

FEBRE MACULOSA E BORRELIOSE BRASILEIRA- LYME SIMILE

É importante que os profissionais de saúde tenham conhecimento sobre os riscos do contato com carrapatos, pois esses artrópodes são o segundo maior transmissor de doença para o homem, depois dos mosquitos vetores.

Febre maculosa

A febre maculosa (FM), conhecida como doença do carrapato, apesar de ser considerada uma doença de baixa frequência, possui elevada taxa de mortalidade devido à falta de diagnóstico adequado e de tratamento precoce. Manifesta uma característica de sazonalidade, porém dura quase todo o ano, de abril até outubro, e possui semelhança com a febre das montanhas rochosas, outra riquetsiose que ocorre no nos Estados Unidos.

Trata-se de uma infecção causada pela *Rickettsia rickettsii* (bactéria gram-negativa intracelular obrigatória), transmitida pelo carrapato estrela, que pode afetar o ser humano. É necessário que o carrapato esteja aderido à pele por mais de 4 horas. O período de incubação varia de 2 a 14 dias.

No Brasil, temos registros da doença desde 1929, ocorrendo principalmente nos estados de Minas Gerais e São Paulo, mas também no Rio de Janeiro, Bahia, Espírito Santo, Santa Catarina e, mais recentemente, no Paraná, Rio Grande do Sul e Distrito Federal, Goiás, Ceará e Mato Grosso do Sul. É importante refletir que no Brasil a doença é considerada caracteristicamente de transmissão em áreas rurais, porém nos últimos anos ocorreram também registros em áreas periurbanas e urbanas. As situações ideais para a ocorrência são a presença de equinos e capivara, nas proximidades de rios e lagos.

O quadro clínico é muito semelhante a várias outras doenças febris que cursam com temperaturas elevadas, dores de cabeça, náuseas, vômitos, mialgia, portanto o diagnóstico correto depende da suspeição clínica e dados da anamnese. Essa apresentação, seguida por aparecimento de exantema maculopapular entre 2 a 5 dias dos sintomas e/ou manifestações hemorrágicas, excluídas outras patologias, é considerada um caso suspeito.

O dado epidemiológico indicativo pode ser o contato com animais domésticos ou silvestres e a circulação em área sabidamente de transmissão da Febre Maculosa, nos últimos 15 dias. Em caso de crianças, a vulnerabilidade é maior, por manterem um maior contato com o solo e com animais. O diagnóstico diferencial inclui os dados clínicos e epidemiológicos associados aos achados laboratoriais.

O diagnóstico laboratorial inclui exames inespecíficos e específicos.

Os exames inespecíficos, frequentemente solicitados, são: hemograma, que pode apresentar anemia, plaquetopenia e leucocitose com desvio à esquerda. Enzimas, como creatinoquinase (CK), desidrogenase láctica (LDH), aminotransferases (ALT/TGP e AST/TGO) e bilirrubinas (BT) estão geralmente aumentadas.

Pesquisa direta da Riquetsia por imunohistoquímica – realizada em amostras de pulmão, fígado, baço, coração, músculos e cérebro tecidos obtidas em biópsia de lesões de pele de pacientes infectados, em especial os graves, ou em material de necropsia, como fragmentos. É um método muito sensível para a confirmação na fase inicial da doença, especialmente nas lesões vasculíticas, e realizado por técnicas de biologia molecular (PCR). As desvantagens são a falta de um padrão específico e a variabilidade em sensibilidade e especificidade entre os diferentes testes. A vantagem é a definição correta do grupo de riquetsia: o grupo febre maculosa, no qual estão incluídas *R. rickettsii*, *R. parkeri*, *R. africae*, complexo *R. conorii*, entre outros; e o grupo do tifo (GT), constituído por *R. prowazekii* e *R. typhi*.

Cultura e isolamento a partir do sangue (coágulo) ou de fragmentos de tecidos (pele e pulmão obtidos por biópsia) ou de órgãos (pulmão, baço, fígado obtidos por necropsia), além do próprio carrapato retirado do paciente é o método diagnóstico ideal.

Diante na necessidade de se aplicar estes testes, deve-se buscar a orientação para a coleta ideal para minimizar interferências na amplificação genômica. Geralmente as amostras de tecidos são transportadas em frasco com meio BHI (Brain Heart Infusion - infusão cérebro-coração), logo após a coleta. Se o encaminhamento não for imediato (até 24 horas), o material deverá ser armazenado a -70°C ou em nitrogênio líquido. Importante, a coleta após uso de antibiótico ou posterior a 5 dias da fase aguda reduz muito a sensibilidade.

Exames específicos incluem métodos imunológicos, a pesquisa do agente e técnica de biologia molecular por PCR para riquetsias.

Reação de imunofluorescência indireta (RIFI) - Um caso é considerado compatível quando o indivíduo com clínica sugestiva de FM apresenta uma reação sorológica positiva, RIFI com título $\geq 1/64$, em amostra única. A RIFI é uma reação de alta sensibilidade e especificidade e que pode ser utilizada para identificar e quantificar imunoglobulinas específicas da classe IgM e da classe IgG. A RIFI tem sido considerada o padrão-ouro e o mais disponível na rotina. Porém, os anticorpos IgM podem apresentar reação cruzada com outras doenças (dengue, leptospirose, entre outras) ou com riquetsias não patogênicas, portanto, o resultado deve ser analisado dentro do contexto clínico e epidemiológico. Os anticorpos do tipo IgG aparecem pouco tempo depois dos IgM e são os mais específicos e indicados para interpretação diagnóstica.

Como realizar a coleta das amostras?

A 1ª amostra de soro deve ser coletada nos primeiros dias da doença, a partir do 7º ao 10º dia de doença (fase aguda), e a 2ª amostra de 14 a 21 dias após a coleta da 1ª amostra. O processamento deve ser feito pareado e a confirmação sorológica se faz pela presença de elevação de 4 vezes no título de anticorpos.

Coleta de uma terceira amostra 14 dias após a segunda está indicado em pacientes que iniciaram a antibioticoterapia precocemente por se tratar de caso clínico-epidemiológico compatível. Nesses casos, a soroconverção pode ocorrer mais tardiamente.

No Brasil, recomenda-se que os casos suspeitos ou confirmados sejam notificados e as amostras encaminhadas ao Laboratório de Referência preconizado, acondicionadas em isopor com gelo comum ou gelo seco.

PCR, técnica molecular, para riquetsioses - Utilizada em geral, para esclarecimento de resultados inconclusivos. Possui a orientação e vantagem de se realizar na primeira amostra. Geralmente realizada em laboratório de referência.

Todo caso suspeito de FM requer notificação compulsória e investigação. Um caso pode significar a existência de um surto, o que impõe a adoção imediata de medidas de controle.

Por fim, pode-se dizer que, embora ainda tenham caráter endêmico, a globalização das espécies de riquetsias é uma tendência que se constata pela facilidade de difusão em vetores artrópodes.

Doença de Lyme (DL)

A Doença de Lyme (DL) é uma zoonose frequente no hemisfério Norte e considerada uma enfermidade infecciosa causada por espiroquetas do complexo *Borrelia burgdorferi* (lato sensu) e transmitida pela picada de carrapatos.

A zoonose presente no Brasil já recebeu a denominação de Síndrome Baggio-Yoshinari e foi definida como: "Enfermidade infecciosa nova e emergente brasileira, transmitida por carrapatos não pertencentes ao complexo *Ixodes ricinus*, causada por espiroquetas na sua morfologia atípica e latente, que origina manifestações clínicas semelhantes às observadas na DL, exceto pela ocorrência de recidivas clínicas e desordens autoimunes". A *Borreliose Lyme-Simile* registrada no Brasil ainda não possui seu agente definitivamente caracterizado, embora o quadro clínico da *borreliose* seja similar ao da doença de Lyme.

Foi descrita no Brasil pela primeira vez em 1992 e trata-se de doença de notificação obrigatória, já tendo sido detectados casos em São Paulo, Rio de Janeiro, Santa Catarina e no Rio Grande do Norte. Segundo dados da Fiocruz, a bactéria pode apresentar variações genéticas conforme a região em que se encontra.

Transmissão - Alguns roedores são reservatórios naturais da bactéria, transmitida por carrapatos do gênero *Ixodes* e, em especial, pela espécie *Amblyomma cajennense* (a mesma que transmite a febre maculosa). Portanto, recomenda-se o cuidado com turismo ecológico. Como o carrapato não é urbano, moradores ou visitantes de áreas rurais e pessoas que fazem turismo ecológico são as mais vulneráveis ao contágio da doença de Lyme.

Para transmiti-la, o animal precisa ficar aderido à pele por tempo prolongado, pelo menos 24 horas. A manifestação da doença se dá, de forma geral, entre três e 32 dias após a exposição aos carrapatos. No entanto, é muito difícil definir um período para o início dos sintomas.

A DL evolui por estágios.

Na fase aguda, pode surgir o eritema migratório, que é uma lesão no local da picada, sintomas compatíveis com influenza, tais como febre baixa, calafrios, mialgia, artralgia, cefaléia, adenomegalia e elevação transitória de enzimas hepáticas. Neste estágio, podem aparecer novas lesões menos expansivas e disseminadas, conhecidas como eritema anular secundário.

O estágio secundário surge dias ou meses após o contágio inicial e caracteriza-se pelo aparecimento de complicações articulares, neurológicas e cardíacas. As manifestações neurológicas incluem a meningite linfomonocitária; neurite de nervos cranianos (paralisia facial, diplopia, surdez, disfagia, distalia, nevralgia do trigêmeo); radiculopatias periféricas sensitivo-motoras; síndrome de Guillain-Barré; mononeurite, convulsões, encefalomielite, encefalopatia, disfunção esfinteriana. Porém, no Brasil, não há relatos destas formas graves.

Prevenção - As pessoas que se movem em áreas de risco devem se proteger com roupas de cores claras, para facilitar a visualização do animal caso ele caia sobre o corpo. Também se recomenda evitar o uso de shorts e camisetas. Além disso, é preciso usar repelentes com DEET na fórmula, que repele o carrapato. Importante também orientar que se houver picada, o inseto deve ser retirado com pinça para evitar contaminação.

O diagnóstico na fase inicial é essencialmente clínico. O eritema *migrans* aparece entre 2 a 45 dias após a picada como mácula com centro mais claro,

medindo cerca de 5 cm de diâmetro, principalmente nos membros inferiores dos adultos e no pescoço das crianças. Deve ser diferenciado de uma reação local aguda que pode aparecer dois dias após a picada, mas neste caso não mede mais do que 1 cm e desaparece rapidamente. Vide a figura a seguir.



Eritema migratório crônico

Lyme simile

Geralmente o **diagnóstico laboratorial** é sugerido pela presença de anticorpos contra a borrelia, detectados por técnica de ELISA e IFI (imunofluorescência indireta) a partir de quatro semanas do surgimento dos sintomas. São pesquisados os anticorpos IgM ou IgG anti-*B. burgdorferi*. É um diagnóstico sorológico desafiador. Na fase inicial, com aparecimento do eritema, a sorologia é positiva em percentual baixo, cerca de 50% e geralmente ocorre após 4 semanas. A antibioticoterapia, que deve ser iniciada precocemente, pode impedir a soroconversão.

Causas de falsa positividade nos exames sorológicos incluem reação cruzada com outras enfermidades, tais como colagenoses, leishmaniose e sífilis, sendo necessário realizar confirmação com demonstração do antígeno.

A confirmação de um teste de enzima imunoensaio positivo é feita por meio de Western-blot, que mostra um padrão específico para a *B. burgdorferi*. Importante ressaltar que no Brasil não está demonstrada a transmissão autóctone desse agente, tampouco foi encontrado o carrapato responsável pelo contágio. Devido ao fato de serem descritas apresentações clínicas semelhantes à doença de Lyme, possivelmente outras espécies de *Borrelia*, sejam as responsáveis. Nessas situações, o teste de ELISA pode ser positivo, porém o Western-blot não evidencia o padrão característico da forma clássica de Lyme.

Além da sorologia, são importantes os exames: histológico e imunohistoquímico, PCR e cultura.

Assessoria Científica – Lab Rede

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Informações Técnicas sobre febre maculosa. Disponível em <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/693-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/febre-maculosa/11266-informacoes-tecnicas>. Acesso em 25/09/2017
2. de Araújo RP, Navarro MBMA, Cardoso TAO. Febre maculosa no Brasil: estudo da mortalidade para a vigilância epidemiológica. Cad. Saúde Colet., 2015, Rio de Janeiro, 23 (4): 354-361
3. Brasil. Fiocruz. Doença de Lyme no Brasil ou Borreliose brasileira. Disponível em: <http://www.invivo.fiocruz.br/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=745&sid=8>. Acesso em 25/09/2017
4. Yoshinari NH et al. Doença de Lyme-símile brasileira ou síndrome baggio-yoshinari: zoonose exótica e emergente transmitida por carrapatos. RevAssocMedBras 2010; 56(3): 363-9.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde Febre Maculosa Brasileira e Outras Riquetsioses. Disponível em http://bvms.saude.gov.br/bvms/publicacoes/guia_vigilancia_saude_1ed_atual.pdf. Acesso em 27/09/2017