

A OCORRÊNCIA DE RIQUETSIOSES DO GRUPO *RICKETTSIA RICKETTSII*

Dalva A. Portari Mancini *
Elvira M. Mendes Nascimento *
Valéria Rosa Tavares *
Murillo Adelino Soares *

MANCINI, D.A.P. et al. A ocorrência de riquetsioses do grupo *Rickettsia rickettsii*.
Rev. Saúde públ., S. Paulo, 17:493-9, 1983.

RESUMO: Foi realizada revisão da literatura com objetivo de atualizar as informações sobre a ocorrência de riquetsioses do grupo *Rickettsia rickettsii*. Verificou-se que nos EUA e Europa, a incidência da febre maculosa, vem aumentando desde 1970 até hoje. No Brasil, foi relatado um caso presuntivo, no estado da Bahia, em 1979. Com relação a prevenção, controle e tratamento dessa doença é salientada a importância de informações relacionadas com indivíduos expostos a picadas de carrapatos, notificação de novos casos, fatores ecológicos, técnicas laboratoriais mais específicas para a identificação do agente etiológico, e a antibioticoterapia mais eficiente. A vacinação é ainda referida como meio mais favorável na prevenção da doença, devendo ser administrada aos indivíduos de alto risco. No Brasil, faltam informações precisas sobre a ocorrência de *R. rickettsii*.

UNTERMOS: Riquetsioses. *Rickettsia rickettsii*. Febre maculosa, ocorrência.

OCORRÊNCIA

O aumento de casos de febre maculosa nos EUA tem sido observado a partir de 1970, tendo, em 1977 se estabilizado. Sua ocorrência nos Estados do sul e a alta incidência em jovens do sexo masculino e de cor branca tem permanecido inalterada nos últimos tempos¹⁸.

Magnarelli e col.¹⁰, analisando a incidência da febre maculosa das Montanhas Rochosas em Connecticut, revisaram dados clínicos de casos humanos suspeitos, ocorridos em 1965-1977. Houve seis casos presuntivos nesse período provavelmente originados em Connecticut, sendo que quatro desses casos ocorreram em áreas onde o carrapato vetor *Dermacentor variabilis* é

abundante. As riquetsias do grupo da febre maculosa estão presentes em baixa frequência tanto em regiões do interior, como na região costeira de Connecticut. Essa situação é diferente da que ocorre nas proximidades de Long Island, onde 124 casos humanos foram documentados no período de 1971-1976 e onde a frequência de carrapatos infectados com riquetsias é maior. Possivelmente, devido a fatores ecológicos desconhecidos, focos endêmicos não se perpetuam de um ano para outro em Connecticut. Isto parece indicar que a *Rickettsia rickettsii* não está bem estabelecida lá, como em Long Island e outras regiões

* Do Serviço de Virologia do Instituto Butantan — Av. Vital Brasil, 1.500 — 05503 — São Paulo, SP — Brasil.

mais ao sudeste. Presumindo-se que estes agentes venham acentuar a sua presença em populações de roedores de Connecticut, poder-se-ia esperar aumento correspondente da prevalência de casos humanos.

Foi também observado o ressurgimento da febre maculosa, na Europa, na cidade de Sassari, Itália, e na cidade de Sabadell (província de Barcelona), Espanha, no período de 1978-1980. Essa situação assemelha-se a de outras áreas geográficas onde a doença é endêmica. Admite-se que a reincidência urbana da febre maculosa, deve-se ao fato do aumento do número de animais domésticos, nessas cidades²⁰.

Na primeira metade da década de 70, durante estudos de focos naturais ativos de riquetsioses do grupo da febre maculosa, na Checoslováquia, foram isoladas riquetsias em carrapatos, mosquitos e piolhos e detectados anticorpos com riquetsias em diversas espécies de animais silvestres e domésticos, além de seres humanos¹³.

A presença presuntiva da febre maculosa, no Brasil, foi relatada em Salvador, em 1979. É um fato de acentuada importância por ser o primeiro caso publicado no Estado da Bahia, pois antes a incidência se limitava ao Estado de São Paulo, sul do Estado de Minas Gerais e norte do Estado do Paraná. Isto sugere a distribuição geográfica da doença no Brasil, mais ampla do que se conhecia anteriormente. O caso observado sugere ainda que, ou a febre maculosa pode apresentar um quadro clínico distinto daquele descrito nos textos, ou que existem na região outras riquetsias do grupo, até agora não identificadas. Devido ao fato de não ter sido identificada a riquetsia responsável pela doença, torna-se difícil afirmar que o agente causal foi a *R. rickettsii*, a única até agora identificada nas Américas¹⁵.

Em 1981, um total de 1.170 casos de febre maculosa ocorridos nos EUA foi constatado pelo CDC^{18,19} (Center for Disease Control, Atlanta, Georgia), com incidência de 0,51 casos por 100.000 habitantes. Os Estados do Atlântico Sul soma-

ram 671 casos ou 57% do total. A maior incidência coube a Carolina do Norte com 301 casos, seguido por Virginia, 105 casos, Carolina do Sul, 102 casos, Oklahoma, 99 casos, Tennessee, 82 casos, Maryland, 66 casos e Arkansas, 35 casos. Destes pacientes 60% eram do sexo masculino, menores de 20 anos de idade, e 92% eram brancos, embora os casos fatais fossem predominantes em negros, em indivíduos maiores de 30 anos de idade e que não tinham recebido tratamento imediato, por não apresentarem marcas de picadas de carrapato.

Em 1982, foi relatado um caso de febre maculosa, durante o inverno, em uma área endêmica da cidade de Carolina do Norte, mostrando que essa doença não é exclusiva de verão (quando há maior ocorrência de carrapatos)⁸.

EPIDEMIOLOGIA

A epidemiologia da febre maculosa não está bem definida no relacionamento população humana e de carrapatos infectados. Linnermann e col.⁹, em estudos realizados nesse sentido em Clermont, Ohio, USA, revelaram que a incidência de riquetsias em carrapatos *D. variabilis* era aproximadamente a mesma tanto em área endêmica (de 1.168, 18 infectados, ou seja, 1,5%) como em áreas não endêmicas (de 339, 4 infectados, ou seja, 1,2%).

O futuro da febre maculosa em áreas endêmicas tais como no município de Clermont, Ohio, pode ser prognosticado, isto é, com o resultado do crescimento da população suburbana, o "habitat", do carrapato é destruído, e com isso espera-se um decréscimo da incidência da doença. Porém, de qualquer maneira, como a área metropolitana é de contínuo crescimento, novas áreas endêmicas poderão surgir nas extremidades de suburbanização. Em Long Island, no período em 1971 a 1976, foi verificado o aumento de casos de febre maculosa, tanto em área endêmica, como em

não endêmica, associando-se este fenômeno com a suburbanização¹. Na Califórnia, região onde o vetor clássico *Dermacentor andersoni* não existe, esporadicamente ocorrem casos de febre maculosa, e pouco se sabe sobre o vetor patogênico hospedeiro. De 1974 a 1979 foi estudado o potencial de hospedeiros vertebrados (coelhos, cangurus e camundongos) e de carrapatos vetores de riquetsias do grupo da febre maculosa. Títulos significantes de anticorpos foram detectados em diversas espécies desses vertebrados pelo método de fixação de complemento e imunofluorescência indireta. Um total de 4.485 carrapatos, compreendendo 8 espécies diferentes, estavam infectados com riquetsias, indicando que existem carrapatos vetores de riquetsias do grupo da febre maculosa, de espécies diferentes da *D. andersoni*, e que são encontrados, também, em outras regiões dos EUA⁷.

No Brasil, não há estudos recentes sobre a presença de *R. rickettsii*, no vetor brasileiro, o carrapato *Amblyoma cajennense* e, nem tão pouco, em outras espécies de carrapatos.

ASPECTO CLÍNICO

Os animais usados para testes (cobaias), quando inoculados com *R. rickettsii*, não recebendo tratamento, morrem de 9 a 10 dias após a inoculação, e os animais que se mostram mais resistentes e que por este motivo tem uma prolongada sobrevivência, apresentam severas lesões, tais como: necrose escrotal, enfartamento de orelha, entumescimento, e hemorragias perivasculares e das patas.

Os animais tratados com antibióticos apresentam citonecrose, trombose, deposição extravascular de fibrina, provenientes de células inflamatórias com fagocitose polimorfonuclear de riquetsias e produção de anticorpo específico²³.

Em seres humanos a doença clínica é caracterizada por um ataque inesperado de dores de cabeça (sensação de frio, febre, mialgias e erupções na pele, principalmente no tronco, palma das mãos e sola dos pés^{2,5,16,18,19}.

Devido ao fato de não se saber da exposição ao carrapato e ainda o tardio aparecimento de erupção na pele, acompanhado de implicações gastrointestinais, os casos fatais são muito frequentes¹⁹.

TRANSMISSÃO

Além da transmissão natural pelo carrapato infectado, é conhecida a infecção por exposição a aerossóis de material contaminado em laboratórios e a transmissão entre seres humanos através da transfusão de sangue^{2,5,22,24}.

Os carrapatos, usualmente, só transmitem o agente etiológico após permanecerem fixados por algumas horas na pele do indivíduo.

Portanto, devem ser removidos tão logo se perceba e para removê-los é preciso o auxílio de uma pinça, para arrancá-los lenta e firmemente. A remoção de carrapatos com as mãos desprotegidas de luvas, pode causar infecção em virtude da secreção contaminada eliminada por eles e de qualquer maneira as mãos deverão ser lavadas, minuciosamente, com água e sabão, após a operação da extração^{18,19}.

DIAGNÓSTICO — MÉTODOS PARA DETECÇÃO DE RIQUETSIAS

As informações clínicas nem sempre são suficientes para identificação de agentes etiológicos e diagnóstico de doenças infecciosas e, por este motivo, a elas são associadas provas de laboratório para o diagnóstico e confirmação. No caso de febre maculosa, o diagnóstico associado a provas de laboratório, não é possível antes do 10º e 14º dia do contágio. O diagnóstico pelo método de Weil-Felix (Proteus OX-19 ou OX-2) poderá indicar apenas se se trata de um caso provável de febre maculosa. Os casos diagnosticados clinicamente só podem ser confirmados quando o diagnóstico laboratorial específico (métodos de imunofluorescência, hemaglutinação indireta ou aglutinação de latex) detectar no soro do

paciente título de anticorpos considerado positivo^{4,7,9,14,16,19,21}. Indivíduos dos quais o agente causador é isolado de biópsias ou autópsias, ou que possuam anticorpos positivos no teste de imunofluorescência; também são considerados casos positivos^{16,19}.

A identificação de riquetsias em cobaias moribundas infectadas pode ser feita em cortes histológicos de fígado e baço, por técnicas de imunofluorescência e de microscopia eletrônica²³. Também são realizados exames de carrapatos infectados com riquetsias da febre maculosa, por testes de hemolinfa e análises de soros de mamíferos, quanto a presença de anticorpos contra *R. rickettsii*¹⁰.

Recentemente, foram aplicados para a detecção de riquetsioses, testes imunoenzimáticos (Elisa)^{3,11}.

O isolamento de riquetsias torna-se mais difícil quando já se realizou a vacinação ou a antibioticoterapia no paciente.

TRATAMENTO

Tetraciclina e cloranfenicol são riquetsiosstáticos que permanecem efetivos no tratamento da febre maculosa, principalmente se a terapia for iniciada na primeira semana da doença^{2,5,6,16,18,19}. O laurilsulfato de tetraciclina, um derivado lipossolúvel de tetraciclina, foi avaliado como satisfatório no tratamento de febre maculosa, por que tem tendência a normalização mais rápida da temperatura. Embora deva ser confirmado por estudos posteriores, os primeiros resultados obtidos com este antibiótico permitiram acrescentar uma nova terapêutica substitutiva àquela clássica empregada no tratamento da febre maculosa, proporcionando vantagens pela boa tolerância local por via intramuscular e a possibilidade de aplicação a intervalos longos (cada 12 ou 24 horas)²¹.

PREVENÇÃO — DESENVOLVIMENTO DE VACINAS CONTRA A FEBRE MACULOSA

As vacinas contra a febre maculosa foram preparadas inicialmente em 1929, com suspensão fenolizada de carrapatos infectados

com *R. rickettsii*, e foram substituídas posteriormente pelas vacinas preparadas com riquetsias cultivadas em membranas vitelinas de ovos férteis de galinha e inativadas pelo formoldeido. Devemos ressaltar o pioneirismo do Instituto Butantan, na produção destas vacinas, iniciadas pelos pesquisadores J. Lemos Monteiro, J. Travasso e A. Avallejo Freire^{2,5,12,22}. Até 1975 estas duas vacinas foram utilizadas para proteção de seres humanos embora ambas comumente induziam eritema local na região de inoculação, predominantemente após a segunda ou terceira doses da vacina. Apenas a vacina proveniente de membranas vitelinas permaneceu por ser mais eficaz e mais pura do que a original de carrapatos. As vacinas inativadas são protetoras, modificando a doença, embora às vezes falhando^{2,5,16}. O Instituto Butantan mantém pequeno estoque desta vacina para eventualidades e está aparelhado para produzir maior quantidade, se necessário.

Através de experimentos com riquetsias cultivadas em culturas de células primárias de embrião de pato (CEP), verificou-se alta infectividade, embora a virulência em cobaias e a toxidade em ratos tivessem sido perdidas durante as primeiras passagens. A virulência foi recuperada imediatamente quando propagadas, em seguida, em ovos embrionados de galinha. Constatou-se que riquetsias cultivadas em CEP e inativadas pelo formoldeido ou raios gama ($5 \times 10^5 r$) produziram vacinas com alto poder antigênico⁶. Este fato propiciou o preparo de vacinas contra a febre maculosa para imunização humana, utilizando riquetsias cultivadas em células de embrião de galinha "in vitro" com bom rendimento^{16,17,25}, e ainda conferindo proteção contra outras cepas, além da *R. rickettsii*.

O preparo da vacina em cultura de células embrionárias é mais complexo do que o da vacina de membrana vitelina, comercialmente utilizada no presente, mas tem vantagens como o prolongamento do período de incubação e diminuição da reincidência a da infecção⁵.

Tendo em vista que a vacina contra a febre maculosa não é produzida em grande escala comercial, sugere-se o preparo em culturas celulares (maior grau de potência e de pureza) e recomenda-se sua utilização em populações de alto risco, isto é, manipuladores de riquetsias em laboratórios, detetizadores de matas e residentes em zonas endêmicas ^{2,5,18}.

CONTROLE

Programas educacionais a respeito de carrapatos e sua ação na epidemiologia da febre maculosa são de grande importância para o controle desta doença ⁹.

A importante mudança na metodologia de controle da febre maculosa, nos EUA, em 1981, foi a adoção de informações sobre novos casos, com auxílio dos relatos sobre sintomas, hospitalização, tratamento, exposição a carrapatos, identificação do carrapato vetor, viagens para zonas endêmicas e definição de critérios rigorosos para a confirmação de casos através de testes laboratoriais. Esses critérios adotados em 1981 foram responsáveis pela redução de casos. Isto mostra que a confirmação de casos prováveis, através de vigilância epidemiológica rigorosa e de recursos laboratoriais, é de extrema importância, uma vez que a manifestação clínica da doença é tardia (de pelo menos 10 dias). O controle da febre maculosa será mais eficiente, quanto mais informações houver de indivíduos expostos a carrapatos ^{18,19}.

É, também, muito importante a ação contra o vetor artrópode, e isto consiste na pulverização de inseticida em tocas de ratos e no tratamento de cães e outros animais domésticos portadores de carrapatos. Os repelentes também podem ser usados contra os mesmos.

CONCLUSÃO

Baseados nas informações sobre o aumento de casos de febre maculosa, nos EUA e Europa, desde 1970 até hoje, conclui-se que não se trata de doença erradicada, mas razão de preocupação para as autoridades responsáveis pela vigilância epidemiológica.

O esclarecimento da situação atual da febre maculosa, nos EUA, deve-se aos recentes trabalhos sobre a presença de *R. rickettsii* nos carrapatos vetores *D. andersoni* e *D. variabilis*, tanto em zona endêmica como não-endêmica e ainda aos estudos estimativos da ocorrência de casos humanos em diversos Estados do país, constatando-se prevalência para o Estado de Carolina do Norte.

Receia-se que a situação da ocorrência desta riquetsiose no Brasil não seja muito diferente daquela dos EUA, tendo em vista ser o mesmo agente etiológico (*R. rickettsii*), e áreas geográficas com características semelhantes que podem manter o equilíbrio ecológico do vetor. Porém, torna-se difícil esclarecer a situação no Brasil, pois faltam dados, isto é, não há estudos recentes sobre a existência de *R. rickettsii* no vetor brasileiro clássico, o carrapato *Amblyoma cajennense*. E nem, tampouco, registros de casos, com exceção de um provável, no Estado da Bahia, que por falta de recursos especializados não foi possível identificar o agente etiológico, baseando-se a confirmação apenas na sintomatologia do paciente.

Podemos concluir sugerindo que deve ser mantida uma vigilância epidemiológica constante e rigorosa e todos os casos suspeitos serem diagnosticados em laboratórios especializados para confirmação.

A ausência dos recursos preventivos citados e de laboratórios especializados para diagnóstico poderá trazer surpresas desagradáveis se ocorrer algum surto epidêmico.

MANCINI, D. A. P. et al. [Occurrence of rickettsiosis of the group *Rickettsia rickettsii*]. *Rev. Saúde públ.*, S. Paulo, 17:493-9, 1983.

ABSTRACT: A search of the literature to update the available information on the occurrence of rickettsiosis caused by the *Rickettsia rickettsii* group was made. It was verified that the incidence of spotted fever has had an increase in the U.S.A. and Europe since 1970. In Brazil, a presumptive case was reported in the State of Bahia, in 1979. Regarding the prevention, control and treatment of this disease, importance is given to data related to individuals exposed to tick bites, report of new cases, ecological factors, more specific laboratorial procedures for the identification of the etiological agent, and a more efficient antibiotic therapy. Vaccination is still regarded as the most adequate means for the prevention of the disease, and should be aimed at groups of individuals at high risk. In Brazil, there is a lack of more precise information on the occurrence of *R. rickettsii*.

UNITERMS: Rickettsial infections. *Rickettsia rickettsii*. Rocky mountain spotted fever, occurrence.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BENACH, J.L.; WHITE, D.J.; BURGDORFER, W., KEELAN, T.; GUIRGIS, S. & ALTIERI, R.H. Changing patterns in the incidence of Rocky Mountain Spotted Fever on Long Island. *Amer. J. Epidemiol.*, 106:380-7, 1977.
2. CALIA, F.M.; BARTELLONI, P.J. MICKNEY, R.W. RMSF-Laboratory infection in a vaccinated individual. *J. Amer. med. Ass.*, 211:2.012-4, 1970.
3. HALLE, S. & GASH, G.A. Use of a sensitive microplate enzyme like immusorbent assay in a retrospective serological analysis of a laboratory population at risk to infection with typhus group rickettsial. *J. clin. microbiol.*, 12:343-50, 1980.
4. HECHERY, K.E.; ANACKER, P.L.; PHILIP, R.N.; KLEMAN, K. T.; MAC-CORMACK, J.N.; SASOWSKI, S.J. & MICHAELSON, E.E. Detection of Rocky Mountain Spotted Fever antibodies by a latex agglutination test. *J. clin. Microbiol.*, 12:144-50, 1980.
5. KENYON, R.H. & PEDERSEN Jr., C.E. Preparation of Rocky Mountain Spotted Fever vaccine suitable for human immunization. *J. clin. Microbiol.*, 1:500-3, 1975.
6. KENYON, R.H. & PEDERSEN Jr., C.E. Preparation of vaccines of Rocky Mountain Spotted Fever from *Rickettsiae* propagated in cell culture. *J. infect. Dis.*, 52:125-46, 1982.
7. LANE, R.S.; EMMONS, R.W.; DONDERO, D.V. & NELSON, B.C. Ecology of tick-borne agents in California. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 30:239-52, 1981.
8. LANGE, J.V.; WALKER, D.H. & WESTER, T.B. Documented RMSF in Wintertime. *J. Amer. med. Ass.*, 247:2.403-4, 1982.
9. LINNEMANN Jr., C.C.; SCHAEFFER, A. E.; BURGDORFER, W.; HUTCHINSON, L. & PHILIP, R.N. RMSF in Clermont County, Ohio. *Amer. J. Epidemiol.*, 111: 31-6, 1980.
10. MAGNARELLI, L.A.; ANDERSON, J.F. & BURGDORFER, W. RMSF in Connecticut: human cases, Spotted-Fever group rickettsiae in ticks, and antibodies in mammals. *Amer. J. Epidemiol.*, 110:148-55, 1979.
11. MANSUETO, S. & MICELLI, M.D. ELISA and Rickettsioses. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 74:831-2, 1980.
12. MONTEIRO, J.L. A vacinação preventiva como base da profilaxia do typho exanthemático de São Paulo. *Mem. Inst. Butantan*, 10:1-16, 1935/36.

13. PALANOVÁ, J.R.; ZUPANCICOVÁ, M.; URVOLGYI, J.; KOVACOVÁ, E.; JARABEK, L. & BREZINA, R. Study of rickettsioses in Slovakia. *J. Hyg. Epidem. Immunol.*, 1:105-15, 1975.
14. PHILIP, R.N.; CASPER, E.A.; MACCOR-MACK, J.N.; SEXTON, D.J.; THOMAS, L.A.; ANACKER, R.L.; BURGDOERFER, W. & VICK, S. A comparison of serologic methods for diagnosis of Rocky Mountain Spotted Fever. *Amer. J. Epidem.*, 105:56-67, 1977.
15. PLANK, S.J.; TEIXEIRA, R.S. & MILANESI, M.L. Febre maculosa em Salvador: descrição de um caso. *Rev. méd. Bahia*, 25:330-4, 1979.
16. RICKETTSIOSES: a continuing disease problem; WHO Working Group. *Bull. Wld Hlth Org.*, 60:157-64, 1982.
17. RIZZO, E.; TUCHYIA, H.N.; BRUNNER Jr., A.; PORTARI, D.A. & SOUZA, C.M. Multiplication of *Rickettsia rickettsii* in primary cell cultures. *Rev. Microbiol.*, 3:1-6, 1972.
18. ROCKY, Mountain Spotted Fever, United States, 1980. *Mort. Morb. wkly Rep.*, 30:318-20, 1981.
19. ROCKY Mountain Spotted Fever, United States, 1981. *Mort. Morb. wkly Rep.*, 31:261-3, 1982.
20. SEGURA, F. & FONT, B. Ressorgence of Mediterranean Spotted-Fever in Spain. *Lancet*, 2:280, 1982.
21. TIRIBA, A. da C.; GODOY, C.V.F. de; BRITO, T. de; JORDÃO, F.M.; PENNA, D. de O. & SOUZA, A.R.T. de Febre maculosa em São Paulo: resultados terapêuticos em alguns casos com lauril-sulfato de tetraciclina. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 10:256-61, 1968.
22. TRAVASSOS, J. & VALLEJO-FREIRE, A. Criação artificial de *Amblyoma cajenense* para o preparo da vacina contra a febre maculosa. *Mem. Inst. Butantan*, 18:145-236, 1944/1945.
23. WALKER, D.H.; HARRISON, A.; HENDERSON, F. & MURPHY, F.A. Identification of *R. rickettsii* in a guinea pig: model by immunofluorescent and electron microscopic techniques. *Amer. J. Pathol.*, 86:343-52, 1977.
24. WELLS, G.M.; WOODWARD, T.E.; FISET, P. & HORNICK, R.B. RMSF caused by blood transfusion. *J. Amer. med. Ass.*, 239:2.763-5, 1978.
25. WISSEMAN Jr., C.L.; SDLINGER, E.A.; WADDELL, A.D. & JONES, M.R. Infection cycle of *R. rickettsii*, in chicken embryo and L-929 cells in cultures. *Infect. Immun.*, 14:1.052-64, 1976.

Recebido para publicação em 20/05/1983

Aprovado para publicação em 01/09/1983