo Neves Ferreira Velho
Francisco Hideo Aoki

Data da defesa: 30-05-2011

Programa de Pós-Graduação: Faculdade de Ciências Médicas

Banca examinadora da tese de Doutorado

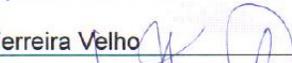
Rodrigo Nogueira Angerami

Orientador: Prof. Dr. Luiz Jacintho da Silva

Membros:

1. Prof. Dr. Marcos Boulos 

2. Prof. Dr. Marcelo Bahia Labruna 

3. Prof. Dr. Paulo Eduardo Neves Ferreira Velho 

4. Prof. Dr. Francisco Hideo Aoki 

5. Prof. Dr. Luiz Jacintho da Silva 

Curso de pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 30/05/2011

DEDICATÓRIA

À Adriana, Tiago e Raul,
“as estrelas mais brilhantes nas minhas noites mais escuras”,
a quem agradeço por existirem e garantirem minha existência.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, Shalimar, pela proteção, carinho e devoção que ladrilharam as estradas mais acidentadas para que até aqui chegasse, dedico cada palavra aqui lida e escrita.

Ao meu pai, Tuga, por me servir como o exemplo de decência, humanidade, humildade, honestidade e doação, dedico o prazer de cada resposta obtida até aqui e de todas as que surgirem doravante.

Ao Professor Tuga Angerami, que tanto me ensinou e continua a ensinar sobre ciências, cultura e as “coisas da vida”, agradeço por haver-me “infectado” desde muito cedo com o vírus da curiosidade científica e pelo incalculável apoio para a conclusão dessa Tese.

Ao Prof. Dr. Luiz Jacintho da Silva pela intensa participação na minha formação, médica e cultural, desde os tempos de residência, culminando com minha orientação no programa de doutorado. Ao Professor pelas inúmeras oportunidades de crescimento profissional, científico e pessoal a mim concedidas em todos esses anos e, sobretudo, pelo privilégio do convívio, que espero ser perene.

À Professora Raquel Stucchi, que tanto influenciou na minha escolha pela infectologia e na minha formação como infectologista, agradeço pela grande amizade, carinho e apoio dispensados nessas quase duas décadas.

Ao Professor Francisco Aoki, pela convivência, ensinamentos, confiança, atenção e companheirismo.

Ao Professor Fernando Gonçalves Júnior, fundamental na minha escolha pela infectologia, agradeço pela amizade e por despertar, desde os primórdios da graduação, o interesse pela realização de estudos clínicos.

Páginas introdutórias

x

Aos amigos Aline Vigani, Luis Felipe Bachur, Erich de Paula e Marco Antônio Carvalho “Brahma” por tudo, sempre.

À Professora Maria Luiza Moretti pelo respeito, apoio, compreensão e paciência dispensados, fundamentais para o término desta tese.

À Eliene Pinheiro por toda atenção especial e enorme carinho que venho recebendo nesses anos de trabalho e sempre prazerosa convivência.

À Mariângela Resende, Márcia Garcia, Eliane Morais, Gema Corsi, Verônica Sinkoc pela amizade, incentivo, apoio e paciência, sempre incondicionais.

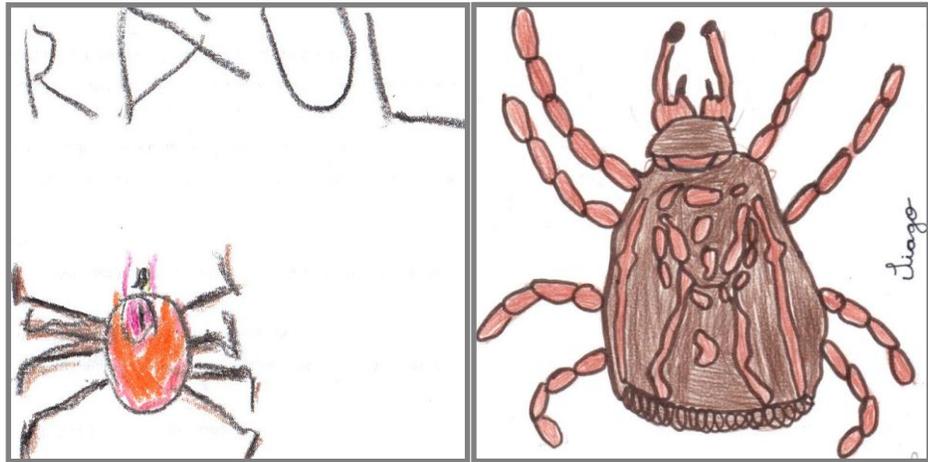
À Brigina Kemp, Daise Becare, Andrea Von Zuben, André Freitas, Maria Filomena e demais colegas e amigos da COVISA pelo acolhimento que recebi, pelo apoio que recebo.

À Flávia Toniatti pela disposição e disponibilidade auxiliando na formatação desta tese.

Às colegas da riquetsiologia e, sobretudo amigas, Gizelda Katz, Elvira Nascimento, Renata Mayo, Silvia Colombo, Fabiana dos Santos e Márcia Pacola, pelo pioneirismo, apoio, colaboração e participação direta na construção de muito do aqui exposto.

Aos colegas “vigilantes” que militam cotidianamente na prevenção e controle da febre maculosa e de um sem número de outros problemas de saúde pública Brasil afora.

Aos pacientes e familiares destes que conheceram a febre maculosa das maneiras mais dolorosas.



Raul Feltrin Angerami

Tiago Feltrin Angerami

**“Vivendo, se aprende; mas o que se aprende, mais,
é só fazer maiores perguntas.”**

João Guimarães Rosa. “Grande Sertão Veredas.”

SUMÁRIO

Resumo.....XXIX

Abstract.....XXXI

1. Introdução.....	33
1.1. Considerações iniciais.....	35
1.2. Histórico.....	37
1.3. Etiologia.....	39
1.4. Transmissão.....	40
1.5. Epidemiologia.....	43
1.6. Patogenia e imunidade.....	44
1.7. Quadro clínico.....	46
1.8. Diagnóstico laboratorial.....	48
1.8.1. Diagnóstico sorológico.....	49
1.8.2. Métodos diretos.....	49
1.8.3. Imunohistoquímica.....	50
1.9. Tratamento.....	50
1.10. Vigilância epidemiológica, prevenção e controle.....	51
2. Objetivos.....	53
3. Materiais e métodos.....	57
4. Resultados.....	63
4.1. Artigo I.....	65
4.2. Artigo II.....	71
4.3. Artigo III.....	75
4.4. Artigo IV.....	79

4.5. Artigo V.....	85
4.6. Artigo VI.....	91
4.7. Resultados complementares.....	103
5. Discussão geral.....	127
6. Conclusões.....	153
7. Referências bibliográficas.....	159
8. Apêndices.....	177
Apêndice I. Fotos de manifestações clínicas em pacientes com diagnóstico de FMB atendidos no HC-UNICAMP.....	179
Apêndice II. Frequência de sinais e sintomas em pacientes com diagnóstico confirmado de FMB, conforme área de procedência ou serviço de atendimento	182
Apêndice III. Principais manifestações hemorrágicas entre pacientes com FMB internados no HC-UNICAMP e na Santa Casa de Valinhos (n=58).....	183
Apêndice IV. Diagnósticos finais em pacientes descartados laboratorialmente como FMB atendidos no HC-UNICAMP, no período de 1993 à 2009 (n=316)	184
Apêndice V. Outros trabalhos elaborados pelo autor envolvendo o estudo da febre maculosa brasileira.....	186

Apêndice VI. Autorização dos periódicos (Copyright) para inclusão dos artigos publicados na tese.....	188
9. Anexos.....	193
Anexo I. Ficha de investigação epidemiológica – Sistema Nacional de Notificação de Agravos – Febre Maculosa	195
Anexo II. Casos confirmados de febre maculosa. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1997 a 2011	197
Anexo III. Óbitos de febre maculosa. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2011	198
Anexo IV. Febre Maculosa. Incidência (por 1000.000 hab.). Óbitos e taxa de letalidade por ano no estado de São Paulo. 1985 a 2009	199
Anexo V. Lista de municípios integrantes do GVE Campinas (DRS VII).....	200
Anexo VI. Distribuição dos Departamentos Regionais de Saúde do Estado de São Paulo.....	202

ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT: Alanina aminotransferase

AST: Aspartato aminotransferase

BHI: *Brain Heart Infusion*

BI: Bilirrubina

CDC: *Centers for Diseases Control and Prevention*

CK: Creatinaquinase

CMV: Citomegalovírus

DRS: Departamento Regional de Saúde do Estado de São Paulo

EBV: Vírus Epstein Barr

ELISA: *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

EUA: Estados Unidos da América do Norte

FALC: Fosfatase alcalina

FIE: Ficha de investigação epidemiológica

FM: Febres maculosas

FMB: Febre maculosa brasileira

FMR: Febre das Montanhas Rochosas

GGT: Gama glutamiltransferase

g/dL: Grama por decilitro

GVE: Grupo de Vigilância Epidemiológica

Hb: Hemoglobina

HC: Hospital de Clínicas (UNICAMP)

HEMOCENTRO: Centro de Hematologia e Hemoterapia (UNICAMP)

HIV: Vírus da imunodeficiência humana

Ht: Hematócrito

IgG: Imunoglobulina da classe G

IgM: Imunoglobulina da classe M

LDH: Lactato desidrogenase

LPI: Local provável de infecção

LPS: Lipopolissacarídeos
mEq/L: Miliequivalente por litro
mg/dL: Miligrama por decilitro
OMS: Organização Mundial da Saúde
OmpA: *Outer membrane protein A*
OmpB: *Outer membrane protein B*
PCR: *Polymerase chain reaction*; reação em cadeia da polimerase
RIFI: Reação de imunofluorescência indireta
RR: Risco relativo
SVS: Secretaria de Vigilância em Saúde
MS: Ministério da Saúde
TP: Tempo de protrombina
TTPA: Tempo de tromboplastina parcial ativada
UI/L: Unidade internacional por litro
UNICAMP: Universidade Estadual de Campinas

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características demográficas dos pacientes com diagnóstico de FMB de acordo com o local de atendimento.

Tabela 2. Frequência das principais manifestações clínicas entre pacientes com FMB em função da fonte de informações, analisadas Base SINAN (n=510) e Base Hospitalar (n=81).

Tabela 3. Síndromes clínicas entre pacientes com FMB atendidos no HC-UNICAMP no período de 1993 a 2009, n=62.

Tabela 4. Diagnósticos finais em pacientes descartados como FMB atendidos no HC/UNICAMP no período de 1993 a 2009, n=316.

Tabela 5. Principais alterações laboratoriais em pacientes com FMB internados no HC-UNICAMP (n=49) e Santa Casa de Valinhos (n=9).

Tabela 6. Frequência das principais manifestações clínicas em pacientes com FMB procedentes do município de Diadema e da região de Campinas (GVE XVII Campinas).

Tabela 7. Esquema antimicrobiano inicial introduzido para o tratamento de pacientes com FMB atendidos no HC-UNICAMP (n=49) e Santa Casa de Valinhos (n=8).

Tabela 8. Manifestações clínicas em pacientes com FMB na região de Campinas (GVE XVII Campinas) segundo evolução.

Tabela 9. Manifestações clínicas em pacientes com FMB atendidos no HC-UNICAMP e na Santa Casa de Valinhos segundo evolução.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Dia de surgimento de sinais e sintomas em pacientes com FMB internados no HC-UNICAMP e na Santa Casa de Valinhos, n=58.

Figura 2. Dia de surgimento de manifestações clínicas associadas à maior severidade em pacientes com FMB internados no HC-UNICAMP e na Santa Casa de Valinhos conforme evolução para cura ou óbito, n=58.

Figura 3. Classificação final, segundo o diagnóstico, dos casos suspeitos de FMB atendidos no HC-UNICAMP no período de 1993 a 2009, n=684.

Figuras 4 (a-q). Evolução das principais alterações laboratoriais em função do dia de doença em pacientes com FMB internados no HC-UNICAMP (n=49) e Santa Casa de Valinhos (n=9).

RESUMO

Causada pela bactéria *Rickettsia rickettsii* e transmitida pelos carrapatos *Amblyomma cajennense* e *Amblyomma aureolatum*, a febre maculosa brasileira (FMB), após décadas de aparente silêncio epidemiológico, desde sua reemergência nos anos 80, vem figurando como importante problema de saúde pública no estado de São Paulo, sobretudo, em decorrência da aparente expansão das áreas de transmissão e da elevada letalidade a ela associada. O objetivo principal do presente estudo foi descrever características clínicas e epidemiológicas da FMB a partir da análise retrospectiva de casos confirmados da doença em áreas endêmicas no estado de São Paulo. Foi observado que manifestações inespecíficas como febre, cefaléia, mialgia e exantema, foram os sinais clínicos mais frequentes e precoces. Embora variáveis, elevadas frequências de fenômenos hemorrágicos (22,9%-77,6%), icterícia (16,7%-52%), alterações neurológicas (27,2%-51,7%) e insuficiência respiratória (17,5%-62%) foram observadas. A taxa de letalidade média no estado de São Paulo no período de 2003 a 2008 foi de 29,6%(21,9%-40%). Trombocitopenia e elevação de transaminases hepáticas foram as alterações laboratoriais mais frequentes, ocorrendo em até 100% dos casos. Na faixa etária pediátrica, a FMB também se apresentou como doença severa, associando-se, embora em menor frequência, às complicações acima mencionadas e à elevada letalidade (28,4%). Entretanto, em estudo comparativo entre o perfil clínico da FMB nos estados de São Paulo e Santa Catarina, observou-se no estado do Sul uma doença com evolução benigna, pequena frequência de sinais de gravidade e ausência de óbitos. Entre pacientes com FMB, as síndromes febris hemorrágica, icterohemorrágica e exantemática foram as mais comumente observadas (37,1%, 33,9%, 11,3%, respectivamente). Dentre os principais diagnósticos diferenciais da FMB, leptospirose, dengue e doença meningocócica foram as mais prevalentes (28,5%, 17,2%, 5,4%, respectivamente). Em 31% dos casos descartados para FMB não foi possível a identificação do diagnóstico etiológico. A doença foi mais incidente no gênero masculino e entre indivíduos da faixa etária de 20 a 49 anos. Em áreas em que o *A. cajennense* é o principal vetor foi possível observar maior incidência da doença entre o período de Junho a Setembro. Surtos de FMB se associaram a elevadas taxas de letalidade e a diferentes determinantes ecoepidemiológicos. Atividades de lazer e ocupacionais em áreas de mata, pastagem, próximas a coleções hídricas e/ou com presença de animais (cavalos, capivaras e, eventualmente, cães) foram consideradas importantes exposições de risco para infecção. O presente estudo permitiu observar que a infecção pela *R. rickettsii* no estado de São Paulo se associa à elevada morbimortalidade, sendo, aparentemente, mais severa que a febre das Montanhas Rochosas nos Estados Unidos. Exantema, icterícia e hemorragias são importantes marcadores clínicos que devem ser considerados na suspeição da doença e seus diagnósticos diferenciais. O conhecimento das características epidemiológicas e dos fatores de risco para infecção deve fundamentar as ações de prevenção e controle da FMB. A maior severidade da infecção pela *R. rickettsii* no estado de São Paulo, a ocorrência de casos atípicos em Santa Catarina e a ausência de elucidação diagnóstica em casos descartados para FMB sugerem que cepas de *R. rickettsii* com distintos padrões de virulência, bem como outras espécies de riquetsias e, eventualmente, outros microorganismos transmitidos por carrapatos devam estar ocorrendo no Brasil.

ABSTRACT

Brazilian spotted fever (BSF) is caused by *Rickettsia rickettsii* and transmitted by *Amblyomma cajennense* and *Amblyomma aureolatum* ticks. After decades of an apparent epidemiological silence, BSF reemerged as an important public health problem in São Paulo State in the 1980's, mostly because the possible expansion of its transmission areas and the high BSF related fatality-rate. The main objective of the present study was to describe clinical and epidemiological features of BSF through a retrospective analysis of BSF confirmed cases in endemic areas. Non-specific clinical signs like fever, myalgia, headache, and exanthema were the earliest and most frequent clinical signs. A high frequency of hemorrhagic manifestations (22.9%-77.6%), icterus (16.7%-52%), neurological signs (27.2%-51.7%), and respiratory distress (17.5%-62%) was also observed. Case-fatality ratio in São Paulo State between 2003 and 2008 was 29.6% (21.9%-40%). Thrombocytopenia and elevated liver enzymes were the most frequent laboratorial abnormalities, reaching 100% in some groups. In the pediatric age-group, BSF also presented as a severe disease with a slightly lower rate of clinical complications, but a similar high lethality rate (28.4%). Interestingly, when we compared the clinical profile of BSF cases between São Paulo state and Santa Catarina state, located in the southernmost part of Brazil, a milder disease, with a lower frequency of clinical signs of severity and no fatalities was observed in the latter. The most frequent clinical syndromes occurring in BSF patients were hemorrhagic, ictero-hemorrhagic, and exanthematic acute febrile syndromes (37.1%, 33.9% and 11.3% respectively). The most important differential diagnosis to BSF was leptospirosis, dengue fever, and meningococcal disease (28.5%, 17.2%, and 5.4%, respectively). In 31% of non-confirmed BSF cases, no etiological diagnosis was defined. A higher incidence of BSF was observed in males and in the 20-49 years age-group. In areas where *A. cajennense* is recognized as the most important vector, a higher BSF incidence was observed from June to September. Clusters of BSF were associated to elevated fatality rates and a wide number of ecoepidemiological determinants. Recreational and occupational activities in rural, periurban, and waterside areas, with presence of animals (mostly horses and capybaras, and eventually dogs) were considered the most important exposure risk factors to infection. The present study suggests a more severe pattern of *R. rickettsii* in São Paulo state when compared with Rocky Mountain spotted fever in United States. Exanthema, icterus, and hemorrhage are important clinical markers of BSF and should be considered in the suspicion of this disease and as a differential diagnosis. Knowledge of clinical, epidemiological, and risk factors for infection should be used to structure and improve the measures for control and prevention of BSF. Together, the higher severity of *R. rickettsii* infection in São Paulo state, the occurrence of atypical cases in Santa Catarina, and the unknown etiological diagnosis of a high percentage of post-tick exposure febrile patients suggest that more virulent *R. rickettsii* strains, other Rickettsiae species and, eventually, other tick-borne diseases could be occurring in Brazil.

1. INTRODUÇÃO

1.1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Dentre as doenças transmitidas por carrapatos, as riquetsioses, grupo de doenças causadas por bactérias da família *Rickettsiaceae*, vêm recebendo, notadamente nas duas últimas décadas, crescente interesse (Parola e Raoult, 2001; Leiby e Gill, 2004), em diferentes segmentos do saber, das ciências biológicas às áreas médica e veterinária.

Na área médica humana, a crescente importância das riquetsioses, após décadas de aparente silêncio epidemiológico e escassez de produção científica, pode ser compreendida como resultado de uma conjunção de fatores: 1) melhor conhecimento clínico e epidemiológico de diferentes riquetsioses, antigas e emergentes (Walker, 1989; Schriefer *et al.*, 1994; Lemos *et al.*, 2001; Paddock *et al.*, 2004; Hidalgo *et al.*, 2011); 2) significativo incremento no número de novas espécies descritas, decorrente dos relevantes avanços das técnicas de biologia molecular (Adams *et al.*, 1990; Parola e Raoult, 2001; Labruna *et al.*, 2004; Spolidorio *et al.*, 2010); 3) relevância enquanto problema de saúde pública em diversas regiões do mundo; 4) novos contextos epidemiológicos como, por exemplo, uma crescente importância desse grupo de doenças no âmbito da saúde do viajante (Walker, 1989; Caruso *et al.*, 2002; Jensenius *et al.*, 2004).

Dentre as riquetsioses, as febres maculosas (FM) causadas pela *Rickettsia rickettsii*, figuram entre as mais bem estudadas e melhor descritas, sobretudo em decorrência das inúmeras publicações referentes à febre das Montanhas Rochosas (FMR), cuja descrição inicial se remete ao fim do século XIX (Walker, 1989; Parola *et al.*, 2005). Além disso, as infecções pela *R. rickettsii* são consideradas as mais letais dentre as riquetsioses humanas (Walker, 1989; Parola *et al.*, 2005; Torres-Dantas, 2007; Chen e Sexton, 2008; Woods e Olano, 2008).

Nas duas últimas décadas, a semelhança dos EUA, vem sendo observado no Brasil o renascimento da riquetsiologia após décadas de um aparente “silêncio epidemiológico” (Walker, 1989; Labruna, 2009; Hidalgo *et al.*, 2011). De fato, no Brasil, após quase duas décadas de intensa atividade científica, a partir da metade do século passado, as riquetsioses passaram a receber pouca atenção e interesse por parte de pesquisadores, profissionais da saúde e autoridades sanitárias (Walker, 1989; Mancini *et al.*, 1996; Lemos *et al.*, 2004). Nesse contexto, a febre maculosa brasileira (FMB) e seu agente etiológico, a *R. rickettsii*, assim como em outros países das Américas

(Raoult e Roux, 1997), se tornam os grandes paradigmas do ressurgimento da riquetsiologia no país.

No Brasil, muito embora a ocorrência de infecções por outras riquetsias em humanos já tenha sido descrita (Calic *et al.*, 2004; Silva e Papaiordanou, 2004; Spolidorio *et al.*, 2010), a febre maculosa brasileira (FMB), que assim como a FMR é causada pela bactéria *R. rickettsii*, figura como a riquetsiose de maior importância no país, sendo a única passível de notificação compulsória e, até o momento, a única sob vigilância epidemiológica estruturada.

Apesar de o número anual de casos de FMB no Brasil ser significativamente inferior aquele observado em relação à FMR nos EUA – onde entre 250 e 1200 casos são notificados anualmente (Dantas-Torres, 2007) - a FMB, descrita inicialmente na década de 1930, se tornou um reemergente e relevante problema de saúde pública em nosso país, notadamente, a partir da década de 1980 (Lemos *et al.*, 1994; Lima *et al.*, 1995; Lima *et al.*, 2003; Labruna, 2009).

Frente ao ressurgimento do interesse pela doença, seja no âmbito médico e científico, seja na área de saúde pública e controle de doenças, inúmeras questões envolvendo clínica, epidemiologia e ciclo de transmissão vêm estimulando o desenvolvimento das diversas áreas do saber, incluindo-se vigilância epidemiológica, caracterização clínica e definição dos fatores ambientais associados à transmissão da FMB no Brasil.

Com a ocorrência de um aumento significativa do número de casos na região de Campinas, a principal área endêmica da FMB no estado de São Paulo (São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica, 2002; Lima *et al.*, 2003), se tornou possível verificar que o perfil clínico observado em pacientes atendidos no HC-UNICAMP, hospital de referência para municípios da região, diferiam em muitos aspectos das características descritas em livros, manuais e informes técnicos (Tiriba, 1996; São Paulo. Minas Gerais. Coordenação Estadual de Controle de Zoonoses, 2001; Centro de Vigilância Epidemiológica, 2002), fomentando, então, a motivação para a realização do presente estudo acerca da FMB, um reemergente e ainda negligenciado problema de saúde pública no Brasil.

1.2. HISTÓRICO

A FMR, a mais bem conhecida dentre as riquetsioses que constituem o grupo das febres maculosas, foi descrita inicialmente no século XIX por pesquisadores norte-americanos nos estados do centro-norte dos EUA (Walker, 1989).

Após a ocorrência dos prováveis primeiros casos, em 1873, foram de 1899 os relatos clínicos iniciais feitos por Maxey (Walker, 1989; Parola *et al.*, 2005). Foram, no entanto, as pioneiras observações de Wilson e Chowning em pacientes do estado de Montana, EUA, publicadas em 1904, no primeiro volume do *Journal of Infectious Diseases* (Wilson e Chowning, 1904), que, além de apontar para as possíveis etiologia infecciosa e transmissão vetorial pelo carrapato *Dermacentor spp.*, descreveram minuciosamente as características epidemiológicas, clínicas e anatomopatológicas daquela, até então desconhecida doença, que foi denominada “*spotted fever*” ou “*tick fever of the Rocky Mountains*”. Na mesma publicação, os autores caracterizaram o agravo como uma doença febril associada a erupções cutâneas profundas de padrão purpúrico (Torres-Dantas, 2007).

Entre os anos de 1906 e 1910, Howard Ricketts consolida o conceito de caráter infeccioso atribuído à recém descrita doença, caracterizando a etiologia bacteriana, e corrobora a possível transmissão vetorial por carrapatos (Walker, 1989). Posteriormente, Ricketts publica uma série de trabalhos versando sobre etiologia, epidemiologia, transmissão vetorial e patologia daquela que viria a ser denominada *Rocky Mountain spotted fever* ou febre das Montanhas Rochosas (Walker 1989; Parola *et al.*, 2005; Torres-Dantas, 2007; Chen e Sexton, 2008). A partir de 1920, a FMR passa a ser notificada pelo sistema de vigilância em âmbito nacional nos EUA (Paddock *et al.*, 1999).

Entre os anos de 1916 a 1919, Wolbach, pela primeira vez, visualiza o agente etiológico, no interior de células endoteliais humanas lesadas e descreve a presença do agente em exemplares de carrapatos de todas as fases evolutivas, incluindo ovos (Walker, 1989; Parola *et al.*, 2005; Torres-Dantas, 2007).

Nessa perspectiva histórica, a FMR foi a primeira doença humana em que o papel de carrapatos enquanto vetor foi estabelecido. Por esse motivo, a FMR permanece, para muitos autores, como o protótipo das riquetsioses transmitidas por esse grupo de vetores e durante os 90 anos que se seguiram após a sua descrição inicial foi considerada a única doença transmitidas por carrapatos em humanos (Parola *et al.*, 2005).

No Brasil, as primeiras descrições da FMB, quando ainda era denominada “*typho exanthemático de São Paulo*”, se remetem ao ano de 1929, a partir da ocorrência de casos na capital paulista, em áreas que passavam por um processo de expansão urbana e que hoje corresponderiam aos bairros de Sumaré, Perdizes e Pinheiros (Piza *et al.*, 1932; Labruna, 2009).

Posteriormente, relatos, de certa forma imprecisos, apontam uma expansão dos focos da doença para áreas periféricas da cidade de São Paulo, ocorrendo em municípios pertencentes à região metropolitana como Mogi das Cruzes, Diadema e Santo André (São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica, 2002; Lima *et al.*, 2003). Após a expansão urbana para os municípios da região, a descrição da ocorrência de casos nessas áreas passa a sofrer um progressivo declínio nas décadas seguintes, notadamente a partir do fim dos anos 40 (Lemos *et al.*, 1994; Lemos *et al.*, 2001; Lima *et al.*, 2003; Labruna, 2009).

Somente a partir do final da década de 1970 e início dos anos 80 é que a ocorrência de novos possíveis casos volta a ser descrita na região metropolitana de São Paulo (São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica, 2002; Lima *et al.*, 2003; Labruna, 2009). Em 1985, a FMB passa a ocorrer de maneira endêmica, sobretudo, nos municípios localizados nas bacias hidrográficas dos rios Atibaia, Jaguari e Camanducaia, sendo os mais importantes Pedreira e Jaguariúna, ambos na região de Campinas, interior do estado de São Paulo (Del Guercio *et al.*, 1997; Lemos *et al.*, 2001; São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica, 2002; Lima *et al.*, 2003). A aparente reemergência da doença também foi observada no estado de Minas Gerais, principalmente na região do Vale do Jequitinhonha, e se deu, aproximadamente, à mesma época em que a FMB volta a ser descrita no estado de São Paulo (Lemos *et al.*, 1994; Minas Gerais. Coordenação Estadual de Zoonoses, 2001).

Posteriormente, sobretudo após a doença ser incluída na lista de agravos de notificação compulsória pelo Ministério da Saúde, em 2001 (São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica,

2002), casos de FMB passaram a ser notificados em outros estados da União, incluindo Rio de Janeiro, Espírito Santo, Bahia e, mais recentemente, Distrito Federal, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul (Brasil. Ministério da Saúde, 2011, Anexo II).

1.3. ETIOLOGIA

A febre maculosa brasileira é causada pela bactéria *Rickettsia rickettsii*, pertencente à ordem *Rickettsiales*, à família *Rickettsiaceae* e ao gênero *Rickettsia*, o qual compreende cerca de outras 19 espécies pertencentes ao grupo das febres maculosas e o grupo tifo. Microbiologicamente, a *R. rickettsii* é classificada como proteobactéria, cocobacilo Gram negativo pleomórfico, desprovida de motilidade, com dimensões de aproximadamente 0,2 μm por 2,0 μm , de crescimento lento e difícil cultivou (Walker, 1989; Parola *et al.*, 2005; Dantas-Torres, 2007; Chen e Sexton, 2008).

A inclusão de diversas espécies distintas dentro do mesmo grupo das febres maculosas pode ser compreendida tanto em função de semelhanças antigênicas quanto pelo fato de que, frequentemente quanto ao fato de causarem em algumas situações síndromes clínicas bastante similares (Walker 2007; Chen e Sexton, 2008).

Bactéria de crescimento intracelular obrigatório, as riquetsias, que apresentam um genoma composto por um único cromossomo circular altamente conservado, utilizam nutrientes do meio intracelular da célula infectada, não havendo a necessidade, portanto, de síntese de proteínas específicas para metabolismo e outras funções vitais (Walker, 1989, Walker, 2007; Chen e Sexton, 2008).

A semelhança de outras bactérias Gram negativas, quanto à composição da parede celular, apresenta grande quantidade de lipopolissacarídeos (LPS) em sua estrutura. Entretanto, duas proteínas de superfície, a OmpA, específica das espécies que compõem o grupo das febres maculosas, e a OmpB, a qual confere a *Rickettsia rickettsii* características antigênicas e imunogênicas, possibilitam sua sorotipagem e caracterização gênica (Parola *et al.*, 2005; Dantas-Torres, 2007; Chen e Sexton, 2008).

Do ponto de vista microbiológico, algumas características impõem dificuldades técnicas, sobretudo, para a fins de diagnóstico laboratorial. Primeiramente, são microorganismos dificilmente visualizados pelos métodos usuais de coloração, exigindo técnicas especiais para essa finalidade, como coloração especial pelo método de Gimenez (Parola *et al.*, 2005). Além disso, não é cultivável em meios artificiais habitualmente utilizados, sendo viável o cultivo apenas em meios de culturas de células ou inoculação em animais (Parola *et al.*, 2005).

1.4. TRANSMISSÃO

Devido à sua extensa distribuição geográfica, a capacidade de parasitar diversas espécies de vertebrados, resistência a condições ambientais adversas e competência biológica enquanto reservatório de diversos patógenos (vírus, bactérias, protozoários), os carrapatos constituem hoje o segundo grupo em importância como vetores de doenças infecciosas para animais e humanos (Parola e Raoult, 2001).

Diferente de outros artrópodes vetores, os carrapatos podem albergar e transmitir mais de um microorganismo simultaneamente, exercendo papel de reservatório, amplificador e vetor. Tais características são observadas em relação à *Rickettsia rickettsii* (Parola e Raoult, 2001; Parola *et al.*, 2005; Chen e Sexton, 2008).

Embora seja possível a transmissão da *R. rickettsii* em acidentes com material biológico em laboratórios, em transfusões de hemoderivados e pela inoculação percutânea de fluídos e tecidos de carrapatos através de ferimentos prévios, a FMB, assim como as outras riquetsioses que acometem humanos, tem na transmissão vetorial sua via de transmissão de maior relevância (Leiby e Gill, 2004; Dantas-Torres 2007, Chen e Sexton, 2008).

Tanto em relação à FMR quanto à FMB, a possibilidade da transmissão transovariana e transtadial no ciclo biológico do vetor é considerada potencialmente importante na manutenção da *R. rickettsii* em determinados ambientes (Walker, 1989). Entretanto, se considera que na ausência de reservatórios vertebrados os mecanismos acima não sejam plenamente eficientes para a amplificação, manutenção e disseminação da bactéria (Walker, 1989; Vianna *et al.*, 2009). Outros fatores, como a possível limitação da taxa de infecção pela *R. rickettsii* decorrente da competição

com riquetsias não-patogênicas em um mesmo vetor (“*rickettsial interference*”) e evidências experimentais da redução de fertilidade e morte em carrapatos infectados após sucessivas transmissões transovarinas, poderiam em algumas situações interferir na infectividade do vetor (Walker, 1989; Parola *et al.*, 2005; Chen e Sexton, 2008).

Resultado das diversas e complexas interações entre ambiente-patógeno-vetor-hospedeiro vertebrado na cadeia de transmissão da doença, reduzidas taxas de infecção, variando de 0,05% a 1,38%, pela *R. rickettsii* em carrapatos estudados em áreas sabidamente de transmissão vêm sendo observadas por diversos autores (Walker, 1989; Jones *et al.*, 1999; Parola e Raoult, 2001; Guedes *et al.*, 2005; Vianna *et al.*, 2008; Souza *et al.*, 2009).

Diversas espécies de carrapatos vetores vêm sendo associadas à transmissão da *R. rickettsii* em diferentes áreas. No Brasil, *Amblyomma cajennense*, também conhecido como “carrapato estrela” na sua forma adulta (São Paulo, Manual de Vigilância Acarológica, 2004), é tido como o principal vetor da FMB (Labruna, 2009). A possível associação entre essa espécie de carrapato e a transmissão da doença se remete a estudos pioneiros ainda na década de 1930 (Piza *et al.*, 1932; Labruna, 2009). Entretanto, foi somente em 2005, através de técnicas de biologia molecular, que foi possível a primeira caracterização genotípica da *R. rickettsii* em carrapatos *A. cajennense* (Guedes *et al.*, 2005). Assim como no Brasil, o carrapato *A. cajennense* também é considerado o principal vetor da *R. rickettsii* no Panamá, na Colômbia e no México (Guedes *et al.*, 2005; Dantas-Torres, 2007; Moraes-Filho *et al.*, 2009).

Entretanto, em outras localidades outras espécies de carrapatos estão associadas à transmissão da *R. rickettsii*. Nos Estados Unidos, as espécies *Dermacentor variabilis* e *Dermacentor andersoni* são os principais vetores da FMR (Dantas-Torres, 2007; Walker, 2007; Chen e Sexton, 2008; Labruna, 2009). O *Rhipicephalus sanguineus* foi apontado no México e, mais recentemente, nos EUA, como possível vetor da *R. rickettsii* (Walker, 1989; Dantas-Torres, 2007, Walker, 2007; Chen e Sexton, 2008; Labruna, 2009).

No Brasil, além do *A. cajennense*, o *Amblyomma aureolatum* foi identificado como vetor da FMB em algumas regiões do estado de São Paulo, notadamente em Mogi das Cruzes e outras localidades da região metropolitana da capital paulista (São Paulo, Manual de Vigilância

Acarológica, 2004; Guedes *et al.*, 2005; Pinter *et al.*, 2006; Moraes-Filho *et al.*, 2009; Labruna, 2009).

Os carrapatos *A. cajennense* ocorrem em abundância e têm ampla distribuição nos estados das regiões sudeste e centro-oeste do país (São Paulo, Manual de Vigilância Acarológica, 2004; Labruna, 2009). Do ponto de vista de ciclo reprodutivo dessa espécie de carrapato, equinos e capivaras são considerados os principais hospedeiros primários (Guedes *et al.*, 2005; Vianna *et al.*, 2009; Souza *et al.*, 2009; Labruna, 2009). Em áreas com elevadas taxas de infestação, humanos passam a ser vulneráveis ao parasitismo pelos diferentes estágios evolutivos do carrapato, notadamente as formas imaturas, ninfas e, principalmente, larvas (São Paulo, Manual de Vigilância Acarológica, 2004; Labruna, 2009).

Além da disponibilidade de hospedeiros vertebrados, as condições ambientais são essenciais para o desenvolvimento e estabelecimento do *A. cajennense*. Áreas com média a densa cobertura vegetal, como pastos sujos, capoeiras e matas ciliares são considerados os ambientes mais propícios para a manutenção do ciclo evolutivo e da infestação (São Paulo, Manual de Vigilância Acarológica, 2004).

O carrapato *A. aureolatum*, outro vetor da *R. rickettsii* no estado de São Paulo, apresenta ampla distribuição na América do Sul (Moraes-Filho *et al.*, 2009). No Brasil é frequentemente encontrado em áreas de cobertura de Mata Atlântica das regiões sul e sudeste, sendo pouco frequente sua ocorrência em áreas rurais (São Paulo, Manual de Vigilância Acarológica, 2004; Moraes-Filho *et al.*, 2009). Embora sejam escassas as informações sobre a dinâmica populacional dessa espécie de carrapato, é conhecido o papel de canídeos como hospedeiros primários do vetor (São Paulo, Manual de Vigilância Acarológica, 2004; Moraes-Filho *et al.*, 2009; Labruna, 2009). Cães podem se apresentar parasitados durante todo o ano (São Paulo, Manual de Vigilância Acarológica, 2004). Em relação a humanos, somente as formas adultas são incriminadas como formas parasitantes (São Paulo, Manual de Vigilância Acarológica, 2004; Moraes-Filho *et al.*, 2009).

Recentemente, a identificação no estado de São Paulo de *R. rickettsii* (Moraes-Filho *et al.*, 2009) e de *Rickettsia spp.* no Rio de Janeiro (Rozental *et al.*, 2009) em carrapatos *Rhipicephalus sanguineus*, parasita freqüente de cães em áreas urbanas (Moraes-Filho *et al.*, 2009), suscitou a

questão sobre a possível participação dessa espécie no ciclo de transmissão da doença, assim como já descrito nos EUA (Walker, 2007; Chen e Sexton, 2008).

1.5. EPIDEMIOLOGIA

Atualmente é conhecida a ocorrência da febre maculosa causada pela *R. rickettsii* em uma grande extensão das Américas, incluindo Canadá, Estados Unidos, México, Panamá, Costa Rica, Colômbia, Brasil e, mais recentemente, na Argentina (Dantas-Torres, 2007; Walker, 2007; Chen e Sexton, 2008; Labruna, 2009).

No Brasil, no período em que as doenças causadas por riquetsias foram objeto de inúmeros estudos e publicações, entre as décadas 1930 e 1950, vários casos atribuíveis a infecção pela *R. rickettsii* foram descritos (Piza *et al.*, 1932; Moreira e Magalhães, 1935). Após esse período, poucos foram os relatos de casos. Nos períodos de 1957 a 1974 e de 1976 a 1982, foram registrados, respectivamente, 53 e 10 casos de FMB, todos procedentes da região metropolitana de São Paulo e atendidos no Instituto Emílio Ribas (Del Guercio *et al.*, 1997; São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica, 2002; Lima *et al.*, 2003).

No estado de São Paulo, após a adoção de uma vigilância específica para a FMB e a incorporação de sua notificação compulsória nas regiões de Campinas e São João da Boa Vista, entre os anos de 1995 e 1996, foi possível observar a ocorrência de um progressivo aumento do número de casos confirmados (São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica, 2002; São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica, 2011 [a]).

Até o ano 2001, quando a FMB passou a ser considerada doença de notificação compulsória em todo o país, os únicos estados que mantinham um programa ativo de vigilância epidemiológica para a FMB eram São Paulo e Minas Gerais (Minas Gerais. Coordenação Estadual de Zoonoses, 2001; São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica, 2002).

Segundo dados do Ministério da Saúde, entre os anos de 1997 a 2010 houve a notificação no país de 868 casos confirmados de FMB, dentre os quais 227 óbitos, distribuídos entre os estados de

São Paulo, Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro, Bahia, Paraná, Santa Catarina, Rio Grande do Sul e Distrito Federal (Brasil. Ministério da Saúde, 2011 - Anexo II).

Na região sudeste do Brasil a maior incidência da doença ocorre no período de menores índices pluviométricos, entre os meses de abril a outubro, ainda que casos isolados sejam registrados ao longo de todo o ano. Como observado em outras doenças transmitidas por carrapatos, a FMB é um agravo de transmissão focal e esporádica, com ocorrência ocasional de surtos.

Assim como nos EUA, no Brasil, inicialmente descrita como doença com transmissão em áreas tipicamente rurais e silvestres, a FMB vem ocorrendo também em áreas periurbanas e urbanas (Souza *et al.*, 2004; Chen e Sexton, 2008; Lamas *et al.*, 2008). Em relação à FMB, são apontados como ambientes de maior risco áreas de pastagens, matas ciliares, proximidades de coleções hídricas e com presença de animais, como equinos e capivaras (São Paulo, Manual de Vigilância Acarológica, 2004).

1.6. PATOGENIA E IMUNIDADE

Por compartilharem de um mesmo agente etiológico, vem sendo assumido que as manifestações clínicas observadas na FMB sejam decorrentes, em grande parte, dos mesmos fenômenos já estudados e descritos na FMR.

Após a fixação do carrapato, se estima que o tempo médio necessário para que ocorra a inoculação da bactéria seja em torno de seis a dez horas de parasitismo. Tal período seria o necessário para que houvesse a “reativação” das riquetsias, alojadas nas glândulas salivares do vetor, de um estado latente não-virulento, para um estado altamente patogênico (Walker, 1989; Parola *et al.*, 2005; Chen e Sexton, 2008).

Uma vez ocorrida infecção, o período de incubação até o início dos sintomas pode variar de dois a quatorze dias, com média de sete dias após a picada (Dantas-Torres, 2007; Chen e Sexton, 2008). Acredita-se que a duração do período de incubação possa guardar relações com fatores

diversos como carga e duração do parasitismo, o tamanho do inoculo bacteriano e a virulência da cepa bacteriana inoculada (Chen e Sexton, 2008).

A disseminação da bactéria se dá através das vias linfática e hematogênica para tecidos de distintos órgãos, incluindo pele, músculos esqueléticos, cérebro, pulmões, coração, rins, baço, fígado e segmentos do trato gastrointestinal (Walker, 1989). Nesses órgãos, as células do endotélio vascular se constituem o sítio de infecção, multiplicação e, conseqüente, lesão (Sporn *et al.*, 1994; Parola *et al.*, 2005; Walker, 2007; Chen e Sexton, 2008).

A infecção das células endoteliais se dá através de etapas distintas: 1) adesão das riquetsias à membrana endotelial através da proteína OmpA, que atua como adesina; 2) alterações na actina do citoesqueleto celular no sítio de invasão através da proteína OmpB; 3) fagocitose e escape do fagossoma através das proteínas fosfolipase A₂, fosfolipase D e hemolisina C secretadas pela riquetsia; 4) inibição da apoptose celular e replicação por divisão binária no citoplasma e núcleo da célula infectada; 5) disseminação da bactéria entre células endoteliais contíguas através de pontes intercelulares formadas pela polimerização direcional da actina, mediada pela proteína Rick A, a partir da célula infectada (Walker, 1989; Walker, 2007 ; Parola *et al.*, 2005; Valbuena e Walker, 2005; Chen e Sexton, 2008).

O acometimento endotelial, inicialmente restrito a pequenos vasos, vem sendo atribuído à ação de mediadores inflamatórios (IFN- γ , TNF- α , IL1- β) e à lesão celular direta, envolvendo stress oxidativo, participação de proteínas bacterianas (fosfolipase A₂ e proteases) e ação de células T citotóxicas (Walker, 2007; Chen e Sexton, 2008; Woods e Olano, 2008). Como resultado, uma extensa lesão microvascular levaria a alteração de permeabilidade vascular, distúrbios do sistema de coagulação, micro-oclusões vasculares e lesões teciduais difusas (Sporn *et al.*, 1994; Valbuena e Walker, 2005; Walker, 2007; Chen e Sexton, 2008).

A suscetibilidade é universal e a imunidade adquirida, possivelmente, é duradoura contra reinfecção (Walker, 2007). Anticorpos anti-OmpA e anti-OmpB produzidos frente a uma infecção, seriam detectados somente após a resolução da mesma e, potencialmente, teriam papel protetor frente a eventuais infecções subseqüentes (Walker, 2007; Chen e Sexton, 2008). Por sua vez

anticorpos anti-LPS, os quais apresentam reação cruzada com LPS de outras espécies, embora induzam uma vigorosa resposta humoral não produzem proteção contra FMR (Chen e Sexton, 2008).

1.7. QUADRO CLÍNICO

Alguns autores ao descreverem a FMB vinham sugerindo que a doença apresente um espectro clínico variável, de formas leves a severas, estas últimas associadas à significativa morbimortalidade (Lemos *et al.*, 1994; Del Guercio *et al.*, 1997; Galvão *et al.*, 2002; Vianna *et al.*, 2008). As afirmações de que existam formas assintomáticas ou oligossintomáticas da infecção pela *R. rickettsii* se fundamentaram em taxas de soroprevalência que variaram entre 1,6% e 10,1% em indivíduos, sem história de doença prévia compatível com FMB, residentes em áreas endêmicas nos estados de São Paulo e Minas Gerais (Lemos *et al.*, 1994; Del Guercio *et al.*, 1997; Galvão *et al.*, 2002; Costa *et al.*, 2005; Vianna *et al.*, 2008).

Enquanto nos Estados Unidos, em relação a FMR as taxas de letalidade variam entre 5% e 25%, quando não tratados (Thorner *et al.*, 1998; Chen e Sexton, 2008), no Brasil a taxa de letalidade média associada à FMB, no período de 1998 à 2006, foi de 27%, variando de 36% no estado de São Paulo a ausência de óbitos entre os estados da região Sul do país (Matins *et al.*, 2007).

Tendo em vista a capacidade das riquetsias em infectar células endoteliais de todo organismo, levando, nas fases mais avançadas da doença, a um processo de vasculite disseminada (Chen e Sexton *et al.*, 2008; Woods e Olano, 2008), uma grande gama de manifestações clínicas são frequentemente observadas: cutâneas, musculoesqueléticas, cardíacas, pulmonares, gastrointestinais, renais e neurológicas (Walker *et al.*, 1983; Walker, 1989; Dantas-Torres 2007; Woods e Olano, 2008; Cunha, 2008).

Classicamente, na FMR a febre, sinal clínico mais frequente e precoce, habitualmente se associa, logo no início do quadro, à cefaléia intensa, mialgia, artralgia, astenia, inapetência, dor abdominal, náusea e vômito (Helmick *et al.*, 1984; Thorner *et al.*, 1998; Masters *et al.*, 2003; Cunha, 2004; Chen e Sexton, 2008).

Embora ocorra em frequência variável, sendo descrita entre 44% e 70% dos casos nos EUA, a associação entre febre, cefaléia e exantema constitui a “tríade clínica clássica” da FMR (Dantas-Torres, 2007; Chen e Sexton, 2008).

O surgimento do exantema, importante marcador clínico da doença, vem sendo descrito entre o segundo e quinto dia após o início dos sintomas (Walker, 1989; Thorner *et al.*, 1998; Dantas-Torres, 2007; Chen e Sexton, 2008). Clinicamente, o exantema, de padrão maculopapular (Apêndice I.a) se inicia em punhos e tornozelos progredindo, posteriormente, para palma das mãos e planta dos pés (Walker, 1989; Dantas-Torres, 2007; Chen e Sexton, 2008). A ausência do exantema em casos de FMR apresenta frequência variável, entre 5% a 34% dos pacientes. (Jones *et al.*, 1999).

Com a progressão da doença, se observa uma tendência de disseminação centrípeta do exantema - com acometimento braços, pernas e tronco - e a evolução de um padrão maculo-papular para um padrão petequial difuso (Walker, 1989; Chen 2008; Cunha, 2008; Woods e Olano, 2008) (Apêndices I.b). Em quadros de maior severidade, a confluência das lesões petequiais leva a extensas sufusões hemorrágicas (Apêndice I.c). Mais raramente, são descritos quadros de necrose e gangrena de extremidades (Thorner *et al.*, 1998; Chen e Sexton, 2008) (Apêndice I.d) .

Nos casos mais graves são descritas diversas manifestações sistêmicas que incluem edema (Apêndice I.e), anasarca, insuficiência renal, manifestações neurológicas – edema cerebral, meningite, encefalite, mielite –, hemorragias, icterícia (Apêndice I.g), miocardite, insuficiência respiratória – a qual pode ser decorrente de pneumonite, edema agudo de pulmão (Apêndice I.f), hemorragia pulmonar (Apêndice I.i), síndrome da angústia respiratória do adulto –, hipotensão e choque (Helmick *et al.*, 1984; Walker, 1989; Dantas-Torres, 2007; Chen e Sexton, 2008; Cunha, 2008; Woods e Olano, 2008).

Na fase prodrômica da doença, assim como as manifestações clínicas iniciais, os principais achados laboratoriais são inespecíficos. O hemograma pode apresentar, além de trombocitopenia, a contagem de leucócitos variando entre normal, aumentada e diminuída. Frequentemente observa-se a presença de formas imaturas da série branca do hemograma (Cunha, 2004; Dantas-Torres, 2007; Chen e Sexton, 2008).

Níveis séricos elevados de uréia, creatinina, desidrogenase láctica, creatinoquinase e transaminas séricas são frequentemente observados em casos de maior gravidade (Cunha, 2008). A presença de hiponatremia, muito embora seja considerada uma das características mais marcantes da doença, ocorre em cerca de 50% dos pacientes (Helmick *et al.*, 2008; Chen e Sexton, 2008; Cunha, 2008).

Sobretudo nos indivíduos com manifestações neurológicas, a análise do LCR frequentemente demonstra pleiocitose, predominantemente linfomonocitária, e níveis variáveis de proteinorraquia e glicorraquia (Chen e Sexton, 2008; Cunha, 2008).

Após a reemergência da doença na década de 1980, no Brasil, as descrições clínicas encontradas em livros textos e tratados, vinham sendo idênticas àquelas observadas na FMR. Com exceção de alguns poucos relatos de casos isolados e de surtos, pouco se vinha encontrando na literatura acerca das características clínicas e laboratoriais da infecção pela *R. rickettsii* em pacientes brasileiros (Tiriba, 1996; Lemos *et al.*, 2001; Lemos *et al.*, 2004; Galvão *et al.*, 2003 [a]; Galvão *et al.*, 2003 [b]; Calic *et al.*, 2004).

1.8. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Desde a descoberta por Weil e Felix, em 1921 da reação de aglutinação dos soros de pacientes com tifo exantemático epidêmico com cepas de *Proteus spp.* (Walker, 1989) até a recomendação da Organização Mundial da Saúde da utilização da reação de imunofluorescência indireta (RIFI) com antígenos específicos, em 1987, o diagnóstico laboratorial das riquetsioses se fundamentava exclusivamente em provas sorológicas (Chen e Sexton, 2008).

Atualmente, além da RIFI, considerada padrão ouro dentre os métodos sorológicos (Walker, 1989), fazem parte do painel de técnicas diagnósticas os métodos diretos de detecção do agente, que incluem isolamento de riquetsias em cultura de células, métodos imunohistoquímicos em tecidos e a detecção genotípica por biologia molecular (Walker, 1989; Thorner *et al.*, 1998; Melles *et al.*, 1999; Parola *et al.*, 2005).

1.8.1. Diagnóstico sorológico

As técnicas sorológicas atualmente descritas, com exceção da técnica de Weil-Félix, têm como principal substrato os antígenos de superfície das riquetsias – OmpA e OmpB (Chen e Sexton, 2008).

A RIFI, “padrão ouro” para diagnóstico sorológico das riquetsioses, se baseia na detecção de anticorpos das classes IgM e IgG a partir da utilização de painéis de antígenos espécies-específicos (Walker, 1989; Parola *et al.*, 2005; Chen e Sexton, 2008). Dados da literatura mostram sensibilidade entre 94% e 100% e especificidade próxima a 100% quando utilizados antígenos específicos (Walker, 1989; Thorner *et al.*, 1998; Melles *et al.*, 1999; Parola *et al.*, 2005). Muito embora a detecção de anticorpos da classe IgM sugira forte evidência de infecção recente, seu uso rotineiro é limitado e, no Brasil, vem sendo restrito às situações nas quais não seja possível a coleta de duas amostras pareadas para detecção do IgG (São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica, 2002). Na rotina de investigação laboratorial, se considera que a detecção da elevação da titulação, em quatro vezes ou mais, de anticorpos da classe IgG em amostras pareadas, colhidas com intervalo de 15 dias, seja mais sensível e específica que a detecção de IgM.

Outros métodos sorológicos, como fixação do complemento, hemaglutinação indireta, aglutinação em látex, ELISA e *Western-blot* para o diagnóstico de riquetsioses foram padronizados, mas têm seu uso restrito (Walker, 1989; Parola *et al.*, 2005; Chen e Sexton, 2008).

1.8.2. Métodos diretos

O isolamento de riquetsias em cultura de células, a partir de sangue (coágulo sanguíneo) ou fragmento de pele, é considerado o exame mais apropriado para a identificação da espécie infectante (Melles *et al.*, 1992; Melles *et al.*, 1999; Parola *et al.*, 2005; Chen e Sexton, 2008). Entretanto, inúmeras dificuldades, técnicas e operacionais, que incluem a coleta anterior ao início de antibioticoterapia, necessidade de transporte em meios específicos (como BHI), armazenamento da amostra sob -60° C a - 80° C, utilização de sistemas de cultura de células *in vitro* (por exemplo, “*shell vial*”) e o potencial risco biológico (Dantas-Torres, 2007 ; Chen e Sexton, 2008) impõem

limitações ao uso rotineiro dessa técnica. Outro ponto crítico é a limitação, inerente às técnicas que utilizam cultivo celular, em proporcionar resultados em tempo ágil.

Mais recentemente, os exames de biologia molecular, PCR e sequenciamento, para a detecção e identificação de riquetsias passaram a ser utilizados regularmente em diversos laboratórios de pesquisa. Em laboratórios de referência em saúde pública, como o Instituto Adolfo Lutz da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, embora já tenha sido padronizada a técnica, seu uso cotidiano ainda é restrito (Nascimento *et al.*, 2005; Lamas *et al.*, 2008). O método se baseia sobretudo na amplificação dos genes da enzima citrato sintase e das proteínas de superfície da membrana (OmpA e OmpB).

1.8.3. Imunohistoquímica

Esta técnica que tem sido aplicada em laboratórios de referência, principalmente para investigação diagnóstica em casos de óbitos, apresenta sensibilidade próxima a 70% e especificidade de 100% (Paddock *et al.*, 1999; Chen e Sexton, 2008). Na técnica de imunohistoquímica, em que são utilizados anticorpos monoclonais específicos anti-*Rickettsia rickettsii*, podem ser examinados fragmentos de pele e/ou de vísceras. A visualização dos antígenos de riquetsias no tecido pode ser realizada através da coloração pelas técnicas da peroxidase ou por fluorescência direta (Thorner *et al.*, 1998; Chen e Sexton, 2008).

1.9. TRATAMENTO

A introdução empírica de antibioticoterapia específica a todo paciente nas situações em que haja a hipótese de infecção por riquetsias se constitui um importante paradigma para a prevenção de complicações e redução da taxa de letalidade nas riquetsioses (Woodward, 1984; Chen e Sexton, 2008).

Até o momento, as únicas drogas comprovadamente eficazes para o tratamento específico das infecções causadas pela *R. rickettsii* são a doxiciclina e o cloranfenicol (Dantas-Torres 2007; Chen 2008). No Brasil o cloranfenicol vem sendo o antimicrobiano mais amplamente utilizado para o tratamento de casos suspeitos de FMB, independente da gravidade, para adultos e crianças.

Tendo em vista o potencial de gravidade da FMB, casos suspeitos, além do início de tratamento precoce, podem vir a necessitar de assistência médica de maior complexidade, muitas vezes sob cuidados intensivos, por haver, frequentemente, necessidade de monitoramento hemodinâmico, suporte ventilatório, terapia dialítica e hemoterapia.

1.10. VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, PREVENÇÃO E CONTROLE

No Brasil a vigilância epidemiológica da FMB vem ocorrendo desde 2001, após a introdução da doença na lista de agravos de notificação compulsória (São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica, 2002).

As ações de vigilância preconizadas incluem tanto aquelas de caráter epidemiológico quanto ambiental. São consideradas diretrizes recomendadas pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil: 1) a detecção precoce de casos suspeitos; 2) o manejo clínico, incluindo o tratamento antimicrobiano específico; 3) investigação e controle de surtos; 4) melhor compreensão sobre a epidemiologia da doença; 5) identificação e investigação de LPI; 6) adoção de medidas apropriadas de controle (Brasil. Ministério da Saúde, 2010).

Atualmente, para fins de vigilância epidemiológica, são considerados casos suspeitos de FMB aqueles indivíduos que preenchem um dos seguintes critérios (São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica, 2004; Brasil. Ministério da Saúde, 2010):

- Indivíduo que apresente febre de início súbito, cefaléia, mialgia e história de picada de carrapatos e/ou tenha frequentado área sabidamente de transmissão da Febre Maculosa, nos últimos 15 dias; ou
- Indivíduo que apresente febre de início súbito, cefaléia e mialgia, seguida por aparecimento de exantema maculopapular, entre o 2º e 5º dia de evolução dos sintomas e/ou manifestações hemorrágicas excluídas outras patologias.

Segundo o SVS/MS, pacientes suspeitos de FMB podem ser confirmados por critério laboratorial ou clínico-epidemiológico (São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica, 2004; Brasil. Ministério da Saúde, 2010):

- Critério de confirmação laboratorial:
 - quando o agente etiológico for isolado em cultura ou pesquisa imunohistoquímica positiva para antígenos de *Rickettsia spp.* ; ou
 - quando sorologia de duas amostras, coletadas com intervalo médio de 14 a 21 dias, mostrar soroconversão de 4 vezes o título.

- Critério de confirmação clínico-epidemiológico:
 - quando o paciente for a óbito com quadro compatível de FMB, tenha antecedentes epidemiológicos de ter frequentado área sabidamente de transmissão e vínculo com casos confirmados recentemente e não possível a investigação laboratorial apropriada.

Por não existirem vacinas e recomendações do uso de profilaxia antimicrobiana pós-exposição a carrapatos, a prevenção se fundamenta em medidas educativas sobre proteção e interrupção precoce do parasitismo, controle da população vetorial em animais hospedeiros e no ambiente e manejo ambiental de áreas de risco. Especial atenção deve ser dada a profissionais que manipulam amostras biológicas (sangue e tecidos de humanos e outros vertebrados, além de carrapatos) em laboratórios de pesquisa ou de referência para diagnóstico em humanos (Dantas-Torres, 2007; Chen e Sexton, 2008).

2. OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Descrever os aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais da febre maculosa brasileira em área endêmica no estado de São Paulo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Artigos publicados

- Artigo I – Descrever os principais aspectos clínicos e laboratoriais de pacientes com FMB atendidos em serviço de referência em área endêmica.
- Artigo II – Descrever os principais aspectos clínicos e epidemiológicos em pacientes da faixa etária pediátrica com diagnóstico de FMB.
- Artigo III – Comparar as principais características clínicas e evolução da FMB em duas áreas endêmicas distintas.
- Artigo IV – Descrever os principais aspectos epidemiológicos de pacientes com FMB atendidos em serviço de referência em área endêmica.
- Artigo V – Descrever a ocorrência de surtos de FMB no estado de São Paulo.
- Artigo VI – Descrever a situação epidemiológica da FMB no estado de São Paulo.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

A presente tese de doutorado está estruturada conforme Formato Alternativo, normatizado pela Comissão de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas, 2008).

Os resultados foram estruturados da seguinte forma:

- Artigos publicados;
- Resultados complementares.

Nos subcapítulos Artigos Publicados do capítulo Resultados estão inclusos os artigos de autoria ou coautoria do presente autor que versam sobre tópicos específicos relacionados ao objeto de estudo. No subcapítulo Resultados Complementares foram incluídos resultados, ainda não submetidos à publicação, que complementam os resultados apresentados nos artigos já publicados.

Para a obtenção dos resultados complementares foram analisadas as informações clínicas, epidemiológicas e laboratoriais coletadas a partir de prontuários médicos e fichas de investigação epidemiológica (FIE) do SINAN (Anexo I) de pacientes notificados como casos suspeitos de FMB.

As informações referentes aos diferentes grupos de pacientes foram analisadas, conforme segue abaixo:

- **Frequência das principais manifestações clínicas em pacientes com diagnóstico de FMB** – Análise de FIE de pacientes com diagnóstico confirmado de FMB atendidos no HC-UNICAMP, no hospital Santa Casa de Valinhos, no município de Piracicaba, no município de Diadema e nos municípios da área de abrangência do Grupo de Vigilância Epidemiológica de Campinas (GVE XVII Campinas; Anexo V). Análise dos prontuários médicos de pacientes com diagnóstico confirmado de FMB atendidos no HC-UNICAMP e hospital Santa Casa de Valinhos.
- **Evolução clínica e laboratorial de pacientes com FMB** – Análise de prontuários médicos dos pacientes com diagnóstico confirmado de FMB atendidos no HC-UNICAMP e hospital Santa Casa de Valinhos.

- **Principais diagnósticos diferenciais da FMB** – Análise de prontuários médicos e FIE dos pacientes suspeitos de FMB atendidos no HC-UNICAMP.
- **Principais síndromes clínicas em pacientes com FMB** – Análise de prontuários médicos dos pacientes com diagnóstico confirmado de FMB atendidos no HC-UNICAMP.
- **Fatores preditivos de letalidade em pacientes com FMB** – Análise das FIE dos pacientes com diagnóstico confirmado de FMB atendidos no HC-UNICAMP, no hospital Santa Casa de Valinhos e nos municípios da área de abrangência do GVE XVII Campinas. Análise de prontuários médicos dos pacientes com diagnóstico confirmado de FMB atendidos no HC-UNICAMP e hospital Santa Casa de Valinhos.

Para a definição de pacientes suspeitos e confirmados de FMB foram utilizados os critérios estabelecidos pelo Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo (São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica, 2002; São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica, 2004):

- **Caso suspeito de FMB (critério vigente até 2004):**
 - “Indivíduo que apresente febre de moderada a alta, cefaléia, mialgia e história de picada de carrapatos e/ou tenha frequentado área sabidamente de transmissão da Febre Maculosa nos últimos 15 dias.”
- **Caso suspeito de FMB (critério vigente a partir de 2004):**
 - “Indivíduo que apresente febre de início súbito, cefaléia, mialgia e história de picada de carrapatos e/ou tenha frequentado área sabidamente de transmissão da Febre Maculosa, nos últimos 15 dias”; ou
 - “Indivíduo que apresente febre de início súbito, cefaléia, mialgia, seguida por aparecimento de exantema maculopapular, entre o 2º e 5º dia de evolução dos sintomas e/ou manifestações hemorrágicas”.

- **Caso confirmado de FMB:**
 - **Critério de confirmação laboratorial (vigente até 2004):**
 - “Quando o agente etiológico for isolado em cultura ou quando a sorologia de duas amostras, colhidas com intervalo médio de 10 a 14 dias, mostrar soroconversão de quatro vezes o título ou se a amostra única mostrar títulos de IgG maior ou igual a 1:64 com qualquer título de IgM”.
 - **Critério de confirmação laboratorial (a partir de 2004):**
 - “Quando o agente etiológico for isolado em cultura ou pesquisa imunohistoquímica positiva para antígenos de *Rickettsia sp.*”; ou
 - “Quando sorologia de duas amostras, colhidas com intervalo médio de 14 a 21 dias, mostrar soroconversão de 4 vezes o título.”
 - **Critério de confirmação clínico-epidemiológico:**
 - “Quando o paciente o paciente for a óbito com quadro compatível de FMB e tenha antecedentes epidemiológicos de ter frequentado área sabidamente de transmissão recente de FMB, com ou sem história de picada de carrapatos, e não foi possível colher exame específico ou este foi colhido em época inadequada.”

4. RESULTADOS

4.1. Artigo I

Brazilian Spotted Fever: A Case Series from an Endemic Area in Southeastern Brazil

Clinical Aspects

RODRIGO N. ANGERAMI,^a MARIÂNGELA R. RESENDE,^a ADRIANA F.C. FELTRIN,^a GIZELDA KATZ,^b ELVIRA M. NASCIMENTO,^c RAQUEL S.B. STUCCHI,^a AND LUIZ J. SILVA^a

^aUniversidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, São Paulo, Brazil

^bCentro de Vigilância Epidemiológica "Alexandre Vranjac," São Paulo, Brazil

^cInstituto Adolfo Lutz, São Paulo, Brazil

ABSTRACT: This case series study is based on a retrospective review of medical records and case notification files of patients admitted to The Hospital das Clínicas da UNICAMP from 1985 to 2003 with a confirmed diagnosis of BSF either by fourfold rise in indirect immunofluorescence assay (IFA) titers of IgG antibodies reactive with *R. rickettsii* or isolation of *R. rickettsii* from blood or skin specimens. A median lethality of 41.9% was observed between 1985 and 2004. The case-fatality ratio of 30% in our study, lower than the overall São Paulo state ratio, could be explained by a higher index of suspicion and a larger experience in our hospital, a regional referral center for BSF. The presence of the classical triad of fever, rash, and headache as described in RMSF was observed in fever than half (35.2%) of our patients.

KEYWORDS: Brazilian spotted fever; *Rickettsia rickettsii*

INTRODUCTION

Brazilian spotted fever (BSF) is the most important tick-borne disease in Brazil. It has been known in Brazil since 1929 and is associated with a severe clinical course and a high case-fatality ratio.¹ Like Rocky Mountain spotted fever (RMSF) it is caused by *Rickettsia rickettsii*. Although sharing the same etiological agent and having the main clinical aspects closely resem-

Address for correspondence: Rodrigo Nogueira Angerami, Rua da Urca, 354, San Conrado, Sousas, Campinas, SP Brazil, 13104-900. Voice: 55-19-3788-7451; fax: 55-19-3258-7930.
e-mail: rodrigoang@uol.com.br

Ann. N.Y. Acad. Sci. 1078: 252–254 (2006). © 2006 New York Academy of Sciences.
doi: 10.1196/annals.1374.044

bling RMSE,¹ a more severe clinical course and a higher case-fatality ratio are associated with BSF.

In the state of São Paulo in southeastern Brazil, during 1985 to 2004, 155 confirmed cases of BSF were reported and the case-fatality ratio was 41.9%.^{2,3} We describe the main clinical and laboratory aspects of a case series from the Hospital das Clínicas da UNICAMP, a referral hospital in the region of Campinas⁶ in São Paulo.

PATIENTS AND METHODS

This is a case series study based on a retrospective review of medical records and case notification files of patients admitted to the Hospital das Clínicas da UNICAMP from 1985 to 2003 with a confirmed diagnosis of BSF either by fourfold rise in indirect immunofluorescence assay (IFA) titers of IgG antibodies reactive with *R. rickettsii* or isolation of *R. rickettsii* from blood or skin specimens.

The confirmatory laboratory tests were performed at Instituto Adolfo Lutz, the state public health laboratory and regional referral center for rickettsial diseases.

RESULTS

Of the 23 patients included, 13 (56.5%) had a diagnosis of BSF confirmed by isolation of *R. rickettsii* in blood or skin, while in eight (34.7%) the confirmation was by IFA. Two cases were confirmed by the clinical-epidemiologic correlation criteria.

Fever was observed in all patients. General symptoms including myalgia, headache, vomiting, and abdominal pain occurred in 80%, 66%, 42%, and 38% respectively. Exanthem, predominantly with maculopapular pattern, was observed in 52% of the patients. More severe clinical manifestations occurred in many patients and were associated with higher case fatality. Of these manifestations, icterus was present in 52%, central nervous system impairment in 43%, respiratory distress in 37%, and acute renal insufficiency in 35.3% of the patients. Different grades of hemorrhagic manifestations were seen in 69.5% of patients, disseminated petechiae and hemorrhagic cutaneous suffusions being the most frequent. There was one case of gangrene of the fingers. Thirty-three percent of the studied patients had hypotension and shock.

Thrombocytopenia and elevation of liver enzymes (AST and ALT) were present in 100% of the patients and were the most frequent laboratory changes. The estimated incubation period ranged from 1 to 21 days, with a median of 12 days. Case-fatality ratio was 30%.

DISCUSSION

Since its first description in 1929, BSF has been associated with increased lethality. In these first reports the case-fatality ratio ranged from 75% to 80%.⁴ A median lethality of 41.9% was observed between 1985 and 2004. The case-fatality ratio of 30% in our study, lower than overall São Paulo state ratio, could be explained by a higher index of suspicion and a larger experience in our hospital, a regional referral center for BSF. The presence of the classical triad of fever, rash, and headache as described in RMSF was observed in less than half (35.2%) of our patients.^{5,6} Icterus, neurological symptoms, respiratory distress, and acute renal insufficiency, present in our series, had been previously described in BSF¹ and RMSF and were associated with more severe clinical course and higher case-fatality.

BSF seems to be more severe than RMSF. However, it is possible to hypothesize that a delay in initiating treatment for BSF in most health services in Brazil, the absence of parenteral doxycycline in Brazil, or that *R. rickettsii* in Brazil is more virulent, could explain the higher lethality of BSF when compared with RMSF.

REFERENCES

1. LEMOS, E.R.S., F.B.F. ALVARENGA, M. CINTRA, *et al.* 2001. Spotted fever in Brazil: an epidemiological study and description of clinical cases in an endemic area in the state of São Paulo. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **65**: 329–334.
2. Centro de Vigilância Epidemiológica. Febre maculosa. Available at http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/Cve_fmamolosa.htm [accessed on July 30, 2005].
3. LIMA, V.L.C., S.S.L. SOUZA, C.E. SOUZA, *et al.* 2003. Spotted fever in Campinas region, State of São Paulo, Brazil. *Cad. Saúde Públ.* **19**: 331–334.
4. DIAS, E. & A.V. MARTINS. 1939. Spotted fever in Brazil: a summary. *Am. J. Trop. Med.* **19**: 103–108.
5. MASTERS, E.J., G.S. OLSON, S.J. WEINER, *et al.* 2003. Rocky Mountain spotted fever: a clinician's dilemma. *Arch. Intern. Med.* **163**: 769–774.
6. THORNER, A.R., D.H. WALKER & W.A. PETRI. 1998. Rocky Mountain spotted fever. *Clin. Inf. Dis.* **27**: 1353–1360.

4.2. Artigo II

10.1111/j.1469-0691.2008.02728.x

Brazilian spotted fever in the paediatric age-segment in the State of São Paulo, southeastern Brazil, 2003–2006

R. Nogueira Angerami¹, E. Oliveira Morais¹, G. Katz² and L. Jacintho da Silva^{3,4}

¹Núcleo de Vigilância Epidemiológica/Serviço de Epidemiologia Hospitalar/Hospital das Clínicas/Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo, SP, ²Centro de Vigilância Epidemiológica 'Prof. Alexandre Vranjac', Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo, SP, ³Disciplina de Moléstias Infecciosas/Departamento de Clínica Médica/Faculdade de Ciências Médicas/Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo, SP, Brazil and ⁴Epidemiology Group Novartis Vaccines and Diagnostics s.r.l., Siena, Italy

INTRODUCTION

Brazilian spotted fever (BSF) is an acute febrile tick-borne disease caused by *Rickettsia rickettsii*. First described in 1929, initially it was seen as an adult disease. Since its re-emergence in 1985, the expansion of transmission to peri-urban areas has brought children into contact with the main tick vector, *Amblyomma cajennense*.

In general, it has two distinct clinical phases. In the early stage there is a non-specific febrile syndrome, with headache, myalgia, nausea, vomiting and abdominal pain, followed by a maculopapular exanthem in almost 50% of patients. Around day 6 of symptoms, a petechial exanthem, haemodynamic instability, respiratory distress and neurological disorders define a life-threatening disease, usually associated with multi-organ failure and a high case-fatality.

For this reason, early clinical suspicion and treatment are necessary to reduce morbidity and mortality. The increasing number of infected children, especially after the re-emergence of BSF since 1985, is of particular concern.

We describe the main clinical and epidemiological aspects of BSF in the paediatric age-segment.

PATIENTS AND METHODS

Retrospective analysis of surveillance records kept by the State Health Department of São Paulo state, southeastern Brazil, was carried out. The population studied was BSF confirmed cases

Corresponding author and reprint requests: Rodrigo Nogueira Angerami, Rua da Urca, 354, San Conrado, Sousas, 13104-184, Campinas, São Paulo, SP, Brazil
E-mail: rodrigoang@uol.com.br

No conflicts of interest declared.

(by indirect immunofluorescence assay in serum, *Rickettsia* isolation in cell culture, and/or immunohistochemistry) aged 0–17 years old, between 2003 and 2006.

RESULTS

A total of 5949 BSF suspected cases were notified during the period, and 206 were confirmed. In the 0–17 years old segment, there were 2476 suspected cases and 60 BSF confirmed or compatible cases (44 were confirmed by laboratory tests, three confirmed by clinical-epidemiological criteria, and 13 presented with clinical signs compatible with BSF and a positive IFA, however without four-fold increased titres). The median age was 9 years (range 1–16 years) and 60% were male. Of 44 BSF laboratorial-confirmed patients, in 81.8% the confirmation was made by four-fold increased titres in paired serum samples by IFA, in four patients (9.1%) by *Rickettsia* isolation, and in four (9.1%) by immunohistochemical analysis of post-mortem tissues.

Rickettsia exposure was probably as a result of: tick exposure (51.7%), tick exposure and contact with animals (areas with horses, capybaras and/or dogs) (21.7%), contact with animals (6.7%), contact with vegetation (rural, forest and/or waterside areas) (3.3%). In 16.7% a risk factor for infection could not be identified. Clinically, non-specific symptoms included: fever (90%), headache (91.7%), myalgia (85%), prostration (56.7%), abdominal pain (45%), nausea and/or vomiting (45%), exanthem (40%), diarrhoea (21.7%), conjunctival hyperaemia (21.7%), hepato- and splenomegaly (13.3%), and lymphadenopathy (8.3%). Severe manifestations, usually associated with a more severe disease, were also observed in a high proportion: icterus (13.3%), petechiae and/or haemorrhagic suffusions (40%), other haemorrhagic manifestations

2. Clinical Microbiology and Infection



Fig. 1. Petechial exanthema in a severe case of BSF in a child (Author: Angerami, RN).

(26.7%), hypotension and/or shock (18.3%), neurological manifestations (coma, 10%; convulsions, 5%), respiratory distress (8.3%), and acute renal failure (6.7%). The case-fatality proportion was 28.4%.

DISCUSSION

Almost one-third of all confirmed cases in the state of São Paulo belong to the paediatric age segment. Despite a lower case-fatality observed in this age-specific group when compared with the general population (30% compared with 41.9%) [1], BSF remains a health problem in Brazil.

The risk of transmission was associated with rural and water-side areas, with frequent presence of animals such as horses, dogs and capybaras. These risk factors were previously reported in other case-series [2].

In the early stage, BSF is a differential diagnosis of exanthematic febrile syndrome, but the rapid progression to a life-threatening disease is usual.

In this case-series exanthem was observed in less than 50% of patients, much less than observed among Rocky Mountain spotted fever (RMSF) patients [3].

One possible explanation could be an incorrect inclusion of data in notification files. Another cause to be postulated is the misperception of exanthem in dark skin patients, who make up a significant percentage of the population in Brazil. The low frequency of exanthem was also observed previously, including in a case-series of hospitalised BSF patients [1].

As mentioned previously, BSF seems to be a more severe disease when compared with RMSF [1]. Possible causes of this observation are the late diagnosis with consequent delay in specific therapy introduction, and the use of chloramphenicol as the only drug for parenteral use in severe cases,

despite much epidemiological and in vitro evidence for the superiority of tetracyclines for *R. rickettsii* treatment [4]. Another explanation for the higher BSF morbidity and mortality that must be considered is the possible higher virulence of *R. rickettsii* in Brazil.

In Brazil, the frequent association of fever, shock and petechiae/haemorrhagic suffusions (Fig. 1), makes BSF an important differential diagnosis of other acute purpuras, with special attention to meningococcal disease.

For this reason, the improving early suspicion and the recommendation of early introduction of specific treatment should be a priority, in all ages, even when tick exposure has not been reported or exanthem is absent.

In Brazil, chloramphenicol remains the first choice for treatment of BSF in the paediatric age-segment. Because of the possible association between its use and a higher risk of *R. rickettsii*-related deaths, the recommendation of doxycycline should be underscored in all BSF suspected cases.

REFERENCES

1. Angerami RN, Resende MR, Feltrin AFC *et al.* Brazilian spotted fever: a case series from an endemic area in Southeastern Brazil. Clinical aspects. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1078: 252-254.
2. Angerami RN, Resende MR, Feltrin AFC *et al.* Brazilian spotted fever: a case series from an endemic area in Southeastern Brazil. Epidemiological aspects. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1078: 170-172.
3. Buckingham SC, Marshall GS, Schutze GE *et al.* Tick-borne infections in children study group. Clinical and laboratory features, hospital course, and outcome of Rocky Mountain spotted fever in children. *J Pediatr* 2007; 150: 180-184.
4. Holman RC, Paddock CD, Curns AT, Krebs JW, McQuiston JH, Childs JE. Analysis of risk factors for fatal Rocky Mountain spotted fever: evidence for superiority of tetracyclines for therapy. *J Infect Dis* 2001; 184: 1437-1444.

4.3. Artigo III

Brazilian spotted fever: two faces of a same disease? A comparative study of clinical aspects between an old and a new endemic area in Brazil

R. N. Angerami¹, A. M. R. da Silva², E. M. M. Nascimento³, S. Colombo³, M. Y. Wada⁴, F. C. P. dos Santos³, D. M. Mancini⁴, R. C. de Oliveira⁴, G. Katz⁵, E. C. Martins⁴ and L. J. da Silva⁶

¹Núcleo de Vigilância Epidemiológica, Serviço de Epidemiologia Hospitalar, Hospital das Clínicas, Universidade Estadual de Campinas/UNICAMP, Campinas/SP, Brazil, ²Diretoria de Vigilância Epidemiológica-SES/SC, Florianópolis/SC, Brazil, ³Divisão de Biologia Médica, Serviço de Virologia, Setor de Riquetsias, Instituto Adolfo Lutz-SES/SP, São Paulo/SP, Brazil, ⁴Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde-SVS/MS, Brasília/DF, Brazil, ⁵Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac"-SES/SP, São Paulo/SP, Brazil and ⁶Disciplina de Moléstias Infecciosas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas/UNICAMP, Campinas/SP, Brazil and Epidemiology Group Novartis Vaccines and Diagnostics s.r.l., Siena, Italy

INTRODUCTION

Brazilian spotted fever (BSF), an acute febrile rickettsiosis, transmitted more frequently by the ixodid tick *Amblyomma cajennense* and caused by *Rickettsia rickettsii*, is the most important tick-borne disease (TBD) in Brazil [1]. First described in 1929, in the state of São Paulo (SP), it became an important public health problem only after the 1980s, due to an increasing number of cases and a high case-fatality ratio mostly in southeastern Brazil [1]. It was only in 2001 that BSF became the first (and only) noticeable TBD in Brazil. Usually associated with a severe clinical picture, even among early-treated patients, with haemorrhagic manifestations and multi-organ dysfunction [1], BSF figures as one of the most important life-threatening transmissible diseases in Brazil. In 2003, when the first BSF confirmed cases were identified in the state of Santa Catarina (SC), an unusual benign evolution was observed there [2].

We describe and compare the clinical characteristics and evolution of BSF in two different states of Brazil.

PATIENTS AND METHODS

Retrospective case-series study of the clinical aspects of confirmed BSF cases of two Brazilian states (São Paulo in the southeast and Santa Catarina in the south) from 2003 to 2006 was carried out. Data were obtained from the National Information System of the Brazilian Health Ministry. All cases were confirmed by laboratory criteria that included fourfold rise in two serum samples by indirect immunofluorescence assay, *R. rickettsii* isolation in culture cell (from skin or blood clot specimens), or immunohistochemistry of fixed tissues. For the SC cases, only indirect immunofluorescence assay was available. All testings were performed at the same public health reference laboratory.

RESULTS

Two case-series with 126 confirmed cases from SP and 61 from SC were compared. The frequency of clinical signs and symptoms is shown in Table 1. There was no significant statistical difference between the two groups for clinical manifestations such as fever, myalgia, abdominal pain, diarrhoea, vomiting, prostration and conjunctival hyperaemia. The frequency of exanthema was less than 50% in both series and icterus was present in both series. Despite the higher frequency of headache in SC (90% vs. 69%), no patient presented with neurological complications. In SC lymphadenopathy is an important clinical sign and occurs in 49% of the patients whereas in SP it occurred in only 4% of the patients. Clinical manifestations usually associated with a more severe disease (haemorrhagic phenomena, respiratory distress, hypotension, shock, and gangrene) were more frequent in SP. This finding

Corresponding author and reprint requests: R. N. Angerami, Rua da Urca, 354, San Conrado, Sousas, ZIP13104-184, Campinas/SP/Brazil
E-mail: rodrigoang@uol.com.br

No conflicts of interest declared.

*Current affiliation: Epidemiology Group Novartis Vaccines and Diagnostics s.r.l., Siena, Italy

© 2009 The Authors

Journal Compilation © 2009 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

2 Clinical Microbiology and Infection

Table 1. Frequency of signs and symptoms of BSF cases in the states of São Paulo and Santa Catarina, Brazil, 2003–2006

Clinical findings	Frequency of signs and symptoms		p value
	São Paulo (n = 126)	Santa Catarina (n = 61)	
Fever	88.9% (112)	95.1% (58)	0.16
Headache	69% (87)	90.2% (55)	<0.01
Myalgia	65.9% (83)	80.3% (49)	0.04
Exanthem	34.9% (44)	49.2% (30)	0.06
Prostration	57.9% (73)	57.4% (35)	0.9
Abdominal pain	39.7% (50)	36.1% (22)	0.6
Nausea/vomiting	31.7% (40)	39.3% (24)	0.3
Diarrhoea	17.5% (22)	14.8% (9)	0.6
Conjunctival hyperaemia	21.4% (27)	18% (11)	0.5
Petechiae	36.5% (46)	8.2% (5)	<0.01
Haemorrhage	26.2% (33)	1.6% (1)	<0.01
Hypotension /shock	23.8% (30)	3.3% (2)	<0.01
Coma	19% (24)	0	<0.01
Respiratory distress	17.5% (22)	6.6% (4)	0.02
Icterus	16.7% (21)	9.8% (6)	<0.01
Convulsion	14.3% (18)	0	<0.01
Renal failure	10.3% (13)	8.2% (5)	0.6
Hepato and splenomegaly	8.7% (11)	0	0.01
Adenomegaly	4% (5)	49.2% (30)	<0.01
Gangrene	3.2% (4)	0	0.1
Lethality (mean)	36.8 (26.2–40)	0	<0.01

supports the most significant difference between the two compared case-series: the case-fatality ratio in SP varied from 26% to 40% during the study period; in SC no deaths occurred.

DISCUSSION

Since 1929, BSF has been described as a life-threatening disease, usually associated with haemorrhagic manifestations and multi-organ dysfunction [1]. In Brazil, where BSF transmission is observed in 9 of the 27 federative units, especially in the southeastern and southern regions, the lethality varied from 24% in the state of Minas Gerais to 36% in SP [2]. Because of elevated frequency of haemorrhage, icterus, neurological changes and respiratory distress, and high lethality, BSF seems more severe than Rocky Mountain spotted fever (RMSF), despite the sharing of the same aetiological agent [1].

As we demonstrate in this comparative study, BSF in the state of SC is an exception that must be

better understood. The clinical picture of BSF in SC, as a mild disease, with lymphadenopathy and no severe or fatal cases, suggests that the infecting agent could be a *Rickettsia* other than *R. rickettsii*. Recently in Brazil, the first cases of human *Rickettsia felis* infections, diagnosed by serological assays, were described presenting as a mild disease [3]. Recognised as a human pathogen in 2004 [4], *Rickettsia parkeri* was found to be infecting ticks from Uruguay (2004) and Brazil (2007) [5]. It caused a less severe disease when compared with other spotted fevers, like BSF and RMSF [4], with some clinical aspects, including lymphadenopathy and favourable prognosis, that resemble the disease described in SC. Because of the cross-reactivity among spotted fever group *Rickettsiae* and of the common use of only *R. rickettsii* antigens for serological diagnosis of BSF [4,5], it is possible that a less virulent strain of *R. rickettsii* or of other unidentified spotted fever group *Rickettsiae* than *R. rickettsii*, including *R. parkeri* and potentially pathogenic species like *R. amblyommii* [4], could be the aetiological agent of the spotted fever observed in SC and described here. Thus, efforts should be made to detect the agent in human cases using techniques of isolation and molecular characterisation.

REFERENCES

1. Angerami RN, Resende MR, Feltrin AFC *et al.* Brazilian spotted fever: a case series from an endemic area in Southeastern Brazil. Clinical aspects. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1078: 252–254.
2. Martins EC, Wada MY, Oliveira RC. A vigilância epidemiológica da febre maculosa brasileira (FMB) e outras rickettsioses. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007; 40 (suppl 1): 1–198 abstract OB056.
3. Galvão MAM, Zavala-Velazquez JE, Zavala-Castro JE, Mafra CL, Calic SB, Walker DH. *Rickettsia felis* in the Americas. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1078: 156–158.
4. Parola P, Paddock CD, Raoult D. Tick-borne rickettsiosis around the world: emerging diseases challenging old concepts. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 719–756.
5. Silveira I, Pacheco RC, Szabó MP, Ramos HG, Labruna MB. *Rickettsia parkeri* in Brazil. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 1111–1113.

4.4. Artigo IV

Brazilian Spotted Fever: A Case Series from an Endemic Area in Southeastern Brazil

Epidemiological Aspects

RODRIGO N. ANGERAMI,^a MARIÂNGELA R. RESENDE,^a ADRIANA F.C. FELTRIN,^a GIZELDA KATZ,^b ELVIRA M. NASCIMENTO,^c RAQUEL S.B. STUCCHI,^a AND LUIZ J. SILVA^a

^aUniversidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, São Paulo, Brazil

^bCentro de Vigilância Epidemiológica "Alexandre Vranjac," São Paulo, Brazil

^cInstituto Adolfo Lutz, São Paulo, Brazil

ABSTRACT: Brazilian spotted fever (BSF) is the most important tick-borne disease in Brazil and is caused by *Rickettsia rickettsii* and transmitted by the Ixodid tick *Amblyomma cajennense*, its main vector. We present epidemiologic aspects of a case series of patients admitted to the Hospital das Clínicas da UNICAMP from 1985 to 2003 with a confirmed diagnosis of BSF either by a fourfold rise in indirect immunofluorescence (IFA) titers of IgG antibodies reactive with *R. rickettsii* or isolation of *R. rickettsii* from blood or skin specimens. Seasonal variation of case occurrence seems to be associated with the life cycle of the tick. The recent reemergence of cases seems to be associated with the growing numbers of the capybara (*Hydrochaeris hydrochaeris*) and their expansion into urban areas.

KEYWORDS: Brazilian spotted fever; epidemiology; *Rickettsia rickettsii*

INTRODUCTION

Brazilian spotted fever (BSF) is the most important tick-borne disease in Brazil and is caused by *Rickettsia rickettsii* and transmitted by the Ixodid tick *Amblyomma cajennense*, its main vector.¹⁻³ This disease has been known in Brazil since 1929, when it was described as São Paulo exanthematic typhus in the state of São Paulo in southeastern Brazil.⁴ During the period between

Address for correspondence: Rodrigo Nogueira Angerami, Rua da Urca, 354, San Conrado, Sousas, Campinas, SP Brazil, 13104-900. Voice: 55-19-3788-7451; fax: 55-19-3258-7930.
e-mail: rodrigoang@uol.com.br

Ann. N.Y. Acad. Sci. 1078: 170-172 (2006). © 2006 New York Academy of Sciences.
doi: 10.1196/annals.1374.030

ANGERAMI *et al.*: BRAZILIAN SPOTTED FEVER: EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS 171

1940 and the 1980s there was a marked drop in the number of reported cases of BSF in Brazil.^{2,5}

Since the 1980s an apparent reemergence of the disease has been observed with an increase in the number of reported cases in the southeast of Brazil, especially in the states of São Paulo and Minas Gerais.^{2,5}

A notifiable disease in Brazil since 2002, Brazilian spotted fever has occurred in the states of São Paulo, Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro, Bahia,^{1,5} and more recently, Santa Catarina.

We describe the main epidemiological aspects of the patients with BSF admitted at Hospital das Clínicas da UNICAMP, a referral hospital in the region of Campinas⁶ in São Paulo.

PATIENTS AND METHODS

This is a case series study based on a retrospective review of medical records and case notification files of patients admitted to the Hospital das Clínicas da UNICAMP from 1985 to 2003 with a confirmed diagnosis of BSF either by fourfold rise in indirect immunofluorescence assay (IFA) titers of IgG antibodies reactive with *R. rickettsii* or isolation of *R. rickettsii* from blood or skin specimens.

The confirmatory laboratory tests were performed at Instituto Adolfo Lutz, the state public health laboratory and regional referral center for rickettsial diseases.

RESULTS

Of the 23 patients that fulfilled the inclusion criteria, 17 (74%) were male and six (26%) were female. All the age groups were affected, but a higher incidence was observed among adults. Ages ranged from 5 to 66 years, with of median age of 31.2 years.

Despite the occurrence of cases throughout the year, the highest incidence was observed from May to October. The nearby municipality of Pedreira was the most important area of transmission, associated with the infection for seven (7/23, 30%) of the studied cases.

Both occupational and recreational activities in waterside areas, rivers, lakes or ponds, were the probable places of infection for 16 of 23 patients (69.5%). Eleven patients (47.8%) were probably infected during recreational activities, mostly fishing. Occupational activities with tick exposure were reported by 21.7% of patients from rural areas.

Tick exposure was reported by 82.6% (19/23) of the patients. The presence of capybaras (*Hydrochaeris hydrochaeris*) at the probable places of infection was reported by 43.4%; one patient referred to close contact with a healthy dog.

DISCUSSION

After approximately four decades of an unexplained epidemiologic silence, also observed in the United States,⁷ we have been seeing a reemergence of BSF with an increasing number of cases annually in São Paulo state since 1985.⁶ Of the 155 confirmed cases of BSF in this state between 1985 and 2004, 75.4% (117/155) occurred in the region of Campinas; 35 of them in the Municipality of Pedreira.⁸ The epidemiologic importance of Pedreira was previously known² and is confirmed in our observations. The period of a higher number of cases reported by us was also observed previously and correlates with the tick life cycle.² The importance of capybaras as reservoirs for the tick vector in São Paulo state has been reported previously³ and capybaras were referred by almost half of the patients in this series. Some domestic animals, however, such as dogs and horses, could be important reservoirs for ticks.³ Another point of concern is the fact that, especially in the state of São Paulo, we have observed an urbanization of BSF and an apparent increase in tick exposure, and therefore of rickettsial infection, during recreational activities in all age groups. BSF is an important public health problem in the region and measures for its control should include public education on avoiding tick exposure in areas with increased risk. The capybara is a protected species and is gradually adapting to urban habitats. In the context of BSF control in this reported area the control of the capybara population should be considered a priority.

REFERENCES

1. SANGIONI, L.A., M.C. HORTA, M.C. VIANNA, *et al.* 2005. Rickettsial infection in animals and Brazilian Spotted Fever endemicity. *Emerg. Inf. Dis.* **11**: 265–270.
2. LEMOS, E.R.S., F.B.F. ALVARENGA, M. CINTRA, *et al.* 2001. Spotted fever in Brazil: an epidemiological study and description of clinical cases in an endemic area in the state of São Paulo. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **65**: 329–334.
3. HORTA, M.C., M.B. LABRUNA, L.A. SANGIONI, *et al.* 2004. Prevalence of antibodies to spotted fever group rickettsiae in humans and domestic animals in a Brazilian Spotted Fever endemic area in the state of São Paulo, Brazil: serologic evidence for infection by *Rickettsia rickettsii* and other Spotted Fever Group rickettsia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **71**: 93–97.
4. DIAS, E. & A.V. MARTINS. 1939. Spotted fever in Brazil: a summary. *Am. J. Trop. Med.* **19**: 103–108.
5. GALVÃO, M.A.M., J.S. DUMLER, C.L. MAFRA, *et al.* 2003. Fatal spotted fever rickettsiosis, Minas Gerais, Brazil. *Emerg. Inf. Dis.* **9**: 1402–1405.
6. LIMA, V.L.C., S.S.L. SOUZA, C.E. SOUZA, *et al.* 2003. Spotted fever in Campinas region, State of São Paulo, Brazil. *Cad. Saúde Públ.* **19**: 331–334.
7. THORNER, A.R., D.H. WALKER & W.A. PETRI. 1998. Rocky Mountain spotted fever. *Clin. Inf. Dis.* **27**: 1353–1360.
8. Centro de Vigilância Epidemiológica. Febre maculosa. Available at http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/Cve_fmculosa.htm [accessed in July 30, 2005].

4.5. Artigo V

Clusters of Brazilian spotted fever in São Paulo State, southeastern Brazil. A review of official reports and the scientific literature

R. Nogueira Angerami^{1,4}, E. M. Nunes², E. M. Mendes Nascimento³, A. Ribas Freitas⁴, B. Kemp⁴, A. F. C. Feltrin⁵, M. R. Pacola⁶, G. E. C. Perecin⁶, V. Sinkoc¹, M. Ribeiro Resende^{1,7}, G. Katz² and L. Jacintho da Silva^{7,8}

¹Núcleo de Vigilância Epidemiológica, Hospital das Clínicas, Universidade Estadual de Campinas/UNICAMP, Campinas, São Paulo, SP, ²Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac"-SES/SP, São Paulo, SP, ³Instituto Adolfo Lutz, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo, SP, ⁴Coordenadoria de Vigilância em Saúde, SMS/Campinas, Campinas, São Paulo, SP, ⁵Serviço de Controle de Infecção Hospitalar, Santa Casa de Vinhedo, Vinhedo, São Paulo, SP, ⁶Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo, ⁷Disciplina de Moléstias Infecciosas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade, Estadual de Campinas/UNICAMP, Campinas, São Paulo, SP, Brazil and ⁸Epidemiology Group Novartis Vaccines and Diagnostics s.r.l., Siena, Italy

INTRODUCTION

Brazilian spotted fever (BSF) is the most important, and the only notifiable, tick-borne disease (TBD) for which specific surveillance and public health laboratory support for diagnosis are structured in Brazil [1].

Transmitted more frequently by the tick *Amblyomma cajennense* and caused by *Rickettsia rickettsii* [1–3], BSF has become a significant public health problem in Brazil due to the increasing number of cases, its high morbidity and mortality [1], the emergence of new transmission areas (including urban areas), and the occurrence of clusters, a new concern usually associated with a high case-fatality.

We describe BSF clusters in the state of São Paulo, southeastern Brazil.

PATIENTS AND METHODS

This is a retrospective and descriptive study based on the review of official public health reports and published case-reports of BSF clusters in the state of São Paulo since 2001.

Complementary information was obtained by revisiting files of the National Information System of the Brazilian Health Ministry for notifiable diseases in Brazil (SINAN). All BSF clusters were confirmed by laboratory criteria: indirect

immunofluorescence assay (IFA) in serum samples, *R. rickettsii* isolation in culture cell, and/or immunohistochemical (IH) examination of tissues collected *post-mortem*.

Clinical aspects were categorised by syndromes: non-specific syndrome (FS, fever and non-specific signs and symptoms), haemorrhagic syndrome (FHS, fever plus haemorrhagic manifestations), icteric syndrome (FIS, fever plus icterus), and icterohaemorrhagic syndrome (FIHS, fever plus icterus and haemorrhagic manifestations).

RESULTS

There were 67 and 224 cases reported from 1985 to 2000 and from 2001 to 2008 (April), respectively. Since 2001, six clusters have been described in five different localities. Three clusters occurred in previously silent municipalities (Paulínia, 2001; Mauá, 2004; Vinhedo, 2004), and three in known endemic areas. All studied clusters were described only in official technical reports, none as scientific publications in periodicals.

Clusters occurred from April to August (four of six), during a median of 19 days (2–73), with number of cases ranging from two to six.

Three clusters (Vinhedo, 2004; Campinas, 2006; Campinas, 2007) were initially identified at the hospital of the State University of Campinas. Clinically, the most frequent syndromes were FHS (in all six) and FIHS (five of six). Case-fatality ranged from 50% to 100%, with the exception of the last reported cluster (Campinas, 2007), in which no deaths were observed. In the five clusters with reported deaths, BSF was diagnosed by IH. In three clusters, IFA and *Rickettsia* isolation were performed for diagnosing secondary cases. All clusters were associated

Corresponding author and reprint requests: Rodrigo Nogueira Angerami. Rua da Urca, 354, San Conrado, Sousas, Zip code: 13104-184, Campinas, São Paulo, SP, Brazil
E-mail: rodrigoang@uol.com.br

No conflicts of interest declared.

2 Clinical Microbiology and Infection

Table 1. Reported clusters of Brazilian spotted fever in the state of São Paulo, Brazil. Descriptive epidemiology

Location	Period	Duration	Number of cases	Case fatality	Clinical syndromes	Epidemiological aspects
Paulínia ^a	April to May 2001	20 days	5	100%	FHS FIHS	Animals: not described Tick: not described Area: rural Vegetation Waterside area
Mauá ^b	June 2004	4 days	3	100%	FHS FS	Activities: recreational (fishing) Animals: rodents, dogs, horses Tick: <i>Rhipicephalus sanguineus</i> , <i>Amblyomma aureolatum</i> , <i>Amblyomma cajennense</i> Area: nearby habitation (poor conditions) Vegetation Waterside area
Vinhedo ^{c,e}	May to August 2004	73 days	5	60%	FHS FIHS	Activities: living place Family cluster Animals: capybaras Tick: <i>Amblyomma cooperi</i> , <i>Amblyomma</i> sp, <i>Rhipicephalus sanguineus</i> Area: nearby habitation, growing of figs Vegetation Waterside area
Piracicaba ^d	August 2005	18 days	5	100%	FHS FS FIHS	Activities: living/occupational place Family cluster Animals: horses Tick: not described Area: nearby habitation/workplace (poor conditions) Vegetation Waterside area
Campinas ^f	August 2006, August 2007	20 days 2 days	6 2	50% 0	FHS, FIHS FIHS, FIHS	Activities: living/occupational place Family cluster Animals: capybara, dog, horse Tick: <i>Amblyomma cajennense</i> Area: nearby habitation Vegetation Waterside area Activities: recreational

^aBoletim Epidemiológico Eletrônico, Fundação Nacional de Saúde/FUNASA, Ministério da Saúde, Brasil, 2002; 7:7.

^{b,c,d}Boletim Epidemiológico Paulista, Coordenadoria de Controle de Doenças, Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo, Brasil: ^b2004; 7 [http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa7_surtofm.html/2004; 8 [http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa8_fm.html/2005; 22 [http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa22_fm.html].

^eInforme Técnico Institucional. Rev Saúde Pública, 2004; 38(5): 743-4.

^fInforme Febre Maculosa, Secretaria Municipal de Saúde de Campinas, São Paulo, Brasil, 18/August/2006.

with riverside areas and presence of vegetation; five of six areas were nearby habitation. Recreational (three of six) and occupational (two of six) activities were associated with exposure. There were three family clusters. Epidemiological and clinical characteristics of clusters are described in Table 1.

DISCUSSION

As also seen with Rocky Mountain spotted fever (RMSF), BSF occurs as a sporadic disease, with focal transmission [1-4]. Epidemiological studies describing clusters of Rickettsial diseases around the world, including in Brazil, have been published before [2-5]. However, since 2001 clusters have been reported in the states of Minas Gerais [3], Santa Catarina [Madeira A *et al.* Abstract. Rev Bras Parasitol Vet 2004; 13(suppl I): abstract 611], Rio de Janeiro [Oliveira SS *et al.* Abstract Int Infect Dis 2006; 10(suppl I): abstract 12.041], and Espírito Santo [2].

This is the report of BSF clusters in São Paulo, the Brazilian state with the highest number of confirmed BSF cases. Clusters occurred in both endemic and non-endemic areas, between May and August, and were associated with: waterside areas, existence of vegetation, and presence of animals, in particular capybaras – *Hydrochaeris hydrochaeris* – and horses, known as important tick reservoirs in Brazil [1]. This epidemiological characteristic and temporal distribution have been seen among BSF cases before [1].

One possible explanation for the high case-fatality observed could be poor index-case suspicion, especially in non-endemic areas. Another possibility is that, even with the early introduction of therapy, the delay in obtaining a definitive diagnosis could make it difficult to introduce control measures.

Environmental surveillance, monitoring tick and other reservoir populations, and serological studies in sentinel animal hosts, should be considered in areas of increased risk of trans-

mission, such as riverside areas, used for recreational activities, as well as workplaces in rural areas. Educational activities focusing on avoiding tick exposure for people living in endemic areas, technical information about the clinical aspects of BSF, and recommendations for early treatment, are essential in order to minimise the number of cases, and the duration and case-fatality of BSF clusters. For an early detection of BSF cases, both isolated and clustered, the improvement of index suspicion and rapid laboratory diagnosis should be a priority. Application of active syndrome surveillance [Angerami *et al.* Abstract. *Int J Infect Dis* 2006; 10(suppl 1): abstract 12030] and the use of IH [1–3] and PCR techniques for rapid laboratory diagnosis [5] of rickettsiosis clusters have been previously successfully described, and their routine use should be considered.

REFERENCES

1. Angerami RN, Resende MR, Feltrin AFC *et al.* Brazilian spotted fever: a case series from an endemic area in Southeastern Brazil. Epidemiological aspects. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1078: 170–172.
2. Sexton DJ, Muniz M, Corey GR *et al.* Brazilian spotted fever in Espírito Santo, Brazil: description of a focus of infection in a new endemic region. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 49: 222–226.
3. Galvão MAM, Dumler S, Mafra CL *et al.* Fatal spotted fever Rickettsiosis, Minas Gerais, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1402–1405.
4. Jones TF, Craig AS, Paddock CD *et al.* Family cluster of Rocky Mountain spotted fever. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 853–859.
5. Oteo JA, Portillo A, Santibáñez S, Blanco JR, Pérez-Martínez L, Ibarra V. Cluster of cases of *Rickettsia felis* infection from Southern Europe (Spain) diagnosed by PCR. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2669–2671.

4.6. Artigo VI

Bepa 2009;6(69):4-13

Artigo Original

Situação epidemiológica e importância da febre maculosa no Estado de São Paulo

Statistics and Epidemiology of Brazilian Spotted Fever in São Paulo, Brazil

Gizelda Katz¹; Vera Lucia Fonseca de Camargo Neves²; Rodrigo Nogueira Angerami³; Elvira Maria Mendes do Nascimento^{3,4}; Silvia Colombo⁵

¹Divisão de Doenças Transmitidas por Vetores e Zoonoses. Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo, SP, Brasil

²Superintendência de Controle de Endemias. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo, SP, Brasil

³Núcleo de Vigilância Epidemiológica. Hospital das Clínicas. Universidade de Campinas. Campinas, SP, Brasil

⁴Divisão de Biologia Médica. Serviço de Virologia. Setor de Riquetsias. Instituto Adolfo Lutz. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo, SP, Brasil

RESUMO

A febre maculosa brasileira foi reconhecida no Estado de São Paulo, pela primeira vez, em 1929. Após um período de silêncio, constatou-se sua reemergência com a confirmação laboratorial dos primeiros casos em Pedreira, em 1987, seguindo-se registros em Campinas e São João da Boa Vista, Piracicaba, Salto, Mogi das Cruzes, Santo André, São Bernardo, Diadema, Ribeirão Pires, Mauá e a Capital. A doença passou a ser de notificação compulsória no Estado de São Paulo a partir de 2002, porém o sistema de informação só foi implantado em 2007. De 2003 a 2008 foram confirmados 240 casos de FMB em território paulista, com 71 óbitos e letalidade que variou de 21,9% a 40,0%. Foram analisadas as fichas de investigação epidemiológica dos casos confirmados de acordo com Norma Técnica CVE (2002), segundo atributos: sexo, idade, local de infecção, quadro clínico, atividade relacionada à infecção. A FMB ocorreu em 61 municípios paulistas, 23 dos quais localizados na região de Campinas. A doença foi mais frequente no sexo masculino, na faixa etária acima de 10 anos de idade. O critério de confirmação foi sorológico em 69% dos casos. Não foi possível determinar a situação de risco em 17,5% dos casos (percentual mais elevado nos pacientes que evoluíram para o óbito). Observa-se que o percentual de exantema foi maior naqueles que se curaram (43,5%). Houve aumento do número de municípios com transmissão da doença. É preciso confirmar se está ocorrendo uma expansão das áreas de transmissão ou apenas uma melhor detecção de casos onde a doença era desconhecida.

PALAVRAS-CHAVE: Febre maculosa. Epidemiologia. Vigilância. Carrapato.

Bepa 2009;6(69):4-13**ABSTRACT**

Brazilian spotted fever (FMB) was first recognized in the state of São Paulo in 1929. After a silent period, it was possible to see the disease reemerge with laboratory confirmation of the first cases, occurring in Pedreira, in 1987, followed by registers of the disease in Campinas and in São João da Boa Vista, Piracicaba, Salto, Mogi das Cruzes, Santo André, São Bernardo, Diadema, Ribeirão Pires, Mauá and the capital of the state. In 2002, this disease was included in the compulsory notification list in the state of São Paulo, but reporting systems were only set up in 2007. During the period from 2003 to 2008, 240 cases of FMB were confirmed in the state, with 71 deaths and registering lethality levels varying from 21,9% to 40,0% during the same period. Epidemiologic investigation charts were analyzed for all confirmed cases according to the technique guidelines of the Epidemiologic Surveillance Center (2002), according to the following characteristics: sex, age, place in which the person was infected, clinical aspects, activity related to the infection. FMB occurred in 61 cities of the state of São Paulo, 23 of which located in the region of Campinas. The disease had higher frequency among males, in the age bracket over 10 years of age. Confirmation criteria were serologic for 69% of the cases. It was not possible to determine risk situation for 17,5% of the cases (higher percentages in the patients who died). It is possible to observe that exantema percentages were higher for the persons who were cured (43,5%). There was an increase in the number of cities with the transmission of the disease. It is necessary to confirm if an expansion of transmission areas is occurring or this is only an effect of a better case detection in areas in which the disease was previously unknown.

KEY WORDS: Spotted fever. Epidemiology. Surveillance. Ticks.

INTRODUÇÃO

A febre maculosa brasileira (FMB) é uma doença febril aguda e usualmente de elevada gravidade.^{1,2} Tem como agente etiológico a bactéria *Rickettsia rickettsii*, que é transmitida por carrapatos, ectoparasitos da família Ixodidae. No Estado de São Paulo, duas espécies do gênero *Amblyomma* têm importância epidemiológica: *A. cajennense* e *A. aureolatum*. A primeira é considerada a principal espécie da região Centro-Leste do Estado, típica de áreas com média à densa cobertura vegetal, tais como pastos “sujos”, capoeiras e matas, em especial as matas

ciliares como as da região de Campinas. Seus hospedeiros primários são, principalmente, equinos e capivaras. Esta última é uma típica espécie de áreas de mata Atlântica das regiões Sul e Sudeste do Brasil, predominante na Região Metropolitana de São Paulo, sendo a única espécie encontrada em animais domésticos e em seres humanos.³

A FMB foi descrita pela primeira vez no Estado de São Paulo em 1929, por PIZA e GOMES⁴, sendo àquela época denominada tifo exantemático paulista, dada à sua semelhança com a febre maculosa das montanhas rocho-

Bepa 2009;6(69):4-13

sas, descrita nos Estados Unidos no início do século XX.⁵

Sua reemergência em território paulista foi registrada na década de 1980, com confirmação de casos, por critério clínico-epidemiológico, nos municípios de Pedreira e Jaguariúna, ambos na região de São João da Boa Vista. Em Pedreira, os primeiros casos com confirmação laboratorial ocorreram em 1987, seguidos de registros na região de Campinas (1995). Em 1996, a doença foi considerada de notificação compulsória nessas regiões. Naquela ocasião, foi elaborado programa de vigilância epidemiológica que objetivava o controle de sua transmissão.⁶

Nos anos subsequentes, outras regiões do Estado notificaram seu reaparecimento municipais de Piracicaba, Salto, Mogi das Cruzes, Santo André, São Bernardo do Campo, Diadema, Ribeirão Pires, Mauá e na Capital⁷, verificando-se expansão da transmissão para além das áreas rurais, atingindo também as urbanas e periurbanas, indicando mudanças na ecologia da doença e no seu perfil epidemiológico.⁵

O objetivo deste estudo foi de descrever: 1) a situação epidemiológica no Estado de São Paulo, no período de 2003 a 2008, segundo características de tempo, espaço e pessoa; e 2) os prováveis fatores associados ao risco de infecção.

MÉTODOS

Para o estudo foram analisadas as fichas de investigação epidemiológica (FIE) da FMB dos casos confirmados. Os atributos analisados foram sexo, idade, local de infecção, quadro clínico e atividade relacionada à infecção.

Foi definido caso confirmado segundo critério do Informe Técnico do Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac" (CVE)⁷ – órgão da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CCD/SES-SP) – e calculadas as taxas de incidência e letalidade. A taxa de incidência foi calculada pelo número de casos confirmados por critério clínico-epidemiológico e laboratorial, dividido pela população IBGE do ano por 100 mil habitantes. A taxa de letalidade corresponde ao percentual de óbitos dividido pelo total de casos confirmados.

Na análise foram considerados apenas os casos cuja transmissão se deu no Estado de São Paulo.

RESULTADOS

No período de 2003 a 2008 foram confirmados 240 casos de FMB, com uma letalidade que variou de 21,9% a 40%.

Tabela 1. Incidência (por 100.000 habitantes) e letalidade (em porcentagem) da febre maculosa brasileira. Estado de São Paulo, 2003 a 2008.

Ano	Nº de casos	Incidência	Nº de óbitos	Letalidade
2003	30	0,08	12	40,0
2004	43	0,11	11	25,6
2005	55	0,14	16	29,1
2006	38	0,09	13	34,2
2007	32	0,08	7	21,9
2008	42	0,10	12	28,6
Total	240		71	29,6

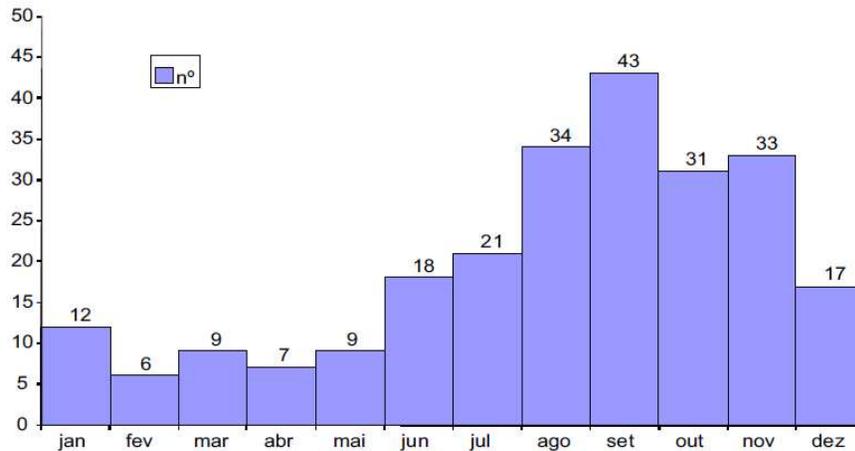
Fonte: SinanNET, Divisão de Zoonoses/CVE/CCD/SES-SP

Bepa 2009;6(69):4-13

Apesar de ter transmissão focal, a FMB apresenta uma nítida variação sazonal, com maior número de casos nos meses de junho a setembro. O período é coincidente com a maior infestação por ninfas de *Amblyomma cajanense* (Figura 1). Vale observar que essa sazonalidade

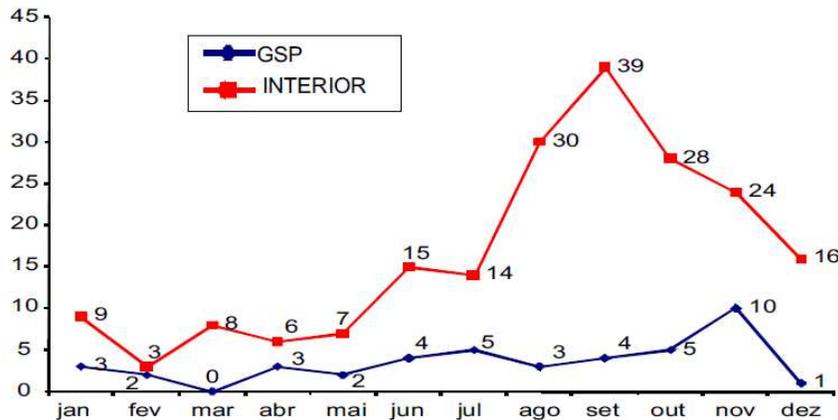
de não ocorre com o *Amblyomma aureolatum*.

Ao separar-se essa distribuição mensal entre a Grande São Paulo e o interior do Estado, observa-se que a sazonalidade não se repete na primeira, onde existem registros de frequência próxima durante todo o ano (Figura 2).



Fonte: SinanNET, Divisão de Zoonoses/CVE/CCD/SES-SP

Figura 1. Distribuição mensal dos casos de febre maculosa brasileira. Estado de São Paulo, 2003 a 2008.



Fonte: SinanNET, Divisão de Zoonoses/CVE/CCD/SES-SP

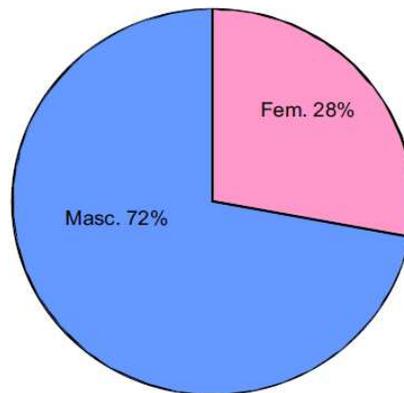
Figura 2. Distribuição mensal dos casos de febre maculosa brasileira na Grande São Paulo e no interior do Estado, 2003 a 2008.

Bepa 2009;6(69):4-13

Em relação à distribuição por sexo e faixa etária, observa-se maior percentual de casos no sexo masculino e nas faixas etárias acima de 10 anos de idade (Figuras 3 e 4). No entanto, na faixa etária de 0 a 9 anos não se observou diferença significativa entre os sexos.

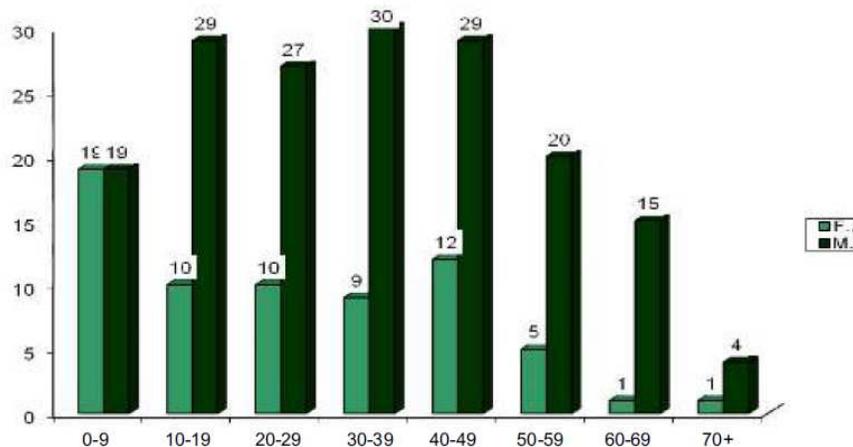
Entre as situações de risco que podem ser observadas estão as que estiveram relacionadas, provavelmente, a situações de

exposição no lazer e/ou trabalho, embora esse dado não pudesse ser analisado nas FIE. Outro atributo analisado em relação à exposição de risco foi o parasitismo por carrapato. Observou-se que 68,8% dos casos relataram o parasitismo e em 17,5%, a informação era ignorada. Notou-se, ainda, entre os casos que evoluíram para óbito um percentual de ignorados ainda maior (33,9%) (Tabela 2).



Fonte: SinanNET, Divisão de Zoonoses/CVE/CCD/SES-SP

Figura 3. Distribuição percentual dos casos de febre maculosa brasileira segundo sexo. Estado de São Paulo, 2003 a 2008.



Fonte: SinanNET, Divisão de Zoonoses/CVE/CCD/SES-SP

Figura 4. Distribuição dos casos de febre maculosa brasileira segundo sexo e faixa etária. Estado de São Paulo, 2003 a 2008.

Bepa 2009;6(69):4-13

Tabela 2. Distribuição percentual do tipo de exposição de risco dos casos de febre maculosa brasileira segundo evolução. Estado de São Paulo, 2003 a 2008.

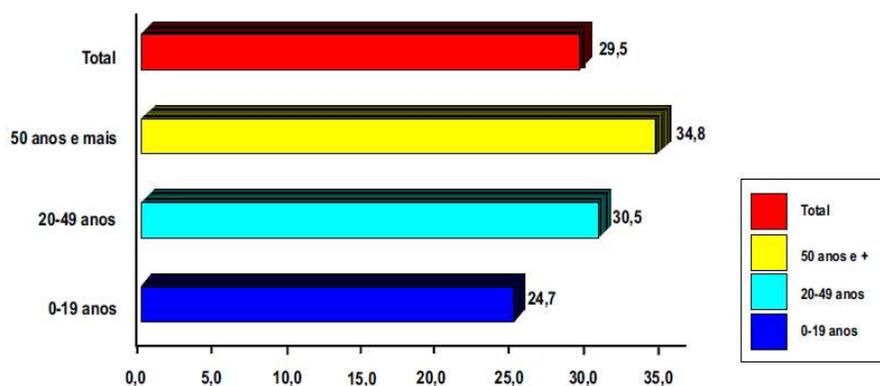
Exposição de Risco	Nº	%	Nº	%	total	%
	cura		óbitos			
Contato por Carrapato	126	74,6	39	54,9	165	68,8
Contato com animais	10	5,9	9	12,7	19	7,9
Contato com ambiente de risco	11	6,5	3	4,2	14	5,8
Ignorado	22	13,0	20	28,2	42	17,5
Total	169	100,0	71	100,0	240	100,0

Fonte: fichas de investigação epidemiológica

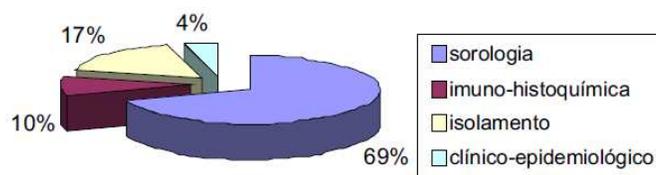
Ao comparar a letalidade por faixa etária, observa-se que a maior refere-se aos com acima de 50 anos (34,8%) (Gráfico 5).

Em relação ao critério de confirmação,

69,0% dos casos foram confirmados pelo exame sorológico e 17,0% por meio de isolamento de Riquetsias. Apenas 4,0% deles o foram pelo critério clínico-epidemiológico (Figura 6).



Fonte: Fonte: SinanNET, Divisão de Zoonoses/CVE/CCD/SES-SP

Figura 5. Letalidade dos casos de febre maculosa brasileira por faixa etária. Estado de São Paulo, 2003 a 2008.

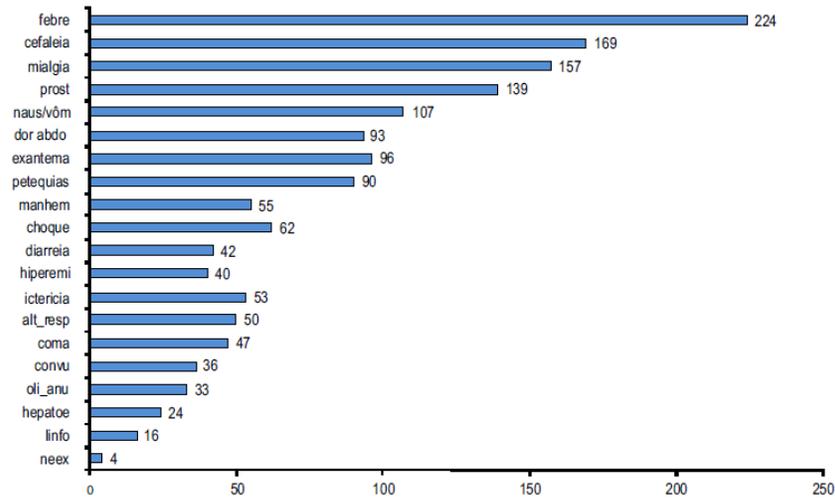
Fonte: fichas de investigação epidemiológica

Figura 6. Distribuição percentual do critério de confirmação dos casos de febre maculosa brasileira. Estado de São Paulo, 2003 a 2008.

Bepa 2009;6(69):4-13

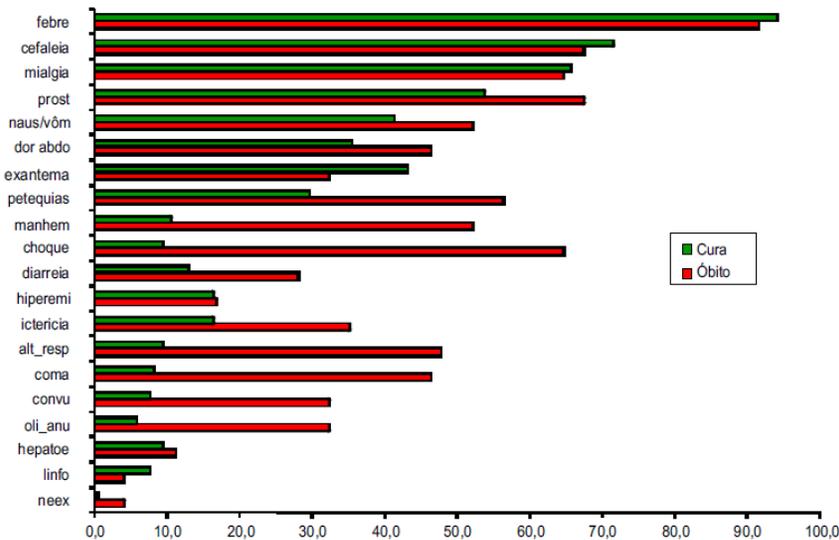
Em relação ao quadro clínico, os sinais e sintomas mais frequentes foram febre, cefaleia, mialgia e prostração. Os sinais que melhor caracterizam a doença, isto é, exantema e petéquias, apareceram num percentual de 40,0% e 37,5%, respectivamente (Figura 7).

Na Figura 8 observa-se que o percentual de exantema foi maior naqueles que se curaram (43,5%). No que se refere às lesões petequiais e manifestações hemorrágicas, bem como icterícia, oligúria e convulsões, sua expressão foi maior nos que morreram.



Fonte: fichas de investigação epidemiológica

Figura 7. Distribuição dos sinais e sintomas dos casos de febre maculosa brasileira. Estado de São Paulo, 2003 a 2008.



Fonte: fichas de investigação epidemiológica

Figura 8. Distribuição dos sinais e sintomas dos casos de febre maculosa segundo evolução. Estado de São Paulo, 2003 a 2008.

Bepa 2009;6(69):4-13

Nessas, observou-se a presença de carrapatos do gênero *Amblyomma*. No período, foram notificados casos em 61 municípios do Estado de São Paulo (9,5% do total), sendo 23 na região de Campinas (Figura 9).

A partir de 2003, verifica-se um aumento do número de municípios com registro de primeiros casos de FMB, resultando a cada ano notada expansão da área de transmissão (Figura 10).

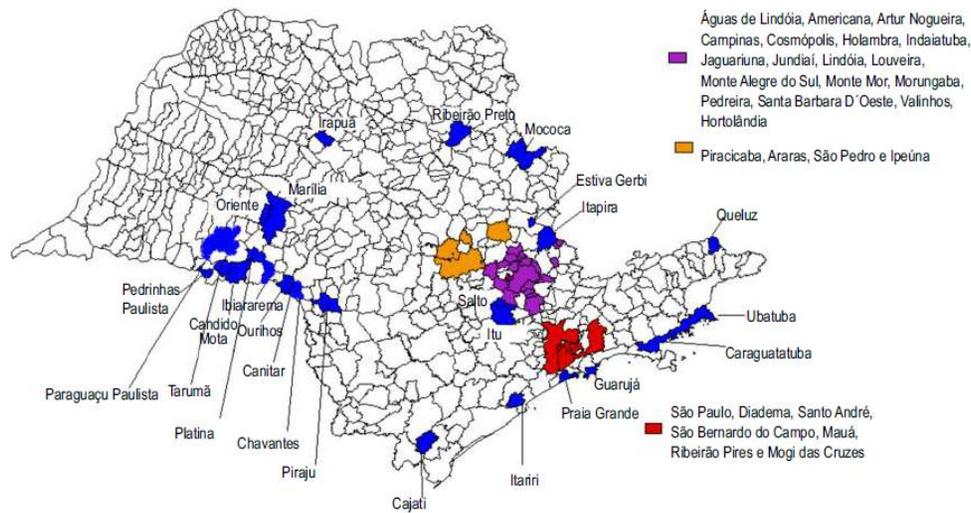


Figura 9. Distribuição dos municípios do Estado de São Paulo com ocorrência de casos de febre maculosa brasileira, 2003 a 2008.

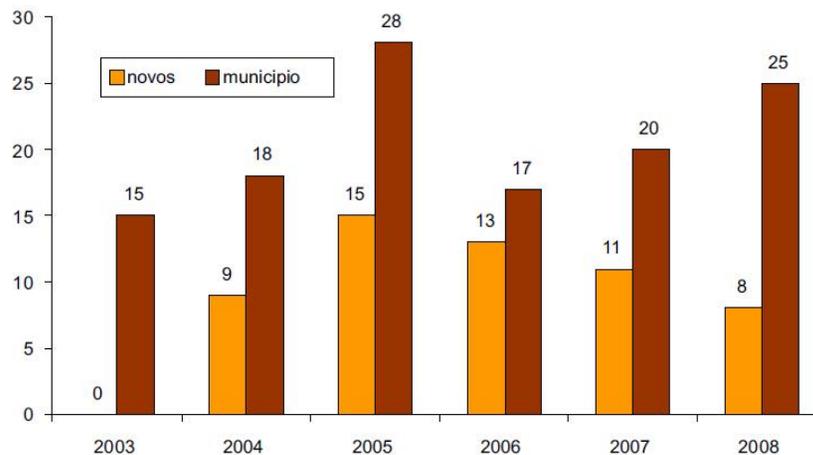


Figura 10. Distribuição anual do número de municípios com casos de febre maculosa no Estado de São Paulo, 2003 a 2008.

Bepa 2009;6(69):4-13

DISCUSSÃO

No Estado de São Paulo, a febre maculosa brasileira é considerada uma doença reemergente e aparentemente em expansão, visto que no período estudado, 2003 a 2008, foram registrados 240 casos autóctones de FMB, que corresponderam a 72,3% dos casos registrados no CVE/CCD/SES-SP desde 1985. Verificaram-se novas áreas de transmissão, além das relacionadas às regiões de Campinas e São João da Boa Vista: as bacias dos rios Atibaia e Jaguari.²⁵ A doença não se restringiu apenas às áreas rurais, atingindo também as urbanas e periurbanas, inclusive a Capital do Estado⁵, mostrando mudanças na ecologia da doença e no seu perfil epidemiológico.

Neste estudo observou-se que crianças, adultos jovens e o sexo masculino foram os mais acometidos pela doença, o que indica, provavelmente, que a infecção esteve relacionada às atividades de lazer. No entanto, o maior número de óbitos foi observado na faixa acima de 50 anos de idade, a exemplo do que foi descrito em estudos realizados sobre a febre das montanhas rochosas, que entre os fatores preditores de óbito teve a idade mais elevada. Entre outros fatores preditores de óbitos nestes estudos, destacaram-se a

ausência ou retardo no aparecimento de exantema e a não referência ao parasitismo por carrapato^{8,9,10}, o que foi observado também no presente trabalho.

A letalidade em São Paulo vem se mostrando muito elevada, principalmente quando comparada com a de Estados onde a FMB é endêmica, como Minas Gerais e Santa Catarina.^{11,12} Importante observar que a febre maculosa brasileira tem tratamento, cujo sucesso depende da precocidade de seu diagnóstico.

A FMB é uma antropozoonose que necessita ser melhor estudada no nosso meio. Apesar deste estudo mostrar maior frequência de óbitos nos indivíduos acima de 50 anos, em pacientes com manifestação hemorrágica e ausência de referência de contato com carrapato, outros estudos são necessários para determinar os fatores de óbitos.

Observou-se um aumento no número de municípios com transmissão da doença. A implementação da vigilância epidemiológica da FMB irá contribuir para confirmar se está ocorrendo uma expansão das áreas de transmissão ou apenas uma melhor detecção de casos em áreas onde a doença era desconhecida.

REFERÊNCIAS

1. Galvão, MAM, Lamounier JA, Bonomo E, Tropia MS, Rezende EG, Calic SB et al. Rickettsioses emergentes e reemergentes numa região endêmica do Estado de Minas Gerais. *Cad Saúde Pública*. 2002; 18(6):1593-7.
2. Galvão MAM, Silva LJ, Nascimento EMM, Calic SB, Sousa R, Bacellar F. Rickettsial diseases in Brazil and Portugal: occurrence, distribution and diagnosis. *Rev Saúde Pública*. 2005;39:1-6.
3. Superintendência de Controle de Endemias - SUCEN. Manual de Vigilância Acarológica. 1 ed. São Paulo: SUCEN, SES-SP; 2002.

Bepa 2009;6(69):4-13

4. Dias E, Martins AV. Spotted fever in Brazil. A summary. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1939;19:103-8.
5. Angerami RN, Resende MR, Feltrin AFC, Katz G, Nascimento EMM, Stucchi RSB et al. Brazilian spotted fever: a case from endemic area in Southeastern Brazil. *Annals of New York Academy of Sciences*, 2006;1078:252.
6. Lima VCL, Souza SAL, Souza CE, Vilela MFG, Santos MCG, Papaordanou PMO et al. Situação da febre maculosa na Região Administrativa de Campinas, São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2003;19(1):331-4.
7. Centro de Vigilância Epidemiológica - CVE, Secretária de Estado da Saúde de São Paulo. Febre maculosa brasileira. Informe Técnico II. Vigilância epidemiológica [documento na internet]. São Paulo; 2004 [acessado em 12 dezembro 2008]. Disponível em: ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/zoo/if_fmb2.pdf.
8. Buckingham SC, Marshal GS, Schutze GE, Woods CR, Jackson MA, Patterson LER et al. Clinical and laboratory features, hospital course, and outcome of rocky mountain spotted fever in children. *J Pediatrics*. 2007;180-4.
9. Dumbler JS, Walker DH. Rocky Mountain Spotted Fever-Chaging Ecology and Persisting Virulence. *NEJM*. 2005;335:6.
10. Paddock CD, Holman RC, Krebs JW. Asserding the magnitude of fatal rocky mountain spotted fever in the United State: comparation of two national data sources. *Am J Trop Hyg*. 2002;67:349-54.
11. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. 6 ed. Brasília; 2005.
12. Secretária de Estado da Saúde de Santa Catarina. Situação da febre maculosa brasileira no Estado de Santa Catarina 2003 a 2006. Informe Técnico. Mimeo. Jan-2009.

Recebido em: 16/07/2009
Aprovado em: 29/09/2009

Correspondência/correspondence to
Gizelda Katz
Av. Dr. Arnaldo, 351, 6º andar, sala 604
CEP: 01246-000 - São Paulo/SP - Brasil
Tel: 55 113066-8296
E-mail: gkatz@cve.saude.sp.gov.br

4.7. Resultados Complementares

4.7.1 Caracterização das populações estudadas

Foram estudados dois grupos de pacientes com diagnóstico de FMB confirmado laboratorialmente. Um deles, o grupo Base Hospitalar, era constituído por pacientes que permaneceram sob regime de internação por um período maior ou igual à 24 horas, na Santa Casa de Valinhos e no HC-UNICAMP, de cujos registros foram extraídas as informações clínicas e laboratoriais submetidas à análise.

Outro grupo, os de Base SINAN, era composto de pacientes, internados ou não, de Piracicaba, Diadema e dos municípios pertencentes ao GVE XVII Campinas, e suas informações clínicas foram obtidas através do sistema de informações do SINAN.

Nos grupos de pacientes estudados pôde ser observado um predomínio de indivíduos do gênero masculino, com exceção de Diadema, onde não houve predomínio de gêneros.

Com relação à idade constatou-se que, também à exceção de Diadema, onde a mediana da faixa etária foi de 19 anos, houve predomínio de casos entre adultos, com medianas grupais da faixa etária entre 26 e 40 anos.

As informações demográficas e o período de atendimento dos pacientes em função dos grupos específicos encontram-se na Tabela 1.

Adicionalmente, foram analisadas as características clínicas de 684 casos suspeitos de FMB atendidos no HC-UNICAMP (mediana da idade igual a 28 anos [1-84 anos], 75% do gênero masculino), correspondentes ao período entre 1993 e 2009, para o estudo dos principais diagnósticos diferenciais e síndromes clínicas.

Tabela 1. Características demográficas dos pacientes com diagnóstico de FMB de acordo com o local de atendimento.

Local de atendimento	Número de indivíduos	Gênero	Faixa Etária	Período
HC-UNICAMP	49	40 masculino 9 feminino	Mínima: 2 anos Máxima: 68 anos Mediana: 37,5 anos	1996 – 2009
Santa Casa de Valinhos	9	6 masculinos 3 femininos	Mínima: 18 anos Máxima: 66 anos Mediana: 40 anos	2003 – 2007
Piracicaba	24	14 masculinos 10 femininos	Mínima: 5 anos Máxima: 69 anos Mediana: 36 anos	2003 – 2006
Diadema	16	8 masculinos 8 femininos	Mínima: 2 anos Máxima: 49 anos Mediana 19 anos	2003 – 2010
GVE XVII Campinas	104	82 masculinos 22 femininos	Mínima: 1 ano Máxima: 73 anos Mediana: 26 anos	2007 – 2010

4.7.2. Manifestações clínicas

As frequências das principais manifestações clínicas em pacientes com FMB foram analisadas através da comparação entre as duas bases de informações distintas: Base Hospitalar e Base SINAN.

Da Base Hospitalar foram utilizadas as informações de pacientes internados na Santa Casa de Valinhos, no HC-UNICAMP e aquelas descritas no Artigo I (item 4.1 do presente estudo). Na Base SINAN, além das informações referentes aos pacientes notificados pelos municípios de Piracicaba e Diadema, foram incluídos os dados apresentados nos Artigos III e VI, respectivamente itens 4.3 e 4.6 do presente estudo.

Foi possível observar uma ampla variação na frequência de todas as manifestações clínicas dentro de uma mesma base, sobretudo quando observados dados da Base SINAN.

Febre, cefaléia, mialgia e prostração foram as manifestações clínicas mais frequentes em ambas as bases de dados. Com exceção de náusea/vômitos e adenomegalia, mais frequentes entre os pacientes da Base SINAN, e de petéquias, plaquetopenia e insuficiência respiratória, cujas frequências foram semelhantes entre as duas bases (SINAN e Hospitalar), as demais características clínicas foram mais frequentes entre o grupo analisado através das informações de Base Hospitalar.

A associação entre febre, cefaléia e exantema foi mais frequente no grupo de pacientes cujas informações foram obtidas a partir da Base Hospitalar (69,4%-88,9%) quando comparado com a frequência entre casos analisados pela Base SINAN (29,2%-30,7%) (Tabela 2).

Embora a frequência da ocorrência de petéquias tenha sido similar entre os grupos, a ocorrência de outras manifestações hemorrágicas foi superior no grupo de pacientes analisados a partir da Base Hospitalar. Dentre as principais manifestações hemorrágicas entre pacientes internados estão hemorragia pulmonar (17,2%) e sufusões hemorrágicas (17,2%) (Apêndice III).

A taxa de letalidade nos diferentes grupos estudados variou entre 24,5% no HC-UNICAMP e 88,9% na Santa Casa de Valinhos, conforme se observa na Tabela 2. Entre os grupos estudados que compõem a Base SINAN, a letalidade variou de 29,2% no município de Piracicaba a 62,5% em Diadema (Apêndice I). Comparando-se as taxas de letalidade no período de 2003 a 2007, verifica-se que a taxa de letalidade média na Santa Casa de Valinhos (88,9%) foi bastante superior àquela observada nos casos de FMB do estado de São Paulo (30,16%) no mesmo período (Artigo VI, item 4.6 do presente estudo).

As frequências das manifestações clínicas analisadas em cada um dos grupos que compuseram as duas bases de dados podem ser observadas no Apêndice II.

Tabela 2. Frequência das principais manifestações clínicas entre pacientes com FMB em função da fonte de informações analisada, Base SINAN (n=510) e Base Hospitalar (n=81).

Manifestação clínica	Base SINAN [§] (%)	Base Hospitalar [£] (%)
Febre	82,6%-100%	100%
Cefaléia	43,7%-83,8%	66%-89,4%
Mialgia	62,5%-76,2%	80%-92,8%
Prostração	57,9%-69,5%	87,2%
Exantema	34,9%-62,5%	52%-84,2%
Dor abdominal	34,8%-56,2%	38%-52,8%
Náusea / vômito	31,7%-75%	42%-66,6%
Hipotensão	23,8%-42,1%	73,6%
Diarréia	17,5%-29,3%	37,7%
Hemorragia não especificada	22,9%-56,2%	69%-77,6%
Alteração neurológica não especificada	27,2%	43%-51,7%
Confusão mental	12,5%	46,6%
Convulsões	13,3%-25%	35%
Coma	12,5%-20%	27,6%
Icterícia	16,7%-31,2%	49,1%-52%
Insuficiência renal	10,3%-37,5%	35,3%-59%
Insuficiência respiratória	17,5%-70%	37%-62%
Hepatomegalia	8,7%-21,6%	51,2%
Adenomegalia	4%-10,7%	0
Edema não especificado	18,7%-20%	51,4%
Hiperemia conjuntival	9,1%-25%	45,2%
Petéquias	36,5%-75%	72%
Plaquetopenia	71,4%-91%	87,7%
Febre+cefaléia+exantema	29,2%-30,7%	69,4%-88,9%
LETALIDADE	29,2%-62,5%	24,5%-30%* 88,9%#

[§] Município de Piracicaba(SP); município de Diadema(SP); GVE XVII Campinas; Artigo III, Artigo VI.

[£] HC-UNICAMP; Santa Casa de Valinhos(SP); Artigo I.

*Letalidade entre pacientes atendidos no HC-UNICAMP.

Letalidade entre pacientes atendidos na Santa Casa de Valinhos.

4.7.3. Evolução clínica

Para a análise da progressão da doença em função do dia de início das manifestações clínicas, foram incluídos os pacientes que receberam atendimento nos hospitais HC-UNICAMP e Santa Casa de Valinhos.

Conforme se observa na Figura 1, febre, cefaléia, mialgia, prostração e artralgia foram as manifestações clínicas mais precoces, sendo a mediana do dia de instalação o 1º dia de sintomas. O início do exantema variou entre o 2º e o 8º dia de sintomas, sendo a mediana o 5º dia.

Manifestações clínicas associadas à maior gravidade, como hipotensão, insuficiência respiratória, insuficiência renal e alterações neurológicas se instalaram também precocemente, já no 2º dia de sintomas, em alguns pacientes. A mediana do dia de início de hipotensão, insuficiência respiratória e insuficiência renal foi o 5º dia após o início da doença.

Manifestações neurológicas (alteração do nível de consciência, crises convulsivas e coma) tiveram no 7º dia de sintomas a mediana de sua instalação.

A ocorrência de manifestações hemorrágicas e a detecção da icterícia podem ser observadas a partir do 2º dia de sintomas e tiveram, respectivamente, no 6º e 7º dias as medianas de seus dias de surgimento.

Nos casos em que houve a progressão para o óbito se observa que este ocorreu entre o 2º e o 12º dia de sintomas, com a mediana no 6º dia.

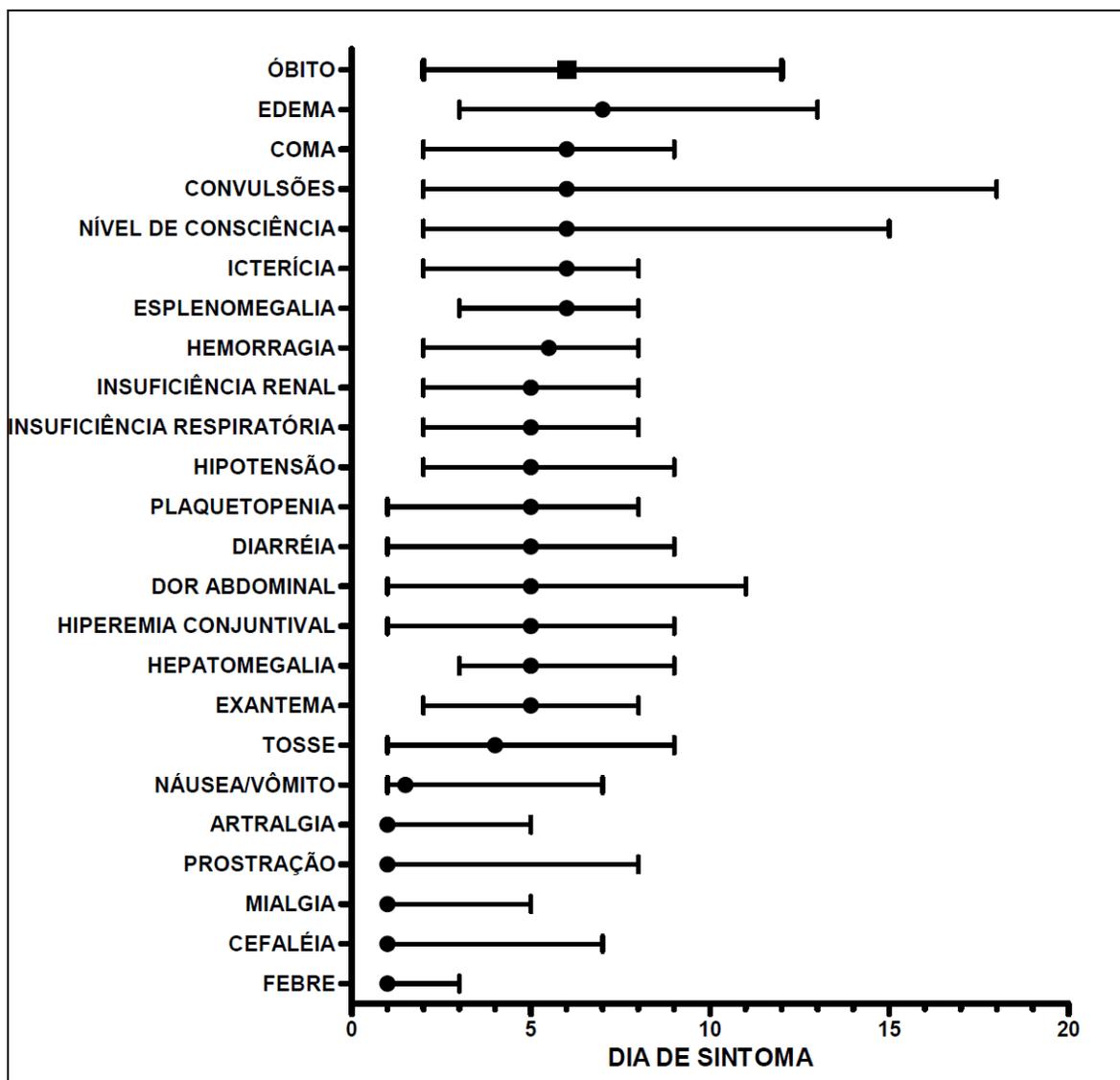


Figura 1. Dia de surgimento (mínimo; mediana; máximo) de sinais e sintomas em pacientes com FMB internados no HC-UNICAMP e na Santa Casa de Valinhos, n=58.

Conforme se observa na Figura 2, a instalação de disfunções sistêmicas como icterícia, alterações neurológicas (alterações do nível de consciência, convulsões, coma), insuficiência respiratória, insuficiência renal e alterações hemodinâmicas pode ser observada, precocemente, entre o 2º e 3º dias de sintomas, tantos nos casos que progrediram para óbito e naqueles que evoluíram para cura. Entretanto, quando analisadas as medianas do dia de início para tais manifestações, se observa que entre os casos fatais o aparecimento das complicações neurológicas, respiratórias, renais, hemodinâmicas e da icterícia se deu mais precocemente, no 5º dia de evolução, enquanto nos casos com evolução para cura ocorreram, sobretudo, entre o 6º e o 7º dia da doença.

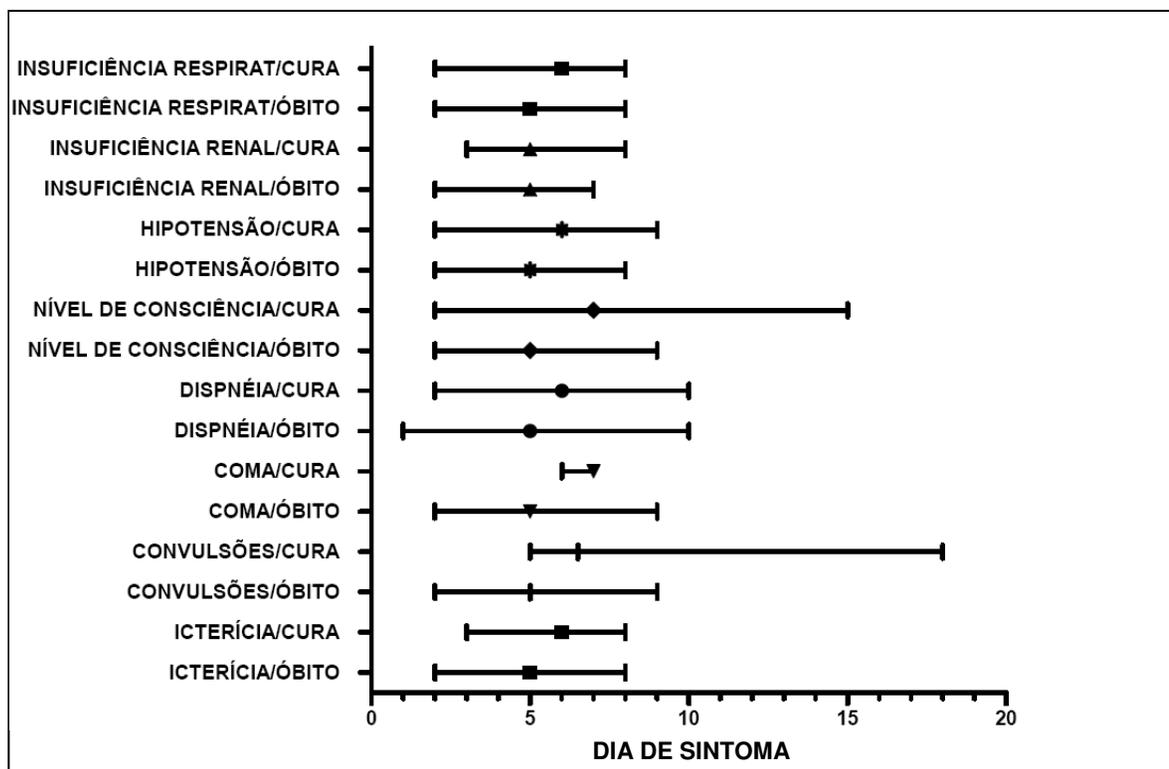


Figura 2. Dia de surgimento (mínimo; mediana; máximo) de manifestações clínicas associadas a maior severidade em pacientes com FMB internados no HC-UNICAMP e na Santa Casa de Valinhos, conforme evolução para cura ou óbito, n=58.

4.7.4. Síndromes clínicas

As principais síndromes clínicas observadas entre 62 pacientes com FMB atendidos no HC-UNICAMP no período de 1993 a 2009 podem ser observadas na Tabela 3.

Para a caracterização da síndrome específica foram empregadas as definições estabelecidas pela OMS (World Health Organization. WHO recommended surveillance standards) e previamente descritos no Artigo V (item 4.5 do presente estudo) apresentado no presente estudo.

Em 3,3% dos casos (n=2) não foi possível a caracterização da síndrome clínica por não haver a documentação de febre e por terem sido observados apenas sinais e sintomas inespecíficos, sem a ocorrência de exantema, hemorragia ou icterícia.

Dentre os demais casos, as síndromes febril hemorrágica, febril icterohemorrágica e exantemática foram as mais frequentes, ocorrendo, respectivamente, em 37,1%, 33,9% e 11,3% dos pacientes.

Tabela 3. Síndromes clínicas entre pacientes com FMB atendidos no HC-UNICAMP no período de 1993 a 2009, n=62.

Síndrome clínica	Número de casos (%)
Síndrome febril hemorrágica aguda	23 (37,1%)
Síndrome febril icterohemorrágica aguda	21 (33,9%)
Síndrome febril exantemática aguda	7 (11,3%)
Síndrome febril inespecífica aguda	5 (8%)
Síndrome febril icterica aguda	4 (6,4%)
Indeterminado	2(3,3%)
TOTAL	62 (100%)

Em 8% dos casos de FMB a febre se manifestou acompanhada apenas de manifestações clínicas inespecíficas, sem a presença de exantema, hemorragia e/ou icterícia.

4.7.5. Diagnósticos diferenciais

Conforme se observa na Figura 3, na população de 684 casos suspeitos de FMB, atendidos e notificados no HC-UNICAMP durante o período de 1996 a 2009, foi possível a confirmação laboratorial de FMB em 62 (9%) dos casos. Outros diagnósticos foram confirmados laboratorialmente em 316 pacientes (46,2%).

Em 306 casos (44,8%) não foi possível identificar a etiologia da doença manifestada, por terem sido os resultados negativos ou inconclusivos (28,2%) ou por não terem sido coletados

apropriadamente (16,5%) os exames específicos para investigação de FMB. No grupo em que não foi possível a elucidação diagnóstica, todos os casos foram classificados como descartados para FMB no SINAN.

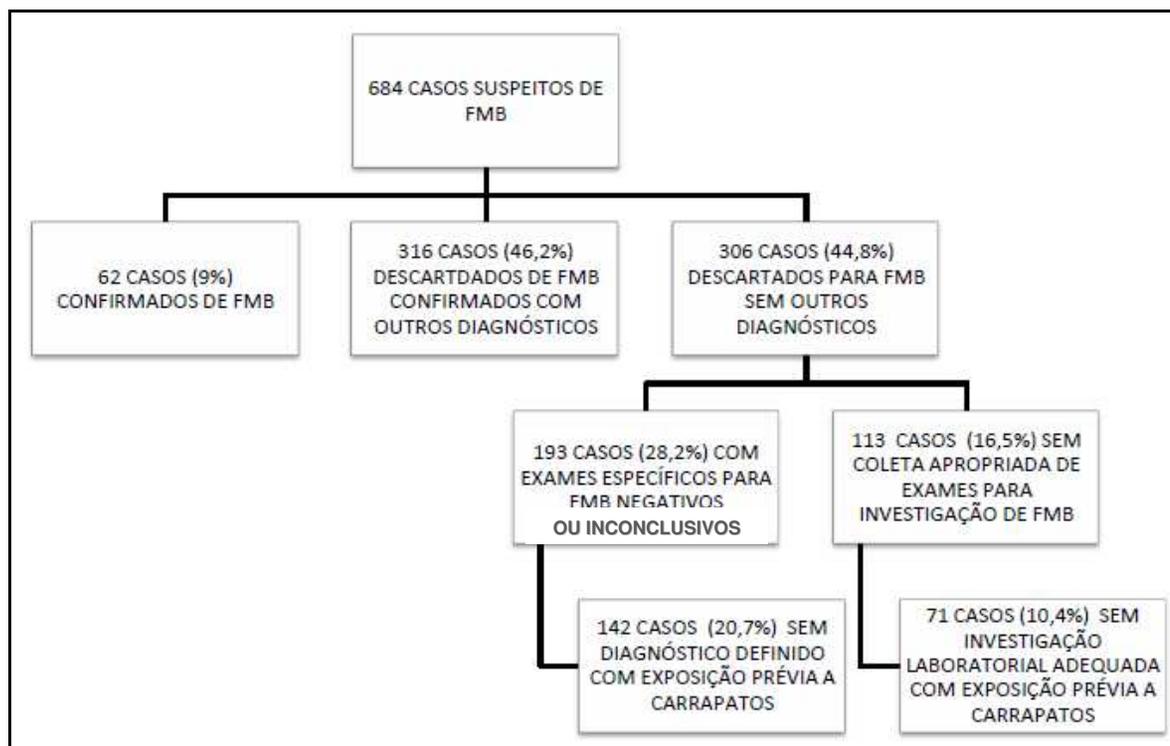


Figura 3. Classificação final, segundo o diagnóstico, dos casos suspeitos de FMB atendidos no HC-UNICAMP no período de 1993 a 2009, n=684.

Dentre os 684 casos suspeitos para FMB, 31,1% (142 casos com resultados negativos/inconclusivos; 71 casos sem investigação laboratorial adequada) foram indivíduos com quadros febris agudos pós-exposição à picada de carrapatos e sem diagnóstico etiológico definido (Figura 3).

Entre os pacientes descartados para FMB em que houve a elucidação diagnóstica, a leptospirose (28,5%), a dengue (17,1%), a doença meningocócica (5,4%) e infecções de vias aéreas superiores (5,4%) foram os diagnósticos mais frequentes (Tabela 4). Em relação à frequência observada de casos de dengue, correspondendo a 17,1% dos diagnósticos em pacientes descartados para FMB, deve ser mencionado que 45 (83,3%) do total de casos de dengue foram diagnosticados no ano de 2007. Os demais casos ocorreram em menor número em outros anos: 1 caso em 2002; 1 caso em 2005; 4 casos em 2006; 3 casos em 2009.

Conforme se observa na Tabela 4, dentre os diagnósticos finais entre pacientes descartados para FMB se incluem um grande número de etiologias, tais como doenças infecciosas (bacterianas, virais, causadas por protozoários), reumatológicas, hematológicas e imunoalérgicas.

Tabela 4. Diagnósticos finais em pacientes descartados como FMB atendidos no HC-UNICAMP no período de 1993 a 2009, n=316.

	Número de casos	(%)
Leptospirose	90	28,5%
Dengue	54	17,1%
Doença meningocócica	17	5,4%
Infecção de vias aéreas superiores	17	5,4%
Sepse não especificada	16	5,1%
Gastroenterite aguda	10	3,2%
Púrpura não especificada	10	3,2%
Hepatite aguda	7	2,2%
Infecção trato urinário	6	2,0%
Infecção pelo vírus CMV	5	1,6%
Infecção pelo vírus HIV	5	1,6%
Meningite não especificada	5	1,6%
Reação de hipersensibilidade	5	1,6%
Colagenose	4	1,3%
Erliquiose	4	1,3%
Estafilococcia	4	1,3%
Hantavirose	4	1,3%
Mononucleose (infecção pelo vírus EBV)	4	1,3%
Pneumonia não especificada	4	1,3%
Doença de vias biliares	3	1,0%
Toxoplasmose	3	1,0%
Outros diagnósticos	28	11,7 %
TOTAL	316	100,0%

Outras doenças transmitidas por carrapatos foram detectadas entre pacientes previamente suspeitos de FMB. Houve a confirmação de 1 caso (0,3%) de infecção pela *Rickettsia conorii* (através de diagnóstico por isolamento), 1 caso (0,3%), clínica e laboratorialmente (ELISA-IgM e Western-blot-IgM) compatíveis com a infecção por *Borrelia burgdorferi* e 4 casos (1,2%) com PCR positivo para *Ehrlichia spp.*

4.7.6. Alterações laboratoriais

O estudo da frequência e da evolução das principais alterações hematológicas, bioquímicas e hemostáticas em pacientes com FMB atendidos no HC-UNICAMP e na Santa Casa de Valinhos estão descritas na Tabela 5 e nas Figuras 4a-4q.

Tabela 5. Principais alterações laboratoriais em pacientes com FMB internados no HC-UNICAMP (n=49) e Santa Casa de Valinhos (n=9).

Alteração laboratorial	Frequência (%)
Leucócitos*	
Leucocitose	21,8%
Leucopenia	14,6%
Normais	63,6%
Plaquetopenia	89,1%
Anemia	71,4%
Aspartato aminotransferase (AST) ‡	92,3%
Alanino aminotransferase (ALT) ‡	90,2%
Fosfatase alcalina (FALC) ‡	44,7%
Gama glutamiltransferase (GGT) ‡	86,5%
Albumina §	93,7%
Bilirrubina total (BI) ‡	71,4%
Creatinaquinase (CK) ‡	76%
Lactato desidrogenase (LDH) ‡	79,2%
Uréia (U) ‡	38,2%
Creatinina ‡	63%
Sódio §	68,8%
RNI*	76,4%
R#	72,7%

* Contagem do número de leucócitos no momento da suspeita de FMB

‡ Elevação do nível sérico acima do limite superior da normalidade

§ Diminuição do nível sérico abaixo do limite inferior da normalidade

* Valor acima de 1,25

Valor acima de 1,3

Dentre os parâmetros analisados no exame de hemograma, a plaquetopenia e anemia foram as alterações mais frequentes ocorrendo, respectivamente, em 89,1% e 71,4% dos pacientes (Tabela 5).

Embora tenham sido observadas tanto a presença de leucopenia quanto de leucocitose, a contagem de leucócitos se encontrava dentro da normalidade na maioria dos pacientes ao início do seguimento.

A ocorrência de plaquetopenia pôde ser verificada já no 1º dia de sintomas, sendo observada a mediana da menor contagem de plaquetas no 6º dia de evolução. A partir do 8º dia de sintomas houve uma tendência de ascensão gradativa do número de plaquetas que atingiu a normalidade no 13º dia (Figura 4b).

Em relação à dosagem de hemoglobina e quantificação do hematócrito, observou-se uma tendência de queda progressiva entre o 2º e 5º dia de sintomas, com as menores medianas sendo registradas entre o 15º e 18º dias de evolução da doença (Figuras 4c e 4d).

A elevação de enzimas hepática, AST e ALT, foram frequentemente observadas (92,3% e 90,2%, respectivamente), apresentando tendência de elevação a partir do 4º dia de sintomas, atingindo, respectivamente, maiores níveis no 7º (Figura 4f) e entre o 7º e 8º dias (Figura 4e).

A elevação da dosagem de bilirrubina total ocorreu em função do aumento dos níveis de bilirrubina direta, com níveis médios variando acima do limite superior da normalidade entre o 3º e 10º dia de sintomas e alcançando maiores níveis (medianas) no 7º dia (Figura 4i). Essa forma de evolução guarda semelhança com aquela observada nos níveis das transaminases hepáticas. Os níveis de FALC e GGT acima da normalidade ocorreram em, respectivamente, 44,7% e 86,5% dos casos apresentaram tendência de elevação a partir do 4º dia de sintomas.

Níveis de CK e LDH acima dos limites da normalidade foram observados em 76% e 79,2% (Tabela 5), respectivamente, sendo observadas as medianas das concentrações mais elevadas entre o 3º e 6º dia de evolução (Figuras 4l e 4k).

Observou-se a elevação dos níveis de uréia e creatinina a partir do 4º dia de doença, com maiores dosagens ocorrendo entre o 5º e 6º dias e a tendência à normalização a partir do 7º dia de evolução (Figuras 4m e 4n). Hiponatremia, observada precocemente (a partir do 2º dia de sintomas), ocorreu em cerca de 70% dos pacientes.

Alterações de hemostasia detectadas através das provas TTPa (R) e TP (RNI) do coagulograma apresentaram níveis alterados precocemente, já a partir do 2º dia de evolução, tendendo à normalização a partir do 6º dia.

Figuras 4 (a-q). Evolução das principais alterações laboratoriais em função do dia de doença em pacientes com FMB internados no HC-UNICAMP (n=49) e Santa Casa de Valinhos (n=9).

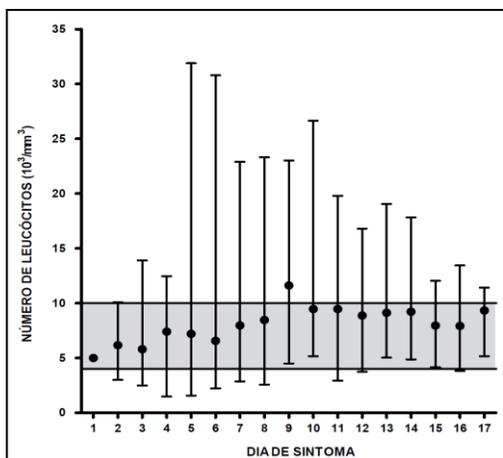


Figura 4a. Contagem de leucócitos totais por dia de doença (medianas e valores mínimos e máximos). A área colorida corresponde à faixa de normalidade do exame.

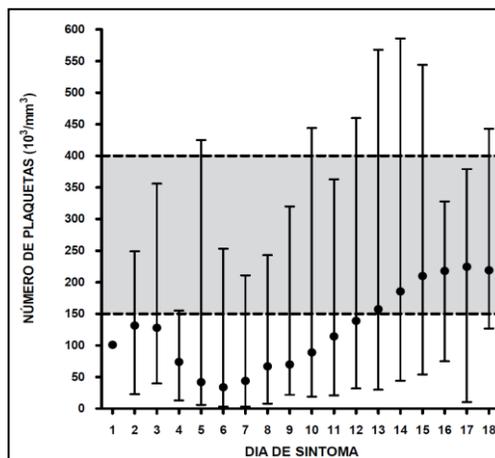


Figura 4b. Contagem de plaquetas por dia de doença (medianas e valores mínimos e máximos). A área colorida corresponde à faixa de normalidade do exame.

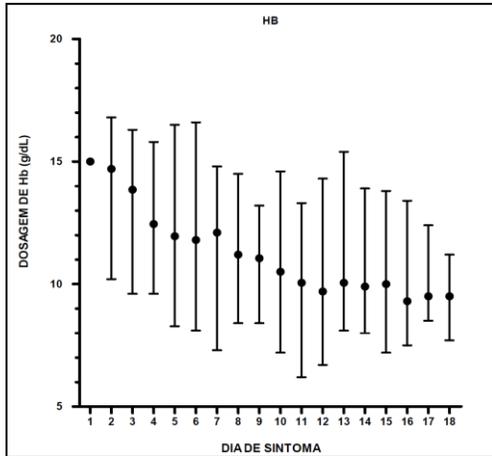


Figura 4c. Dosagem de hemoglobina (Hb) por dia de doença (medianas e valores mínimos e máximos).

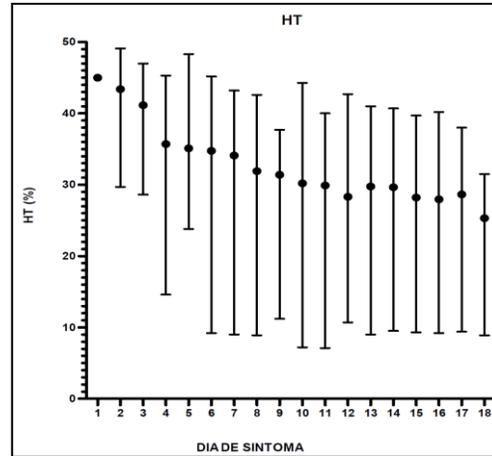


Figura 4d. Quantificação de hematócrito (Ht) por dia de doença (medianas e valores mínimos e máximos).

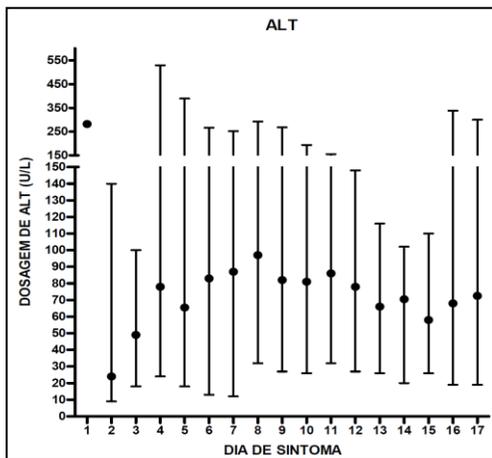


Figura 4e. Dosagem de alanina aminotransferase (ALT) por dia de doença (medianas e valores mínimos e máximos).

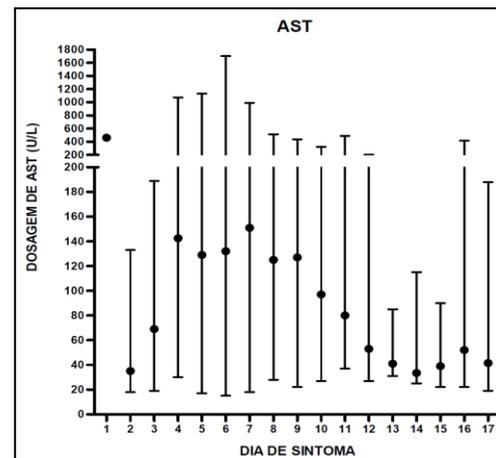


Figura 4f. Dosagem de aspartato aminotransferase (AST) por dia de doença (medianas e valores mínimos e máximos).

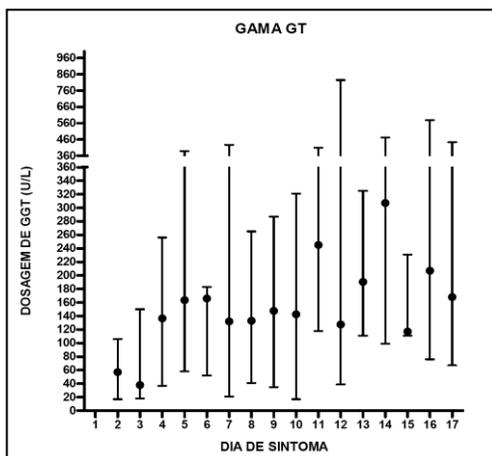


Figura 4g. Dosagem sérica de gama glutamiltransferase (GGT/Gama GT) por dia de doença (medianas e valores mínimos e máximos).

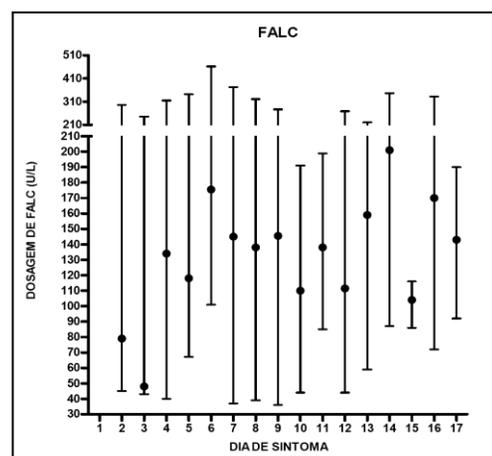


Figura 4h. Dosagem sérica de fosfatase alcalina (FALC) por dia de doença (medianas e valores mínimos e máximos).

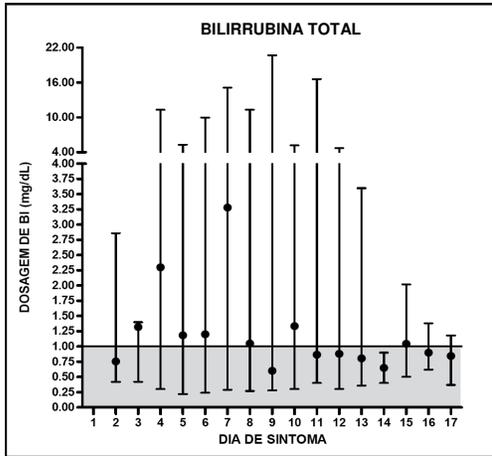


Figura 4i. Dosagem sérica de bilirrubina total (BI) por dia de doença (medianas e valores mínimos e máximos). A área colorida corresponde à faixa de normalidade do exame.

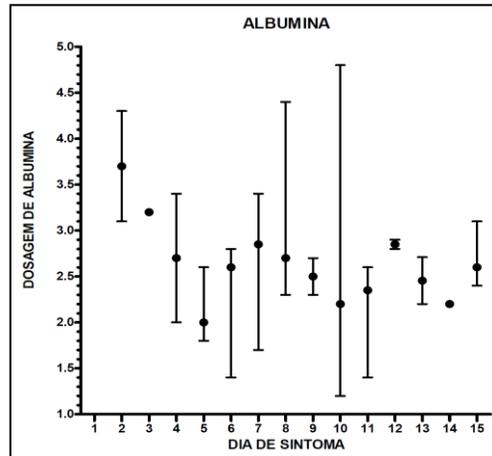


Figura 4j. Dosagem de albumina sérica por dia de doença (medianas e valores mínimos e máximos).

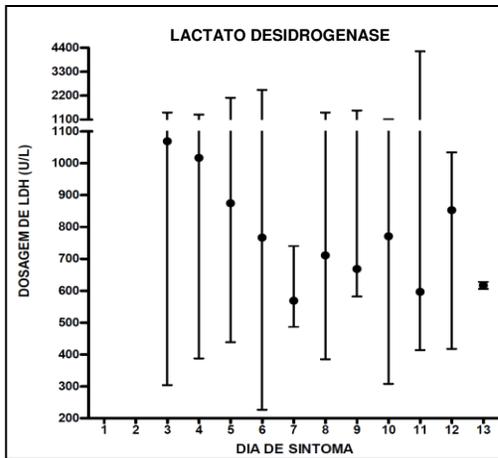


Figura 4k. Dosagem de lactato desidrogenase (LDH) por dia de doença (medianas e valores mínimos e máximos).

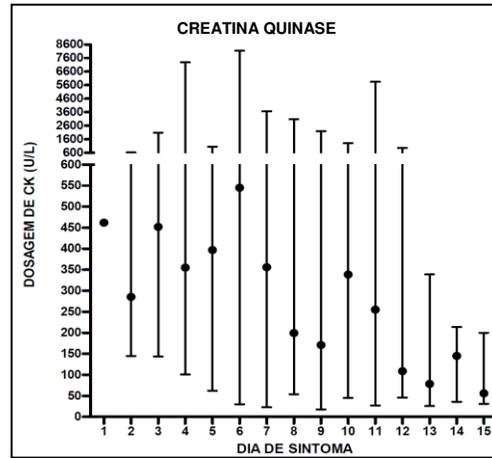


Figura 4l. Dosagem de creatina quinase (CK) por dia de doença (medianas e valores mínimos e máximos).

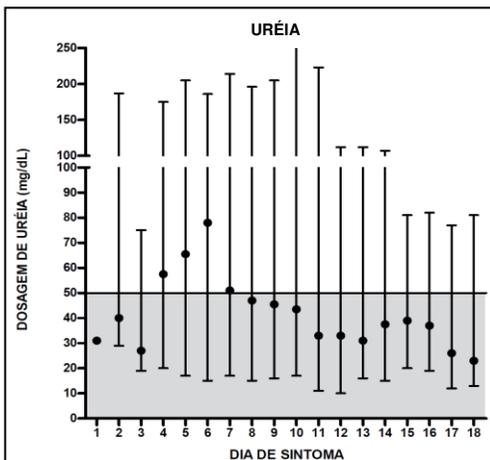


Figura 4m. Dosagem de uréia sérica por dia de doença (medianas e valores mínimos e máximos). A área colorida corresponde à faixa de valores normais do exame.

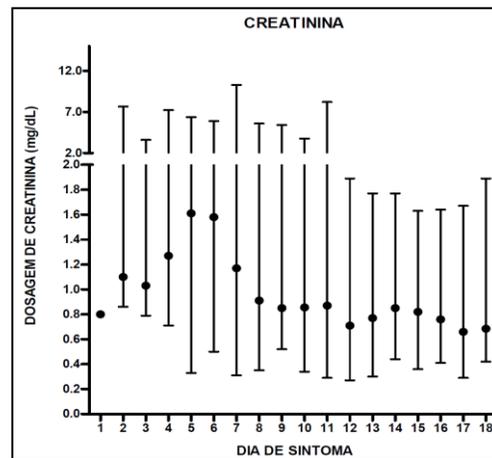


Figura 4n. Dosagem de creatinina sérica por dia de doença (medianas e valores mínimos e máximos).

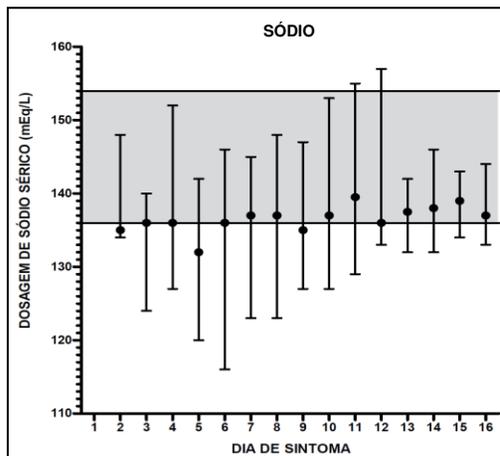


Figura 4o. Dosagem de sódio sérico por dia de doença (medianas e valores mínimos e máximos). A área colorida corresponde à faixa de normalidade do exame.

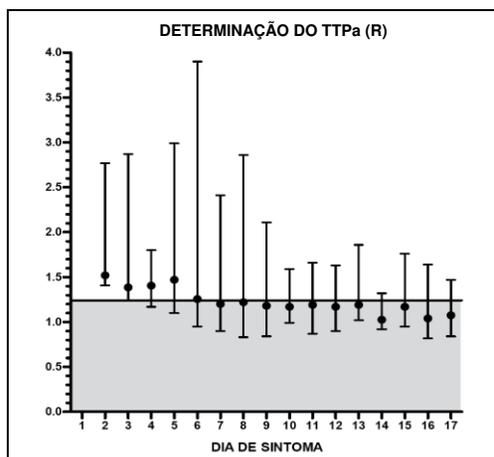


Figura 4p. Determinação do TTPa (R) por dia de doença (medianas e valores mínimos e máximos). A área colorida corresponde à faixa de normalidade do exame.

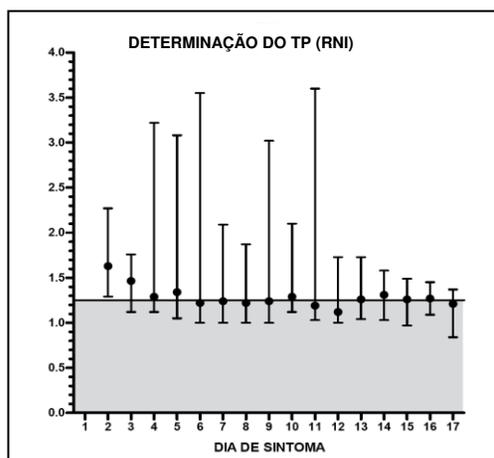


Figura 4q. Determinação do TP (RNI) por dia de doença (medianas e valores mínimos e máximos). A área colorida corresponde à faixa de normalidade do exame.

A evolução ao longo dos dias de sintomas de todos os parâmetros laboratoriais foram analisados pelo teste de Kruskal-Wallis e pelo teste de comparações múltiplas de Dunn, que apontaram variações estatisticamente significativas em relação às dosagens de AST, de creatinina, de hemoglobina, bem como nas quantificações do hematócrito e nas contagens de leucócitos e plaquetas.

4.7.7. Comparação entre os quadros clínicos de duas áreas distintas de transmissão

Tabela 6. Frequência das principais manifestações clínicas em pacientes com FMB procedentes do município de Diadema e da região de Campinas (GVE XVII Campinas).

	Diadema % (número de pacientes)	GVE XVII Campinas % (número de pacientes)	p*	RR	(IC 95%)**
Febre	100% (16/16)	97% (98/101)	1,0000	---	---
Cefaléia	43,7% (7/16)	83,8% (78/93)	0,0012	0,2196	(0,0912 - 0,5284)
Mialgia	62,5% (10/16)	76,2% (74/97)	0,3527	0,5754	(0,2293 - 1,4440)
Prostração	62,5%(10/16)	68,1%(62/91)	0,7737	0,8102	(0,3202 - 2,0500)
Exantema	62,5%(10/16)	40%(36/90)	0,1082	2,1740	(0,8521 - 5,5460)
Dor abdominal	56,2% (9/16)	45,5%(41/90)	0,5880	1,4400	(0,5788 - 3,5820)
Náusea/vômito	75%(12/16)	64,5%(60/93)	0,5702	1,5420	(0,5341 - 4,4500)
Hipotensão	ND	32%(30/93)	---	---	---
Diarréia	18,7% (3/16)	29,3%(27/92)	0,5484	0,6000	(0,1838 - 1,9580)
Hemorragia	56,2% (9/16)	34% (30/88)	0,1021	2,1430	(0,8672 - 5,2950)
Coma	12,5%(2/16)	20%(18/90)	0,7309	0,6143	(0,1515 - 2,4900)
Confusão mental	12,5%(2/16)	ND	---	---	---
Convulsões	25%(4/16)	13,3%(12/90)	0,2576	1,8750	(0,6904 - 5,0920)
Icterícia	31,2% (5/16)	30,7%(28/91)	1,0000	1,0190	(0,3847 - 2,7010)
Insuficiência renal	ND	24,4%(21/86)	---	---	---
Insuficiência respiratória	70%(7/10)	46,2%(43/93)	0,1929	2,4730	(0,6765 - 9,0430)
Hepatomegalia	6,2%(1/16)	21,6%(18/83)	0,2952	0,2807	(0,0394 - 1,9970)
Adenomegalia	6,2%(1/16)	10,7%(9/84)	1,0000	0,6000	(0,0882 - 4,0780)
Edema	18,7%(3/16)	ND	---	---	---
Hiperemia conjuntival	25% (4/16)	18,2%(16/88)	0,5040	1,4000	(0,5041 - 3,8880)
Petéquias	75%(12/16)	39,5%(36/91)	0,0129	3,6880	(1,2700 - 10,7100)
Plaquetopenia	91%(10/11)	ND	---	---	---
Letalidade	62,5%(10/16)	33,3%(34/102)	0,0485	2,8030	(1,0940 - 7,1830)

*valor de p calculado pelo Teste Exato de Fischer (resultado significativo quando $p < 0,05$)

**Risco Relativo (95% Intervalo de Confiança)

ND: não disponível

Foram comparadas as principais manifestações clínicas em pacientes com diagnóstico confirmado de FMB procedentes de duas áreas de transmissão distintas no estado de São Paulo: a região de Campinas e o município de Diadema, na região metropolitana de São Paulo. Com exceção da taxa de letalidade, mais elevada entre pacientes de Diadema (62,5%; $p=0,0485$), e das frequências de cefaléia e petéquias, as demais características clínicas, independentemente da gravidade, não diferiram entre os grupos estudados.

4.7.8. Tratamento específico e suporte clínico

Todos os pacientes analisados nos grupos HC-UNICAMP, Santa Casa de Valinhos e município de Diadema foram hospitalizados por um período maior ou igual a 24 horas. Nos grupos de pacientes pertencentes ao GVE XVII Campinas e ao município de Piracicaba, as taxas de internação foram, respectivamente, 85,7% e 61,9%.

Conforme se observa na Tabela 7, independentemente, do serviço de atendimento, HC-UNICAMP ou Santa Casa de Valinhos, no esquema terapêutico adotado o cloranfenicol esteve presente na maioria das situações, frequentemente associado a Ceftriaxone ou Penicilina Cristalina. O uso da doxiciclina se restringiu a 2 casos (4,1%).

Tabela 7. Esquema antimicrobiano inicial introduzido para o tratamento de pacientes com FMB atendidos no HC-UNICAMP (n=49) e Santa Casa de Valinhos (n=8).

	HC-UNICAMP número de pacientes (%)	Santa Casa de Valinhos número de pacientes (%)
Cloranfenicol	39 (79,6%)	6 (75%)
Isolado	11(22,4%)	-
+ Ceftriaxone	18(36,7%)	2 (25%)
+ Penicilina cristalina	7(14,3%)	2 (25%)
+ Ampicilina	2(4,1%)	1(12,5%)
+ Ceftriaxone + oxacilina	1(2%)	1(12,5%)
Doxiciclina	2(4,1%)	-
Isolado	1(2%)	-
+ Ceftriaxona	1(2%)	-
Ceftriaxone	3 (6,1%)	1(12,5%)
Ceftriaxone + Oxacilina	-	1(12,5%)
Ceftriaxone + Ampicilina	1(2%)	-
Amoxicilina	1(2%)	-
Ciprofloxacina	2(4,1%)	-
Penicilina Cristalina	1(2%)	-
TOTAL	49(100%)	8(100%)

4.7.9. Características clínicas e demográficas de pacientes com FMB segundo evolução

Tabela 8. Manifestações clínicas em pacientes com FMB na região de Campinas (GVE XVII Campinas) segundo evolução para óbito e para cura.

		Óbito	Cura	P	RR	(IC 95%)**																																																																																																																																																																						
Febre	Sim	31 (31,3%)	65 (65,7%)	1,0000	0,9688	(0,190 - 4,928)																																																																																																																																																																						
	Não	1 (1,0%)	2 (2,0%)				Cefaléia	Sim	23 (25,3%)	54 (59,3%)	0,7495	1,3940	(0,483 - 4,024)	Não	3 (3,3%)	11 (12,1%)	Dor abdominal	Sim	17 (19,3%)	23 (26,2%)	0,0195	2,2670	(1,136 - 4,522)	Não	9 (10,2%)	39 (44,3%)	Mialgia	Sim	24 (25,3%)	49 (51,6%)	0,4370	1,4470	(0,626 - 3,343)	Não	5 (5,2%)	17 (17,9%)	Náusea	Sim	25 (27,5%)	34 (37,3%)	0,0107	2,7120	(1,149 - 6,399)	Não	5 (5,5%)	27 (29,7%)	Exantema	Sim	8 (9,1%)	28 (31,8%)	0,2423	0,6420	0,314 - 1,314	Não	18 (20,5%)	34 (38,6%)	Diarréia	Sim	16 (17,8%)	11 (12,2%)	0,0001	3,3940	(1,823 - 6,319)	Não	11 (12,2%)	52 (57,8%)	Icterícia	Sim	17 (19,1%)	11 (12,4%)	0,0002	3,0860	(1,714 - 5,558)	Não	12 (13,5%)	49 (55,0%)	Hiperemia conjuntival	Sim	4 (4,8%)	12 (14,3%)	1,0000	1,0000	(0,389 - 2,569)	Não	17 (20,2%)	51 (60,7%)	Hepatomegalia	Sim	8 (9,9%)	10 (12,3%)	0,1471	1,7500	(0,897 - 3,413)	Não	16 (19,8%)	47 (58,0%)	Petéquias	Sim	11 (12,3%)	24 (27,0%)	1,0000	1,0610	(0,560 - 2,010)	Não	16 (18,0%)	38 (42,7%)	Hemorragia	Sim	11 (12,8%)	17 (19,8%)	0,2202	1,5190	(0,806 - 2,864)	Não	15 (17,4%)	43 (50,0%)	Convulsões	Sim	10 (11,4%)	2 (2,3%)	0,0001	3,5190	(2,185 - 5,666)	Não	18 (20,4%)	58 (65,9%)	Prostração	Sim	24 (27,0%)	36 (40,4%)	0,0149	2,9000	(1,109 - 7,585)	Não	4 (4,5%)	25 (28,1%)	Choque/hipotensão	Sim	21 (23,1%)	7 (7,7%)	< 0,0001	5,2500	(2,764 - 9,974)	Não	9 (9,9%)	54 (59,3%)	Coma	Sim	13 (14,8%)	3 (3,4%)	< 0,0001	3,9000	(2,346 - 6,483)	Não	15 (17,0%)	57 (64,8%)	Insuficiência respiratória	Sim	21 (23,1%)	21 (23,1%)	0,0018	2,7220	(1,402 - 5,285)	Não	9 (9,9%)	40 (43,9%)	Oligúria	Sim	16 (20,0%)	4 (5,0%)	< 0,0001	4,8000
Cefaléia	Sim	23 (25,3%)	54 (59,3%)	0,7495	1,3940	(0,483 - 4,024)																																																																																																																																																																						
	Não	3 (3,3%)	11 (12,1%)				Dor abdominal	Sim	17 (19,3%)	23 (26,2%)	0,0195	2,2670	(1,136 - 4,522)	Não	9 (10,2%)	39 (44,3%)	Mialgia	Sim	24 (25,3%)	49 (51,6%)	0,4370	1,4470	(0,626 - 3,343)	Não	5 (5,2%)	17 (17,9%)	Náusea	Sim	25 (27,5%)	34 (37,3%)	0,0107	2,7120	(1,149 - 6,399)	Não	5 (5,5%)	27 (29,7%)	Exantema	Sim	8 (9,1%)	28 (31,8%)	0,2423	0,6420	0,314 - 1,314	Não	18 (20,5%)	34 (38,6%)	Diarréia	Sim	16 (17,8%)	11 (12,2%)	0,0001	3,3940	(1,823 - 6,319)	Não	11 (12,2%)	52 (57,8%)	Icterícia	Sim	17 (19,1%)	11 (12,4%)	0,0002	3,0860	(1,714 - 5,558)	Não	12 (13,5%)	49 (55,0%)	Hiperemia conjuntival	Sim	4 (4,8%)	12 (14,3%)	1,0000	1,0000	(0,389 - 2,569)	Não	17 (20,2%)	51 (60,7%)	Hepatomegalia	Sim	8 (9,9%)	10 (12,3%)	0,1471	1,7500	(0,897 - 3,413)	Não	16 (19,8%)	47 (58,0%)	Petéquias	Sim	11 (12,3%)	24 (27,0%)	1,0000	1,0610	(0,560 - 2,010)	Não	16 (18,0%)	38 (42,7%)	Hemorragia	Sim	11 (12,8%)	17 (19,8%)	0,2202	1,5190	(0,806 - 2,864)	Não	15 (17,4%)	43 (50,0%)	Convulsões	Sim	10 (11,4%)	2 (2,3%)	0,0001	3,5190	(2,185 - 5,666)	Não	18 (20,4%)	58 (65,9%)	Prostração	Sim	24 (27,0%)	36 (40,4%)	0,0149	2,9000	(1,109 - 7,585)	Não	4 (4,5%)	25 (28,1%)	Choque/hipotensão	Sim	21 (23,1%)	7 (7,7%)	< 0,0001	5,2500	(2,764 - 9,974)	Não	9 (9,9%)	54 (59,3%)	Coma	Sim	13 (14,8%)	3 (3,4%)	< 0,0001	3,9000	(2,346 - 6,483)	Não	15 (17,0%)	57 (64,8%)	Insuficiência respiratória	Sim	21 (23,1%)	21 (23,1%)	0,0018	2,7220	(1,402 - 5,285)	Não	9 (9,9%)	40 (43,9%)	Oligúria	Sim	16 (20,0%)	4 (5,0%)	< 0,0001	4,8000	(2,616 - 8,807)	Não	10 (12,5%)	50 (62,5%)						
Dor abdominal	Sim	17 (19,3%)	23 (26,2%)	0,0195	2,2670	(1,136 - 4,522)																																																																																																																																																																						
	Não	9 (10,2%)	39 (44,3%)				Mialgia	Sim	24 (25,3%)	49 (51,6%)	0,4370	1,4470	(0,626 - 3,343)	Não	5 (5,2%)	17 (17,9%)	Náusea	Sim	25 (27,5%)	34 (37,3%)	0,0107	2,7120	(1,149 - 6,399)	Não	5 (5,5%)	27 (29,7%)	Exantema	Sim	8 (9,1%)	28 (31,8%)	0,2423	0,6420	0,314 - 1,314	Não	18 (20,5%)	34 (38,6%)	Diarréia	Sim	16 (17,8%)	11 (12,2%)	0,0001	3,3940	(1,823 - 6,319)	Não	11 (12,2%)	52 (57,8%)	Icterícia	Sim	17 (19,1%)	11 (12,4%)	0,0002	3,0860	(1,714 - 5,558)	Não	12 (13,5%)	49 (55,0%)	Hiperemia conjuntival	Sim	4 (4,8%)	12 (14,3%)	1,0000	1,0000	(0,389 - 2,569)	Não	17 (20,2%)	51 (60,7%)	Hepatomegalia	Sim	8 (9,9%)	10 (12,3%)	0,1471	1,7500	(0,897 - 3,413)	Não	16 (19,8%)	47 (58,0%)	Petéquias	Sim	11 (12,3%)	24 (27,0%)	1,0000	1,0610	(0,560 - 2,010)	Não	16 (18,0%)	38 (42,7%)	Hemorragia	Sim	11 (12,8%)	17 (19,8%)	0,2202	1,5190	(0,806 - 2,864)	Não	15 (17,4%)	43 (50,0%)	Convulsões	Sim	10 (11,4%)	2 (2,3%)	0,0001	3,5190	(2,185 - 5,666)	Não	18 (20,4%)	58 (65,9%)	Prostração	Sim	24 (27,0%)	36 (40,4%)	0,0149	2,9000	(1,109 - 7,585)	Não	4 (4,5%)	25 (28,1%)	Choque/hipotensão	Sim	21 (23,1%)	7 (7,7%)	< 0,0001	5,2500	(2,764 - 9,974)	Não	9 (9,9%)	54 (59,3%)	Coma	Sim	13 (14,8%)	3 (3,4%)	< 0,0001	3,9000	(2,346 - 6,483)	Não	15 (17,0%)	57 (64,8%)	Insuficiência respiratória	Sim	21 (23,1%)	21 (23,1%)	0,0018	2,7220	(1,402 - 5,285)	Não	9 (9,9%)	40 (43,9%)	Oligúria	Sim	16 (20,0%)	4 (5,0%)	< 0,0001	4,8000	(2,616 - 8,807)	Não	10 (12,5%)	50 (62,5%)																
Mialgia	Sim	24 (25,3%)	49 (51,6%)	0,4370	1,4470	(0,626 - 3,343)																																																																																																																																																																						
	Não	5 (5,2%)	17 (17,9%)				Náusea	Sim	25 (27,5%)	34 (37,3%)	0,0107	2,7120	(1,149 - 6,399)	Não	5 (5,5%)	27 (29,7%)	Exantema	Sim	8 (9,1%)	28 (31,8%)	0,2423	0,6420	0,314 - 1,314	Não	18 (20,5%)	34 (38,6%)	Diarréia	Sim	16 (17,8%)	11 (12,2%)	0,0001	3,3940	(1,823 - 6,319)	Não	11 (12,2%)	52 (57,8%)	Icterícia	Sim	17 (19,1%)	11 (12,4%)	0,0002	3,0860	(1,714 - 5,558)	Não	12 (13,5%)	49 (55,0%)	Hiperemia conjuntival	Sim	4 (4,8%)	12 (14,3%)	1,0000	1,0000	(0,389 - 2,569)	Não	17 (20,2%)	51 (60,7%)	Hepatomegalia	Sim	8 (9,9%)	10 (12,3%)	0,1471	1,7500	(0,897 - 3,413)	Não	16 (19,8%)	47 (58,0%)	Petéquias	Sim	11 (12,3%)	24 (27,0%)	1,0000	1,0610	(0,560 - 2,010)	Não	16 (18,0%)	38 (42,7%)	Hemorragia	Sim	11 (12,8%)	17 (19,8%)	0,2202	1,5190	(0,806 - 2,864)	Não	15 (17,4%)	43 (50,0%)	Convulsões	Sim	10 (11,4%)	2 (2,3%)	0,0001	3,5190	(2,185 - 5,666)	Não	18 (20,4%)	58 (65,9%)	Prostração	Sim	24 (27,0%)	36 (40,4%)	0,0149	2,9000	(1,109 - 7,585)	Não	4 (4,5%)	25 (28,1%)	Choque/hipotensão	Sim	21 (23,1%)	7 (7,7%)	< 0,0001	5,2500	(2,764 - 9,974)	Não	9 (9,9%)	54 (59,3%)	Coma	Sim	13 (14,8%)	3 (3,4%)	< 0,0001	3,9000	(2,346 - 6,483)	Não	15 (17,0%)	57 (64,8%)	Insuficiência respiratória	Sim	21 (23,1%)	21 (23,1%)	0,0018	2,7220	(1,402 - 5,285)	Não	9 (9,9%)	40 (43,9%)	Oligúria	Sim	16 (20,0%)	4 (5,0%)	< 0,0001	4,8000	(2,616 - 8,807)	Não	10 (12,5%)	50 (62,5%)																										
Náusea	Sim	25 (27,5%)	34 (37,3%)	0,0107	2,7120	(1,149 - 6,399)																																																																																																																																																																						
	Não	5 (5,5%)	27 (29,7%)				Exantema	Sim	8 (9,1%)	28 (31,8%)	0,2423	0,6420	0,314 - 1,314	Não	18 (20,5%)	34 (38,6%)	Diarréia	Sim	16 (17,8%)	11 (12,2%)	0,0001	3,3940	(1,823 - 6,319)	Não	11 (12,2%)	52 (57,8%)	Icterícia	Sim	17 (19,1%)	11 (12,4%)	0,0002	3,0860	(1,714 - 5,558)	Não	12 (13,5%)	49 (55,0%)	Hiperemia conjuntival	Sim	4 (4,8%)	12 (14,3%)	1,0000	1,0000	(0,389 - 2,569)	Não	17 (20,2%)	51 (60,7%)	Hepatomegalia	Sim	8 (9,9%)	10 (12,3%)	0,1471	1,7500	(0,897 - 3,413)	Não	16 (19,8%)	47 (58,0%)	Petéquias	Sim	11 (12,3%)	24 (27,0%)	1,0000	1,0610	(0,560 - 2,010)	Não	16 (18,0%)	38 (42,7%)	Hemorragia	Sim	11 (12,8%)	17 (19,8%)	0,2202	1,5190	(0,806 - 2,864)	Não	15 (17,4%)	43 (50,0%)	Convulsões	Sim	10 (11,4%)	2 (2,3%)	0,0001	3,5190	(2,185 - 5,666)	Não	18 (20,4%)	58 (65,9%)	Prostração	Sim	24 (27,0%)	36 (40,4%)	0,0149	2,9000	(1,109 - 7,585)	Não	4 (4,5%)	25 (28,1%)	Choque/hipotensão	Sim	21 (23,1%)	7 (7,7%)	< 0,0001	5,2500	(2,764 - 9,974)	Não	9 (9,9%)	54 (59,3%)	Coma	Sim	13 (14,8%)	3 (3,4%)	< 0,0001	3,9000	(2,346 - 6,483)	Não	15 (17,0%)	57 (64,8%)	Insuficiência respiratória	Sim	21 (23,1%)	21 (23,1%)	0,0018	2,7220	(1,402 - 5,285)	Não	9 (9,9%)	40 (43,9%)	Oligúria	Sim	16 (20,0%)	4 (5,0%)	< 0,0001	4,8000	(2,616 - 8,807)	Não	10 (12,5%)	50 (62,5%)																																				
Exantema	Sim	8 (9,1%)	28 (31,8%)	0,2423	0,6420	0,314 - 1,314																																																																																																																																																																						
	Não	18 (20,5%)	34 (38,6%)				Diarréia	Sim	16 (17,8%)	11 (12,2%)	0,0001	3,3940	(1,823 - 6,319)	Não	11 (12,2%)	52 (57,8%)	Icterícia	Sim	17 (19,1%)	11 (12,4%)	0,0002	3,0860	(1,714 - 5,558)	Não	12 (13,5%)	49 (55,0%)	Hiperemia conjuntival	Sim	4 (4,8%)	12 (14,3%)	1,0000	1,0000	(0,389 - 2,569)	Não	17 (20,2%)	51 (60,7%)	Hepatomegalia	Sim	8 (9,9%)	10 (12,3%)	0,1471	1,7500	(0,897 - 3,413)	Não	16 (19,8%)	47 (58,0%)	Petéquias	Sim	11 (12,3%)	24 (27,0%)	1,0000	1,0610	(0,560 - 2,010)	Não	16 (18,0%)	38 (42,7%)	Hemorragia	Sim	11 (12,8%)	17 (19,8%)	0,2202	1,5190	(0,806 - 2,864)	Não	15 (17,4%)	43 (50,0%)	Convulsões	Sim	10 (11,4%)	2 (2,3%)	0,0001	3,5190	(2,185 - 5,666)	Não	18 (20,4%)	58 (65,9%)	Prostração	Sim	24 (27,0%)	36 (40,4%)	0,0149	2,9000	(1,109 - 7,585)	Não	4 (4,5%)	25 (28,1%)	Choque/hipotensão	Sim	21 (23,1%)	7 (7,7%)	< 0,0001	5,2500	(2,764 - 9,974)	Não	9 (9,9%)	54 (59,3%)	Coma	Sim	13 (14,8%)	3 (3,4%)	< 0,0001	3,9000	(2,346 - 6,483)	Não	15 (17,0%)	57 (64,8%)	Insuficiência respiratória	Sim	21 (23,1%)	21 (23,1%)	0,0018	2,7220	(1,402 - 5,285)	Não	9 (9,9%)	40 (43,9%)	Oligúria	Sim	16 (20,0%)	4 (5,0%)	< 0,0001	4,8000	(2,616 - 8,807)	Não	10 (12,5%)	50 (62,5%)																																														
Diarréia	Sim	16 (17,8%)	11 (12,2%)	0,0001	3,3940	(1,823 - 6,319)																																																																																																																																																																						
	Não	11 (12,2%)	52 (57,8%)				Icterícia	Sim	17 (19,1%)	11 (12,4%)	0,0002	3,0860	(1,714 - 5,558)	Não	12 (13,5%)	49 (55,0%)	Hiperemia conjuntival	Sim	4 (4,8%)	12 (14,3%)	1,0000	1,0000	(0,389 - 2,569)	Não	17 (20,2%)	51 (60,7%)	Hepatomegalia	Sim	8 (9,9%)	10 (12,3%)	0,1471	1,7500	(0,897 - 3,413)	Não	16 (19,8%)	47 (58,0%)	Petéquias	Sim	11 (12,3%)	24 (27,0%)	1,0000	1,0610	(0,560 - 2,010)	Não	16 (18,0%)	38 (42,7%)	Hemorragia	Sim	11 (12,8%)	17 (19,8%)	0,2202	1,5190	(0,806 - 2,864)	Não	15 (17,4%)	43 (50,0%)	Convulsões	Sim	10 (11,4%)	2 (2,3%)	0,0001	3,5190	(2,185 - 5,666)	Não	18 (20,4%)	58 (65,9%)	Prostração	Sim	24 (27,0%)	36 (40,4%)	0,0149	2,9000	(1,109 - 7,585)	Não	4 (4,5%)	25 (28,1%)	Choque/hipotensão	Sim	21 (23,1%)	7 (7,7%)	< 0,0001	5,2500	(2,764 - 9,974)	Não	9 (9,9%)	54 (59,3%)	Coma	Sim	13 (14,8%)	3 (3,4%)	< 0,0001	3,9000	(2,346 - 6,483)	Não	15 (17,0%)	57 (64,8%)	Insuficiência respiratória	Sim	21 (23,1%)	21 (23,1%)	0,0018	2,7220	(1,402 - 5,285)	Não	9 (9,9%)	40 (43,9%)	Oligúria	Sim	16 (20,0%)	4 (5,0%)	< 0,0001	4,8000	(2,616 - 8,807)	Não	10 (12,5%)	50 (62,5%)																																																								
Icterícia	Sim	17 (19,1%)	11 (12,4%)	0,0002	3,0860	(1,714 - 5,558)																																																																																																																																																																						
	Não	12 (13,5%)	49 (55,0%)				Hiperemia conjuntival	Sim	4 (4,8%)	12 (14,3%)	1,0000	1,0000	(0,389 - 2,569)	Não	17 (20,2%)	51 (60,7%)	Hepatomegalia	Sim	8 (9,9%)	10 (12,3%)	0,1471	1,7500	(0,897 - 3,413)	Não	16 (19,8%)	47 (58,0%)	Petéquias	Sim	11 (12,3%)	24 (27,0%)	1,0000	1,0610	(0,560 - 2,010)	Não	16 (18,0%)	38 (42,7%)	Hemorragia	Sim	11 (12,8%)	17 (19,8%)	0,2202	1,5190	(0,806 - 2,864)	Não	15 (17,4%)	43 (50,0%)	Convulsões	Sim	10 (11,4%)	2 (2,3%)	0,0001	3,5190	(2,185 - 5,666)	Não	18 (20,4%)	58 (65,9%)	Prostração	Sim	24 (27,0%)	36 (40,4%)	0,0149	2,9000	(1,109 - 7,585)	Não	4 (4,5%)	25 (28,1%)	Choque/hipotensão	Sim	21 (23,1%)	7 (7,7%)	< 0,0001	5,2500	(2,764 - 9,974)	Não	9 (9,9%)	54 (59,3%)	Coma	Sim	13 (14,8%)	3 (3,4%)	< 0,0001	3,9000	(2,346 - 6,483)	Não	15 (17,0%)	57 (64,8%)	Insuficiência respiratória	Sim	21 (23,1%)	21 (23,1%)	0,0018	2,7220	(1,402 - 5,285)	Não	9 (9,9%)	40 (43,9%)	Oligúria	Sim	16 (20,0%)	4 (5,0%)	< 0,0001	4,8000	(2,616 - 8,807)	Não	10 (12,5%)	50 (62,5%)																																																																		
Hiperemia conjuntival	Sim	4 (4,8%)	12 (14,3%)	1,0000	1,0000	(0,389 - 2,569)																																																																																																																																																																						
	Não	17 (20,2%)	51 (60,7%)				Hepatomegalia	Sim	8 (9,9%)	10 (12,3%)	0,1471	1,7500	(0,897 - 3,413)	Não	16 (19,8%)	47 (58,0%)	Petéquias	Sim	11 (12,3%)	24 (27,0%)	1,0000	1,0610	(0,560 - 2,010)	Não	16 (18,0%)	38 (42,7%)	Hemorragia	Sim	11 (12,8%)	17 (19,8%)	0,2202	1,5190	(0,806 - 2,864)	Não	15 (17,4%)	43 (50,0%)	Convulsões	Sim	10 (11,4%)	2 (2,3%)	0,0001	3,5190	(2,185 - 5,666)	Não	18 (20,4%)	58 (65,9%)	Prostração	Sim	24 (27,0%)	36 (40,4%)	0,0149	2,9000	(1,109 - 7,585)	Não	4 (4,5%)	25 (28,1%)	Choque/hipotensão	Sim	21 (23,1%)	7 (7,7%)	< 0,0001	5,2500	(2,764 - 9,974)	Não	9 (9,9%)	54 (59,3%)	Coma	Sim	13 (14,8%)	3 (3,4%)	< 0,0001	3,9000	(2,346 - 6,483)	Não	15 (17,0%)	57 (64,8%)	Insuficiência respiratória	Sim	21 (23,1%)	21 (23,1%)	0,0018	2,7220	(1,402 - 5,285)	Não	9 (9,9%)	40 (43,9%)	Oligúria	Sim	16 (20,0%)	4 (5,0%)	< 0,0001	4,8000	(2,616 - 8,807)	Não	10 (12,5%)	50 (62,5%)																																																																												
Hepatomegalia	Sim	8 (9,9%)	10 (12,3%)	0,1471	1,7500	(0,897 - 3,413)																																																																																																																																																																						
	Não	16 (19,8%)	47 (58,0%)				Petéquias	Sim	11 (12,3%)	24 (27,0%)	1,0000	1,0610	(0,560 - 2,010)	Não	16 (18,0%)	38 (42,7%)	Hemorragia	Sim	11 (12,8%)	17 (19,8%)	0,2202	1,5190	(0,806 - 2,864)	Não	15 (17,4%)	43 (50,0%)	Convulsões	Sim	10 (11,4%)	2 (2,3%)	0,0001	3,5190	(2,185 - 5,666)	Não	18 (20,4%)	58 (65,9%)	Prostração	Sim	24 (27,0%)	36 (40,4%)	0,0149	2,9000	(1,109 - 7,585)	Não	4 (4,5%)	25 (28,1%)	Choque/hipotensão	Sim	21 (23,1%)	7 (7,7%)	< 0,0001	5,2500	(2,764 - 9,974)	Não	9 (9,9%)	54 (59,3%)	Coma	Sim	13 (14,8%)	3 (3,4%)	< 0,0001	3,9000	(2,346 - 6,483)	Não	15 (17,0%)	57 (64,8%)	Insuficiência respiratória	Sim	21 (23,1%)	21 (23,1%)	0,0018	2,7220	(1,402 - 5,285)	Não	9 (9,9%)	40 (43,9%)	Oligúria	Sim	16 (20,0%)	4 (5,0%)	< 0,0001	4,8000	(2,616 - 8,807)	Não	10 (12,5%)	50 (62,5%)																																																																																						
Petéquias	Sim	11 (12,3%)	24 (27,0%)	1,0000	1,0610	(0,560 - 2,010)																																																																																																																																																																						
	Não	16 (18,0%)	38 (42,7%)				Hemorragia	Sim	11 (12,8%)	17 (19,8%)	0,2202	1,5190	(0,806 - 2,864)	Não	15 (17,4%)	43 (50,0%)	Convulsões	Sim	10 (11,4%)	2 (2,3%)	0,0001	3,5190	(2,185 - 5,666)	Não	18 (20,4%)	58 (65,9%)	Prostração	Sim	24 (27,0%)	36 (40,4%)	0,0149	2,9000	(1,109 - 7,585)	Não	4 (4,5%)	25 (28,1%)	Choque/hipotensão	Sim	21 (23,1%)	7 (7,7%)	< 0,0001	5,2500	(2,764 - 9,974)	Não	9 (9,9%)	54 (59,3%)	Coma	Sim	13 (14,8%)	3 (3,4%)	< 0,0001	3,9000	(2,346 - 6,483)	Não	15 (17,0%)	57 (64,8%)	Insuficiência respiratória	Sim	21 (23,1%)	21 (23,1%)	0,0018	2,7220	(1,402 - 5,285)	Não	9 (9,9%)	40 (43,9%)	Oligúria	Sim	16 (20,0%)	4 (5,0%)	< 0,0001	4,8000	(2,616 - 8,807)	Não	10 (12,5%)	50 (62,5%)																																																																																																
Hemorragia	Sim	11 (12,8%)	17 (19,8%)	0,2202	1,5190	(0,806 - 2,864)																																																																																																																																																																						
	Não	15 (17,4%)	43 (50,0%)				Convulsões	Sim	10 (11,4%)	2 (2,3%)	0,0001	3,5190	(2,185 - 5,666)	Não	18 (20,4%)	58 (65,9%)	Prostração	Sim	24 (27,0%)	36 (40,4%)	0,0149	2,9000	(1,109 - 7,585)	Não	4 (4,5%)	25 (28,1%)	Choque/hipotensão	Sim	21 (23,1%)	7 (7,7%)	< 0,0001	5,2500	(2,764 - 9,974)	Não	9 (9,9%)	54 (59,3%)	Coma	Sim	13 (14,8%)	3 (3,4%)	< 0,0001	3,9000	(2,346 - 6,483)	Não	15 (17,0%)	57 (64,8%)	Insuficiência respiratória	Sim	21 (23,1%)	21 (23,1%)	0,0018	2,7220	(1,402 - 5,285)	Não	9 (9,9%)	40 (43,9%)	Oligúria	Sim	16 (20,0%)	4 (5,0%)	< 0,0001	4,8000	(2,616 - 8,807)	Não	10 (12,5%)	50 (62,5%)																																																																																																										
Convulsões	Sim	10 (11,4%)	2 (2,3%)	0,0001	3,5190	(2,185 - 5,666)																																																																																																																																																																						
	Não	18 (20,4%)	58 (65,9%)				Prostração	Sim	24 (27,0%)	36 (40,4%)	0,0149	2,9000	(1,109 - 7,585)	Não	4 (4,5%)	25 (28,1%)	Choque/hipotensão	Sim	21 (23,1%)	7 (7,7%)	< 0,0001	5,2500	(2,764 - 9,974)	Não	9 (9,9%)	54 (59,3%)	Coma	Sim	13 (14,8%)	3 (3,4%)	< 0,0001	3,9000	(2,346 - 6,483)	Não	15 (17,0%)	57 (64,8%)	Insuficiência respiratória	Sim	21 (23,1%)	21 (23,1%)	0,0018	2,7220	(1,402 - 5,285)	Não	9 (9,9%)	40 (43,9%)	Oligúria	Sim	16 (20,0%)	4 (5,0%)	< 0,0001	4,8000	(2,616 - 8,807)	Não	10 (12,5%)	50 (62,5%)																																																																																																																				
Prostração	Sim	24 (27,0%)	36 (40,4%)	0,0149	2,9000	(1,109 - 7,585)																																																																																																																																																																						
	Não	4 (4,5%)	25 (28,1%)				Choque/hipotensão	Sim	21 (23,1%)	7 (7,7%)	< 0,0001	5,2500	(2,764 - 9,974)	Não	9 (9,9%)	54 (59,3%)	Coma	Sim	13 (14,8%)	3 (3,4%)	< 0,0001	3,9000	(2,346 - 6,483)	Não	15 (17,0%)	57 (64,8%)	Insuficiência respiratória	Sim	21 (23,1%)	21 (23,1%)	0,0018	2,7220	(1,402 - 5,285)	Não	9 (9,9%)	40 (43,9%)	Oligúria	Sim	16 (20,0%)	4 (5,0%)	< 0,0001	4,8000	(2,616 - 8,807)	Não	10 (12,5%)	50 (62,5%)																																																																																																																														
Choque/hipotensão	Sim	21 (23,1%)	7 (7,7%)	< 0,0001	5,2500	(2,764 - 9,974)																																																																																																																																																																						
	Não	9 (9,9%)	54 (59,3%)				Coma	Sim	13 (14,8%)	3 (3,4%)	< 0,0001	3,9000	(2,346 - 6,483)	Não	15 (17,0%)	57 (64,8%)	Insuficiência respiratória	Sim	21 (23,1%)	21 (23,1%)	0,0018	2,7220	(1,402 - 5,285)	Não	9 (9,9%)	40 (43,9%)	Oligúria	Sim	16 (20,0%)	4 (5,0%)	< 0,0001	4,8000	(2,616 - 8,807)	Não	10 (12,5%)	50 (62,5%)																																																																																																																																								
Coma	Sim	13 (14,8%)	3 (3,4%)	< 0,0001	3,9000	(2,346 - 6,483)																																																																																																																																																																						
	Não	15 (17,0%)	57 (64,8%)				Insuficiência respiratória	Sim	21 (23,1%)	21 (23,1%)	0,0018	2,7220	(1,402 - 5,285)	Não	9 (9,9%)	40 (43,9%)	Oligúria	Sim	16 (20,0%)	4 (5,0%)	< 0,0001	4,8000	(2,616 - 8,807)	Não	10 (12,5%)	50 (62,5%)																																																																																																																																																		
Insuficiência respiratória	Sim	21 (23,1%)	21 (23,1%)	0,0018	2,7220	(1,402 - 5,285)																																																																																																																																																																						
	Não	9 (9,9%)	40 (43,9%)				Oligúria	Sim	16 (20,0%)	4 (5,0%)	< 0,0001	4,8000	(2,616 - 8,807)	Não	10 (12,5%)	50 (62,5%)																																																																																																																																																												
Oligúria	Sim	16 (20,0%)	4 (5,0%)	< 0,0001	4,8000	(2,616 - 8,807)																																																																																																																																																																						
	Não	10 (12,5%)	50 (62,5%)																																																																																																																																																																									

*valor de p calculado pelo Teste Exato de Fischer; **Risco Relativo (95% Intervalo de Confiança)

Tabela 9. Manifestações clínicas em pacientes com FMB atendidos no HC-UNICAMP e na Santa Casa de Valinhos segundo evolução.

		Óbito	Cura	p	RR	(IC 95%)**
Gênero	M	17 (29,3%)	29 (50,0%)	0,5149*	1,478	(0,517 - 4,226)
	F	3 (5,2%)	9 (15,5%)			
Cor	Branco	17 (29,3%)	31 (53,5%)	0,9377***		----
	Pardo	2 (3,5%)	5 (8,6%)			
	Preto	1 (1,7%)	2 (3,4%)			
Faixa etária (Medianas em anos)		39	33	0,407****		----
Febre	Sim	20 (34,5%)	38 (65,5%)	----		----
	Não	0 (0,0%)	0 (0,0%)			
Cefaléia	Sim	17 (29,8%)	34 (59,7%)	1,0000*	1,0000	(0,302 - 3,309)
	Não	2 (3,5%)	4 (7,0%)			
Dor abdominal	Sim	11 (20,8%)	17 (32,1%)	0,2572*	1,6370	(0,709 - 3,777)
	Não	6 (11,3%)	19 (35,8%)			
Mialgia	Sim	18 (32,1%)	34 (60,7%)	1,0000*	1,3850	(0,243 - 7,876)
	Não	1 (1,8%)	3 (5,4%)			
Náusea	Sim	14 (25,9%)	22 (40,8%)	0,3587*	1,7500	(0,672 - 4,555)
	Não	4 (7,4%)	14 (25,9%)			
Exantema	Sim	15 (26,3%)	33 (57,9%)	0,4628*	0,7031	(0,302 - 1,633)
	Não	4 (7,0%)	5 (8,8%)			
Diarréia	Sim	8 (15,1%)	12 (22,6%)	0,3755*	1,4670	(0,676 - 3,180)
	Não	9 (17,0%)	24 (45,3%)			
Icterícia	Sim	15 (26,3%)	13 (22,8%)	0,0020*	3,8840	(1,468 - 10,28)
	Não	4 (7,0%)	25 (43,9%)			
Hiperemia conjuntival	Sim	7 (13,2%)	17 (32,1%)	0,7720*	0,8458	(0,379 - 1,883)
	Não	10 (18,9%)	19 (35,8%)			
Hepatomegalia	Sim	5 (9,6%)	22 (42,3%)	0,0715*	0,4209	(0,170 - 1,042)
	Não	11 (21,2%)	14 (26,9%)			
Petéquias	Sim	15 (26,3%)	26 (45,6%)	0,5368*	1,4630	(0,571 - 3,745)
	Não	4 (7,0%)	12 (21,1%)			
Hemorragia	Sim	16 (27,6%)	29 (50,0%)	1,0000*	1,1560	(0,467 - 2,858)
	Não	4 (6,9%)	9 (15,5%)			
Convulsões	Sim	15 (26,3%)	5 (8,8%)	< 0,0001*	6,9380	(2,657 - 18,110)
	Não	4 (7,0%)	33 (57,9%)			
Prostração	Sim	17 (30,9%)	31 (56,4%)	0,4058*	2,4790	(0,387 - 15,840)
	Não	1 (1,8%)	6 (10,9%)			
Choque/hipotensão	Sim	19 (33,3%)	23 (40,4%)	0,0010*		----
	Não	0 (0,0%)	15 (26,3%)			
Coma	Sim	12 (20,7%)	4 (6,9%)	0,0001*	3,9380	(1,985 - 7,810)
	Não	8 (13,8%)	34 (58,6%)			
Insuficiência respiratória	Sim	18 (31,0%)	18 (31,0%)	0,0016*	5,5000	(1,409 - 21,460)

	Não	2 (3,5%)	20 (34,5%)			
Tosse	Sim	4 (7,7%)	13 (25,0%)	0,7465*	0,7487	(0,279 - 2,009)
	Não	11 (21,1%)	24 (46,2%)			
Nível de consciência	Sim	16 (27,6%)	11 (19,0%)	0,0003*	4,5930	(1,747 - 12,080)
	Não	4 (6,9%)	27 (46,5%)			
Edema	Sim	9 (18,4%)	19 (38,8%)	0,3477*	1,6880	(0,601 - 4,742)
	Não	4 (8,1%)	17 (34,7%)			
Esplenomegalia	Sim	1 (2,0%)	8 (15,7%)	0,2418*	0,3111	(0,0469 - 2,064)
	Não	15 (29,4%)	27 (52,9%)			
Insuficiência renal	Sim	17 (30,3%)	16 (28,6%)	0,0001*	11,8500	(1,693 - 82,920)
	Não	1 (1,8%)	22 (39,3%)			
Plaquetopenia	Sim	19 (33,3%)	31 (54,4%)	0,0827*	3,4620	----
	Não	0 (0,0%)	7 (12,3%)			
Artralgia	Sim	0 (0,0%)	9 (20,9%)	0,0888*	0,2975	----
	Não	10 (23,3%)	24 (55,8%)			
Tubação orotraqueal	Sim	20 (34,5%)	9 (15,5%)	< 0,0001*	20,690	----
	Não	0 (0,0%)	29 (50,0%)			
Diálise	Sim	2 (3,5%)	3 (5,2%)	1,0000*	1,178	(0,3776 - 3,674)
	Não	18 (31%)	35 (60,3%)			
Drogas vasoativas	Sim	17 (29,8%)	12 (21,0%)	< 0,0001*	16,410	(2,337 - 115,3)
	Não	1 (1,8%)	27 (47,7%)			
Transfusão de hemoderivados	Sim	10 (17,5%)	9 (15,8%)	0,0394*	2,222	(1,090 - 4,532)
	Não	9 (15,8%)	29 (50,9%)			
Antibiótico específico	Sim	13 (22,8%)	38 (66,7%)	0,0007*	0,255	(0,1594 - 0,4076)
	Não	6 (10,5%)	0 (0,0%)			
Início do tratamento específico (dias após início dos sintomas)		4	1	←		Mínimos
		5	5	←		Medianas
		11	8	←		Máximos

*valor de p calculado pelo Teste Exato de Fischer

**Risco Relativo (95% Intervalo de Confiança)

***valor de p calculado pelo Teste do Qui-Quadrado

****valor de p calculado pelo Teste da Mediana

A presença de alterações hemodinâmicas (hipotensão ou choque), icterícia, convulsões, coma e insuficiência respiratória foram manifestações clínicas associadas a um maior risco de óbito em ambos os grupos estudados (GVE XVII Campinas e HC-UNICAMP/Santa Casa de Valinhos). Entre pacientes internados (Tabela 9), a presença de insuficiência renal, necessidade de suporte ventilatório, uso de drogas vasoativas e transfusão de hemoderivados foram significativamente mais frequentes entre os pacientes com evolução para óbito. Uma tendência de início mais tardio do tratamento e uma maior frequência de pacientes não tratados com antimicrobianos específicos foram observadas em pacientes que evoluíram para óbito (Tabela 9).

5. DISCUSSÃO GERAL

Após a descrição inicial da febre maculosa brasileira no estado de São Paulo ainda na década de 1930 (Piza *et al.*, 1932), até o fim da década de 1980, com exceção do relato de algumas dezenas de casos procedentes da região metropolitana da capital paulista, praticamente não se observam registros sistemáticos de casos de FMB no estado (Mancini *et al.*, 1983; Lima *et al.*, 1995; Lemos *et al.*, 1994; Lemos *et al.*, 1996), o que limitou enormemente o conhecimento da real situação epidemiológica e da caracterização do perfil clínico da doença nas últimas décadas.

Frente à reemergência da FMB na década de 1980, se fez necessário o provimento de informações acerca do quadro clínico, da terapêutica e do diagnóstico para profissionais da saúde e autoridades sanitárias, uma vez que para a maioria a doença era desconhecida ou se restringia a mais uma curiosidade médica. Passaram a ser utilizadas, então, as descrições clínicas iniciais do até então chamado *Typho Exanthematico de São Paulo* (Piza *et al.*, 1932) e da febre das Montanhas Rochosas (FMR) dos EUA como as fontes de informações disponíveis aos profissionais envolvidos com o atendimento e controle da doença (Mancini *et al.*, 1983).

Durante muitos anos, além dos informes técnicos, os textos elaborados para livros e artigos científicos mantiveram a descrição da FMB utilizando como referências as publicações acerca da FMR uma vez que, por compartilharem da *R. rickettsii* como o mesmo agente etiológico, acreditava-se que seriam simplesmente terminologias distintas de uma mesma doença (Mancini *et al.*, 1983; Lemos *et al.*, 1994; Tiriba, 1996).

Entretanto, com os significativos avanços obtidos em diferentes áreas do saber, sobretudo com o aprimoramento das técnicas para diagnóstico laboratorial, incluindo a padronização de técnicas de isolamento e biologia molecular (Melles *et al.*, 1992; Melles *et al.*, 1999; Nascimento *et al.*, 2005), e de uma maior sistematização das informações clínicas e epidemiológicas a partir da inclusão da FMB na lista nacional de agravos de notificação compulsória em 2001 (São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica, 2002), se tornou possível estabelecer a caracterização clínica da doença e uma melhor compreensão acerca de sua situação epidemiológica.

Uma das principais características observadas em relação à FMB são as elevadas taxas de letalidade descritas na maioria das áreas endêmicas do Brasil (Martins *et al.*, 2007), colocando esse agravo como um das mais letais dentre as doenças transmissíveis agudas de notificação

compulsória. A título de comparação, a taxa de letalidade média apresentada no presente estudo entre os casos confirmados de FMB no estado de São Paulo, no período de 2003 a 2008, foi de 29,6% (21,9% - 40%) (Artigo VI, Resultado 4.6), enquanto que, no mesmo período, a letalidade da doença meningocócica no estado variou entre 18,4% e 20,4% (taxa de letalidade média 19,2%) (São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica, 2011 [b]).

Em nosso estudo, observamos que a taxa de letalidade variou de 24,5% a 88,9% (Tabela 2), sendo superior àquela observada em relação à FMR, independentemente da população e do período estudados. Nos EUA, a letalidade atribuída à FMR tem variado entre 4% e 18% mesmo em casos submetidos a terapêutica apropriada e 25% entre casos não tratados (Woodward, 1984; Jones *et al.*, 1999; Elghetany e Walker, 1999; Holman *et al.*, 2001; Woods e Olano, 2008).

Em algumas situações, como aquelas observadas nos surtos em que as taxas de letalidade chegaram a alcançar 100% (Artigo V, Resultado 4.5), verificamos entre pacientes com FMB letalidade superior àquelas observadas entre pacientes com FMR na era pré-antibioticoterapia (70% a 90%) (Woodward, 1984; Sexton e Corey, 1992).

Elevadas taxas de letalidade associadas à FMB também foram descritas anteriormente por outros autores. Logo no período de reemergência da FMB no estado de São Paulo, entre os anos de 1985 a 1988, foram descritos quatro óbitos entre os 11 casos notificados no município de Pedreira (Lima *et al.*, 1995). Em estudos subsequentes, se observa, anualmente, a manutenção de elevadas taxas de letalidade, variando entre 33% e 100% no estado de São Paulo (Lima *et al.*, 2003) e de 40%, entre os anos de 1981 e 1989, em Minas Gerais (Galvão *et al.*, 2003 [b]).

Consideramos que diversas possíveis explicações possam justificar a significativa diferença entre as taxas de letalidade observadas na FMB e na FMR.

Alguns autores estimam que cerca de 50% dos casos de FMR não sejam detectados e notificados aos dois sistemas de informação para vigilância desse agravo nos EUA, comprometendo, dessa forma, uma análise mais precisa das reais taxas de incidência e letalidade naquele país (Paddock *et al.*, 1999). Entretanto, consideramos que tal limitação não se restrinja à FMR nos EUA, mas que ocorra também em relação à FMB no Brasil, sobretudo por se tratar de

uma doença focal, com um quadro clínico semelhante à de outros agravos mais prevalentes e pela dificuldade da confirmação laboratorial em diversas situações, com consequente notificação e investigação etiológica inapropriadas de um grande número de casos não-fatais e, sobretudo, fatais.

Afora as limitações decorrentes dos sistemas de informação, consideramos que as maiores taxas de letalidade observadas na FMB, quando comparadas com a FMR nos EUA, possam também estar associadas tanto a eventuais diferenças na assistência aos pacientes com infecção pela *R. rickettsii* quanto a um possível perfil de maior severidade desta infecção no Brasil.

Em relação à assistência inapropriada como fator preditivo de maior chance de óbito em pacientes com infecção pela *R. rickettsii*, alguns estudos vêm apontando que a introdução precoce de tratamento específico, sobretudo até o quinto dia de evolução, figura como uma das principais medidas para redução da letalidade associadas à FMR (Holman *et al.*, 1999).

A possível falta de conhecimento por parte de profissionais da saúde acerca do quadro clínico e manejo apropriado da FMB poderia justificar, em algum grau, a maior taxa de letalidade da doença no Brasil, uma vez que foi apenas no ano de 2001 que a FMB passou a ser de notificação compulsória, vindo a receber alguma atenção em âmbito nacional apenas recentemente.

De fato, ao compararmos as taxas de letalidade médias entre pacientes atendidos em dois serviços estudados por esse autor, no período de 2003 a 2007, observou-se no hospital Santa Casa de Valinhos letalidade significativamente superior àquela observada no HC-UNICAMP (88,9% x 22,9%, Tabela 2). Importante ressaltar que o HC-UNICAMP é hospital terciário de referência regional que vem atendendo casos suspeitos da doença desde o final da década de 1980, enquanto que no município de Valinhos a ocorrência de casos de FMB passou a ser observada somente a partir de 2003 (São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica, 2011 [a]). Tais resultados sugerem que, além de uma maior estruturação para atendimento de casos graves, a experiência adquirida por profissionais que atuam há mais tempo em áreas de transmissão da doença possibilita maior índice de suspeição e, conseqüentemente, a introdução precoce do tratamento específico.

Além do início retardado do tratamento específico, a não utilização da doxiciclina e o uso do cloranfenicol como monoterapia vêm sendo apontados como um dos mais significativos fatores preditivos de óbito para a FMR nos EUA (Holman *et al.*, 2001).

Muito embora, tanto a doxiciclina quanto o cloranfenicol sejam os antimicrobianos indicados para o tratamento das infecções por *R. rickettsii* no Brasil e nos EUA (Centers for Disease Control and Prevention, 2006; Brasil. Ministério da Saúde, 2010), estudos epidemiológicos avaliando fatores preditivos de letalidade na FMR (Holman *et al.*, 2001) e microbiológicos (Raoult *et al.*, 1987; Drancourt e Raoult, 1989) apontam para significativa superioridade das tetraciclina quando comparadas com o cloranfenicol no tratamento da infecção pela *R. rickettsii*. Por esse motivo, nos EUA a doxiciclina figura como antimicrobiano de primeira opção para o tratamento da FMR, independentemente de fatores como faixa etária e gravidade do caso (Abramson e Givner, 1990; Centers for Disease Control and Prevention, 2006).

A possível inferioridade do cloranfenicol no tratamento da infecção pela *R. rickettsii*, poderia justificar o fato de que, a despeito da introdução precoce de algum dos antimicrobianos preconizados para o tratamento da FMB (doxiciclina ou cloranfenicol) em 83,7% dos casos no HC-UNICAMP (Tabela 7), as taxas de letalidade foram superiores àquelas observadas entre pacientes tratados com a doxiciclina nos EUA, possivelmente, em decorrência do fato de que em 79,6% dos casos o antibiótico utilizado para o tratamento da população estudada tenha sido o cloranfenicol e não a doxiciclina.

No Brasil, a indisponibilidade no mercado da doxiciclina para uso parenteral em humanos e a manutenção da sua contra-indicação para crianças menores de 9 anos, faixa etária que em nosso estudo representou 16% dos casos confirmados no estado de São Paulo (Artigo VI, Resultado 4.6), tornam o cloranfenicol a única opção de tratamento para a FMB na maioria das situações. Somente a isso, o fato de que, conforme se observou no presente estudo, as taxas de internação entre suspeitos da doença são bastante elevadas (variando de 61,9% a 100%), havendo, portanto, em função da gravidade, a necessidade de tratamento parenteral para a maioria dos casos.

Frente ao exposto, acreditamos que as elevadas taxas de letalidade observadas em relação à FMB possam ser decorrentes, em algum grau, do uso ainda restrito da doxiciclina como droga de primeira linha para o tratamento no Brasil.

Entretanto, a análise das características clínicas da infecção pela *R. rickettsii* em nosso estudo permitiu observar algumas particularidades clínicas que sugerem um perfil de maior severidade na FMB quando comparado à FMR.

Observamos que a ocorrência de sinais e sintomas inespecíficos, como febre, cefaléia, mialgia, prostração e artralgia, se deu de maneira precoce (Figura 1) e frequente (Tabela 2), à semelhança do descrito previamente na FMB (Lemos *et al.*, 2001) e na FMR (Helmick *et al.*, 1984; Thorner *et al.*, 1998; Chen e Sexton, 2008). Com exceção do exantema, houve consonância com o descrito na FMR (Helmick *et al.*, 1984), uma vez que febre, cefaléia e mialgia figuraram como os sinais mais frequentes em nosso estudo (Tabela 2).

Constatamos uma ampla variação da frequência do exantema, sobretudo ao comparamos as fontes das informações analisadas. Quando avaliada a frequência do exantema em pacientes com diagnóstico de FMB a partir do SINAN, observamos que a ocorrência desse sinal clínico variou entre 34,9% a 62,5%, sendo significativamente menor do que a encontrada a partir dos dados de registros hospitalares (52,4%-84,2%) (Tabela 2).

Nossos achados em relação à frequência do exantema encontram concordância com dados previamente divulgados. Calic *et al.* observaram, a partir de informações do SINAN, uma reduzida frequência de exantema (38%) entre os casos de FMB em Minas Gerais (Calic *et al.*, 2004). Por sua vez, a frequência dessa manifestação se mostrou mais elevada (88,2%) quando analisadas informações em prontuários médicos entre casos internados em uma área no interior do estado de São Paulo (Lemos *et al.*, 2001).

Acreditamos que as variações entre as frequências das manifestações clínicas decorram de uma maior precisão das informações quando analisados prontuários médicos, uma vez que estes permitem maior detalhamento do quadro clínico em diversos momentos da evolução do paciente, o que não é possível quando a análise se restringe à ficha de investigação epidemiológica do SINAN.

O estudo do perfil clínico baseado em registros hospitalares, nos quais se pôde observar a evolução diária de sinais e sintomas, possibilitou verificar que o aparecimento do exantema se deu entre o 2º e 8º dias, sendo mais frequente seu início no 5º dia de sintomas (Figura 1). Na FMR o exantema, que pode estar ausente em 5% a 34% dos casos (Sexton e Corey, 1992; Jones *et al.*, 1999), frequentemente ocorre entre o 2º e o 5º dias de sintomas (Dantas-Torres, 2007).

Como previamente mencionado, no presente estudo, observamos que as frequências de algumas manifestações clínicas habitualmente relacionadas a quadros graves em diversas doenças, como icterícia, manifestações hemorrágicas, insuficiência respiratória, insuficiência renal e alterações neurológicas, foram superiores ao observado em relação à FMR.

A icterícia, diferentemente do observado nas infecções por *R. rickettsii* nos EUA, onde a frequência dessa manifestação varia entre 2% e 9% (Linnemann e Janson, 1978; Helmick *et al.*, 1984; Verne e Myers, 1993), e do anteriormente descrito como característica dessa infecção também no Brasil (Tiriba, 1996; Minas Gerais. Coordenação Estadual de Controle de Zoonoses, 2001; São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica, 2002), mostrou-se manifestação clínica frequente no presente estudo (16,7% a 52%), sobretudo quando analisados exclusivamente pacientes internados (Tabela 2).

Observamos que entre os pacientes internados, o início da icterícia se deu entre 2º e 8º dias de sintomas (mediana no 6º dia), tendência semelhante à observada em relação aos níveis séricos de bilirrubinas, mais elevados entre o 3º e o 7º dias de sintomas (com maiores níveis no 7º dia) e da elevação das enzimas hepáticas, com maiores níveis entre o 4º e o 7º dias (AST) e o 8º dia (ALT), sugerindo que seja entre o 6º e o 8º dias o período de maior grau de lesão hepatocelular.

Uma das explicações para maiores frequências de icterícia observadas no presente estudo seria a possível existência de hepatopatias prévias que poderiam ter contribuído, em algum grau, para a maior ocorrência da icterícia em alguns pacientes. Por não haver a sistematização do registro de tais informações na ficha epidemiológica e, em decorrência da limitada documentação em muitos prontuários médicos, não foi possível a análise do impacto dessas variáveis.

Entretanto, ao analisarmos exclusivamente a população pediátrica (Artigo II, Resultados 4.2), geralmente menos acometida por hepatopatias crônicas, verificamos que, embora seja menos frequente que quando comparado com os demais grupos de pacientes considerados no presente estudo, a frequência da icterícia em crianças também foi superior àquela observada na FMR (Linnemann e Janson, 1978; Buckingham *et al.*, 2007).

Da mesma forma, em estudo realizado com a nossa participação, em que foram analisados 10 óbitos por FMB, observou-se a presença de triadite, congestão sinusoidal e detrabeculação em todos os pacientes, mas não foram identificados marcadores histológicos que pudessem sugerir hepatopatia crônica prévia (Schultz *et al.*, 2007). Tais achados foram semelhantes àqueles descritos por Walker *et al.* (1983) e Paddock *et al.* (1999) em um pequeno número de casos fatais de FMR.

As elevadas frequências de icterícia associada ao padrão de elevação de enzimas hepáticas e bilirrubina, sem evidência de hepatopatias associadas, sugerem que um intenso acometimento hepático ocorra na FMB e que, possivelmente, seja mais frequente ou intenso quando comparado com a FMR. Entretanto, estudos clínicos, laboratoriais e epidemiológicos adicionais devem ser conduzidos para melhor compreensão do acentuado e frequente acometimento hepático na FMB.

Reforçando um possível perfil de maior severidade da infecção pela *R. rickettsii* no Brasil, manifestações hemorrágicas, de graus distintos, também foram observadas em grande proporção dos casos de FMB, independentemente da população e do período estudados. A presença de tais manifestações, que vem sendo descrita como complicação em uma pequena proporção de casos de FMR (Walker, 1989; Thorner *et al.*, 1998; Elghetany e Walker, 1999), ocorreu entre 22,9% e 77,6% dos casos de FMB por nós estudados (tabela 2).

Ao analisarmos especificamente o grupo de pacientes internados no HC-UNICAMP e Santa Casa de Valinhos, verificamos que a frequência de fenômenos hemorrágicos, independentemente da gravidade, foi de 77,6%. Nesse mesmo grupo, observa-se que a presença de petéquias foi a manifestação hemorrágica mais frequente (72%) e que outras hemorragias ocorreram em 56% dos casos (Apêndice III).

Se considerarmos apenas a ocorrência de petéquias, como manifestação hemorrágica menos intensa, em 36,5% a 75% dos casos (Tabela 2), verificamos que esse achado clínico também se mostrou mais frequente em pacientes com FMB quando comparado com o observado na FMR (26%-49%) (Linnemann e Janson, 1978; Helmick *et al.*, 1984). Descrições prévias do perfil clínico da FMB apontavam que a progressão para petéquias e sufusões hemorrágicas ocorria em alguns casos (Minas Gerais. Coordenação Estadual de Controle de Zoonoses, 2001; São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica, 2002), sugerindo, portanto, que a ocorrência de fenômenos hemorrágicos se constituía complicação pouco frequente.

Em dois estudos conduzidos no HEMOCENTRO-UNICAMP com nossa participação, envolvendo pacientes com FMB que apresentavam diferentes tipos de manifestações hemorrágicas, foi possível observar que todos apresentavam trombocitopenia severa e, em casos mais graves, alterações hemostáticas pleomórficas, como marcadores de inibição de fibrinólise e deficiência adquirida de fatores pró-coagulantes e de anticoagulantes naturais (Alves *et al.*, 2007; Angerami *et al.*, 2008). Alterações semelhantes foram observadas por outros autores em modelos animais (Schmaier *et al.*, 2001) e entre pacientes com FMR como complicação restrita a uma pequena proporção de casos graves (Rao *et al.*, 1988; Schmaier *et al.*, 2001; Chen e Sexton, 2008).

À semelhança do constatado em estudos prévios (Angerami *et al.*, 2008), observamos que a instalação dos fenômenos hemorrágicos, embora tenha ocorrido precocemente em alguns casos, já no 2º dia de sintomas, foi mais frequente no 6º dia de evolução, coincidindo com o dia de menor contagem de plaquetas.

A partir do presente estudo, foi possível verificar maior frequência de diversas alterações neurológicas na FMB quando comparada à FMR, sobretudo confusão mental (FMB 12,5%-46% x FMR 28%), convulsões (FMB 13,3%-35% x FMR 8%), coma (FMB 12,5%-28% x FMR 9%-10%) e alterações liquóricas (FMB 80% x FMR 30%-38%) (Helmick *et al.*, 1984; Walker, 1989; Chen e Sexton, 2008). Previamente, a ocorrência de manifestações neurológicas em pacientes com FMB também havia sido descrita com uma elevada frequência, variando entre 94% e 100% (Sexton *et al.*, 1993; Lemos *et al.*, 2001). Muito embora alguns pacientes em nosso estudo tenham apresentado manifestações neurológicas precocemente, já no 2º dia de sintomas, na maioria dos pacientes a

instalação da manifestação neurológica se deu mais tardiamente que outros sinais de complicação (Figura 1).

Nossos dados permitem estabelecer dois períodos críticos na evolução da FMB (Figura 2). Uma fase inicial, entre o 1º e o 5º dias de doença, na qual a maioria dos pacientes apresenta sinais e sintomas inespecíficos como febre, cefaléia, mialgia e prostração. Seguida, posteriormente, a partir do 5º dia, quando para a maioria dos pacientes se inicia o exantema e outras manifestações associadas à maior gravidade como dor abdominal, hemorragias, hipotensão, insuficiência renal e insuficiência respiratória, sendo as três últimas importantes preditores de letalidade. No 6º dia de evolução se iniciam na maioria dos pacientes outras manifestações associadas à maior severidade e ao risco de óbito: a icterícia e as manifestações neurológicas.

Assim como anteriormente relatado em relação à FMR (Walker, 1989; Lemos *et al.*, 2001; Costa *et al.*, 2002; Dantas-Torres, 2007; Lamas *et al.*, 2008; Chen e Sexton, 2008), observamos em nossa série de casos, que a rápida deterioração clínica esteve associada à uma grande gama de alterações laboratoriais, dentre estas: a elevação dos níveis séricos de transaminases hepáticas, bilirrubinas e creatinoquinase, além de hipoalbuminemia e trombocitopenia. Dentre as principais alterações laboratoriais, a trombocitopenia foi uma das mais frequentes, variando entre 71,4% e 100%, percentuais estes superiores àqueles observadas em outros países: 32% a 52% (Walker, 1989; Elghetany e Walker, 1999; Hidalgo *et al.*, 2011).

Na faixa etária pediátrica, a FMB também se apresentou como doença severa associada à elevada letalidade (Artigo II, Resultado 4.2); aliás, a infecção pela *R. rickettsii* se mostrou mais severa e letal no Brasil quando comparada à FMR nesse mesmo grupo etário (Buckingham *et al.*, 2007).

A progressão da infecção pela *R. rickettsii* de uma fase prodrômica inespecífica, com febre, cefaléia, mialgia, dor abdominal e exantema, para quadros severos com insuficiência respiratória, insuficiência renal, icterícia, hemorragias, alterações neurológicas, choque e óbito foi observada anteriormente em alguns relatos isolados e pequenas séries de casos, no Brasil e em outros países da América Latina (Lemos *et al.*, 2001; Costa *et al.*, 2002; Galvão *et al.*, 2003 [a]; Galvão *et al.*, 2003 [b]; Zavala-Castro *et al.*, 2006; Hidalgo *et al.*, 2007; Lamas *et al.*, 2008; Hidalgo *et al.*, 2011).

Deve ser mencionado que o perfil clínico observado na população de pacientes por nós estudada se assemelha àquele descrito entre pacientes com o *Typho Exanthematico de São Paulo* na década de 1930, com uma fase inicial, caracterizada por sinais e sintomas inespecíficos, seguida de manifestações hemorrágicas espontâneas, icterícia, oligúria e insuficiência respiratória (Piza *et al.*, 1932).

Ao observarmos a elevada frequência e a precocidade da instalação de manifestações severas em nossa casuística verificamos que esta evolução clínica se assemelha àquela descrita nas formas fulminantes da FMR (*Fulminant Human Rocky Mountain Spotted Fever*), em que após a rápida instalação de sufusões hemorrágicas, coagulopatia, icterícia, insuficiência respiratória e alterações neurológicas, existe uma rápida progressão para o óbito, habitualmente até o quinto dia de sintomas (Walker *et al.*, 1983; Elghetany e Walker, 1999). No ano de 2005, reportamos a ocorrência de um caso importado com evolução fulminante de infecção pela *Rickettsia conorii* (Angerami *et al.*, 2005; Gerhke *et al.*, 2005), forma de apresentação conhecida como *Malignant Mediterranean spotted fever*, com quadro clínico indistinguível das formas graves por *R. rickettsii* descritas no presente estudo. Entretanto, diferentemente das formas fulminantes da infecção pela *R. rickettsii* na FMR e das formas malignas da infecção pela *R. conorii*, a ocorrência de casos graves, com manifestações clínicas severas e elevada letalidade se constituiu numa importante característica da FMB em nosso estudo, não se restringindo a casos esporádicos.

Conforme discutimos até o presente momento, diversas evidências clínicas, laboratoriais e evolutivas sugerem uma maior severidade da infecção pela *R. rickettsii* no Brasil. Consideramos que possíveis questões acerca do manejo clínico de pacientes com essa infecção em nosso país, sobretudo as limitações relacionadas ao tratamento antimicrobiano, poderiam justificar, em algum grau, as maiores taxas de letalidade da FMB. Entretanto, questões relacionadas ao tratamento, possivelmente não sejam suficientes para justificar as significativas diferenças envolvendo a apresentação clínica da doença no Brasil, como as elevadas frequências de icterícia, hemorragias e manifestações neurológicas e a rápida deterioração clínica.

Em relação à FMR, maior risco de evolução para óbito vem sendo observado em pacientes do sexo masculino, da raça negra, com antecedente de alcoolismo e naqueles que possuem deficiência da enzima G6PD (Dantas-Torres, 2007, Chen e Sexton, 2008). Além desses fatores, a presença de

manifestações clínicas como esplenomegalia, hepatomegalia, icterícia, insuficiência renal e, sobretudo, alterações neurológicas, além da ausência do exantema, vêm sendo observadas em maior frequência em pacientes com FMR que evoluem para óbito (Walker, 1989; Sexton e Corey, 1992; Chen e Sexton, 2008).

Observamos em nosso estudo que a presença de hipotensão, insuficiência respiratória, icterícia, manifestações neurológicas (alterações do nível de consciência, convulsões, coma), oligúria e insuficiência renal se associaram a maior risco de óbito (Tabela 8 e Tabela 9). Foi possível observar uma tendência de início mais tardio da antibioticoterapia específica em pacientes que evoluíram para óbito. Além da tendência de introdução mais precoce do tratamento, a utilização de antibioticoterapia específica, em nosso estudo, ainda que predominantemente o cloranfenicol (Tabela 7), associou-se a um menor risco de óbito (Tabela 9).

Embora alguns autores sugiram que fatores relacionados ao hospedeiro possam se associar a formas fulminantes da FMR (Walker *et al.*, 1983; Chen e Sexton, 2008), à luz dos conhecimentos atuais, a semelhança do observado em relação a outros patógenos, por exemplo, *Staphylococcus aureus* (Hidron *et al.*, 2009), cepas mais virulentas da *R. rickettsii* poderiam ocorrer.

Alguns estudos vêm observando diferentes perfis de virulência da *R. rickettsii* tanto *in vitro* quanto em modelos animais (Walker, 1989; Ereemeeva *et al.*, 2001; Ereemeeva e Dash, 2009), sugerindo que determinados isolados poderiam se associar a diferentes espectros de manifestações clínicas e de severidade da FMR (Dantas-Torres, 2007; Chen e Sexton, 2008; Raoult e Parola, 2008; Ereemeeva e Dash, 2009). Ereemeeva e col. (2001), estudando o perfil de lesão endotelial *in vitro*, evidenciaram que diferentes isolados de *R. rickettsii*, oriundos de diferentes regiões geográficas, apresentam distintos padrões de indução de lesão de células endoteliais (Ereemeeva *et al.*, 2001). No mesmo estudo, um isolado de origem brasileira foi incluído no grupo associado à maior capacidade de lesão endotelial. Schmaier *et al.* (2001) correlacionou o maior dano endotelial decorrente da infecção por cepas mais virulentas da *R. rickettsii* a uma maior intensidade de alterações hemostáticas e trombocitopenia, ambas frequentemente observadas na FMB. No Brasil, Guedes *et al.* (2005) detectaram em carrapatos *A. cajennense*, coletados em uma área endêmica no estado de Minas Gerais, onde a ocorrência de casos fatais já havia sido documentada, cepas de *R. rickettsii* idênticas à virulenta cepa Bitterroot de ocorrência nos EUA (Ereemeeva e Dasch, 2009).

Além de possíveis diferenças de padrões de virulência entre cepas distintas, outros fatores como tamanho do inóculo e variáveis envolvendo as inter-relações entre a riquetsia, vetores e reservatórios vertebrados, vêm sendo apontados como elementos capazes de justificar eventuais variações sazonais e/ou geográficas dos perfis de virulência (Chen e Sexton, 2009; Eremeeva e Dasch, 2009).

No entanto, quando comparamos o perfil clínico da doença no município de Diadema, área endêmica região da metropolitana de São Paulo, onde o vetor incriminado é o *Amblyomma aureolatum*, e na região de Campinas, na qual o *A. cajennense* é o principal vetor, verificamos um perfil clínico semelhante, sendo a única diferença, de maior relevância, uma maior taxa de letalidade entre pacientes procedentes de Diadema (Tabela 6). Entretanto, assim como discutido anteriormente em relação ao município de Valinhos, é possível que a maior letalidade em Diadema decorra de uma menor sensibilização de profissionais para a possível ocorrência da FMB, uma vez que, após a reemergência da doença no estado de São Paulo, apenas recentemente, a partir de 2003, é que se passou a verificar a ocorrência de casos confirmados naquele município (São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica, 2011 [a]).

Previamente, diversos agravos vinham sendo apontados como possíveis diagnósticos diferenciais para infecção pela *R. rickettsii* no Brasil, incluindo-se dengue, leptospirose, doença meningocócica, quadros sépticos, enterovirose (Tiriba, 1996; Melles *et al.*, 1999; São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica, 2002; Lamas *et al.*, 2008). Entretanto, nenhum estudo anterior havia avaliado quais as doenças que de fato figuravam como principais diagnósticos diferenciais da FMB no país.

Assim como descrito em relação à FMR (Walker, 1989; Thorner *et al.*, 1998; Dantas-Torres, 2007; Chen e Sexton, 2008), no presente estudo observamos um grande número de diagnósticos etiológicos entre casos previamente suspeitos de FMB, incluindo outras doenças infecciosas causadas por diferentes microorganismos, colagenoses, reações de hipersensibilidade e doenças hematológicas (Tabela 4).

A partir dos perfis clínicos dos pacientes com FMB atendidos no HC-UNICAMP e adotando os critérios de definição de síndromes clínicas para fins de vigilância sindrômica (World

Health Organization, 2010), constatamos que, além de um grande número de diagnósticos diferenciais, um significativo polimorfismo de síndromes clínicas caracteriza a FMB, sendo mais frequentes as síndromes febril hemorrágica aguda, febril icterohemorrágica aguda e febril exantemática aguda, ocorrendo em, respectivamente, 37,1%, 33,9% e 11,3% dos casos (Tabela 3). Tais características estão em concordância com os resultados aqui apresentados, que colocam a leptospirose, a doença meningocócica e a dengue entre os principais diagnósticos diferenciais da FMB (Tabela 4), uma vez que tais agravos frequentemente se manifestam clinicamente como as síndromes supracitadas.

Em nossa experiência, a utilização no HC-UNICAMP da vigilância sindrômica de base hospitalar para síndromes febris icterohemorrágicas vem sendo de grande utilidade para a detecção precoce de casos suspeitos de FMB e de seus principais diagnósticos diferenciais. Como exemplo da aplicabilidade da vigilância sindrômica, também no âmbito das riquetsioses, merecem destaque a detecção da ocorrência de surto de FMB em município da região de Campinas (Angerami *et al.*, 2006 [a]), a identificação de quatro possíveis casos de erliquiose humana em área endêmica para FMB (Angerami *et al.*, 2006 [b]) e o diagnóstico de infecção por *R. conorii* em um viajante procedente de Portugal (Angerami *et al.* 2005; Gehrke *et al.*, 2005).

A doença meningocócica, sobretudo nos casos com evolução para *purpura fulminans*, vem sendo considerada também nos EUA como um dos mais importantes diagnósticos diferenciais para a FMR (Walker, 1989; Kirkland *et al.*, 1993; Cunha, 2008). De fato, no presente estudo, a caracterização clínica e laboratorial da FMB na população estudada, incluindo as elevadas frequências de petéquias, manifestações neurológicas e alterações liquóricas corroboram a observação de que a doença meningocócica tenha sido um dos principais diagnósticos diferenciais entre os casos descartados de FMB. Some-se a isso, o fato de que o comportamento sazonal da FMB aqui descrito, em que se observa uma maior incidência da doença entre os meses de maio/junho e setembro/outubro (Artigo IV, Resultado 4.4; Artigo V, Resultado 4.5; Artigo VI, Resultado 4.6), períodos do ano em que estão incluídos os meses nos quais habitualmente se encontram as maiores incidências da doença meningocócica no estado.

Em nosso estudo verificamos que a infecção pelo vírus da dengue foi importante diagnóstico diferencial para a FMB em um ano específico, em que uma grande epidemia de dengue

foi registrada na região de Campinas (Campinas. Coordenadoria de Vigilância em Saúde, 2007). A importância da dengue como diagnóstico diferencial das febres maculosas foi previamente observada por outros autores, no México e na Colômbia (Zavala-Velazquez *et al.*, 1996; Hidalgo *et al.*, 2007; Hidalgo *et al.*, 2011).

Em estudo anterior, analisando casos suspeitos de FMB atendidos no HC-UNICAMP no período de 2000 a 2004, verificamos que, assim como agora apresentado, a leptospirose e doença meningocócica foram os principais diagnósticos diferenciais, ocorrendo, respectivamente, em 11,4% e 3,8% dos casos descartados para FMB. No mesmo estudo, verificamos que em 41,3% dos casos descartados não foi possível a confirmação de nenhum diagnóstico etiológico (Colussi *et al.*, 2004).

Na análise dos casos suspeitos atendidos no HC-UNICAMP (Figura 3), duas situações em especial merecem destaque. Primeiramente, observamos que 10,3% dos casos, embora apresentassem quadro clínico compatível e história de exposição a carrapatos, foram descartados por não terem sido adequadamente investigados laboratorialmente, sobretudo por não terem tido a coleta de amostras biológicas apropriadas e necessárias à investigação. Verificamos também que em 20,7% dos casos suspeitos de FMB, a despeito de quadro febril agudo pós-parasitismo por carrapatos, os resultados dos exames laboratoriais descartaram o diagnóstico de infecção pela *R. rickettsii* e não possibilitaram a identificação da etiologia (Figura 3).

Em relação a possíveis etiologias, que não a infecção pela *R. rickettsii*, entre casos suspeitos de FMB, também merece especial destaque a diferença entre os perfis clínicos da FMB observada no estado de São Paulo e no estado de Santa Catarina.

Após o relato inicial no ano de 2003 dos primeiros casos confirmados de FMB em Santa Catarina (Madeira e Weisbrich, 2004), tivemos a oportunidade de participar das discussões acerca da emergência da doença naquele estado. Observamos que o perfil clínico da doença diferia significativamente do observado em outras áreas endêmicas, incluindo nas áreas por nós estudadas no estado de São Paulo (Artigo III, Resultado 4.3).

A principal característica da doença observada em Santa Catarina foi a predominância de manifestações clínicas leves e da evolução benigna, com cura em 100% dos casos. A presença de linfadenopatia em cerca de 50% dos casos em Santa Catarina, manifestação pouco observada em casos no estado de São Paulo, reforça ainda mais a diferença entre os perfis clínicos da FMB entre as duas regiões. A partir da constatação de que a doença no estado do Sul diferia significativamente das outras áreas estudadas previamente, apontamos para a possibilidade de que, possivelmente, uma cepa menos virulenta ou outra espécie de riquetsia, que não a *R. rickettsii*, poderia ser o agente etiológico da doença naquele estado. Como mencionado no artigo, a *Rickettsia parkeri* figura como uma das possíveis candidatas a agente etiológico da doença em Santa Catarina (Artigo III, Resultado 4.3).

Descrita pela primeira vez em carrapatos da espécie *Amblyomma maculatum* no Texas (EUA), no fim da década de 1930, foi apenas em 2004 que sua importância médica foi comprovada com a sua identificação através de técnicas de isolamento e de biologia molecular em paciente que, embora apresentasse elevados títulos de anticorpos contra *R. rickettsii* na RIFI, manifestava um perfil clínico distinto daquele observado na FMR (Paddock *et al.*, 2004), com sintomatologia sistêmica pouco exuberante, presença de linfadenopatia, escaras de inoculação e ausência de casos fatais (Paddock *et al.*, 2008).

Com exceção da presença de escaras de inoculação, o perfil clínico descrito para os pacientes de Santa Catarina (Artigo III, Resultado 4.3) apresenta grande semelhança com a infecção pela *R. parkeri*. Entretanto, consideramos que, por haver pouca sensibilização entre profissionais para o reconhecimento da escara como marcador clínico relevante e pela ausência deste sinal na ficha de investigação epidemiológica do SINAN, não é possível estabelecer a real ocorrência dessa manifestação cutânea entre os pacientes de Santa Catarina.

Frente ao exposto, consideramos serem atualmente limitadas as estratégias de vigilância e diagnóstico laboratorial para a investigação de casos atípicos atribuíveis à FMB e quadros infecciosos pós-exposição a carrapatos. Embora seja considerada “padrão ouro” para diagnóstico sorológico, a RIFI apresenta, dentre as inúmeras limitações, a ocorrência de reações cruzadas entre espécies distintas de riquetsias e uma menor sensibilidade quando amostras são coletadas

precocemente, sobretudo após introdução de antibioticoterapia (Thorner *et al.*, 1998; Raoult, 2004; Raoult e Parola, 2008).

Atualmente, no Brasil, a ocorrência de outras espécies de riquetsias, algumas com patogenicidade a seres humanos ainda não estabelecida, vem sendo descrita em diversas regiões, incluindo em áreas sabidamente endêmicas para FMB (Labruna *et al.*, 2003). Some-se a isso, a possível ocorrência concomitante de mais de uma espécie patogênica de riquetsia em uma mesma área (Horta *et al.*, 2007; Oliveira *et al.*, 2008). Tais situações reforçam ainda mais a necessidade de um incremento da capacidade de detecção e investigação laboratorial apropriadas de quadros infecciosos pós-exposição a carrapatos.

Em 2004 foram descritos dois casos de infecção pela *R. felis* confirmados, através das técnicas de RIFI e PCR, em área endêmica para FMB no estado de Minas Gerais (Galvão *et al.*, 2004; Calic *et al.*, 2005). Clinicamente, ambos os pacientes apresentaram quadro clínico semelhante àquele observado nas fases iniciais da infecção pela *R. rickettsii* sem a progressão para as complicações habitualmente observadas na FMB. Descrita pela primeira vez em 1990 e associada a quadros mais brandos que aqueles observados na infecção pela *R. rickettsii* (Oteo *et al.*, 2006; Pérez-Osorio *et al.*, 2008), a *R. felis* já foi identificada em diversas áreas sabidamente endêmicas para FMB (Oliveira *et al.*, 2002; Horta *et al.*, 2004; Oliveira *et al.*, 2008).

Importante problema veterinário e significativo problema médico em humanos nos EUA, a erliquiose já teve possível ocorrência em humanos no Brasil apontada em alguns estudos. Calic *et al.* (2004) e Costa *et al.* (2006) descreveram casos humanos com quadros clínicos compatíveis com erliquiose e resultado de RIFI positivos para *Ehrlichia chaffeensis* (Calic *et al.*, 2004; Costa *et al.*, 2006). No ano de 2006, comunicamos a ocorrência de quatro casos inicialmente suspeitos de FMB cujas investigações subsequentes demonstraram PCR positivo para *Ehrlichia spp.* (Angerami *et al.*, 2006 [b]).

No ano de 2007, Silveira *et al.* descreveram a ocorrência da *R. parkeri*, espécie pertencente ao grupo de febre maculosa, em carrapatos *Amblyomma triste* coletados no município de Paulicéia, interior do estado de São Paulo (Silveira *et al.*, 2007). Interessante ressaltar também as evidências de infecção por *R. parkeri* em capivaras (Pacheco *et al.*, 2007) e descrição da infecção

experimental do principal vetor da FMB no estado de São Paulo, o carrapato *A. cajennense*, por essa espécie de riquetsia (Sangioni *et al.*, 2005).

Conforme mencionamos acima, além da identificação de espécies conhecidamente patogênicas a seres humanos, algumas espécies com patogenicidade ainda não comprovada vêm sendo documentadas no país (Labruna *et al.*, 2003). Considerando o que foi observado em relação às espécies *R. felis*, *R. africae*, *R. slovaca* e *R. parkeri*, que somente após, anos ou décadas, de sua descrição inicial em carrapatos, tiveram sua patogenicidade a humanos conhecida (Parola e Raoult, 2001), acreditamos que seja fundamental para a melhor compreensão de casos atípicos ou com diagnóstico indeterminado, como os descritos no presente estudo, tanto a utilização da epidemiologia molecular para a identificação de espécies circulantes em áreas de transmissão quanto o incremento das técnicas para diagnóstico laboratorial em humanos.

Exemplo disso, foram os recentes relatos de casos de Spolidorio *et al.* (2010) e Silva *et al.* (2011), respectivamente, no estado de São Paulo e no estado da Bahia, no quais ambos os pacientes apresentaram quadros clínicos semelhantes àqueles observados nas infecções por *R. parkeri* e *R. africae* e cujas investigações laboratoriais identificaram uma nova espécie de riquetsia, pertencente ao grupo das febres maculosas e filogeneticamente próxima das espécies *R. parkeri*, *R. africae* e *R. sibirica* (Spolidorio *et al.*, 2010; Silva *et al.*, 2011).

Em nosso estudo, verificamos que a FMB se apresentou como doença severa, com maior morbimortalidade quando comparada com a FMR. Por esse motivo, consideramos que uma possível cepa mais virulenta possa justificar tal perfil clínico. Nesse contexto, acreditamos que, assim como mencionamos em relação aos casos de Santa Catarina, as descrições prévias de formas assintomáticas ou oligossintomáticas da infecção pela *R. rickettsii* (Lemos *et al.*, 1994; Del Guercio *et al.*, 1997; Galvão *et al.*, 2002; Vianna *et al.*, 2008) e o grupo de indivíduos com síndromes febris inespecíficas descrito em nosso estudo (Tabela 3), possam ser explicados por infecções causadas por outras espécies de riquetsias, não-patogênicas ou pouco patogênicas, pertencentes ao grupo da febre maculosa.

Muito embora a identificação e caracterização molecular da *R. rickettsii* como agente etiológico da FMB em diversas regiões do estado de São Paulo já tenha sido realizada em diversas

situações (Gehrke *et al.*, 2006; Gehrke *et al.*, 2009 [b]), ainda hoje, conforme observamos em nosso estudo (Artigo V, Resultado 4.5; Artigo VI, Resultado 4.6) o exame de imunohistoquímica, utilizando anticorpos monoclonais específicos para detecção de antígenos de *R. rickettsii* em tecidos vem sendo importante ferramenta para diagnóstico *post mortem*, sobretudo em situações onde não houve a possibilidade de coleta de material para isolamento ou em que, dada a precocidade da coleta de soro, a análise pela RIFI teria papel limitado (Paddock *et al.*, 1999; Melles *et al.*, 1999; Lemos *et al.*, 2001; Galvão *et al.*, 2003 [a]; Galvão *et al.*, 2003 [b]; Zavala *et al.*, 2006; Hidalgo *et al.*, 2011). Entretanto, em muitas situações a realização do exame de imunohistoquímica acaba por não ser possível em decorrência de inúmeras dificuldades, sobretudo pela impossibilidade de realização de exame necroscópico.

Por esse motivo, conforme discutido anteriormente acerca da necessidade do incremento das técnicas laboratoriais para melhor compreensão dos diferentes graus de severidade e da ocorrência de casos atípicos de FMB, acreditamos que a ampliação da utilização de métodos moleculares possa vir a contribuir significativamente também na investigação de óbitos decorrentes de possíveis infecções por riquetsias (Nascimento *et al.*, 2005; Zavala-Castro *et al.*, 2006; Oteo *et al.*, 2006; Lamas *et al.*, 2008).

Em estudo conduzido com nossa participação, utilizando o exame de PCR em casos suspeitos de FMB com evolução fatal, no estado de São Paulo, para os quais os resultados de RIFI foram inconclusivos e que não foi possível a coleta de materiais para realização de isolamento e imunohistoquímica, foi demonstrado o potencial benefício desta técnica para a confirmação de óbitos por FMB (Nascimento *et al.*, 2009).

Epidemiologia da FMB

A sazonalidade da FMB no estado de São Paulo observada no presente estudo, com maior incidência entre os meses de junho e setembro/outubro (Artigo IV, Resultado 4.4; Artigo V, Resultado 4.5; Artigo VI, Resultado 4.6), já havia sido descrita anteriormente por outros autores (Lemos *et al.*, 2001; Calic *et al.*, 2005). Entretanto, tal padrão de sazonalidade não foi observado na região metropolitana da cidade de São Paulo (Artigo VI, Resultado 4.6), onde o *A. aureolatum* vem

sendo incriminado como principal vetor (São Paulo, Manual de Vigilância Acarológica, 2004; Pinter *et al.*, 2006; Labruna, 2009).

Em nosso estudo, os surtos de FMB ocorreram em consonância com padrão de comportamento sazonal que vem sendo observado nas áreas onde o *A. cajennense* figura como principal vetor (Artigo VI, Resultado 4.6). De fato, observamos que, com exceção do primeiro surto ocorrido, no município de Paulínia (2001), em todos os outros se pôde identificar a presença do *A. cajennense* e/ou algum de seus principais hospedeiros primários (equinos e capivaras).

Em relação à *R. rickettsii*, embora sua transmissão seja, via de regra, focal e esporádica (Jones *et al.*, 1999; Lemos *et al.*, 2001; Hidalgo *et al.*, 2011), a ocorrência de diversos surtos, frequentemente em uma mesma família, tanto nos EUA quanto no Brasil, vem se constituindo um grande desafio às autoridades sanitárias, sobretudo por se associarem a elevadas taxas de letalidade (Jones *et al.*, 1999; Lemos *et al.*, 2001; Sexton *et al.*, 2003; Galvão *et al.*, 2003 [a]; Galvão *et al.*, 2003 [b]; Hidalgo *et al.*, 2011).

Observamos que os surtos ocorridos em diferentes áreas do estado de São Paulo se associaram a elevadas taxas de letalidade e estiveram relacionados a diferentes contextos epidemiológicos. Diversos tipos de paisagem (rural, silvestre, periurbana), diferentes tipos de exposição (ocupacional, recreacional, peridomiciliar), além do polimorfismo clínico observado (Artigo V, Resultado 4.5) estiveram presentes, o que torna, a nosso ver, ainda mais difícil a adoção de medidas de controle apropriadas. A ocorrência de diferentes síndromes clínicas e determinantes ambientais distintos, dificultando a definição e identificação de casos suspeitos, faz com que muitas das medidas de controle utilizadas em um surto específico não venham a ser aplicáveis em outros contextos epidemiológicos.

Diversas hipóteses acerca da ocorrência de surtos vêm sendo postuladas e incluem variações na taxa de infestação e infecção vetorial, cepas de riquétsias mais virulentas, aumento na população de indivíduos susceptíveis à infecção e maior exposição ao vetor em decorrência de atividades de lazer ou ocupacionais (Jones *et al.*, 1999; Parola e Raoult, 2001).

O antecedente de parasitismo por carrapatos entre casos confirmados de FMB variou, conforme a fonte analisada, de 68,8% a 82,6% (Artigo IV, Resultado 4.4; Artigo VI, Resultado 4.6). Consideramos que o não relato de exposição a carrapatos decorra do fato de que o parasitismo por ixodídeos usualmente não cursa com dor e que a infestação por formas imaturas (larvas e ninfas) do vetor muitas vezes não é visualizada (Parola e Raoult, 2001).

Entre os casos atendidos no HC-UNICAMP, observou-se que áreas próximas a coleções hídricas e áreas rurais foram identificadas como os locais prováveis de infecção para um significativo número de pacientes, respectivamente, 69,5% e 21,7% (Artigo IV, Resultado 4.4). A importância de tais ambientes também pôde ser observada nos surtos descritos (Artigo V, Resultado 4.5). Pudemos verificar também que o risco de infecção se associou tanto a exposições em áreas frequentadas para atividades de lazer ou ocupacionais quanto em áreas peridomiciliares (Artigo IV, Resultado 4.4; Artigo V, Resultado 4.5; Artigo VI, Resultado 4.6). O predomínio do gênero masculino (Artigo IV, Resultado 4.4; Artigo VI, Resultado 4.6; Tabela 1) reforça ainda mais a associação entre a prática de atividades de lazer e ocupacionais com o risco de infecção.

Exceção ao predomínio do gênero masculino, no estado de São Paulo, ocorre na faixa etária até 9 anos (Artigo VI, Resultado 4.6), sugerindo que nesse segmento o tipo de exposição não se dá nos mesmos ambientes associados a infecção em adultos. No município de Diadema, no qual se observou entre os casos confirmados uma menor mediana da faixa etária, houve igual número de casos entre ambos os sexos (Tabela 1). Vale ressaltar que na região de Diadema o principal vetor envolvido com a transmissão da doença, o *A. aureolatum*, por frequentemente parasitar cães, poderia explicar uma exposição similar entre ambos os sexos ao risco de infecção no ambiente domiciliar. Nos EUA, o *R. sanguineus* e *D. variabilis*, ambos parasitas de cães, figuram como vetores da FMR, explicando, dessa forma, o elevado número de crianças infectadas (Walker, 1989; Chen e Sexton, 2008).

Tendo em vista o não relato de parasitismo por carrapatos entre uma significativa proporção de casos confirmados de FMB e da frequente associação com áreas de risco específicas, também passaram a ser considerados casos suspeitos de FMB indivíduos com o antecedente de exposição a áreas de risco mesmo quando na ausência da história de parasitismo documentada (São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica, 2004).

Outra característica observada com frequência nos locais prováveis de infecção foi a presença de animais, sendo em algumas situações a única exposição potencialmente de risco de infecção identificada (Artigo V, Resultado 4.5; Artigo VI, Resultado 4.6).

O fato de ser o *A. cajennense* o principal vetor da FMB no Brasil (Labruna, 2009), justifica o achado de terem sido capivaras e equinos, principais hospedeiros primários desse carrapato (Celso *et al.*, 2009; Labruna, 2009), os animais usualmente observados em áreas endêmicas de transmissão, onde essa espécie de vetor é descrita (Artigo II, resultado 4.2; Artigo IV, Resultado 4.4; Artigo V, Resultado 4.5).

Há muito vinha se considerando a relevância das capivaras como importante elemento na cadeia de transmissão da FMB em algumas áreas endêmicas (Lemos *et al.*, 1996 ; Souza *et al.*, 2004). Souza *et al.* (2009), através da indução de infecção experimental em capivaras e posterior comprovação da infecção de carrapatos *A. cajennense*, demonstraram, definitivamente, que as capivaras exercem não apenas o papel de hospedeiro primário do vetor, mas atuam como amplificadores da *R. rickettsii* para o *A. cajennense* (Souza *et al.*, 2009). Tais achados reforçam a hipótese de que a reemergência da FMB no estado de São Paulo possa estar vinculada, de alguma maneira, à significativa expansão populacional e geográfica das capivaras no estado (Souza *et al.*, 2009; Labruna, 2009).

Além da presença de capivaras e equinos, o relato de contato ou presença de cães em diversas situações (Artigo II, Resultado 4.2; Artigo V, Resultado 4.5) aponta para a potencial importância de animais domésticos no ciclo de transmissão da doença, sobretudo no ambiente peridomiciliar.

A presença de cães e a identificação de carrapatos *R. sanguineus* e *A. aureolatum*, espécies tipicamente associadas ao parasitismo canino, em áreas de transmissão reforçam para a necessidade de uma melhor compreensão do papel desses animais na cadeia de transmissão da FMB. De fato, além da comprovação do papel do carrapato *A. aureolatum* como vetor da doença no estado de São Paulo (Labruna, 2009) e de inúmeras evidências sorológicas que sugeriam possível infecção pela *R. rickettsii* em cães (Moraes-Filho *et al.*, 2009), a descrição da ocorrência de doença causada pela *R. rickettsii*, através de infecção natural (Labruna *et al.*, 2009) e induzida (Piranda *et al.*, 2008), e

identificação da *R. rickettsii* em carrapatos *R. sanguineus* coletados em cães residentes em áreas de transmissão (Moraes-Filho *et al.*, 2009; Gerhke *et al.*, 2009) vêm reforçando, ainda mais, a possível participação desses animais no contexto epidemiológico da FMB no estado de São Paulo.

Estudos de soroinquérito conduzidos em áreas de transmissão da doença vêm apontando elevadas taxas de soropositividade para *R. rickettsii* entre cães e cavalos (Lemos *et al.*, 1994, Galvão *et al.*, 2002; Horta *et al.*, 2004; Sangioni *et al.*, 2005; Pinter *et al.*, 2008; Vianna *et al.*, 2008; Moraes-Filho *et al.*, 2009), e, não raramente, sobretudo em áreas não endêmicas, com a ausência da detecção de anticorpos em humanos (Horta *et al.*, 2004; Sangioni *et al.*, 2005).

Diante dos dados aqui apresentados acerca da frequente presença de animais em áreas de transmissão da doença (Artigo II, Resultado 4.2; Artigo IV, Resultado 4.4; Artigo V, Resultado 4.5; Artigo VI, Resultado 4.6), incluindo as situações de surtos, consideramos que, assim como vem sendo discutido por alguns autores (Horta *et al.*, 2004; Sangioni *et al.*, 2005; Pinter *et al.*, 2008; Labruna *et al.*, 2009), a realização de soroinquéritos em animais sentinelas como equinos em áreas onde o *A. cajennense* figure como principal vetor e, eventualmente, cães onde se identifique o *A. aureolatum*, poderiam vir a ser utilizadas para monitoramento de risco em áreas específicas.

Considerações finais

O presente estudo apresenta algumas limitações inerentes aos estudos retrospectivos, com análise de informações clínicas e epidemiológicas coletadas a partir de sistemas de informação baseados na vigilância passiva dos agravos de notificação compulsória e de registros médicos de diferentes serviços hospitalares. Ressalte-se, entretanto, que tais limitações decorram, em grande parte, de ser a FMB doença com recente reemergência, baixas taxas de incidência anual e de transmissão focal, com notificação de casos ainda restrita a algumas poucas áreas endêmicas no país. As mesmas limitações vêm sendo apontadas em diversas publicações que tratam sobre aspectos clínicos e evolutivos da FMR nos EUA (Sexton e Corey, 1992; Holman *et al.*, 1999).

Consideramos que o presente estudo coloca em discussão possíveis mudanças de paradigmas sobre a apresentação clínica da FMB e aponta para o fato de que a ocorrência de outras riquetsioses, que não apenas a associada a *R. rickettsii*, devam estar ocorrendo no país. A

caracterização clínica, sindrômica e epidemiológica da FMB no estado de São Paulo pode vir a contribuir futuramente com elementos a serem utilizados na adoção de estratégias que visem o aprimoramento da assistência médica, o desenvolvimento da investigação laboratorial apropriada e o incremento da vigilância epidemiológica não apenas para esse agravo, mas também para outras doenças transmitidas por carrapatos.

6. CONCLUSÕES

*“Inda tanto nos sobra, por este grandioso país, de
doenças e insectos por cuidar!...”*

Mário de Andrade, “Macunaíma”

-
- A FMB, em diferentes áreas endêmicas no estado de São Paulo, se manifesta como doença severa e se associa a elevada taxa de letalidade.
 - Clinicamente a FMB se apresentou, principalmente, como síndrome febril hemorrágica, síndrome febril icterohemorrágica, e síndrome febril exantemática.
 - A FMB também na faixa etária pediátrica se manifestou como doença associada à elevada morbimortalidade.
 - A FMB no estado de São Paulo vem se apresentando como doença mais severa e mais letal quando comparada com a febre das Montanhas Rochosas nos EUA.
 - O perfil clínico observado no grupo de pacientes estudados se assemelhou àquele descrito em relação ao *Typho Exantemático de São Paulo* na década de 1930.
 - A evolução clínica em pacientes com FMB apresentou duas fases bem definidas: até o 4º dia de evolução com sintomas inespecíficos e a partir do 5º dia com início de manifestações preditivas de óbito.
 - Com exceção da letalidade, não se observou diferenças significativas entre os perfis clínicos da FMB entre as áreas de transmissão, no estado de São Paulo, em que diferentes vetores estão envolvidos.
 - Maiores taxas de letalidade associadas à FMB foram observadas em municípios onde a ocorrência de casos da doença se deu há menos tempo quando comparadas às áreas onde a doença já apresenta caráter endêmico.
 - A presença de insuficiência respiratória, insuficiência renal, icterícia, alterações hemodinâmicas e manifestações neurológicas estiveram associadas a um maior risco de evolução para óbito.

-
- A significativa diferença entre os perfis clínicos da FMB no estado de São Paulo e de Santa Catarina sugerem que cepas distintas da *R. rickettsii* ou outras espécies de riquetsias do grupo das febres maculosas estejam ocorrendo no estado da região Sul.
 - Leptospirose, doença meningocócica e sepse bacteriana figuram como os diagnósticos diferenciais mais frequentes da FMB. Em períodos epidêmicos, a dengue figurou como importante diagnóstico diferencial.
 - Um grande percentual de casos suspeitos de FMB deixou de ter investigação laboratorial apropriada.
 - Um significativo número de infecções agudas pós-exposição a carrapatos não apresentou diagnóstico etiológico definido.
 - O risco de transmissão da FMB se associou ao exercício de atividades de lazer e ocupacionais em diferentes tipos de ambientes.
 - O risco de transmissão da FMB esteve associado à presença de animais silvestres e domésticos no local provável de infecção.
 - Surtos de FMB no estado de São Paulo vêm ocorrendo em diferentes contextos epidemiológicos e se associam a elevadas taxas de letalidade.
 - Diferentes padrões de sazonalidade foram observados entre as áreas em que o *A. cajennese* e o *A. aureolatum* são os principais vetores.
 - As informações contidas nas fichas de investigação epidemiológica não permitem a caracterização clínica e evolutiva da FMB e não agregam informações relevantes para a investigação de outras doenças transmitidas por carrapatos.

Recomendações

- Capacitação de profissionais da saúde, para maior suspeição e melhor manejo clínico de casos suspeitos de FMB em áreas endêmicas e para o reconhecimento da doença em áreas epidemiologicamente silenciosas.
- Iniciativas governamentais que visem tanto a aquisição da doxiciclina para uso parenteral quanto a inclusão da recomendação do uso desse antimicrobiano para todos os pacientes, independentemente da faixa etária, no Brasil.
- Adoção da vigilância sindrômica como estratégia para obtenção de investigação laboratorial oportuna e tratamento específico apropriado de casos suspeitos de FMB e seus diagnósticos diferenciais.
- Estruturação de sistema de investigação de óbitos que permita o diagnóstico laboratorial apropriado de óbitos suspeitos de FMB em áreas endêmicas e não endêmicas.
- Ampliação do uso das técnicas de cultura e biologia molecular para identificação de possíveis cepas distintas da *R. rickettsii* e/ou de outras espécies do grupo das febres maculosas a fim de possibilitar melhor compreensão acerca dos diferentes perfis de morbimortalidade da(s) febre(s) maculosa(s) no Brasil.
- Estruturação de um sistema de vigilância ativa, com apoio de rede de laboratórios de referência, que permita tanto a detecção precoce de casos suspeitos de FMB quanto possibilite a caracterização de seus principais diagnósticos diferenciais, sobretudo outros agravos transmitidos por carrapatos.
- Utilização de monitoramento sorológico em animais sentinelas para identificação de áreas de risco de transmissão e monitoramento de áreas com transmissão já estabelecida.

- Adoção de um sistema de vigilância integrado visando a notificação da ocorrência em animais domésticos de riquetsioses que apresentem potencial impacto à saúde humana.

7.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abramson JS, Givner LB. Should tetracycline be contraindicated for therapy of presumed Rocky Mountain spotted fever in children less than 9 years of age? *Pediatrics* 1990;86:123-4.

Adams JR, Schmidtmann ET, Azad AF. Infection of colonized cat fleas, *Ctenocephalides felis* (*Bouche*), with a rickettsia-like microorganism. *Am J Trop Med Hyg* 1990;43:400-9.

Alves BE, Angerami RN, Annichino-Bizzacchi JM, Araújo GS, Castro V, Silva LJ *et al.* Hemostatic changes in Brazilian spotted fever. In: XXIst Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis; 2007. *J Thromb Haemost* 2007;5 Supp 2:P-M-220.

Angerami RN, Delicio AM, Lima AR, Garcia MT, Morais EO, Nascimento EM *et al.* Riquetsiose em um viajante procedente de Portugal: investigação de um caso fatal. 14º Congresso da Sociedade Brasileira de Infectologia. Belo Horizonte, MG, 26 a 30 de Novembro, 2005. *Braz J Infect Dis* 2005;9(suppl. I):S239. Abstract 995. (a)

Angerami RN, Resende MR, Garcia MT, Morais EO, Sinkoc V, Stucchi RBS *et al.* Cluster of acute febrile hemorrhagic disease in São Paulo State, Brazil, detected by syndromic surveillance. In: 12th International Congress on Infectious Diseases, Lisbon, Portugal, 15 a 18 de Junho, 2006. *Int J Infect Dis* 2006;10(sup. I):S74. Abstract 12030. (a)

Angerami RN, Sousa ER, Schumacker TTS, Gehrke FS, Nascimento EMM, Garcia MT *et al.* Human ehrlichiosis diagnosed by nested-PCR. The first four confirmed cases in Brazil. In: 12th International Congress on Infectious Diseases, Lisbon, Portugal, 15 a 18 de Junho, 2006. *Int J Infect Dis* 2006;10(supl. I):S199. Abstract 39017. (b)

Angerami RN, Resende MR, Garcia MT, Morais EO, Sinkoc VM, Nascimento EMM *et al.* Syndromic surveillance for new and old rickettsiosis. International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance, Vienna, Áustria, 23 a 25 de Fevereiro, 2007. Abstract book; 2007; p.56. Abstract 7014.

Angerami RN, De Paula EV, Alves BE, Araújo GS, Barbosa RC, Rossi FC *et al.* Brazilian spotted fever: hemorrhagic manifestations and laboratory hemostatic changes. In: 5th International Meeting on Rickettsiae and Rickettsial Diseases, Marseille, France, 18 a 20 de Maio, 2008. Abstract Book;2008;p. 65. Abstract P 098.

Botelho-Neves E, Foucault C, Lepidi H, Brouqui P. Cerebral infarction: an unusual complication of Mediterranean spotted fever. *Eur J Intern Med* 2005;16:525-7.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso/ Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. 8^a ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

Brasil. Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Casos confirmados de Febre Maculosa. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1997 a 2011. Acessado em 20/3/2011. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/casos_conf_febre_maculosa_1997_2011.pdf.

Breitschwerdt EB, Davidson MG, Aucoin DP, Levy MG, Szabados NS, Hegarty BC *et al.* Efficacy of chloramphenicol, enrofloxacin, and tetracycline for treatment of experimental Rocky Mountain spotted fever in dogs. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35(11):2375-81.

Buckingham SC, Marshal GS, Schutze GE, Woods CR, Jackson MA, Patterson LER *et al.* Clinical and laboratory features, hospital course, and outcome of Rocky Mountain spotted fever in children. *J Pediatr* 2005;150:180-4.

Calic SB, Rocha CMBM, Coutrim MS, Chamone CB, Galvão MAM. Sintomatologia de casos de febre maculosa brasileira (FMB) confirmados laboratorialmente pela FUNED, em MG nos anos de 1995 a 2002. *Rev Bras Parasitol Vet* 2004;13(suppl.I):357. Abstract 586.

Calic SB, Galvão MAM, Bacellar F, Rocha CMBM, Mafra CL, Leite RC *et al.* Human ehrlichioses in Brazil: first suspected cases. *Braz J Infect Dis* 2004;8:259-62.

Calic SB, Barcellos-Rocha CM, Leite RC, Mafra CL, Galvão MAM. Old and new rickettiosis in Minas Gerais state, Brazil. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1063:356-7.

Campinas. Coordenadoria de Vigilância em Saúde. Informe Dengue: julho de 2007. Acessado em 12/02/2011. Disponível em http://2009.campinas.sp.gov.br/saude/vigilancia/informes/inform_dengue_jul07.pdf

Carpenter CF, Gandhi TK, Kong LK, Corey GR, Chen SM, Walker DH *et al.* The incidence of ehrlichial and rickettsial infection in patients with unexplained fever and recent history of tick bite in Central North Carolina. *J Infect Dis* 1999; 180:900-3.

Caruso G, Zasio C, Guzzo F, Granata C, Mondarni V, Guerra E *et al.* Outbreak of African tick-bite fever in six Italian tourists returning from South Africa. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;21:133-6.

Centers for Disease Control and Prevention. Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichiosis, and anaplasmosis – United States. *Morbidity and Mortality Week Report* 2006;55:RR-4.

Chen LF, Sexton DJ. What's new in Rocky Mountain spotted fever? *Infect Dis Clin N Am* 2008; 22:415-32.

Colussi AJS, Rogatto FP, Angerami RN, Resende MR, Morais EO, Garcia MT *et al.* Análise das manifestações clínicas e aspectos epidemiológicos da febre maculosa brasileira e seus diagnósticos diferenciais no período de 2000 a 2004. In: 2º Congresso de Infectologia do Cone Sul, Asociación Panamericana de Infectologia, São Paulo, Brasil, 2004. *Rev Pan Infectol* 2004;6(supl. I):55-6.

Costa PSG, Brigatte ME, Almeida EP, Valle LMC. Atypical fulminant *Rickettsia rickettsii* infection (Brazilian spotted fever) presenting as septic shock and adult respiratory distress syndrome. *Braz J Infect Dis* 2002;6(2):91-6.

Costa PSG, Brigatte ME, Greco DB. Antibodies to *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia typhi*, *Coxiella burnetii*, *Bartonella henselae*, *Bartonella quintana*, and *Ehrlichia chaffeensis* among healthy population in Minas Gerais. Mem Inst Oswaldo Cruz 2005;100:853-9.

Costa PSG, Valle LMC, Brigatte ME, Greco DB. More about human monocytotropic ehrlichiosis in Brazil: serological evidence of nine new cases. Braz J Infect Dis 2006;10(1):7-10.

Cunha BA. Rocky Mountain spotted fever revisited. Arch Intern Med 2004;164:221-2.

Cunha BA. Clinical features of Rocky Mountain spotted fever. Lancet Infect Dis 2008;8:143-4.

Del Guercio VMF, Rocha MMM, Melles HHB, Lima VCL, Pignatti MG. Febre maculosa no município de Pedreira, SP, Brasil. Inquérito sorológico. Rev Soc Bras Med Trop 1997;30:47-52.

Demma LJ, Traeger MS, Nicholson WL, Paddock CD, Blau DM, Eremeeva ME *et al.* Rocky Mountain spotted fever from an unexpected tick vector in Arizona. N Engl J Med 2005;353:587-94.

Dantas-Torres F. Rocky Mountain spotted fever. Lancet Infect Dis 2007;7:724-32.

Drancourt M, Raoult D. In vitro susceptibilities of *Rickettsia rickettsii* and *Rickettsia conorii* to Roxithromycin and Pristinamycin. Antimicrob Agents Chemother 1989;33(12):2146-8.

Elghetany MT, Walker DH. Hemostatic changes in Rocky Mountain spotted fever and Mediterranean spotted fever. Am J Clin Pathol 1999;112:159-68.

Eremeeva ME, Dasch GA, Silverman DJ. Quantitative analyses of variations in the injury of endothelial cells elicited by 11 isolates of *Rickettsia rickettsii*. Clin Diagn Lab Immunol 2001; 8(4):788-96.

Eremeeva ME, Dasch GA. Closing the gaps between genotype and phenotype in *Rickettsia rickettsii*. Ann N Y Acad Sci 2009;1166:12-26.

Galvão MAM, Lamounier JA, Bonono E, Tropia MS, Rezende EG, Calic SB *et al.* Rickettsioses emergentes e reemergentes numa região endêmica do Estado de Minas Gerais. *Cad Saúde Pública* 2002;18:1593-7.

Galvão MAM, Calic SB, Chamone CB, Mafra CL, Cesarino Filho G, Olano JP *et al.* Spotted fever rickettsiosis in Coronel Fabriciano, Minas Gerais State. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003; 36(4):479-81.[a]

Galvão MAM, Dumler JS, Mafra CL, Calic SB, Chamone CB, Cesarino Filho G *et al.* Fatal spotted fever rickettsiosis, Minas Gerais, Brazil. *Emer Infect Dis* 2003;9(11):1402-05.[b]

Galvão MAM, Mafra C, Chamone CB, Calic SB, Zavala-Velazquez JE, Walker DH. Clinical and laboratorial evidence of *Rickettsia felis* infections in Latin América. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004; 37:238-40.

Gehrke FS, Souza ER, Colombo S, Santos FCP, Nascimento EMM, Angerami RN *et al.* Identificação molecular de *Rickettsia conorii* (genes: *gltA*, *ompA* e *ompB*) em paciente procedente de Portugal. 14º Congresso Brasileiro de Parasitologia Veterinária e 2º Simpósio Latino-Americano de Riquetsioses. Ribeirão Preto, SP, 3 a 6 de setembro, 2005. Livro de Resumos. Resumo 40.022.

Gehrke FS, Nascimento EMM, Souza ER, Colombo S, Silva LJ, Schumaker TTS. Detection of *Rickettsia rickettsii* and *Rickettsia sp* in blood clots in 24 patients from different municipalities of the state of São Paulo, Brazil. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1078:260-2.

Gehrke FS, Gazeta GS, Souza ER, Ribeiro R, Marrelli MT, Schumaker TTS. *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia felis* and *Rickettsia sp.* TwKM03 infecting *Rhipicephalus sanguineus* and *Ctenocephalides felis* collected from dogs in a Brazilian spotted fever focus in the State of Rio de Janeiro/Brazil. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(suppl 2):267-8.

Gehrke FS, Marrelli MT, Angerami RN, Katz G, Souza ER, Colombo S, Nascimento EMM *et al.* Genetic characterization on Rickettsiae detected in Brazilian spotted fever patients from different

regions of state of São Paulo. In: 5th International Meeting on Rickettsiae and Rickettsial Diseases, Marseille, France, 18 a 20 de Maio, 2008. Abstract Book; 2008;p.108; abstract P 252. (b)

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

Helmick CG, Bernard KW, D'Angelo JD. Rocky Mountain spotted fever: clinical, laboratory, and epidemiological features of 262 cases. J Infect Dis 1984;150:480-8.

Hidalgo M, Orejuela L, Fuya P, Carrilo P, Hernandez J, Parra E *et al.* Rocky Mountain spotted fever in Colombia. Emer Infect Dis 2007;13:1058-60.

Hidalgo M, Miranda J, Heredia D, Zambrano P, Vesga JF, Lizarazo D *et al.* Outbreak of Rocky Mountain spotted fever in Córdoba, Colombia. Mem Inst Oswaldo Cruz 2011; 106:117-8.

Hidron AL, Low CE, Hornig EG, Blumberg HM. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain USA300 as a cause of necrotising community-onset pneumonia. Lancet Infect Dis 2009;384-92.

Holman RC, Paddock CD, Curns AT, Krebs JW, McQuiston JH, Childs JE. Analysis of risk factors for fatal Rocky Mountain spotted fever: evidence for superiority of tetracyclines for therapy. J Infect Dis 2001;184:1437-44.

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

Jenselius M, Fournier PE, Raoult D. Rickettsioses and the international traveler. Clin Infect Dis 2004;39:1493-9.

Jones TF, Craig AS, Paddock CD, McKechnie DB, Childs JE, Zaki SR *et al.* Family clusters of Rocky Mountain spotted fever. *Clin Infect Dis* 1999;28:853-9.

Kirkland KB, Marcom PK, Sexton DJ, Dumler JS, Walker DH. Rocky Mountain complicated by gangrene: report of six cases and review. *Clin Infect Dis* 1993;16:629-34.

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

Labruna MB, Kamakura O, Moraes-Filho J, Horta MC, Pacheco RC. Rocky mountain spotted fever in dogs, Brazil. *Emer Infect Dis* 2009;15:458-60.

Labruna MB. Ecology of Rickettsia in South America. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1166:156-66.

Lamas C, Favacho A, Rozental T, Bóia MN, Kirsten AH, Guterres A *et al.* Characterization of *Rickettsia rickettsii* in a case of fatal Brazilian spotted fever in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *Braz J Infect Dis* 2008;12(2):149-51.

Leiby DA, Gill JE. Transfusion-transmitted tick-borne infections: a cornucopia of threats. *Transfusion Med Rev* 2004;18(4):293-306.

Lemos ERS, Machado RD, Coura JR. Rocky Mountain spotted fever in an endemic area in Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1994;89:497-501.

Lemos ERS, Melles HHB, Colombo S, Machado RD, Coura JR, Guimarães MAA *et al.* Primary isolation of spotted fever group Rickettsiae from *Amblyomma cooperi* collected from *Hydrochaeris hydrochaeris* in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1996;91:273-5.

Lemos ERS, Alvarenga FBF, Cintra ML, Ramos MC, Paddock CD, Ferebee TL *et al.* Spotted fever in Brazil: a seroepidemiological study and description of clinical cases in an endemic area in the state of São Paulo. *Am J Trop Med Hyg* 2001;65:329-34.

Lima VLC, Figueiredo ACF, Pignatti MG, Modolo M. Febre maculosa no município de Pedreira – estado de São Paulo – Brasil. Relação entre ocorrência de casos e parasitismo humano por ixodídeos. Rev Soc Bras Med Trop 1995;28(2):135-7.

Lima VLC, Souza SSL, Souza CE, Vilela MFG, Papaiordanou PMO, Del Guercio VMF *et al.* Situação da febre maculosa na região administrativa de Campinas, São Paulo, Brasil. Cad Saúde Pública 2003;19:331-4.

Linnemann CC Jr, Janson PJ. The clinical presentations of Rocky Mountain spotted fever. Clin Pediatr 1978;17:673-9.

Madeira A, Weisbrich J. Surto de febre maculosa no Estado de Santa Catarina. Rev Bras Parasitol Vet 2004;13(sup. I):364.

Mancini DAP, Nascimento EMM, Tavares VR, Soares MA. A ocorrência de riquetsioses do grupo da *Rickettsia rickettsii*. Rev Saúde Pública 1983;17:493-9.

Martins EC, Wada MY, Oliveira RC. A vigilância de febre maculosa brasileira e outras riquetsioses. Rev Soc Bras Med Trop 2007;40(sup I):198. Abstract OB 056.

Masters EJ, Olson GS, Weiner SJ, Paddock CD. Rocky Mountain spotted fever: a clinician's dilemma. Arch Intern Med 2003;163:769-74.

Melles HHB, Colombo S, Silva MV. Febre maculosa: isolamento de rickettsia em amostra de biópsia de pele. Rev Inst Med Trop São Paulo 1992;34:37-41.

Melles HHB, Colombo S, Lemos ERS. Isolamento de *Rickettsia* em cultura de células vero. Rev Soc Bras Med Trop 1999;32:469-73.

Minas Gerais. Coordenação Estadual de Zoonoses. Informe técnico de febre maculosa. Minas Gerais, 2001.

Moraes-Filho J, Pinter A, Pacheco RC, Gutmann TB, Barbosa SO, González MARM *et al.* New epidemiological data on Brazilian spotted fever in an endemic area of the state of São Paulo, Brazil. *Vector-Borne Zoonotic Dis* 2009;9:73-8.

Moreira JA, Magalhães O. Typho exanthematico em Minas Gerais. *Brasil-Médico* 1935; 44:465-70.

Nascimento EMM, Gehrke FS, Maldonado RA, Colombo S, Silva LJ, Schumaker TTS. Detection of Brazilian spotted fever infection by polymerase chain reaction in a patient from the state of São Paulo. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005;100:277-9.

Nascimento EMM, Colombo S, Nagasse-Sugahara TK, Angerami RN, Resende MR, Silva LJ *et al.* Evaluation of PCR-based assay in human serum samples for diagnosis of fatal cases of spotted fever rickettsiosis. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(suppl 2):232-4.

Nava S, Elshenawy Y, Eremeeva ME, Sumner JW, Mastropaolo M, Paddock CD. *Rickettsia parkeri*. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1894-7.

Ndip LM, Bouyer DH, Amelia PA, Da Rosa PAT, Titanji VPK, Tesh RB *et al.* Acute spotted fever rickettsiosis among febrile patients, Cameroon. *Emerg Infect Dis* 2004;10:432-7.

Oliveira RP, Galvão MAM, Mafra CL, Chamone CB, Calic SB, Silva SU *et al.* *Rickettsia felis* in *Ctenocephalides spp* fleas, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2002;8:317-9.

Oliveira KA, Oliveira LS, Dias CC, Silva Jr A, Almeida MR, Almada G *et al.* Molecular identification of *Rickettsia felis* in ticks and fleas from an endemic area for Brazilian spotted fever. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2008;103:191-4.

Oteo JA, Portillo A, Santibáñez S, Blanco JR, Pérez-Martínez L, Ibarra V. Cluster of cases of human *Rickettsia felis* infection from Southern Europe (Spain) diagnosed by PCR. *J Clin Microbiol* 2006;44:2669-71.

Pacheco RC, Horta MC, Moraes-Filho J, Ataliba AC, Pinter A, Labruna MB. *Rickettsia* infection in capybaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*) from São Paulo, Brazil: serological evidence for infection by *Rickettsia belli* and *Rickettsia parkeri*. *Biomedica* 2007;27:364-71.

Paddock CD, Greer PW, Ferebee TL, Singleton Jr J, McKechnie DB, Treadwell TA *et al.* Hidden mortality attributable to Rocky Mountain spotted fever: immunohistochemical detection of fatal, serologically unconfirmed disease. *J Infect Dis* 1999;179:1469-76.

Paddock CD, Holman RC, Krebs JW, Childs JE. Assessing the magnitude of fatal Rocky Mountain spotted fever in the United States: comparison of two national data sources. *Am J Trop Med Hyg* 2002;67:349-54.

Paddock CD, Sumner JW, Comer JA, Zaki SR, Goldsmith CS, Goddard J *et al.* *Rickettsia parkeri*: a newly recognized cause of spotted fever rickettsiosis in the United States. *Clin Infect Dis* 2004;38:805-11.

Paddock CD, Finley RW, Wright CS, Robinson HN, Schrodt BJ, Lane CC *et al.* *Rickettsia parkeri* rickettsiosis and its clinical distinction from Rocky Mountain spotted fever. *Clin Infect Dis* 2008;47:1188-96.

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

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

Pérez-Osorio CE, Zavala-Velázquez JE, León JJA, Zavala-Castro JE. *Rickettsia felis* as emergent global threat for humans. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1019-23.

Pinter A, Horta MC, Pacheco RC, Moraes-Filho J, Labruna MB. Serosurvey of *Rickettsia spp.* in dogs and humans from an endemic area for Brazilian spotted fever in the State of São Paulo. *Cad Saúde Pública* 2008;24:247-52.

Piranda EM, Faccini LH, Pinter A, Saito TB, Pacheco RC, Hagiwara MK *et al.* Experimental infection of dogs with a Brazilian strain of *Rickettsia rickettsii*: clinical and laboratorial findings. Mem Inst Oswaldo Cruz 2008;103:696-701.

Piza JT, Meyer JR, Gomes LS. Typho Exanthemático de São Paulo. Sociedade Imprensa Paulista, 1932. São Paulo.

Rao AK, Shapira M, Clements ML, Niewiarowski S, Budzynski AZ, Schmaier AH *et al.* A prospective study of platelets and plasma proteolytic systems during the early stages of Rocky Mountain spotted fever. N Eng J Med 1988; 318(16):1021-8.

Raoult D, Roussellier P, Vestris G, Tamalet J. In vitro antibiotic susceptibility of *Rickettsia rickettsii* and *Rickettsia conorii*: plaque assay and microplaque colorimetric assay. J Infect Dis 1987;155(5):1059-62.

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

Raoult D, La Scola B, Enea M, Fournier PE, Raoux V, Fenollar F *et al.* A flea-associated *Rickettsia* pathogenic for humans. Emerg Infect Dis 2001;7:73-81.

Raoult D. A new rickettsial disease in the United States. Clin Infect Dis 2004;38:812-3.

Raoult D, Parola P. Rocky Mountain spotted fever in the USA: a benign disease or a common diagnostic error? Lancet Infect Dis 2008;8:587-9.

Rolain JM, Maurin M, Vestris G, Raoult D. In vitro susceptibilities of 27 Rickettsiae to 13 antimicrobials. Antimicrob Agents Chemother 1998;42(7):1537-41.

Rozental T, Favacho ARM, Barreira JD, Oliveira RC, Gomes R, Almeida DNP *et al.* *Rickettsia spp.* infection in *Rhipicephalus sanguineus* ticks in a Brazilian spotted fever endemic rural area in Rio de Janeiro state, Brazil. Clin Microbiol Infect 2009;15(suppl 2):245-6.

Sangioni LA, Horta MC, Vianna MC, Gennari SM, Soares RM, Galvão MAM *et al.* Rickettsial infection in animals and Brazilian spotted fever endemicity. *Emerg Infect Dis* 2005;11:265-70.

São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde. Superintendência de Controle de Endemias – SUCEN. Manual de vigilância acarológica. Coordenação Camargo Neves VLF. São Paulo, 2004.

São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Febre maculosa brasileira. Informe Técnico. 2002. Acessado em 15/03/2011. Disponível em: ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/ZOO/INF_MACULOSA.pdf.

São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Febre maculosa. Informe Técnica II 2004. Acessado em 15/03/2011. Disponível em: ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/ZOO/IF_FMB2.pdf.

São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Distribuição dos casos confirmados de febre maculosa, segundo município de infecção no estado de São Paulo. Acessado em 5/4/2011. Disponível em:

http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/zôo/fm_d8597.htm

http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/zoo/fm_d9803.htm. [a]

São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Casos, óbitos e letalidade da doença meningocócica, segundo faixa etária. Estado de São Paulo, 1998 a 2011. Acessado em 5/4/2011. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/resp/dm_ofeta.htm. [b]

Schmaier AH, Srikanth S, Elghetany MT, Normolle D, Gokhale S, Feng HM *et al.* Hemostatic/fibrinolytic protein changes in C3H/HeN mice infected with *Rickettsia conorii*. *Thromb Haemost* 2001;86:871-9.

Schriefer ME, Sacci Jr JB, Dumler JS, Bullen MG, Azad AF. Identification of a novel rickettsial infection in a patient diagnosed with murine typhus. *J Clin Microbiol* 1994;32:949-54.

Schultz L, Angerami RN, Escanhoela CAF; Brazilian maculous fever (FMB): description of the main hepatic morphologic alterations in 8 lethal cases. In: XXVI Congresso Brasileiro de Patologia, 2007, Bento Gonçalves, RS. In: J Bras Patol Med Lab 2007;46.

Sexton DJ, Corey GR. Rocky Mountain “spotless” fever and “almost spotless” fever: a wolf in sheep’s clothing. Clin Infect Dis 1992;15:439-48.

Sexton DJ, Muniz M, Corey GR, Breitschwerdt EB, Hegarty BC, Dumler, S *et al.* Brazilian spotted fever in Espírito Santo, Brazil. Description of a focus of infection in a new endemic region. Am J Trop Med Hyg 1993;49:222-6.

Silva LJ, Papaiordanou PMO. Murine (endemic) typhus in Brazil: case report and review. Rev Inst Med Trop São Paulo 2004;46:283-5.

Silva N, Eremeeva ME, Rozental T, Ribeiro GS, Paddock CD, Ramos EAG *et al.* Eschar-associated spotted fever rickettiosis, Bahia, Brazil. Emerg Infect Dis 2011;17:275-8.

Silveira I, Pacheco RC, Szabó MPJ, Ramos HGC, Labruna MB. *Rickettsia parkeri* in Brazil. Emerg Infect Dis 2007;13:1111-3.

Souza CE, Moraes-Filho J, Ogrzewalska M, Uchoa FC, Horta MC, Souza SSL *et al.* Experimental infection of capybaras *Hydrochoerus hydrochaeris* by *Rickettsia rickettsii* and evaluation of the transmission of the infection to ticks *Amblyomma cajennense*. Vet Parasitol 2009;161:116-21.

Spolidorio MG, Labruna MB, Mantovani E, Brandão PE, Richtzenhain LJ, Yoshinari NH. Novel spotted fever group rickettsiosis, Brazil. Emerg Infect Dis 2010;16:521-3.

Sporn LA, Haidaris PJ, Shi RJ, Nemerson Y, Silverman DJ, Marder VJ. *Rickettsia rickettsii* infection of cultured human endothelial cells induces tissue factor expression. Blood 1994;83:1527-34.

Souza CE, Calic SB, Camargo MCGO. O papel da capivara *Hydrochaeris hydrochaeris* na cadeia epidemiológica da febre maculosa brasileira. *Rev Bras Parasitol Vet* 2004;13 (suppl I):203-5.

Thorner AR, Walker DH, Petri Jr WA. Rocky Mountain spotted fever. *Clin Infect Dis* 1998;27:1353-60.

Tiriba AC. Doenças causadas por Rickettsias. *In: Veronesi: tratado de infectologia*. Veronesi R, Focaccia R (ed). São Paulo. Editora Atheneu,1996.

Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. Normas, procedimentos e orientações para publicação de dissertações e teses da Faculdade de Ciências Médicas. 2008. Disponível em: <http://www.fcm.unicamp.br/fcm/sites/default/files/Normas.pdf>.

Valbuena G, Walker DH. Changes in the adherens junctions of human endothelial cells infected with spotted fever group rickettsiae. *Virchows Arch* 2005;446:379-82.

Verne GN, Myers BM. Jaundice in Rocky Mountain spotted fever. *Am J Gastroenterol* 1994;89:446-8.

Vianna MCB, Horta MC, Sangioni LA, Cortez A, Soares RM, Mafra CL *et al*. Rickettsial spotted fever in Capoeirão Village, Itabira, Minas Gerais, Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2008;50:297-301.

Walker DH, Hawkins HK, Hudson P. Fulminant Rocky Mountain spotted fever. *Arch Pathol Lab Med* 1983;107:121-5.

Walker DH. Rocky Mountain spotted fever: a disease in need of microbiological concern. *Clin Microbiol Rev* 1989;2:227-40.

Walker DH. Rickettsiae and rickettsial infections: the current state of knowledge. *Clin Infect Dis* 2007;45(suppl I):S39-S44.

Wilson LB, Chowning WM. Studies in Pyroplasmosis hominis (“spotted fever” or “tick fever” of the Rocky Mountains). *J Infect Dis* 1904;1:31-57.

Whitman TJ, Richards AL, Paddock CD, Tamminga CL, Sniezek PJ, Jiang J *et al.* *Rickettsia parkeri* infection after tick bite, Virginia. *Emerg Infect Dis* 2007;13:334-6.

Woods ME, Olano JP. Host defenses to *Rickettsia rickettsii* infection contribute to increase microvascular permeability in human cerebral endothelial cells. *J Clin Immunol* 2008;28:174-85.

Woodward TE. Rocky Mountain spotted fever: epidemiological and early clinical signs are keys to treatment and reduce mortality. *J Infect Dis* 1984;150(4):465-8.

World Health Organization. Who recommended surveillance standards. Acessado em 12/02/2011. Disponível em: <http://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/whodscsr92syn.pdf>

Zavala-Velázquez JE, Yu XJ, Walker DH. Unrecognized spotted fever group rickettsiosis masquerading as dengue fever in Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 1996;55:157-9.

Zavala-Castro JE, Zavala-Velázquez JE, Walker DH, Arcila EER, Laviada-Molina H, Olano JP *et al.* Fatal infection with *R. rickettsii*, Yucatán, México. *Emerg Infect Dis* 2006;12:672-4.

9. APÊNDICES

Apêndice I. Fotos de manifestações clínicas em pacientes com diagnóstico de FMB atendidos no HC-UNICAMP.



Apêndice I.a. Exantema maculopapular

(Autor: Angerami RA, 2004)



Apêndice I.b. Exantema petequeial.

(Autor: Angerami RA, 2006)



Apêndice I.c. Sufusões hemorrágicas.

(Autor: Angerami RA, 2005)



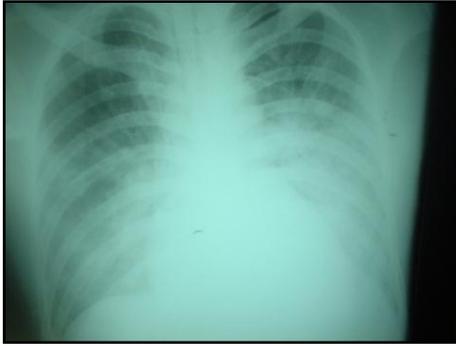
Apêndice I.d. Gangrena de extremidades.

(Autor: Angerami RA, 2006)



Apêndice I.e. Edema de extremidades.

(Autor: Angerami RA, 2006)



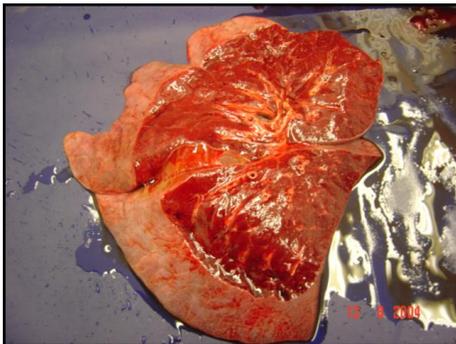
Apêndice I.f. Congestão pulmonar.

(Autor: Angerami RA, 2006)



Apêndice I.g. Icterícia e hemorragia.

(Autor: Angerami RA, 2006)



Apêndice I.i. Hemorragia pulmonar.

(Autor: Angerami RA, 2006)

Apêndice II. Frequência de sinais e sintomas em pacientes com diagnóstico confirmado de FMB, conforme área de procedência ou serviço de atendimento.

	Piracicaba	Diadema	GVE XVII - Campinas	HC UNICAMP e Sia Casa de Valinhos	Artigo I ¹	Artigo III ²	Artigo VI ³
Febre	82,6% (19/23)	100% (16/16)	97% (98/101)	100%(58/58)	100%	88,9%	93,3%
Cefaléia	73,9% (17/23)	43,7% (7/16)	83,8% (78/93)	89,4%(51/57)	66%	69%	70,4%
Mialgia	68,2% (15/22)	62,5% (10/16)	76,2% (74/97)	92,8 (52/56)	80%	65,9%	65,4%
Prostração	69,5% (16/23)	62,5%(10/16)	68,1%(62/91)	87,2%(48/55)	ND	57,9%	57,9%
Exantema	39,1% (9/23)	62,5%(10/16)	40%(36/90)	84,2%(48/57)	52%	34,9%	40%
Dor abdominal	34,8% (8/23)	56,2% (9/16)	45,5%(41/90)	52,8%(28/53)	38%	39,7%	38,7%
Náusea/vômito	47,3% (9/19)	75%(12/16)	64,5%(60/93)	66,6%(36/54)	42%	31,7%	44,5%
Hipotensão	42,1% (8/19)	ND	32%(30/93)	73,6%(42/57)	ND	23,8%	25,8%
Diarréia	20% (4/20)	18,7% (3/16)	29,3%(27/92)	37,7% (20/53)	ND	17,5%	17,5%
Hemorragia	34,8%(8/23)	56,2% (9/16)	34% (30/88)	77,6%(45/58)	69,50%	26,2%	22,9%
Alterações neurológicas	27,2% (6/22)	ND	ND	51,7% (30/58)	43%	ND	ND
Coma	ND	12,5%(2/16)	20%(18/90)	27,6% (16/58)	ND	19%	19,5%
Confusão mental	ND	12,5%(2/16)	ND	46,6% (27/58)	ND	ND	ND
Convulsões	ND	25%(4/16)	13,3%(12/90)	35% (20/57)	ND	14,3%	15%
Ictericia	17,4% (4/23)	31,2% (5/16)	30,7%(28/91)	49,1%(28/57)	52%	16,7%	22%
Insuficiência renal	37,5% (3/8)	ND	24,4%(21/86)	59% (33/56)	35,30%	10,3%	13,75%
Insuficiência respiratória	42,1% (8/19)	70%(7/10)	46,2%(43/93)	62% (36/58)	37%	17,5%	20,8%
Hepatomegalia	11,7% (2/17)	6,2%(1/16)	21,6%(18/83)	51,2% (27/52)	ND	8,7%	10%
Adenomegalia	ND	6,2%(1/16)	10,7%(9/84)	0	ND	4%	8,4%
Edema	20% (2/10)	18,7%(3/16)	ND	51,4% (24/53)	ND	ND	ND
Hiperemia conjuntival	9,1% (2/22)	25% (4/16)	18,2%(16/88)	45,2% (24/53)	ND	21,4%	16,6%
Petéquias	ND	75%(12/16)	39,5%(36/91)	72% (41/57)	ND	36,5%	37,5%
Plaquetopenia	71,4% (5/7)	91%(10/11)	ND	87,7% (50/57)	100%	ND	ND
Letalidade	29,2%(7/24)	62,5%(10/16)	33,3%(34/102)	24,5% (12/49) § ; 88,9% (8/9) £	30%	36,8%	29,6%

¹ Artigo I (n=23); ² Artigo III (n=240); ³ Artigo VI (n=240); ND: não disponível; § HC-UNICAMP; £ Santa Casa de Valinhos

Apêndice III. Principais manifestações hemorrágicas entre pacientes com FMB internados no HC-UNICAMP e na Santa Casa de Valinhos (n=58).

	Número de casos	(%)
Hemorragia pulmonar	10	17,2% (10/58)
Sufusões hemorrágicas	10	17,2% (10/58)
Prova do laço	7	12% (10/58)
Epistaxe	4	6,9% (10/58)
Hemorragia conjuntival	4	6,9% (10/58)
Hemorragia oral	3	5,1% (10/58)
Hematúria	2	3,4% (10/58)
Hemorragia sistema nervoso central	1	1,7% (10/58)
Hemorragia digestiva	1	1,7% (10/58)

Apêndice IV. Diagnósticos finais em pacientes descartados laboratorialmente como FMB atendidos no HC-UNICAMP, no período 1993 a 2009 (n=316).

	Número de casos	(%)
Leptospirose	90	28,5%
Dengue	54	17,1%
Doença meningocócica	17	5,4%
Infecção de vias aéreas superiores	17	5,4%
Sepse não especificada	16	5,1%
Gastroenterite aguda	10	3,2%
Púrpura não especificada	10	3,2%
Hepatite aguda	7	2,2%
Infecção trato urinário	6	2,0%
Infecção pelo vírus CMV	5	1,6%
Infecção pelo vírus HIV	5	1,6%
Meningite	5	1,6%
Reação de hipersensibilidade	5	1,6%
Colagenose	4	1,3%
Erliquiose	4	1,3%
Estafilococcia	4	1,3%
Hantavirose	4	1,3%
Mononucleose (infecção pelo vírus EBV)	4	1,3%
Pneumonia	4	1,3%
Doença de vias biliares	3	1,0%
Toxoplasmose	3	1,0%
Abscesso hepático	2	0,6%
Encefalite	2	0,6%
Esquistossomose	2	0,6%
Glomerulopatia não especificada	2	0,6%
Influenza pandêmica A H1N1	2	0,6%
Malária	2	0,6%
Pancreatite aguda	2	0,6%
Salmonelose	2	0,6%
Síndrome de abstinência	2	0,6%
Varicela	2	0,6%
Vasculite não especificada	2	0,6%
Abscesso esplênico	1	0,3%
Aspergilose	1	0,3%

Borreliose	1	0,3%
Celulite	1	0,3%
Cirrose hepática	1	0,3%
Crioglobulinemia	1	0,3%
Doença de Wilson	1	0,3%
Escarlatina	1	0,3%
Febre botonosa	1	0,3%
Hanseníase	1	0,3%
Histoplasmose	1	0,3%
Leishmaniose visceral americana	1	0,3%
Mastoidite	1	0,3%
Paralisia hipocalêmica	1	0,3%
Síndrome de Kwashiorkor	1	0,3%
Síndrome mielodisplásica	1	0,3%
Trombose mesentérica	1	0,3%
TOTAL	316	100,0%

Apêndice V. Outros trabalhos do autor envolvendo o estudo da febre maculosa brasileira.

Angerami RN, Stucchi RSB, Silva LJ. Aspectos clínicos e laboratoriais da febre maculosa brasileira. Experiência do Hospital das Clínicas – HC/UNICAMP – Campinas, SP, Brasil. XIII Congresso da Sociedade Brasileira de Parasitologia Veterinária e I Simpósio Latino-Americano de Rickettsioses. Ouro Preto, MG, 2004. Rev Bras Parasitol Vet 2004;13(supl. I):360. Abstract 596.

Angerami RN, Resende MR, Stucchi RSB, Silva LJ. Febre maculosa brasileira: aspectos epidemiológicos dos casos atendidos no Hospital das Clínicas – UNICAMP – Período 1993-2003. XIII Congresso da Sociedade Brasileira de Parasitologia Veterinária e I Simpósio Latino-Americano de Rickettsioses. Ouro Preto, MG, 2004. Rev Bras Parasitol Vet 2004;13(supl. I):360. Abstract 598.

Angerami RN, Feltrin AFC, Resende MR et al. Febre Maculosa Brasileira: aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais. A experiência do Hospital das Clínicas – HC UNICAMP no período de 1993 a 2003. Rev Soc Bras Med Trop 2004;37(sup. I):65.

Silva LJ, **Angerami RN**, Nascimento EMM. Doenças Causadas por Rickettsias. In: Focaccia R (editor científico). Veronesi: tratado de infectologia. 3ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2005:709-23.

Feltrin AFC, Silva CMS, Carvalho JASC, Toniatti FVI, Katz G, Silva LJ, **Angerami RN**. A emergência da febre maculosa brasileira no município de Valinhos, SP: a descrição de uma nova área endêmica. 14º Congresso da Sociedade Brasileira de Infectologia. Belo Horizonte, MG, 26 a 30 de novembro, 2005. Braz J Infect Dis 2005;9(supl. I):S241. Abstract 1084.

Angerami RN, Feltrin AFC, Silva CMS, Carvalho JASC, Toniatti FVI, Nascimento EMM, Katz G, Resende MRR, Silva LJ. Clinical and epidemiological aspects of Brazilian spotted fever cases from a new endemic area in São Paulo state, Brazil. 12th International Congress on Infectious Diseases. Lisboa, Portugal, 15 a 18 de junho, 2006. Int J Infect Dis 2006;10(supl. I):S198. Abstract 39012.

Silva LJ, **Angerami RN**, Nascimento EMM. Febre maculosa brasileira e outras riquetsioses no Brasil. In: Focaccia R (editor científico). Veronesi: tratado de infectologia. 4ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2009:789-805.

Apêndice VI. Autorização dos periódicos (Copyright) para inclusão dos artigos publicados na tese.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMISSÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO



Campinas, São Paulo, Brazil, 04/July/2011

Wiley Blackwell
Permissions Department

This is to request for **COPYRIGHT** releases of the following articles published in **Annals of the New York Academy of Sciences** for purpose of including in my Ph.D. thesis dissertation:

- 1) **Angerami RN**, Resende MR, Feltrin AF, Katz G, Nascimento EM, Stucchi RS, Silva LJ. Brazilian spotted fever: a case series from an endemic area in southeastern Brazil: clinical aspects. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Oct;1078:252-4.
- 2) **Angerami RN**, Resende MR, Feltrin AF, Katz G, Nascimento EM, Stucchi RS, Silva LJ. Brazilian spotted fever: a case series from an endemic area in southeastern Brazil: epidemiological aspects. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Oct;1078:170-2.

This thesis is for academy use only and it is not going to be used for commercial, advertising or promotion purposes. I am planning in making 10 (ten) copies of my thesis. One of this copies will be displayed in The University (Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, Campinas, SP, Brazil)Library. In addition, an eletronic version of the thesis will be made available at The University Thesis Database.

I thank you very much in advance.

Sincerely,

Rodrigo Nogueira Angerami

Address: Rua da Urca, 354, San Conrado, Sousas
Campinas, SP, Brazil, ZIP 13104-184
Phone number: + 55 19 81439944
Email: rodrigo.angerami@gmail.com



Rodrigo Angerami <rodrigo.angerami@gmail.com>

**RE: Author Requesting for Copyright - Clinical Microbiology and Infection
[pfCase:1681663, pfTicket:10974450]**

e-help@wiley.com <e-help@wiley.com>
Para: Rodrigo Angerami <rodrigo.angerami@gmail.com>

22 de julho de 2011 03:22

Dear Rodrigo Angerami,

Again my apologies for the late reply.

Please be assured that there is no problem as long as you are only using the articles for reuse in your thesis.

The copyright form mentions:

"Re-use in other publications. The right to re-use the final Contribution or parts thereof for any publication authored or edited by the Contributor (excluding journal articles) where such re-used material constitutes less than half of the total material in such publication. In such case, any modifications should be accurately noted."

Please also note that this material was previously published as part of Annals of The New York Academy of Sciences and include the citation

Do let me know if you require any further assistance with this matter.

Kind Regards,

Jessica Lee
Author Services Support Specialist
Author Services for John Wiley & Sons

"We help and support"



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMISSÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO



Campinas, São Paulo, Brazil, 04/July/2011

Wiley Blackwell
Permissions Department

This is to request for **COPYRIGHT** releases of the following articles published in **Clinical Microbiology and Infection** for purpose of including in my Ph.D. thesis dissertation:

- 1) **Nogueira Angerami R**, Nunes EM, Mendes Nascimento EM, Ribas Freitas A, Kemp B, Feltrin AF, Pacola MR, Perecin GE, Sinkoc V, Ribeiro Resende M, Katz G, Jacintho da Silva L. Clusters of Brazilian spotted fever in São Paulo State, southeastern Brazil. A review of official reports and the scientific literature. *Clin Microbiol Infect.* 2009 Dec;15 Suppl 2:202-4. Epub 2009 May 18.
- 2) **Nogueira Angerami R**, Oliveira Morais E, Katz G, Jacintho da Silva L. Brazilian spotted fever in the paediatric age-segment in the State of São Paulo, southeastern Brazil, 2003-2006. *Clin Microbiol Infect.* 2009 Dec;15 Suppl 2:205-6. Epub 2009 Apr 3.
- 3) **Angerami RN**, da Silva AM, Nascimento EM, Colombo S, Wada MY, dos Santos FC, Mancini DM, de Oliveira RC, Katz G, Martins EC, da Silva LJ. Brazilian spotted fever: two faces of a same disease? A comparative study of clinical aspects between an old and a new endemic area in Brazil. *Clin Microbiol Infect.* 2009 Dec;15 Suppl 2:207-8.

This thesis is for academy use only and it is not going to be used for commercial, advertising or promotion purposes. I am planning in making 10 (ten) copies of my thesis. One of this copies will be displayed in The University (Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, Campinas, SP, Brazil) Library. In addition, an electronic version of the thesis will be made available at The University Thesis Database.

I thank you very much in advance.

Sincerely,

Rodrigo Nogueira Angerami

Address: Rua da Urca, 354, San Conrado, Sousas
Campinas, SP, Brazil, ZIP 13104-184
Phone number: + 55 19 81439944
Email: rodrigo.angerami@gmail.com



Rodrigo Angerami <rodrigo.angerami@gmail.com>

RE: Author Requesting for Copyright - Clinical Microbiology and Infection [pfCase:1681663, pfTicket:10959835]

e-help <e-help@wiley.com>

7 de julho de 2011 22:11

Para: "rodrigo.angerami@gmail.com" <rodrigo.angerami@gmail.com>

Dear Rodrigo Nogueira Angerami,

Clinical Microbiology and Infection

Thank you for your email.

I have checked with the relevant department and permission is granted and was advised that you should correctly reference the articles in the thesis.

I hope that this information helps.

Kind Regards

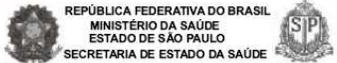
Jayapriya Ragin Drann
Customer Services Advisor
Journal Customer Services for John Wiley & Sons

Looking for immediate answers to your queries? Visit [Get Help](#) to resolve your queries 24 hours a day, 7 days a week

"We help and support"

10. ANEXOS

Anexo I. Ficha de investigação epidemiológica – Sistema Nacional de Notificação de Agravos – Febre Maculosa [acessado em 12 de março de 2011; disponível em: URL:http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/cve_fichas.htm].

		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FEBRE MACULOSA FICHA DE INVESTIGAÇÃO		Nº
CASO SUSPEITO: Indivíduo que apresente febre, cefaléia, mialgia e história de picada de carrapatos e/ ou contato com animais domésticos e/ou silvestres e/ou tenha frequentado área sabidamente de transmissão de febre maculosa nos últimos 15 dias e/ ou apresente exantema máculo-papular ou manifestações hemorrágicas.				
Dados Gerais	1	Tipo de Notificação		2 - Individual
	2	Agravado/doença		Febre Maculosa / Rickettsioses
		Código (CID10)		A 77.9
	3	Data da Notificação		
Dados Gerais	4	UF	5	Município de Notificação
		Código (IBGE)		
	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código
Notificação Individual	7	Data dos Primeiros Sintomas		
	8	Nome do Paciente		
	9	Data de Nascimento		
	10	(ou) Idade	11	Sexo
	12	Gestante		
Notificação Individual	13	Raça/Cor		
	14	Escolaridade		
	15	Número do Cartão SUS		
	16	Nome da mãe		
Dados de Residência	17	UF	18	Município de Residência
		Código (IBGE)		
	19	Distrito		
	20	Bairro	21	Logradouro (rua, avenida,...)
		Código		
	22	Número	23	Complemento (apto., casa,...)
	24	Geo campo 1		
25	Geo campo 2			
Dados de Residência	26	Ponto de Referência		
	27	CEP		
	28	(DDD) Telefone	29	Zona
	30	País (se residente fora do Brasil)		
Dados Complementares do Caso				
Dados Clínicos	31	Data da Investigação		
	32	Ocupação		
	33	Sinais e Sintomas		1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado
		<input type="checkbox"/> Febre	<input type="checkbox"/> Cefaléia	<input type="checkbox"/> Dor Abdominal
		<input type="checkbox"/> Náusea/Vômito	<input type="checkbox"/> Exantema	<input type="checkbox"/> Diarréia
		<input type="checkbox"/> Hiperemia Conjuntival	<input type="checkbox"/> Hepatomegalia/Esplenomegalia	<input type="checkbox"/> Petéquias
		<input type="checkbox"/> Linfadenopatia	<input type="checkbox"/> Convulsão	<input type="checkbox"/> Necrose de extremidades
		<input type="checkbox"/> Choque/Hipotensão	<input type="checkbox"/> Estupor/Coma	<input type="checkbox"/> Sufusão hemorrágica
		<input type="checkbox"/> Oligúria/Anúria	<input type="checkbox"/> Outros: _____	<input type="checkbox"/> Manifestações hemorrágicas
		<input type="checkbox"/> Prostração	<input type="checkbox"/> Alterações Respiratórias	
Epidemiologia	Situação/exposição de risco nas últimas duas semanas (14 dias)			
	34	Teve contato com animais?		1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado
Epidemiologia		<input type="checkbox"/> Carrapato	<input type="checkbox"/> Capivara	<input type="checkbox"/> Cão/Gato
		<input type="checkbox"/> Bovinos	<input type="checkbox"/> Equinos	<input type="checkbox"/> Outros animais: _____
Tratamento	35	Frequentou ambientes com mata, floresta, rios, cachoeiras, etc.		1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado
	36	Ocorreu Hospitalização		1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado
	37	Data da Internação		
	38	Data da Alta		
Tratamento	39	UF		
	40	Município do Hospital	Código (IBGE)	41
	Nome do Hospital		Código	

FMAC_NET 15/1/2/2006 MR COREL Febre Maculosa Sinan NET SVS 19/09/2006

Anexo II. Casos confirmados de febre maculosa. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas.

1997 a 2011 [acessado em 12 de março de 2011; disponível em: URL:

http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/casos_conf_febre_maculosa_1997_2011.pdf].

Casos confirmados de Febre maculosa. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1997 a 2011

Clicar na Região e UF para visualizar o gráfico	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Região Norte	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rorônia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Acre	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Amazonas	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Roraima	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pará	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Amapá	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tocantins	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Região Nordeste	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0
Maranhão	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piauí	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ceará	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Rio Grande do Norte	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Paraíba	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pernambuco	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Alagoas	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sergipe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bahia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
Região Sudeste	24	22	15	41	25	20	54	75	90	62	57	59	69	56	0
Minas Gerais	22	9	13	23	9	10	9	24	11	18	14	10	7	10	0
Espírito Santo	0	0	0	2	0	0	13	11	0	0	3	2	0	4	0
Rio de Janeiro	0	0	0	0	1	1	2	0	24	7	8	7	6	3	0
São Paulo	2	13	2	16	15	9	30	41	55	37	32	40	54	39	0
Região Sul	0	0	0	0	0	0	6	8	39	22	34	27	36	21	0
Paraná	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	1	3	0
Santa Catarina	0	0	0	0	0	0	6	8	36	21	30	26	33	18	0
Rio Grande do Sul	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	2	0	2	0	0
Região Centro-Oeste	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
Mato Grosso do Sul	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mato Grosso	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Goiás	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Distrito Federal	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
Brasil	24	22	15	41	25	20	60	84	130	85	92	86	106	78	0

Fonte: Sinan - atualizado em 28/01/11

*Dados sujeitos à revisão

Anexo III. Óbitos de febre maculosa. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2011

[acessado em 12 de março de 2011; disponível em: URL:

http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/obitos_febre_maculosa_1990_2011.pdf].

Óbitos de FEBRE MACULOSA. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990-2011.																						
Região e UF	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Região Norte	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Roraima	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pará	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Amazônia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Acre	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Roraima	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pará	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Amapá	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tocantins	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Região Nordeste	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Maranhão	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piauí	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ceará	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rio Grande do Norte	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Paraíba	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pernambuco	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Alagoas	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sergipe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bahia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Região Sudeste	0	0	0	1	1	6	4	2	7	0	15	13	6	18	20	26	25	20	24	27	12	0
Minas Gerais	0	0	0	0	0	2	1	1	1	0	11	1	1	1	9	6	8	7	6	5	1	0
Espírito Santo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0
Rio de Janeiro	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	4	5	2	4	3	1	0	0
São Paulo	0	0	0	1	1	4	3	1	5	0	2	11	4	12	11	15	12	11	14	19	10	0
Região Sul	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Paraná	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Santa Catarina	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rio Grande do Sul	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Região Centro-Oeste	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mato Grosso do Sul	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mato Grosso	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Goiás	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Distrito Federal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Brasil	0	0	0	1	1	6	4	2	7	0	15	13	6	18	20	26	25	20	24	28	13	0

Fonte: Sinan - Atualizado em 28/01/11

Anexo IV. Febre Maculosa. Incidência (por 1000.000 hab). Óbitos e taxa de letalidade por ano no estado de São Paulo. 1985 a 2009 [acessado em 12 de março de 2011; disponível em: URL: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/zoo/fm_i8503.htm].

ANO	Nº DE CASOS	Nº DE ÓBITOS	INCIDÊNCIA	LETALIDADE
1985	3	1	0,01	33,3
1986	5	4	0,02	80,0
1987	3	1	0,01	33,3
1988	3	3	0,01	100,0
1989	1	0	0,00	0,0
1990	0	0	0,00	0,0
1991	0	0	0,00	0,0
1992	1	0	0,03	0,0
1993	5	1	0,02	20,0
1994	3	1	0,01	33,3
1995	4	4	0,01	100,0
1996	6	3	0,02	50,0
1997	2	1	0,01	50,0
1998	13	6	0,04	46,2
1999	2	0	0,01	0,0
2000	16	2	0,04	12,5
2001	15	11	0,04	73,3
2002	9	4	0,02	44,4
2003	30	12	0,08	40,0
2004*	42	11	0,11	26,2
2005	57	16	0,14	28,1
2006	38	13	0,09	34,2
2007	34	8	0,08	23,5
2008	44	12	0,11	27,3
2009***	28	10	0,07	35,7
	364	124		

* 1 caso importado de Minas Gerais 1 caso importado Portugal

*1 caso importado do Rio de Janeiro

***1 caso importado Minas Gerais

dados provisórios 15/12/2009

Anexo V. Lista de municípios integrantes ao GVE Campinas (DRS VII) [acessado em 17 de julho de 2011; disponível em: URL: http://portal.saude.sp.gov.br/content/geral_estrutura_regionais_de_saude.mmp#drs7].

ÁGUAS DE LINDÓIA

AMERICANA

AMPARO

ARTUR NOGUEIRA

ATIBAIA

BOM JESUS DOS PERDÕES

BRAGANÇA PAULISTA

CABREÚVA

CAMPINAS

CAMPO LIMPO PAULISTA

COSMÓPOLIS

HOLAMBRA

HORTOLÂNDIA

INDAIATUBA

ITATIBA

ITUPEVA

JAGUARIÚNA

JARINU

JOANÓPOLIS

JUNDIAÍ

LINDÓIA

LOUVEIRA

MONTE ALEGRE DO SUL

MONTE MOR

MORUNGABA

NAZARÉ PAULISTA

NOVA ODESSA

PAULÍNIA

PEDRA BELA

PEDREIRA

PINHALZINHO

PIRACAIA

SANTA BÁRBARA D'OESTE

SANTO ANTÔNIO DA POSSE

SERRA NEGRA

SOCORRO

SUMARÉ

TUIUTI

VALINHOS

VARGEM

VÁRZEA PAULISTA

VINHEDO

Anexo VI. Distribuição dos Departamentos Regionais de Saúde do Estado de São Paulo [acessado em 17 de julho de 2011; disponível em: URL: http://portal.saude.sp.gov.br/content/geral_estrutura_regionais_de_saude.mmp#drs7].

