

## Febre escaro-nodular: uma zoonose benigna?

*Mediterranean spotted fever: a benign zoonosis?*

Emília Louro\*, Ana Campos\*\*, Jorge Leitão\*\*\*, Armando Carvalho§, Rui Santos§, Conceição Reis§§, Eurico Almiro§§, Armando Porto§§§

**Resumo**

A febre escaro-nodular é uma zoonose com predomínio estival, endémica nos países da orla mediterrânica. O microrganismo responsável pela doença, a *Rickettsia conorii* é um parasita intracelular obrigatório com características dos bacilos gram-negativos, transmitido acidentalmente ao homem pelo artrópode *Rhipicephalus sanguineus*.

A tríade clássica diagnóstica é caracterizada por febre, exantema (com atingimento palmo-plantar) e escara de inoculação. Esta doença tem um período de incubação média de 3 a 7 dias ao qual se seguem as manifestações clínicas.

A febre botonosa tem geralmente uma evolução benigna, mas pode complicar-se principalmente em doentes idosos e com patologias associadas (diabetes mellitus, insuficiência cardíaca, alcoolismo, etc.).

Os autores realizaram um estudo retrospectivo dos doentes internados com diagnóstico de febre escaro-nodular no Serviço de Medicina III dos Hospitais da Universidade de Coimbra num período de 10 anos (1994-2003) salientando a epidemiologia, as manifestações clínicas e laboratoriais e as complicações da doença.

Palavras-chave: febre escaro-nodular, *Rickettsia conorii*, escara de inoculação, exantema.

**Abstract**

*Mediterranean spotted fever is a rickettsiosis with a predominance during the summer months, endemic in the Mediterranean region. Rickettsia conorii, microorganism responsible for the disease, is a small intracellular gram-negative bacillus, transmitted accidentally to man by the Rhipicephalus sanguineus arthropod.*

*The classical triad is characterized by fever, rash (with palm and sole distribution) and black eschar. After a mean incubation period of 3 to 7 days, clinical symptoms appear.*

*Although Mediterranean spotted fever is usually a benign disease, serious complications can occur specially in older patients and patients with underlying chronic diseases (diabetes mellitus, heart failure, alcoholism, etc.).*

*The authors conducted a retrospective study of the patients hospitalized in an Internal Medicine ward with Mediterranean spotted fever during a period of 10 years (1994-2003) focusing on the epidemiology, clinical and laboratory manifestations and complications of the disease.*

*Key words: Mediterranean spotted fever, Rickettsia conorii, black eschar, rash*

**Introdução**

A febre escaro-nodular, também conhecida por febre da carraça, febre botonosa ou febre mediterrânica, é uma zoonose de carácter endémico com predomínio estival nos países da orla mediterrânica. A transmissão acidental ao homem da *Rickettsia conorii* faz-se

habitualmente e através do artrópode *Rhipicephalus sanguineus* (carraça do cão).

As primeiras descrições de febre escaro-nodular foram efectuadas em 1910 por Conor e Bruch, na Tunísia. Em Portugal, Delfim Pinheiro identifica e descreve, em 1923, os primeiros casos clínicos e designa a doença de “Pintador”, realçando assim a erupção e dor. Na década de 30, Ricardo Jorge, com os seus trabalhos, contribui para a divulgação desta entidade e designa-a por febre escaro-nodular.

O microrganismo *Rickettsia conorii* da família *Rickettsiaceae* é um parasita intracelular obrigatório que partilha características dos bacilos gram-negativos. O seu angiotropismo para as células endoteliais do hospedeiro produz necrose das células, trombose, disfunção orgânica e, em regra, exantema.<sup>1</sup>

Em Portugal existem duas estirpes responsáveis pela doença: a *R. conorii* Malish e a estirpe *Israeli tick*

\*Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

\*\*Interna do Internato Complementar de Pneumologia

\*\*\*Assistente Hospitalar de Medicina Interna

§Chefe de Serviço de Medicina Interna e Professor Auxiliar da FMUC

§§Chefe de Serviço de Medicina Interna

§§§Director do Departamento de Medicina e do Serviço de Medicina III e Professor Catedrático da FMUC

Departamento de Medicina - Serviço de Medicina III dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Recebido para publicação a 01.03.05

Aceite para publicação a 11.11.05

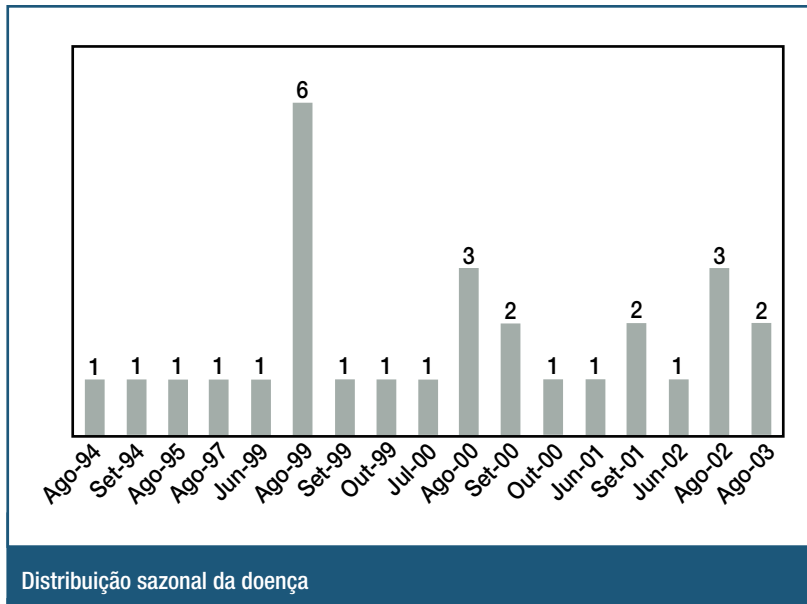


FIG. 1

*typhus*.<sup>2</sup> A primeira, isolada a partir de amostras humanas e da carraça do cão; a segunda, apenas a partir de amostras humanas.<sup>2</sup> A estirpe *Israeli tick typhus* foi isolada em Portugal em 1997 e anteriormente só tinha sido isolada em Israel.<sup>2</sup>

A febre escaro-nodular tem um período de incubação média de 3 a 7 dias<sup>3</sup>. Do ponto de vista clínico caracteriza-se por 3 fases: prodrômica, de estado e convalescença. Cefaleias, fotofobia, mioartralgias, astenia, vômitos e/ou alterações do trânsito intestinal podem surgir no primeiro período. Cerca de 3 dias depois surge febre elevada, acompanhada de exantema maculo-papular não pruriginoso nos membros inferiores, com disseminação para todo o corpo, incluindo palmas das mãos e plantas dos pés. Segue-se o período de convalescença, caracterizado por apirexia e melhoria gradual da astenia, com uma duração de 2 a 3 semanas.

A tríade clássica diagnóstica é caracterizada por febre, exantema e escara de inoculação. O achado característico por excelência é o da escara de inoculação ou *tache noire*,<sup>4</sup> mas é também o que mais frequentemente está ausente.<sup>3</sup> Deve ser atentamente pesquisada, por se encontrar quase sempre em zonas escondidas da pele: pregas inguinais, regiões retroauriculares e submamárias.<sup>5</sup>

Habitualmente, a febre escaro-nodular tem uma evolução benigna, mas pode assumir formas graves, complicadas com choque, coagulação intravascular

disseminada, insuficiência renal e respiratória, meningoencefalite e necrose tecidual,<sup>3</sup> principalmente em grupos de risco: idosos, diabéticos, alcoólicos, doentes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase e insuficientes cardíacos.<sup>6</sup>

O diagnóstico laboratorial faz-se actualmente por imunofluorescência indirecta, que doseia os títulos dos anticorpos para a *Rickettsia conorii*. Recomenda-se a realização de 2 doseamentos, com 7 a 10 dias de intervalo, pois as colheitas muito precoces poderão ser negativas.<sup>3</sup>

A antibioterapia instituída deverá atingir bons níveis intracelulares. O tratamento de eleição é efectuado com doxiciclina, uma tetraciclina, sendo as alternativas o cloranfenicol e as quinolonas fluoradas.<sup>7</sup> Nas grávidas e no caso

de impossibilidade de administrar os antibióticos de primeira escolha, sugere-se a eritromicina.<sup>7</sup> A josamicina, um macrólido, pode ser uma alternativa nas crianças e nas grávidas<sup>6</sup> (fármaco ainda não disponível no nosso país).

Os autores apresentam o estudo retrospectivo dos casos de febre escaro-nodular dum período de 10 anos (1994-2003), internados no Serviço de Medicina III dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

### Análise de resultados

Foram identificados 29 doentes num período de 10 anos, 15 do sexo masculino e 14 do sexo feminino. A idade média dos doentes foi de  $59,7 \pm 21,9$  anos, tendo o mais novo 17 anos e o mais velho 94 anos. As faixas etárias mais frequentemente afectadas foram a sétima e oitava décadas de vida.

A grande maioria dos doentes internados no nosso Serviço era proveniente do Distrito de Coimbra (37,9%), seguido do Distrito de Aveiro (13,8%). Neste grupo, os agricultores foram os mais atingidos por esta patologia (24,1%). Dos 29 doentes estudados, 11 (37,9%) admitiram contacto prévio com animais (cães).

O maior número de casos internados ocorreu durante o período estival, de acordo com a epidemiologia da doença. Verificou-se um pico de incidência no Verão de 1999 (Fig. 1).

A escara de inoculação foi visualizada em 58,6%

## QUADRO I

## Localização da escara de inoculação (17 doentes)

Localização	Nº (%)
Inguinal	4 (23,5)
Periumbilical	3 (17,6)
Axila	2 (11,8)
Coxa	2 (11,8)
Dorso	2 (11,8)
Ombro	1 (5,9)
Cotovelo	1 (5,9)
Nádega	1 (5,9)
FIE	1 (5,9)
FIE: fossa ilíaca esquerda	

dos doentes, sendo as regiões inguinal e periumbilical as mais atingidas, em 23,5% e 17,6%, respectivamente (*Quadro I*). O exantema maculo-papular foi observado em 28 doentes (96,6%) e a sua distribuição característica, envolvendo as palmas das mãos e plantas dos pés, foi observada em 21 (72,4%) dos casos. A febre e as mioartralgias surgiram com grande frequência (*Quadro II*).

As alterações analíticas mais frequentes foram: elevação das aminotransaminases (ALT em 75,9% e AST em 82,8%), trombocitopenia (69%) e hiponatremia (62,1%). Observou-se em vários doentes alteração dos enzimas de colestase, bilirrubina, creatinina e azoto ureico (*Quadro III*).

Dos 29 casos estudados, 10 (34,5%) apresentavam serologia, (imunofluorescência indirecta), positiva para *R. Conorii*.

Verificaram-se 3 casos letais (10,3%). Um homem com 86 anos, com antecedentes de bronquite crónica e hipertensão arterial e uma mulher de 85 anos, hipertensa, ambos morreram por falência multiorgânica. Uma doente de 43 anos, com hepatite crónica C, faleceu por coagulação intravascular disseminada. Dois doentes, uma mulher e um homem, de 74 e 72 anos respectivamente, necessitaram de ventilação assistida, por insuficiência respiratória grave. Em ambos houve boa evolução, com recuperação.

A maioria dos doentes (69%) foi tratada com doxiciclina, tendo os restantes sido medicados com outros esquemas terapêuticos (*Quadro IV*).

## QUADRO II

## Manifestações clínicas

	Nº (%)
Exantema	28 (96,6)
Febre	27 (93,1)
Exantema com envolvimento das palmas e plantas	21 (72,4)
Mioartralgias	17 (58,6)
Escara	17 (58,6)
Cefaleias	14 (48,3)
Naúseas/vómitos	11 (37,9)
Alterações do estado de consciência	7 (24,1)
Tosse	7 (24,1)
Diarreia	7 (24,1)
Dispneia	6 (20,7)
Icterícia	4 (13,8)
Dor abdominal	3 (10,3)
Petéquias	2 (6,9)
Sufusões conjuntivais	2 (6,9)
Hipotensão	2 (6,9)
Esplenomegalia	1 (3,4)

## Discussão

Em Portugal, a taxa de incidência de febre escaro-nodular continua a ser uma das mais elevadas dos países da bacia do Mediterrâneo. De 1989 a 2000 foi de 9,8/10<sup>5</sup> habitantes.<sup>2</sup> Neste período, o Alentejo foi a região que apresentou a taxa de incidência mais elevada (31,4/10<sup>5</sup>).<sup>2</sup> Esta doença, endémica em Portugal, tem uma distribuição estival, tal como verificámos neste estudo e de acordo com outras séries publicadas.<sup>1-8-9-10-11</sup> No nosso grupo, a distribuição por sexos foi homogénea, característica desta doença.<sup>2</sup> Os doentes idosos foram os mais afectados, muito provavelmente por apresentarem uma maior debilidade e patologias crónicas associadas.

Os doentes internados no nosso Serviço com diagnóstico de febre escaro-nodular foram maioritariamente provenientes dos Distritos de Coimbra e Aveiro. Cada vez mais esta doença deixou de ocorrer apenas nas regiões rurais para também surgir nas urbanas e suburbanas.<sup>12</sup> Este facto deve-se, muito

## QUADRO III

## Alterações analíticas

	Nº (%)
AST >42 U/l	24 (82,8)
ALT >40 U/l	22 (75,9)
γ-GT >49 U/l	17 (58,6)
FA >117 U/l	12 (41,4)
Bil. total >0,7 mg/dl	17 (58,6)
Bil. directa >0,5 mg/dl	16 (55,2)
Creatinina >1,1 mg/dl	10 (34,5)
Azoto ureico >23 mg/dl	6 (20,7)
Sódio <135mmol/l	18 (62,1)
Plaquetas <150 G/l	20 (69,0)
Leucócitos > 11 G/l	5 (17,2)
VS > 25 mm 1ªH	13 (45,0)

AST: aspartoaminotransferase, ALT: alaninaminotransferase, γ-GT: gama-glutamiltanspeptidase; FA: fosfatase alcalina e VS: velocidade de sedimentação.

## QUADRO IV

## Tratamento (29 doentes)

Fármaco	Nº (%)
Doxiciclina	20 (69,0)
Cloranfenicol	2 (6,9)
Outros	7 (24)

provavelmente, à maior mobilidade das populações, ao contacto com animais domésticos e à realização de actividades ao ar livre, permitindo assim a migração do *R. sanguineus*.

Neste período de 10 anos, verificamos uma incidência estival da doença, com um pico no mês de Agosto de 1999, muito provavelmente condicionado pelas condições climáticas (temperatura, taxa de humidade, pluviosidade, etc.) favoráveis, nesse ano, à proliferação do artrópode.

As manifestações clínicas mais frequentemente encontradas, tal como noutras séries, foram a febre, o exantema e a escara de inoculação. Esta, nem sempre presente, associada à febre e ao exantema (com attingimento palmo-plantar), reveste-se de importância

primordial para o diagnóstico. Nos nossos doentes o exantema e a febre estavam presentes em quase todos (28 e 27 doentes, respectivamente). No entanto, a distribuição característica do exantema (palmas das mãos e plantas dos pés) apenas se encontrou em 21 doentes. A escara de inoculação nem sempre esteve presente no nosso grupo (58,6 %), tal como noutros (20 a 84 %).<sup>1,9,10,11,13</sup>

As alterações laboratoriais encontradas são muito variáveis e inespecíficas, de acordo com a literatura consultada.<sup>9,10,11,13</sup> A elevação das aminotransferases, trombocitopenia e hiponatremia foram as alterações analíticas mais frequentemente encontradas nos nossos doentes. O diagnóstico laboratorial é efectuado pelo método de imunofluorescência indirecta, sendo a reacção de Weil-Félix, hoje em dia, obsoleta.<sup>2,3</sup> Apenas dez dos nossos doentes tinham serologias positivas para *R. conorii* pelo método de imunofluorescência, fruto, provavelmente, de colheitas precoces, antes da seroconversão acontecer. O ideal seria a colheita de 2 amostras de soro, com 7 a 10 dias de intervalo, permitindo, assim, detectar a seroconversão.<sup>3,10</sup> Outros métodos, realizados apenas em laboratórios especializados, permitem detectar as rickettsias por isolamento do agente e/ou imunodeteção em biopsias da pele e técnicas de detecção por ampliação de DNA.<sup>2,5</sup>

A febre escaro-nodular é geralmente considerada uma doença benigna, muitas vezes auto-limitada. O prognóstico depende de diversas variáveis: idade do doente, patologias crónicas associadas (cirrose, diabetes, insuficiência cardíaca, défice de glicose-6-fosfatase desidrogenase, etc.), virulência das estirpes, início precoce do tratamento em doentes sintomáticos e complicações graves (coagulação intravascular disseminada, choque, pneumonia, etc.). Por isso, os doentes idosos e os doentes com patologias crónicas, sintomáticos e com alterações analíticas beneficiam de uma vigilância apertada em regime de internamento. A taxa de mortalidade do nosso grupo (10,3%) encontra-se dentro dos valores nacionais observados nos últimos anos (2,3 a 23 %).<sup>8,11,13</sup>

As tetraciclina e o cloranfenicol são os antibióticos de eleição no tratamento desta doença, por serem agentes que atingem concentrações intracelulares eficazes.<sup>2,3</sup> A doxiciclina é, entre nós, o fármaco mais frequentemente utilizado. Nos casos de contra-indicação para as tetraciclina e o cloranfenicol, as fluoroquinolonas, o cotrimoxazol e alguns

macrólidos, nomeadamente a claritromicina, poderão ser boas alternativas.<sup>2-7,9,10,13,14,15</sup> A josamicina, ainda não disponível entre nós, é uma boa alternativa nas crianças, mulheres grávidas ou doentes alérgicos às tetraciclina.<sup>3,4,6,10,15</sup> O tratamento deverá ter uma duração média de 10 dias. A profilaxia antibiótica após a picada pelo vector não é aconselhada, pois a doença é muitas vezes auto-limitada, devendo ser tratados apenas os casos sintomáticos, prevenindo assim o aparecimento de complicações.<sup>14</sup> A melhor profilaxia da doença assenta na implementação de medidas higiénicas e educacionais (evitar zonas infestadas por carraças, utilizar vestuário protector, aplicar repelente, lavar regularmente os animais com champô protector, etc).

### Conclusão

A febre escaro-nodular é geralmente uma doença benigna, cujo diagnóstico é fundamentalmente clínico e deve ser precoce, para iniciar terapêutica adequada nos doentes sintomáticos, evitando complicações graves, sobretudo nos grupos mais fragilizados. O internamento está indicado para os doentes idosos ou com patologias crónicas, sintomáticos e com alterações analíticas. ■

### Bibliografia

1. Maltez F, Machado J, Morgado A, Proença R, Febre escaro-nodular: Casuística de 10 anos (1977-1986). *Estudo clínico e epidemiológico de 247 casos*. O Médico 1991; 20 (1929): 459-464.
2. De Sousa R, Nóbrega S, Bacellar F, Torgal J, *Sobre a realidade da febre escaro-nodular em Portugal*. Act Med Port 2003; 16: 429-436.
3. Oliveira J, Corte-Real R, *Rickettsioses em Portugal*. Act Med Port 1999; 12 (12): 313-321.
4. Poças J, Bacellar F, Filipe A, *Clínica e Diagnóstico laboratorial da febre escaro-nodular*. Med Interna 2002; 9 (1): 52-55.
5. Porto A, Corte-Real R, Pereira A, Couto MA, Couto F, Marta E, *Alternativa terapêutica na febre escaro-nodular*. Rev Port D Inf 1977; 1: 21-23.
6. Mendell, Douglas and Bennett's Principles and Practices of Infectious Diseases, Chapter 175, Fifth Edition, 2000 Churchill Livingstone, Edição electrónica (CD-Rom).
7. Meliço-Silvestre A. e Saraiva da Cunha JG, *Doenças Infecciosas – O desafio da clínica*, Temas de Infeciologia, MinervaCoimbra 2003; 23-24.
8. Ribeiro E, George F, Santos MJ, Paiva S, Febre escaro-nodular. *Análise da situação epidemiológica no distrito de Beja*. Rev Port D Inf 1998; 21(4): 171-175.
9. Font-Creus B, Bella-Cueto F, Espejo-Arenas E, Vidal-Sarahuja R, Muñoz-Espin T, Nolla-Salas M, et al., *Mediterranean spotted fever: a cooperative study of 227 cases*. Rev Infect Dis 1985; 7 (5): 635-642.
10. Antón E, Font B, Muñoz T, Sanfeliu I, Segura F, *Clinical and laboratory characteristics of 144 patients with mediterranean spotted fever*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003; 22: 126-128.
11. Ribeiro A, Pereira A, Carmona H, Boaventura JL, *Febre escaro-nodular: doença benigna?* Rev Port D Inf 1999; 22(1): 17-21.
12. Walker DH, Fishbein DB, *Epidemiology of rickettsial diseases*. Eur J Epidemiol 1991; 7(3): 237-245.
13. De Sousa R, Nóbrega S, Bacellar F, Torgal J, *Mediterranean spotted fever in Portugal: risk factors for fatal outcome in 105 hospitalized patients*. Ann N Y Acad Sci 2003; 990: 285-294.
14. Alioua Z, Bourazza A, Lamsyah H, Erragragui Y, Boudi O, Karouach K, et al., *Manifestations neurologiques de la fièvre boutonneuse méditerranéenne : à propos de quatre observations*. La revue de médecine interne 2003; 24: 824-829.
15. Bentov Y, Sheiner E, Kenigsberg S, Mazor M, *Mediterranean spotted fever during pregnancy: case presentation and literature review*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003 ; 107(2): 214-216.