

Caso clínico: Doente com síndrome febril indeterminado

Doente do sexo masculino, 45 anos de idade, trabalhador rural e pastor. Aparentemente saudável até há 4 semanas, altura em que refere o início de febre, 38°C-39°C, de predomínio vespertino, acompanhada de sudorese nocturna, astenia, anorexia e mialgias difusas e pouco intensas. O quadro manteve-se durante estas 4 semanas. Durante este período nega tosse ou expectoração, alteração do trânsito intestinal ou queixas urinárias.

1- O que é um síndrome febril indeterminado? No que se refere ao quadro clínico descrito, quais são as causas mais frequentes e importantes no diagnóstico de um síndrome febril indeterminado?

“Síndrome febril indeterminado” (FUO):

Foi definido em 1961 por Petersdorfe Beeson como:

- temperaturas superiores a 38,3°C em várias ocasiões
- duração da febre por mais de 3 semanas
- incapacidade de chegar a um diagnóstico causal após 1 semana de pesquisa em doente internado

Esta classificação usou-se por mais de 30 anos.

Durack e Street propuseram um novo sistema de classificação da FUO, definindo-a em relação a grupos particulares de risco, como resultado de um número crescente de pacientes que sobrevivem a doenças graves subjacentes:

Definição: Síndrome febril indeterminado...	Sintomas:	Diagnóstico: Incerto apesar de investigações apropriadas após...	Exs. de causas:
clássico	<ul style="list-style-type: none">• febre >38,3°C em várias ocasiões• duração > 3 semanas	<ul style="list-style-type: none">• no mínimo, 3 consultas como paciente externo• 3 dias em internamento• 1 semana em ambulatório (com investigação intensa)	<ul style="list-style-type: none">• Infecções• Neoplasias• Doenças inflamatórias• Febre medicamentosa

nosocomial	<ul style="list-style-type: none"> • febre >38,3°C em várias ocasiões • duração > 3 semanas • num doente hospitalizado a receber cuidado agudo • infecção não presente nem em incubação na admissão 		<ul style="list-style-type: none"> • Tromboflebite séptica • Sinisite • Colite por <i>Clostridium difficile</i> • Febre medicamentosa
neutropénico	<ul style="list-style-type: none"> • febre >38,3°C em várias ocasiões • duração > 3 semanas • contagem de neutrófilos <500/mm³ no sangue periférico • ou esperando-se descer abaixo desse número dentro de 1-2 dias 	<ul style="list-style-type: none"> • 3 dias • incluindo, no mínimo, 2 dias de incubação de culturas microbiológicas 	<ul style="list-style-type: none"> • Infecções perianais • Aspergilose • Candidémia • Infecção por MAI (<i>M. avium/ M. Intracellulare</i>) • Tuberculose • Linfoma não-Hodgkin • Febre medicamentosa
associado a HIV	<ul style="list-style-type: none"> • febre >38,3°C em várias ocasiões • duração > 4 semanas como paciente externo ou mais de 3 dias no hospital • serologia confirmada (+) para HIV 		

Nota: em relação ao nosso caso clínico, de acordo com os dados apresentados, e partindo do princípio que só agora foi iniciada a investigação para o diagnóstico causal não podemos afirmar que o doente tem um síndrome febril indeterminado!! Apenas que tem um síndrome febril.

CAUSAS:

Causas de febre:

- infecção
- neoplasias
- doenças do colagénio vascular
- rejeição de transplantes
- doenças inflamatórias não infecciosas (auto-imunes)
- febre induzida por drogas
- causas factícias
- (causas não diagnosticadas)

São todas possíveis causas de síndrome febril indeterminado!

Em termos de frequência:

Infecção: principal (30-40% e até 50% nas crianças)

Factícia: ≈10%

Permaneça não diagnosticada: 5-10%

CAUSAS INFECCIOSAS DE SÍNDROME FEBRIL INDETERMINADO:

INFECÇÃO:	CAUSA USUAL:
BACTERIANAS:	
Tuberculose	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Febres entéricas	<i>Salmonella typhi</i>
Osteomielite	<i>Staphylococcus aureus</i> (<i>Haemophilus influenza</i> em crianças pequenas) (<i>Salmonella</i> em pacientes com drepanocitose)
Endocardite	<i>Streptococcus orais</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus coagulase negativos</i>
Brucelose	<i>Brucella abortus</i> <i>Brucella melitensis</i> <i>Brucella suis</i>
Abcessos	Anaeróbios mistos e anaeróbios facultativos da flora intestinal
Infecções do sistema biliar	Anaeróbios facultativos Gram (-), ex: <i>E. coli</i>
Infecções do sistema urinário	Anaeróbios facultativos Gram (-), ex: <i>E. coli</i>
Doença de Lyme	<i>Borrelia burgdorferi</i>
Febre recorrente	<i>Borrelia recurrentis</i>
Leptospirose	<i>Leptospira icterohaemorrhagiae</i>
Febre da mordida de rato	<i>Spirillum minus</i>
Tipo exantemático	<i>Rickettsia prowazekii</i>
Febre da carraça	<i>Rickettsia conorii</i>
Psitacose	<i>Chlamydophila psittaci</i>
Febre Q	<i>Coxiella burnetii</i>
PARASITÁRIAS:	
Malária	<i>Plasmodium spp.</i>
Tripanosomíase	<i>Trypanosoma brucei</i>
	<i>Trypanosoma cruzi</i>
Toxoplasmose	<i>Toxoplasma gondii</i>
Amebíase	<i>Entamoeba histolytica</i>
Leishmaniose	<i>Leishmania donovani infantum</i>
Babesiose	<i>Babesia spp</i>
	<i>P. carinii</i>
Estrongiloidose	<i>Strongyloides stercoralis</i>
Toxocarose	<i>Toxocara canis</i>
	<i>Toxocara cati</i>
Triquinose	<i>Trichinella spiralis</i>
FÚNGICAS:	
Candidíase	<i>Candida albicans</i>
Criptococose	<i>Cryptococcus neoformans</i>
Histoplasmose	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Aspergilose	<i>Aspergillus spp</i>
Blastomicose	<i>Blastomyces spp</i>
VÍRAIS:	
AIDS	HIV
Mononucleose infecciosa	EBV
	CMV
Hepatite	Vírus da hepatite (A, B, C, D e E)
Dengue	Flavivirus
	Herpesvírus 6
	Parvovírus B19
	Coxsackievírus grupo B
Supostas infecções, agente indeterminado	
Doença de Kawasaki (síndrome do nódulo linfático mucocutâneo)	
Doença de Kikuchi (linfadenite necrotizante)	

Em relação ao nosso caso clínico e assumindo uma causa infecciosa:

- sem tosse ou expectoração: elimina-se as infecções respiratórias, nomeadamente a tuberculose (embora tenha febre de predomínio vespertino e suores nocturnos)
- sem alterações do trânsito gastrointestinal: eliminam-se as infecções gastrointestinais
- sem queixas urinárias: eliminam-se as infecções urinárias
- visto ser um trabalhador rural e pastor: salienta-se a possibilidade de uma zoonose (nomeadamente febre Q e brucelose).

[Nota: a febre apresentada é já um pouco elevada para brucelose. Não é o quadro típico!]

2- Quais são os testes bacteriológicos para esclarecer o diagnóstico (Indicação e interpretação dos testes; colheita e processamento das amostras)

Em caso de Febre de Origem Indeterminada, o estudo para determinar a causa da doença envolve:

- História:
 - Sintomas de todos os sistemas incluindo uma história detalhada de sintomas gerais (febre, perda de peso, suores nocturnos, cefaleias, rash...)
 - Registar todas as queixas mesmo se desaparecem antes do exame físico. Registar também doenças prévias incluindo cirurgias e doenças do foro psiquiátrico.
 - Fornecer uma avaliação detalhada que inclui:
 - História familiar
 - Estado de imunização
 - História ocupacional
 - Viagens
 - Nutrição
 - Drogas/medicação
 - Hábitos sexuais
 - Contacto com animais.
- Exame físico:
 - Registo da febre e exclusão da possibilidade de febre fictícia:
 - Medir a temperatura mais do que uma vez na presença de uma enfermeira para excluir a possibilidade de manipulação do termómetro
 - Utilizar termómetros electrónicos.
 - Determinação do padrão da febre (continua, recorrente, intermitente...)
 - Repetir o exame físico com atenção para o aparecimento de novos sinais (sons cardíacos – endocardite por exemplo).
- Estudos laboratoriais:
 - Análise sanguínea (contagem completa e exame directo)
 - Análise da urina
 - Química do soro
 - Culturas:
 - Sangue
 - Expectoração
 - Fezes
 - LCR, líquido pleural, peritoneal...
 - **Serologia**

Investigation (results)	Possible cause
Full blood count	
Neutrophilia	Bacterial infection
Neutropenia	Viral infection
	Brucellosis
	Typhoid
	Typhus
	Overwhelming sepsis
Lymphocytosis	Viral infection
Lymphopenia	HIV infection (not specific)
Atypical lymphocytes	infectious mononucleosis
Eosinophilia	infectious parasitic infection
Thrombocytopenia	Overwhelming sepsis
	Malaria
Raised ESR or C-reactive protein	All
Urea and electrolytes	Potentially deranged in severe illness from any cause
Liver enzymes	
Minor elevation of transaminases	Non-specific feature of many infections
	Mild viral hepatitis
Grossly deranged transaminases, elevated bilirubin	Viral hepatitis (usually A, B or C)
Coagulation	May be deranged in hepatic S, and in overwhelming infection of any type

Figure 1 - Investigação geral para um doente com síndrome febril indeterminada com suspeita de infecção.

Specimen	Investigation	Indication
Blood	Giemsa stain for malaria Stains for other parasites Culture	Any symptomatic traveller returning from a malarious area Specific tropical infections All suspected bacterial infections
Urine	Microscopy and culture Tuberculosis (TB) culture	All suspected bacterial infections Suspected TB Unexplained leucocytes in urine
Faeces	Microscopy – iodine stain Culture Electron microscopy/viral culture (not usually necessary to do both) Clostridium difficile toxin	Suspected protozoal diarrhoea All unexplained diarrhoea Suspected viral diarrhoea in children Viral meningitis Diarrhoea following hospital stay or antibiotic treatment
Throat swabs	Culture Viral culture	Suspected bacterial tonsillitis and pharyngitis Viral meningitis Viral respiratory infections where urgent diagnosis is considered necessary
Sputum	Microscopy and culture Auramine stain/TB culture Other special stains/cultures	Unusual chest infections; pneumonia Suspected TB Immunocompromised patients Suspected fungal infections
Cerebrospinal fluid	Microscopy and culture Auramine stain/TB culture Other special stains/cultures Polymerase chain reaction	Suspected meningitis Suspected TB, meningitis Immunocompromised patients Suspected fungal infections Suspected encephalitis or viral or bacterial meningitis
Rash aspirate: Petechial Vesicular	Microscopy and culture Viral culture	Meningococcal disease Herpes simplex/zoster

Figure 2 - Amostras e indicações para microscopia e cultura

- Estudos imagiológicos:
 - Raio-X tórax (rotina)
 - Ecografia abdominal (rotina)
 - TAC
 - Ressonância Magnética
- Outros testes:
 - Endoscopia
 - Estudos com radionucleótidos
 - Ecocardiografia

Face ao quadro clínico apresentado as causas da síndrome febril indeterminada poderão ser:

- Zoonoses:
 - Leptospirose
 - Brucelose
 - Febre Q

Como primeira abordagem pode-se realizar um hemograma que vai fornecer informação acerca do número de neutrófilos e linfócitos no sangue. Esta determinação é importante pois a presença de um elevado número de neutrófilos é indicadora de uma infecção bacteriana enquanto que um elevado número de linfócitos é indicativo de infecção viral.

As zoonoses são pesquisadas através da serologia. No caso de esta análise se revelar negativa, torna-se necessário fazer uma hemocultura para pesquisa de tuberculose.

Colheita de sangue para hemocultura:

- Desinfecção do local de punção venosa (com solução alcoólica de iodo por exemplo). Deixar secar completamente antes de punccionar.
- Se for necessário palpar a veia após desinfecção, usar uma luva esterilizada ou desinfetar o dedos que vão fazer a palpação.
- Desinfetar do mesmo modo, o local de punção (injecção) do frasco de hemocultura.
- Volume de sangue a colher:
 - 8 a 10 ml no adulto
 - 1 a 5 ml na criança
- Injectar assepticamente o sangue no meio de cultura.
- Atenção! Uma frasco uma punção
- Nunca fazer apenas uma hemocultura por doente (mínimo 3, simultâneas ou intercaladas – 10 a 30 min – e em veias diferentes).
- Nunca refrigerar a amostra, manter a temperatura ambiente até enviar ao laboratório de microbiologia.
- Ausência de diagnóstico pode estar relacionada com
 - Número insuficiente de culturas
 - Erros na recolha da amostra
- A presença de sépsis polimicrobiana indica infecção auto-induzida

Leptospirose:

(reservatório: roedores; transmissão: contacto com água contaminada pela urina de rato infectada)

Amostra: urina (sangue, LCR)

- Pesquisa de *Leptospira interrogans*

Microscopia:

- **de campo escuro**
- coloração Gram (são negativos mas muito finos para serem detectados)
- coloração pela prata (também inespecífica)

Cultura: em meio de Fletcher; incubação a 28°C demora até 16 semanas

- no sangue positiva durante os 10 primeiros dias
- no LCR positiva durante os 10 primeiros dias
- na urina positiva depois da primeira semana

Serologia: teste de aglutinação microscópica (maior rapidez na resposta)

- Título de pelo menos 1:100 que pode atingir os 1:25000
 - Os doentes tratados com antibióticos podem apresentar uma redução da resposta humoral com títulos não-diagnósticos
 - A presença de anticorpos de agutinação indica uma infecção aguda ou passada

Colheita de urina:

- Preferir a 1ª urina da manhã.
- Fazer lavagem da região periuretral, genitais externos e períneo (mulher); recolher o prepúcio expondo a glândula, lavar a glândula, sobretudo na região do meato uretral (homem) com água e sabão.
- Enxaguar muito bem com água ou soro fisiológico.
- Na mulher, afastar os grandes lábios com uma das mãos.
- Desprezar uma pequena quantidade (o primeiro terço do jacto urinário).
- Recolher uma porção de urina (jacto médio) para um recipiente esterilizado.
- Desperdiçar a restante quantidade de urina (último terço do jacto urinário).
- Ter cuidado para não haver contacto dos genitais externos com o recipiente.

Se o doente estiver algaliado:

- clampar a algália.
- desinfetar a área a puncionar (borracha do tubo colector).
- simular a técnica do jacto médio.
- aspirar com uma seringa.
- enviar a própria seringa ou transferir o seu conteúdo para um recipiente esterilizado.
- Punção suprapúbica (crianças).
- Refrigerar a amostra se não for possível o seu transporte imediato.

Colheita de LCR:

- Desinfetar cuidadosamente a zona de punção (a colheita é feita por punção lumbar) com solução alcoólica de iodo. deitar 2-3 ml num tubo de centrífuga esterilizado.
- Nunca refrigerar a amostra.
- É aconselhável efectuar, simultaneamente, colheitas de sangue para hemocultura.

***Brucelose:**

O diagnóstico é feito por:

- Serologia;
- Hemocultura:
 - Crescimento lento (até 3-4 semanas) – informar laboratório
 - São necessários meios próprios (enriquecidos com triptose por exemplo) para o crescimento de *Brucella*.

***Febre Q:**

O diagnóstico é feito por:

- Serologia (variação de fase):
 - anticorpos de fase I
 - anticorpos de fase II

*O diagnóstico será discutido mais detalhadamente nas perguntas 4 e 5.

3- Qual é a importância das provas serológicas? Quais são as doenças onde a serologia ajuda e / ou permite o diagnóstico?

Serologia

- base teórica: a resposta de imunidade humoral revela a história de infecções de um indivíduo
- recolha de dados: através do tipo de anticorpo, titulação e identidade dos alvos antigénicos

Utilidade do uso da serologia?

identificação do agente a causar infecção

avaliar o curso de uma infecção

determinar a natureza de uma infecção (primária ou reinfecção, aguda ou crónica)

Quando se usa?

- . para identificar vírus
 - exemplos:
 - Vírus da rubéola
 - EBV
 - Vírus da hepatite A, B, C, D e E
 - HIV
 - Vírus da leucemia das células T humanas
 - Arbovírus (vírus da encefalite)
- . outros agentes que são difíceis de isolar e cultivar no laboratório
- . outros agentes que causam doenças de curso mais lento ou crônicas
 - exemplos:
 - Vírus da hepatite B
 - Mononucleose infecciosa causada por EBV

Serologias que se fazem no HSM:

- **Hepatite B**
 - AgHBe
 - AgHBs
 - Anti-HBc IgM
 - Anti-HBe
 - Anti-HBs
- **Hepatite D**
 - Anti-HD IgG
 - Anti-HD IgM
- **Hepatite C**
 - Anti-VHC
- **Hepatite A**
 - Anti-VHA Igm
 - Anti-VHA IgG
- **CMV**
 - Anti-CMV IgG
 - Anti-CMV IgM
- **EBV**
 - IgG anti-EBNA
 - IgG anti-EBV
 - IgM anti-VCA
- **HIV**
 - Anti-HIV-1
 - Anti-HIV-2
- **Vírus linfotrófico das células T**
 - Anti-HTLV-I
 - Anti-HTLV-II
- **Parvovirus B 19**
- **Herpes Simples virus 1 e 2**
 - **Adenovirus**
 - **Echovirus**
- ***Leishmania* spp.**
- **Toxoplasmose**
- ***Chlamydia trachomatis***
- ***C. psittaci***
- ***C. Pneumoniae***
- **Brucelose**
 - ELISA
 - Huddleson
 - Imunocaptura
 - Rosa de Bengala

- **Coxsackievirus A e B**
- ***Salmonella typhi* e *S. paratyphi* A, B**
- ***Mycoplasma***
- **Sífilis**
 - FTA - ABS
 - TPHA
 - VDRL, RPR
- **Doença de Lyme**
- **Febre escaro-nodular**
- **Febre Q**
- **Ehrlichia**
- **Leptospirose**
- **Antistreptolisina O (TASO)**

4- No caso de suspeita de Brucelose, quais seriam os testes microbiológicos e como deveriam ser interpretados?

Brucelose (febre de Malta, febre da Crimeia, febre ondulante)

A brucelose é uma zoonose e é primariamente uma doença dos animais domésticos e selvagens (ovinos, bovinos, gatos, cães, roedores, outros). Nos animais, a brucelose causa esterilidade e nos humanos tem efeitos multissistémicos e é causa de alta morbilidade a longo prazo, apesar de raramente ser letal.

Agente

O agente responsável por esta doença é um cocobacilo gram negativo do género *Brucella*, aeróbio, sem flagelos, esporos ou cápsula. Produzem urease e metabolizam os nitratos a nitratos. Possuem um lipopolissacárido que é bastante menos pirogénico que o de outras bactérias gram-, daí a ausência de febres altas na doença. Os principais antigénios são o M (*melitensis*), o A (*abortus*) e uma endotoxina. Existem 6 espécies neste género, das quais 4 podem infectar humanos (tabela X) e apenas 3 têm interesse clínico, por serem as mais comuns. Apesar desta classificação ainda ser usada e ser bastante útil, pois está relacionada aos animais normalmente portadores da doença, testes moleculares demonstraram uma forte relação genética entre as espécies, daí que haja uma sobreposição parcial entre os serótipos e as espécies.

Este género é fenotipicamente semelhante a agentes patogénicos de plantas (*Rhizobium*, *Phyllobacterium* e *Agrobacterium*). Foi usado para o fabrico de armas biológicas: foi a 1ª arma biológica a ser desenvolvida pelos EUA e ainda hoje é tida como uma possível ameaça, devido a serem necessária apenas 10-100 bactérias para causar a doença no Homem (via inalatória). Porém, o elevado período de incubação (1-8 semanas), o facto de muitas vezes a infecção ser subclínica e de apenas causar efeitos incapacitantes a longo prazo, levou ao abandono da pesquisa militar.

Espécie de <i>Brucella</i>	Serótipo	Hospedeiro natural	Gravidade Infecção Humana
<i>abortus</i>	1-6, 9	Gado, outros bovinos	Moderada
<i>melitensis</i>	1-3	Ovinos	Muito alta
<i>suís</i>	1-5	Suínos, roedores, caribu	Alta
<i>canis</i>	-	Caninos	Moderada (mas rara)
<i>ovis</i>	-	Ovelhas	-
<i>netomae</i>	-	Ratos do deserto	-

Tabela X

Vias de Exposição

Os humanos contraem brucelose através do contacto com animais doentes, com as suas carcaças ou através da ingestão de produtos alimentares contaminados (leite e derivados). Assim, as principais vias de exposição são:

- Pele lesada
- Mucosas
- Conjuntiva
- Tracto respiratório
- Tracto gastro-intestinal

De referir que a inalação, as picada acidentais com agulhas e a absorção pela conjuntiva são as principais vias de infecção nos países desenvolvidos. Devido à baixa concentração de bactérias necessárias para infectar um humano, os profissionais de saúde devem ter cuidados especiais no manuseamento destes doentes apesar do contágio humano-humano ser muito raro (máscara, luvas e cuidados básicos de assepsia). Estes cuidados estendem-se e aplicam-se sobretudo aos técnicos que trabalham em laboratórios de microbiologia.

Epidemiologia

A doença conheceu um revés após a 2ª Guerra Mundial, pois começou-se a tratar a brucelose animal, levando à diminuição do contágio em humanos (passou de 4/100 000 para menos de 0.1/100 000). Apesar disso, continua a ser um problema em países em que a brucelose animal é enzoótica. Nos países desenvolvidos, as pessoas em maior risco de contrair a infecção são: agricultores, rancheiros, pastores, veterinários, pessoas que trabalhem em matadouros e técnicos laboratoriais de microbiologia.

Patofisiologia

Tanto os leucócitos polimorfonucleares como os macrófagos ingerem a bactéria, contudo, a bactéria consegue impedir a fusão entre o fagossoma e o lisossoma (principal mecanismo de virulência). Assim, vai acabar por ser transportada para o sistema linfático, para os tecidos ricos em elementos do sistema reticuloendotelial (nódulos linfáticos, baço, fígado e medula óssea) e também para a mama e articulações, onde se multiplica. A resposta típica, consequente da multiplicação extra-celular, são granulomas epitelióides no fígado e baço. Apesar de estar documentada alguma imunidade à reinfeção por imunoglobulinas, a principal resposta imunológica é a celular. Em termos de Imunoglobulinas, no começo da infecção há normalmente um aumento das IgM e depois das IgG. As IgM podem permanecer no soro por muitos meses, enquanto que as IgG normalmente vão desaparecendo mais rapidamente. Assim, níveis persistentemente elevados de IgG ou novos picos podem indicar reincidências ou infecção crónica.

Clínica

Clinicamente, os sintomas são variados e, em grande parte, subjectivos. Os achados objectivos, são raros e melhor encontrados em casos de brucelose “focal” (infecção num órgão específico) ou não tratada. O componente que mais ajuda no diagnóstico (suspeita) de brucelose é a história clínica, que deve incidir na ocupação da pessoa e viagens para locais de maior risco de contágio.

Os sinais/sintomas mais comuns são:

- Febre (normalmente ondulante, de predomínio vespertino e baixa)
- Sudorese
- Indisposição (desconforto)
- Fadiga
- Artralgias (frequente)
- Hepatoesplenomegália
- Perda de peso
- Anorexia
- Problemas gastrointestinais (principalmente dispepsia)
- Epididimites
- Endocardite (rara – menos de 3%, mas a principal causa de morte)
- Depressão

Contudo, normalmente, em casos não crónicos, o exame físico é normal e o diagnóstico é sobretudo feito a partir da história e da serologia.

Caso Clínico

Dado o que já foi dito, este paciente enquadra-se perfeitamente num quadro de brucelose, pelo que deviam ser feitos exames para despistar a doença.

Dados que apoiam a hipótese de brucelose:

- Trabalhador rural e pastor
- Febre de predomínio vespertino, não muito alta
- Sudorese, astenia, anorexia e mialgias
- Quadro manteve-se por 4 semanas, sem tosse, expectoração, alteração do trânsito intestinal ou queixas urinárias (despista muitas outras causas mais frequentes destes sintomas)

Diagnóstico

Os testes mais usados para o diagnóstico de brucelose são os testes serológicos. Podem ser usados vários testes ainda assim:

- **Culturas de sangue:** são positivas em 10-90% dos pacientes, mas não são particularmente úteis no diagnóstico inicial da doença. Isto porque demoram sensivelmente 2 meses a crescer e precisam que se faça nova cultura (a partir da 1ª) para um meio de cultura sólido todas as semanas (onde as bactérias crescem melhor). Devido ao facto dos sistemas de cultura se basearem na produção de CO₂ pela bactéria, o seu lento crescimento pode indicar falsos negativos. Para acelerar o crescimento podem-se usar meios de cultura especiais enriquecidos com CO₂ durante 3-5 dias. O isolamento da bactéria é mais rápido se forem usados meios de cultura difásicos (ex. frasco Castenada).
- **Testes de rotina:** é raro haver leucocitose, mesmo no início da doença, até é mais provável leucopenia. A longo prazo, a doença pode originar anemia e trombocitopénia (devido ao comprometimento hepatoesplénico).
- **SAT (serum agglutination test):** é o método mais comum e fiável. Testa para anticorpos anti-O-polissacárido. 7 a 10 dias depois da infecção, já podem ser detectados anticorpos IgM específicos. Seguidamente, há um aumento de anticorpos e 2 a 3 semanas depois, há a conversão para IgG. Com o tratamento, os IgG decaem rapidamente, mas quantidades vestigiais de IgM podem permanecer no soro por meses a anos. O SAT mede a quantidade total de anticorpos (IgG + IgM), mas tratando o soro com 2-mercaptoetanol ou ditiotretol, destrói-se a aglutinabilidade dos IgM sem afectar a dos IgG o que permite distinguir a contribuição de cada um deles para o valor total. A infecção activa está associada a IgG, pelo que se os IgG não baixarem com o tratamento, é provável o relapso. Estão descritas algumas relações cruzadas com anticorpos direccionados para outros gram⁻, mas são raras.
- **ELISA (Enzyme Linked Imunosorbent Assay):** apresenta bons resultados, mas não está estandardizado.
- **Culturas de Urina:** normalmente negativas, mas podem ser positivas se a bactéria infectar o tracto urinário. Necessitam também de muito tempo de incubação.
- **Análise LCR:** só faz sentido usar em caso de meningite.
- **Artrocentese:** pode ser necessária para excluir artrite séptica, mas não diagnostica brucelose.
- **Biopsias:** hepáticas e/ou da medula óssea, apesar de raramente se utilizarem são fidedignas e confirmam ultimamente o diagnóstico.

Tratamento

O tratamento mais usual é: tetraciclina (ou doxiciclina) (4-6 semanas) + rifampicina ou gentamicina (1-2 semanas).

5- No caso de suspeita de Febre Q, quais seriam os testes microbiológicos e como deveriam ser interpretados?

Febre Q

A febre Q é também uma zoonose e encaixa-se nas doenças “causadas por *Rickettsiae*” (*rickettsial disease*). Ao contrário de todas as outras doenças deste tipo, é causada pela inalação duma partícula infectada e não por um vector artrópode. Os seus reservatórios naturais não são conhecidos na sua totalidade e/ou importância, mas crê-se que os animais de quinta, os cães e os gatos e os ácaros sejam os principais. A doença caracteriza-se por um síndrome febril auto-limitante e que envolve tipicamente os pulmões e o fígado. Complicações mortais são raras e envolvem normalmente endocardites. A doença é normalmente aguda mas pode evoluir para a cronicidade por razões ainda não completamente esclarecidas.

Agente

A febre Q é causada pelo cocobacilo pleomórfico Gram negativo *Coxiella burnetii*. Esta bactéria é muito mais pequena que as outras riquetsias e é também muito mais resistente a condições físicas extremas, podendo mesmo ser transportada pelo vento a longas distâncias; pode assim sobreviver durante meses na poeira e nas fezes. Tal como as outras bactérias da sua família, é um parasita intracelular obrigatório, mas ao contrário destas tem facilidade em adquirir uma estrutura “spore-like”. É melhor identificada usando o corante de Gimenez, uma vez que cora muito levemente com a coloração gram. Produz diferentes antigénios consoante o hospedeiro e o meio de cultura. Na natureza e nos hospedeiros existe sob a forma virulenta I, sendo que após passagens sucessivas por ovos de galinha embrionados se converte na fase II, não virulenta. Esta variação das fases antigénicas é extremamente útil para o diagnóstico.

Este cocobacilo é extremamente virulento: crê-se que a inalação de 1 bactéria possa causar a doença nos humanos. Também se pensou em utilizar esta bactéria como arma química, devido à sua forte capacidade de resistir à destruição, devido a ser facilmente transportada pelo ar e devido à sua forte virulência; contudo, de novo, o facto de causar uma doença que não é automaticamente incapacitante leva a que não haja grande interesse no desenvolvimento de tais armas.

Vias de Exposição

A principal via pela qual a bactéria infecta humanos é a via inalatória. Contudo, existem outras possibilidades que são, apesar de tudo, extremamente incomuns.

- **Tracto Respiratório:** a inalação duma única bactéria pode causar a doença. A *C. burnetii* é excretada na urina e fezes de animais infectados e existe em grande quantidade na placenta. Assim, as pessoas que entrem em contacto com este tipo de produtos e inalem aerossóis contendo bactérias podem contrair a infecção.
- **Tracto gastrointestinal:** há casos documentados de contágios por consumo de leite não pasteurizado infectado.
- **Sistema circulatório:** por transfusões sanguíneas com sangue infectado.
- **Placenta:** a bactéria consegue atravessar a placenta e assim dar origem a uma doença congénita.
- **Contágio directo com outras pessoas:** 1 caso documentado.

As pessoas em maior risco de contrair a doença são exactamente as mesmas no que respeita à brucelose. Na febre Q, a maior parte das infecções dá-se por inalação de aerossóis contaminados a partir da placenta. Assim, o nascimento de animais é sem dúvida a ocasião de maior risco.

Epidemiologia

Esta doença é endémica em todo o mundo! Actualmente, há cerca de 60 casos/ano documentados nos EUA e pensa-se que a prevalência desta doença esteja largamente subestimada.

Patofisiologia

O período de incubação da doença é de 9-40 dias. Após a inalação, a bactéria prolifera nos brônquios terminais. Seguidamente, temos uma fase em que a bactéria entra na circulação sanguínea (riquetsiémia) e que corresponde ao começo dos sintomas. A bactéria prolifera nos macrófagos, onde se multiplica nos fagolisossomas (!) a pH 4.8! Os principais órgãos que vão ser implicados na doença são o pulmão, onde entretanto se pode ter começado a desenvolver uma pneumonia atípica, e o fígado, onde pode ocorrer hepatite. Também é possível que o coração seja implicado e que se dê um quadro de endocardite potencialmente letal (normalmente em corações com próteses valvulares).

Um importante componente também da patofisiologia da doença são os complexos antígeno-anticorpo que se formam e que são responsáveis por grande parte da sintomatologia. A reacção inflamatória generalizada pode também levar à formação de lesões granulomatosas. A imunidade conferida pela infecção é sobretudo celular e dependente dos antígenos da fase I.

Clínica

Inicialmente, os doentes apresentam sintomas tipo infecção por influenza, com queixas difusas e generalizadas, semelhantes a um síndrome gripal. Os sinais/sintomas incluem:

- Febre
- Cefaleias muito fortes
- Mialgias, anorexia.
- Sudorese
- Tosse não produtiva e dor pleurítica (derivadas da pneumonia)

No caso da infecção crónica pode haver também:

- Hepatoesplenomagália e icterícia (hepatite)
- Vegetações valvulares, trombos arteriais e rash cutâneo (endocardite)

Em casos raros, pode haver meningoencefalite ou pericardite.

Caso Clínico

Tudo o que se aplica na pergunta 4) aplica-se também nesta.

Diagnóstico

No caso de haver uma história clínica concordante com o diagnóstico de febre Q, podem-se proceder aos seguintes testes:

- **Testes de rotina:** a contagem de leucócitos está normal ou aumentada, pode haver trombocitopenia com aumento da velocidade de sedimentação. Pode também existir aumento das transaminases, bilirrubina e gamaglobulinas.
- **Outros resultados:** podem-se também detectar complexos imunes, ANA's elevado, outros anticorpos anti-músculo liso e factor reumatóide também elevados.
- **Cultura de células:** pode-se identificar a bactéria após cultura de 6 dias com análises com anticorpos monoclonais. A cultura deve ser feita, por perigo biológico, num laboratório P3. Como produto para cultura pode-se usar a buffy-coat do sangue, valvas cardíacas e produtos de biopsias tecidulares.

- **Teste Weil-Felix:** ao contrário das outras infecções causadas por rickettsia este teste não tem qualquer aplicação na febre Q.
- **Testes serológicos:** a maneira mais usada de diagnosticar a doença. Usam-se vários testes serológicos como: fixação do complemento, microhemaglutinação, imunofluorescência e ELISA. A imunofluorescência é a técnica mais usada e permite determinar IgG, IgM e IgA contra os antígenos de ambas as fases (I e II). Permite, portanto, diagnosticar a doença e distinguir doença aguda de crónica:
 - **Doença aguda:** titer de 1/200 IgG anti-fase II + titer 1/50 IgM – predominam os anticorpos contra antígeno da fase II.
 - **Doença crónica:** titer 1/8000 IgG + titer 1/100 IgA anti-fase I – predominam os anticorpos contra antígeno da fase I.
 - Os anticorpos contra antígenos da fase II podem ser encontrados 8-10 dias após o começo dos sintomas.

Tratamento

Usa-se normalmente Doxiciclina + Rifampicina ou trimetoprim+sulfametoxazol ou ofloxacina. O tratamento dura 10-14 dias para a doença aguda e nunca menos de 2 anos para a doença crónica (só se para quando clinicamente e serologicamente a doença tiver regredido completamente).