2. BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. Conselho Nacional de Meio Ambiente. Resolução CONAMA nº 358, de 29 de abril de 2005. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 4 mai. 2005. Seção 1, p. 63-65.

3. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual de gerenciamento de resíduos de serviços de saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 182p.

4. BRASIL. Lei nº 12.305, de 2 de agosto de 2010. Institui a Política Nacional de Resíduos Sólidos; altera a Lei no 9.605, de 12 de fevereiro de 1998; e dá outras providências. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2010/lei/l12305.htm. Acesso em: 22 nov. 2024.

5. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 222, de 28 de março de 2018. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 29 mar. 2018. Edição 61. Seção 1, p. 76-96.

6. CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA VETERINÁRIA DO ESTADO DE SÃO PAULO. Comissão de Saúde Ambiental. Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde Animal (PGRSSA), 2015. Disponível em: https://crmvsp.gov.br/plano-de-gerenciamento-de-residuos-de-servico-de-saude-animal-simplificado-pgrssa/. Acesso em 22 nov. 2024.

7. POLEGATO, E. P. S. Gestão de resíduos na produção e atenção à saúde animal/Waste management in production and animal health services. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP/Journal of Continuing Education in Animal Science of CRMV-SP**. São Paulo: Conselho Regional de Medicina Veterinária, v. 16, n. 3, p. 14-26, 2018.

Histórico e Epidemiologia da Febre Q: Uma Revisão da *Coxiella burnetii*

Igor Silva Silito CRMV SP 63.943, [1]Henrique do Nascimento Cunha, [2]Valdir Vieira da Silva, [1]Marcelo Bahia Labruna CRMV SP10.504

[1]Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal, Av. Prof. Orlando Marques de Paiva, 87, Cidade Universitária, São Paulo, SP, Brasil 05508-270. [2]Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Medicina Veterinária, Laboratório de Doenças Infecciosas, Rua Dom Manuel de Medeiros, s/n, Dois Irmãos, Recife, PE, Brasil.

Freepik

Introdução

A Febre Q (nomenclatura originada de *Query fever*) foi descrita pela primeira vez em 1935 por Edward Derrick em Queensland, na Austrália, quando este foi convidado a investigar uma doença de caráter febril em trabalhadores de um abatedouro (DERRICK, 1937). Já em 1937, os pesquisadores Frank Macfarlane Burnet e Mavis Freeman, após análises morfológicas e bioquímicas, passaram a classificar o microorganismo causador da doença como pertencente ao

gênero *Rickettsia*, sendo denominado *Rickettsia burnetii* ou *Rickettsia diaporica* (SANTOS et al., 2007).

Enquanto isso, no estado de Montana, nos Estados Unidos, um grupo de pesquisadores liderados por Herald R. Cox pesquisava um patógeno desconhecido muito semelhante. Inicialmente chamado de agente Nine Mile, foi isolado do carrapato *Dermacentor andersoni*, coletado em Nine Mile Creek em expedições de estudo voltadas à Febre Maculosa das Montanhas Rochosas (Rocky Mountain Spotted Fever). Somente mais tarde foi possível saber que se tratava do mesmo agente descrito na Austrália (DAMASCENO & GUERRA, 2018).

Ainda na metade do século 20, novos estudos microbiológicos e de sorotipagem demonstraram haver uma estreita relação entre *R. burnetii* e a ordem Legionallales, distanciando-se das Rickettsiales, tornando-se necessário reclassificar a bactéria em outro gênero: *Coxiella,* designando-a como *Coxiella burnetii*, em homenagem aos dois grupos de pesquisadores da Australia e Estados Unidos. Destaca-se que outros fatores, como as variações morfológicas durante a infecção, o metabolismo, a infectividade e a capacidade em formar partículas semelhantes à esporos, corroboram esta reclassificação na família Coxiellaceae, aproximando-se de algumas γ-proteobactérias, como *Legionella* spp. e *Francisella tularensis* (SANTOS et. al., 2007; DAMASCENO & GUERRA, 2018; FRANÇA et al., 2023).

Em humanos utiliza-se o termo "Febre Q" para se referir a doença. Já em animais vertebrados e invertebrados, é empregado "Coxielose". O uso de diferentes nomenclaturas está associado às diferenças na apresentação clínica da doença (FRANÇA et. al., 2023). *Coxiella burnetii* é uma bactéria pleomórfica intracelular obrigatória não móvel, Gram negativa, cujos principais tropismos são pelas células mieloides (macrófagos e monócitos), mas também já foi demonstrado que pode infectar trofoblastos e adipócitos (BEN AMARA et al., 2010; SANTOS et al., 2007; BECHAH et al., 2014).

Freepik

Sua persistência ambiental se dá por longos períodos devido a forma morfológica da variante de pequenas células (SCV), uma forma semelhante a esporos, estacionária, fruto da replicação intracelular, que confere resistência aos agentes físico-químicos, mantendo-se viável por longos períodos (SANTOS et al., 2007; MIONI et al., 2022). Devido sua alta resistência ao calor, podendo suportar até 30 minutos sob 60°C, o método tradicional de pasteurização foi adaptado para, na forma rápida, manter por um período de 15 segundos temperatura de 72°C, atendendo aos padrões de segurança alimentar (LEITE et al., 2006).

Já no ambiente intracelular das células hospedeiras eucarióticas, após serem fagocitadas, as SCVs se diferenciam em variantes de grandes células (LCV), que são metabolicamente ativas e virulentas durante a fase logarítmica de crescimento da *C. burnetti,* com envolvimento de alterações na superfície celular da bactéria (FRANÇA et. al., 2023).

Além desta diferenciação esporogênica, a *C. burnetii* também apresenta uma elevada infectividade: estima-se que em torno de dez unidades bacterianas sejam suficientes para causar uma infecção. Estas características levaram o *Center for Disease Control and Prevention* (CDC, Atlanta, EUA) a classificar esta bactéria na categoria B da lista de possíveis agentes biológicos a serem utilizados como arma biológica. Apesar da possibilidade de ser utilizada em bioterrorismo, seu potencial é limitado, pois embora apresente uma morbidade relativamente alta, apresenta baixa taxa de letalidade (SANTOS et al., 2007).

O Lipopolissacarídeo (LPS) da *C. burnetti* está diretamente relacionado à virulência da bactéria. Existe uma apresentação de LPS denominada LPS fase I, que está diretamente relacionada ao epítopo completo, sendo esta estrutura observada em *C. burnetti* selvagem, conferindo virulência. Outra apresentação é o LPS fase II, observada apenas após várias passagens em laboratório por meio de cultura de células. Esta configuração é caracterizada pela perda da cadeia O, relacionada a deleção de um gene após manipulação laboratorial, sendo considerada avirulenta e não pode ser encontrada na natureza (ABNAVE et al., 2017). Essas diferentes apresentações conferem diferentes relações com o sistema imunológico ao longo da evolução da infecção (FRANÇA et al., 2023).

Epidemiologia

A bactéria *Coxiella burnetii* é amplamente distribuída na natureza, podendo ser encontrada em uma ampla gama de hospedeiros no ciclo silvestre, como aves, roedores e marsupiais. Já no ciclo doméstico são os animais domésticos ou peridomésticos, como os ruminantes (principalmente bovinos, ovinos e caprinos) que atuam como hospedeiros primários (ROZENTAL et al., 2012). O risco de transmissão

para humanos está associado, principalmente, à inalação de partículas em suspensão no ar ou aerossóis, relacionadas à liberação de bactérias no ambiente através da urina, fezes, leite e restos placentários ou produtos de aborto (SANTOS et al., 2007).

Os esporos-like liberados no ambiente podem ser livremente dispersos pelo vento e/ou poeira por até 18 quilômetros de distância, sendo que certas práticas da agricultura, como o espalhamento de estrume pelo campo, podem favorecer essa dispersão. Já a transmissão direta entre humanos é incomum ou pouco relatada, apesar de haver relatos de transmissão via sêmen e transfusão sanguínea (OYSTON & DAVIES, 2011; CLARK & SOARES MAGALHÃES, 2018). França et al. (2024) demonstraram a soroconversão em mulheres encarceradas que não tiveram contato com o ambiente externo, distantes de centros urbanos e de animais ruminantes, levantando hipóteses de transmissão direta ou inalação de esporos dispersos por longas distâncias.

A transmissão da doença através de vetores artrópodes, como o carrapato, pode ocorrer entre animais, mas não há evidências de que ocorra para humanos. Acredita-se que os carrapatos atuem como reservatórios no ambiente silvestre e dispersores na natureza. Destaca-se que algumas espécies de carrapatos possuem bactérias *Coxiella*-like como endossimbiontes, sendo de difícil distinção do agente patogênico *Coxiella burnetii* através de testes moleculares empregados usualmente. Para algumas espécies de carrapatos, pertencentes aos gêneros *Dermacentor*, *Ixodes*, *Hyalomma* e *Ornithodoros,* a competência vetorial já foi confirmada experimentalmente; no entanto, a capacidade vetorial na natureza é baixa, pois depende de uma série de outros fatores, como densidade populacional dos carrapatos, hospedeiros preferenciais, taxa de parasitismo e constantes ecológicas (DURON et al., 2015)

Já a via de transmissão através da ingestão de leite cru ou derivados não pasteurizados, como queijos artesanais, é considerada controversa. Nascimento et al. (2021) detectaram DNA de *C. burnetii* em 4,6% (4/87) de amostras de queijo Minas artesanal, demonstrando que o consumo constante desses produtos poderia aumentar o risco de infecção. No entanto, a quantidade mínima necessária de ingestão e a viabilidade da bactéria em produtos manufaturados ainda é pouco conhecida. Em alguns casos, o consumo de laticínios infectados gerou soroconversão, mas sem manifestação clínica (CERF & CONDRON, 2006).

O primeiro relato de infecção humana por *C. burnetii* no Brasil se deu em 1953, através de análise sorológica em 200 ordenhadores e tratadores de rebanhos bovinos no Vale do Paraíba, em São Paulo, onde 17 amostras foram positivas (BRANDÃO et al., 1953). O primeiro estudo a empregar análises moleculares (PCR) para detecção de *C. burnetii* foi em Itaboraí, RJ, apenas em 2011, quase 60 anos após o primeiro relato (LEMOS et al., 2011). A **Fig. 1** demonstra haver uma maior concentração de estudos voltados à febre Q em humanos nas unidades da Federação da região Sudeste, com escassez de estudos nas demais regiões. Já em animais, observa-se que há uma maior distribuição de estudos pelo

Freepik

Brasil, sendo os estados de São Paulo e Rio de Janeiro os que apresentam um maior número de espécies animais positivas através de análises sorológicas e/ou moleculares.

Pelas características inerentes à transmissão, a febre Q é também uma doença tipicamente ocupacional, tendo a profissão de médico veterinário e demais profissionais de abatedouros de ruminantes como grupos de risco prioritários. Diversos surtos de febre Q foram descritos nesses profissionais ao redor do mundo. No estado de São Paulo, destaca-se um surto de febre Q ocorrido em janeiro de 2015, no município de Barbosa (Região Administrativa de Araçatuba), quando 16 trabalhadores de um frigorífico adoeceram em um período de 8 dias. Os principais sintomas incluíam febre, dor de cabeça, tosse, mialgia, prostração, dispneia, náusea, vômito e dor abdominal. Alguns pacientes apresentaram sinais de pneumonia em radiografias torácicas (SAAD et al., 2015). O diagnóstico de febre Q foi confirmado por soroconversão para *C. burnetii* em 15 pacientes. Devido à suspeita inicial ter sido brucelose, todos os pacientes foram tratados com doxiciclina e rifampicina e obtiveram melhora significativa após o início do tratamento (SAAD et al., 2015).

Figura 1 - Distribuição de estudos sobre *Coxiella burnetii* realizados por análises sorológicas e/ou moleculares em humanos e animais nas unidades federativas do Brasil entre 1950 e 2024. Distribuição de estudos envolvendo humanos pelo território nacional (A). Distribuição de estudos envolvendo animais pelo território nacional e em quais animais já foi comprovada a infecção por *C. burnetii* (sorologia e/ou molecular) por unidade federativa (B).

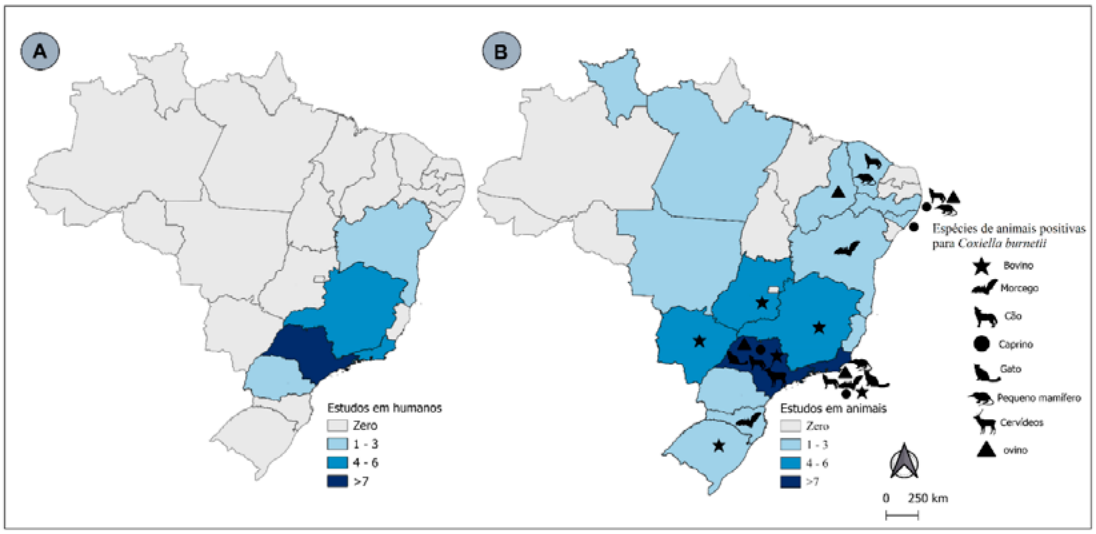

Imagem do arquivo do autor Silito, et al. -2024

Sintomas

Em humanos, a infecção geralmente se caracteriza por um quadro leve, autolimitado, assintomático ou com simples manifestações febris, raramente evoluindo para casos clínicos mais graves. A fase aguda da doença se manifesta com um quadro febril, sudorese, calafrios, dor de cabeça, fadiga, letargia, dores musculares e articulares, alterações hematológicas, hepatite aguda e pneumonia de etiologia desconhecida, acompanhada de tosse. Estes sintomas, pela semelhança a outras doenças, acabam dificultando o diagnóstico. O período de incubação varia de 10 a 21 dias, com os primeiros sintomas podendo surgir a partir de 10 dias, porém até 90 dias, dependendo da carga infectante e das condições do paciente (SANTOS et al., 2007).

Quando ocorre a evolução para a forma persistente, a endocardite é a alteração clínica mais frequentemente diagnosticada, sendo do grupo de risco pacientes portadores de doenças valvares pré-existentes, mulheres grávidas e imunodeprimidos (DAMASCENO & GUERRA, 2018; SICILIANO et al., 2008). Dentre as manifestações crônicas menos frequentes se destacam: infecções ósseas, aneurismas da aorta, fibrose pulmonar e infecções do fígado ou órgãos reprodutores (BORRIELLO et al., 2012). Atualmente já se conhece a existência da Síndrome pós-febre Q, com manifestações clínicas inespecíficas persistindo por meses.

Entre 1974 e 1987, um levantamento realizado num hospital de Portugal verificou uma predominância da casuística em pacientes do sexo masculino (94%), com maior prevalência entre os 30 e 50 anos e um pico de incidência no grupo etário entre 41 e 50 anos (MENDES et al., 1989). Esta tendência pode estar relacionada ao maior risco de exposição deste grupo ao agente ou ainda uma resposta imunológica menos efetiva, acarretando manifestações clínicas mais exuberantes (SANTOS et al., 2007).

Já em animais, a Coxielose é mais comumente encontrada na forma latente, com possibilidade de dispersão de formas infectantes pelo ambiente. Entre os animais suscetíveis à doença, o número de casos tende a ser maior entre os ruminantes domésticos. Nessas espécies, a doença tende a causar distúrbios reprodutivos como: infertilidade, aborto espontâneo e tardio, placentite infecciosa, endometrite, mastite e endocardite (ELDIN et al., 2017; MIONI et al., 2022).

Tratamento

Na febre Q aguda ou persistente, além da terapêutica sintomática, é empregado um protocolo de antibiótico capaz de inibir a multiplicação da *C. burnetii* e evitar recidivas. O grupo das tetraciclinas se destaca pela eficácia comprovada e tem a doxiciclina como o fármaco de escolha mais utilizado. Vale salientar que a doxiciclina é oficialmente indicada para o tratamento da Febre Q mesmo em criança, apesar da bula do medicamento contraindicar para esse grupo de pacientes. Durante a fase aguda, para pacientes com intolerância gástrica, uma boa alternativa são as fluoroquinolonas, já para gestantes ou crianças menores de 8 anos tem sido referido o uso de cotrimoxazole. Estudos in vitro sugerem que macrolídeos como a Claritromicina e as cefalosporinas de terceira geração, como a ceftriaxona, podem constituir novas opções terapêuticas (SANTOS et al., 2007).

No caso de pacientes que evoluem para a forma persistente, é empregado um tratamento combinado de fármacos, como a doxiciclina associada à hidroxicloroquina. O protocolo medicamentoso está descrito no Quadro 1.

Quadro 1- Esquema de tratamento recomendado em humanos (MAURIN & RAOULT, 1999).

	Febre Q aguda
Doxiciclina	100mg de 12 em 12 horas por 2 a 3 semanas em adultos ou 3mg/kg/dia (até um máximo de 200mg/dia) de 12 em 12 horas por 2 ou 3 semanas. Sempre que possível a doxiciclina deve ser priorizada.
	Febre Q persistente
Doxiciclina	100mg de 12 em 12 horas durante 18 meses em adultos.
Hidroxicloroquina	200mg de 8 em 8 horas, associada à doxiciclina, durante 18 meses em adultos.

Durante a terapêutica da febre Q persistente deverá ser instituído um programa de vigilância clínica e biológica mensal, assim como acompanhamento cardíaco. Para pacientes que evoluírem para endocardite, o procedimento cirúrgico é o mais indicado.

Profilaxia e Controle

Tendo em vista que a inalação de aerossóis constitui a principal forma de contágio da febre Q, o uso de equipamentos de proteção individual, especialmente máscara, deve ser recomendado durante procedimentos de maior risco de transmissão, como por exemplo, manuseio de placenta e fetos abortados de ruminantes domésticos. Em regiões onde a doença é mais prevalente, outras medidas de prevenção devem ser empregadas, como: higiene constante dos locais de ordenha, adoção de práticas de antissepsia, incineração de produtos de aborto, tratamento do estrume com cal ou cianeto de cálcio, evitar o consumo de leite ou derivados não pasteurizados, bem como o controle de carrapatos. Em caso de surto, diminuir a circulação de animais, separar os animais doentes dos saudáveis e promover o abate dos animais doentes também são práticas recomendadas. No Brasil, a febre Q não é de notificação compulsória e não há vacinas disponíveis (DAMASCENO & GUERRA, 2018).

Referências

21. BECHAH, Y. et al. Persistence of *Coxiella burnetii*, the agent of Q fever, in murine adipose tissue. **PLoS ONE**, v. 9, n. 5, p. e97503, 2014.

22. BEN AMARA, A. et al. *Coxiella burnetii*, the agent of Q fever, replicates within trophoblasts and induces a unique transcriptional response. **PloS ONE**, v. 5, n. 12, p. e15315, 2010.

23. Brandão H, et al. Investigação sobre a febre Q em São Paulo. 1. Estudo sorológico em operários de um frigorífico. **Arq Fac Hig Saúde Publ Univ São Paulo** 1953; 7(1):127-134.

24. BORRIELLO, G. et al. Zoonoses Zagrebe: InTech; 2012. **Cap**, pág. 65–88, 2012.

25. CERF, O.; CONDRON, R. *Coxiella burnetii* and milk pasteurization: an early application of the precautionary principle? **Epidemiology and infection**, v. 134, n. 5, p. 946–951, 2006.

26. CLARK, N. J.; SOARES MAGALHÃES, R. J. Airborne geographical dispersal of Q fever from livestock holdings to human communities: a systematic review and critical appraisal of evidence. **BMC infectious diseases**, v. 18, n. 1, p. 218, 2018.

27. DAMASCENO, I. A. DE M.; GUERRA, R. C. *Coxiella burnetii* e a febre Q no Brasil, uma questão de saúde pública. **Ciencia & Saude Coletiva**, v. 23, n. 12, p. 4231–4239, 2018.

28. DERRICK, E. H. "Q" fever, a new fever entity: Clinical features, diagnosis and laboratory investigation. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 5, n. 4, p. 790–800, 1983.

29. DURON, O. et al. The importance of ticks in Q fever transmission: What has (and has not) been demonstrated? **Trends in parasitology**, v. 31, n. 11, p. 536–552, 2015.

30. ELDIN, C. et al. From Q fever to *Coxiella burnetii* infection: A paradigm change. **Clinical microbiology reviews**, v. 30, n. 1, p. 115–190, 2017.

31. FRANÇA, D. A. DE *et al*. Overview of Q fever in Brazil: an underestimated zoonosis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 65, 2023.

32. LEITE, Z. T. C. et al. Leite e alguns de seus derivados: da antiguidade à atualidade. **Quimica nova**, v. 29, n. 4, p. 876–880, 2006.

33. LEMOS, E. R. S. et al. Q fever as a cause of fever of unknown origin and thrombocytosis: first molecular evidence of *Coxiella burnetii* in Brazil. **Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, N.Y.)**, v. 11, n. 1, p. 85–87, 2011.

34. MAURIN, M.; RAOULT, D. Q fever. **Clinical microbiology reviews**, v. 12, n. 4, p. 518–553, 1999.

35. MENDES, M. R. *et al*. Estudo retrospectivo (casuística do Serviço de Doenças Infecto-Contagiosas do Hospital de Santa Maria). **Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas**, v. 12, n. 3, p. 149–157, 1989.

36. MIONI, M. DE S. R. *et al*. Molecular detection of *Coxiella burnetii* in aborted bovine fetuses in Brazil. **Acta Tropica**, v. 227, n. 106258, p. 106258, 2022.

37. NASCIMENTO, C. DE F. et al. Molecular detection of *Coxiella burnetii* in unstandardized Minas artisanal cheese marketed in southeastern Brazil. **Acta tropica**, v. 220, n. 105942, p. 105942, 2021.

38. OYSTON, P. C. F.; DAVIES, C. Q fever: the neglected biothreat agent. **Journal of medical microbiology**, v. 60, n. Pt 1, p. 9–21, 2011.

39. ROZENTAL, T. et al. *Coxiella burnetii,* the agent of Q fever in Brazil: its hidden role in seronegative arthritis and the importance of molecular diagnosis based on the repetitive element IS1111 associated with the transposase gene. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 107, n. 5, p. 695–697, 2012.

40. SANTOS, A. S. *et al.* A. Febre Q: Revisão de conceitos. **Rev Soc Port de Med Inter**, [*s. l.*], v. 14, n. 2, p. 90-99, 2007.

41. SAAD, L.; PERCIO, J.; MARTINS, R.; MARCIO, S. Surto de febre Q em um frigorífico de Barbosa-SP, janeiro de 2015. [Palestra]. Araçatuba: 2015. Arquivo em Power Point.

42. SICILIANO, R. F. et al. Endocardite por *Coxiella burnetii* (febre Q): doença rara ou pouco diagnosticada? Relato de caso. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n. 4, p. 409–412, 2008.