

FEBRE Q: UMA ZONOSE DE DISTRIBUIÇÃO MUNDIAL

Q FEVER: A WORLDWIDE DISTRIBUTION ZONOSIS

DOI: 10.51859/AMPLA.TCS2421-32

Igor Rosa Meurer¹
Marcio Roberto Silva²
Chislene Pereira Vanelli³
José Otávio do Amaral Corrêa³

¹ Doutor em Saúde pela Universidade Federal de Juiz de Fora.

² Doutor em Saúde Pública pela Universidade Federal de Minas Gerais.

³ Doutora em Saúde pela Universidade Federal de Juiz de Fora.

⁴ Doutor em Patologia pela Universidade Federal Fluminense.

RESUMO

A febre Q é uma zoonose de distribuição mundial causada pelo patógeno *Coxiella burnetii*, uma bactéria que, além de apresentar resistência e estabilidade ambiental, é um dos agentes mais infecciosos ao ser humano. Sua principal forma de transmissão à população humana ocorre através da inalação de aerossóis contaminados com produtos de animais infectados, principalmente bovinos, caprinos e ovinos. A infecção em humanos apresenta um amplo espectro de manifestações, desde casos assintomáticos até complicações graves e fatais.

Palavras-chave: Febre Q. *Coxiella burnetii*. Zoonose. Saúde Pública.

ABSTRACT

Q fever is a zoonosis of worldwide distribution caused by the pathogen *Coxiella burnetii*, a bacterium that, besides presenting resistance and environmental stability, is one of the most infectious agents to human beings. Its main form of transmission to human population occurs through the inhalation of aerosol contaminated with products from infected animals, mainly cattle, goats and sheep. Human infection has a wide spectrum of manifestations, from asymptomatic cases to serious and fatal complications.

Keywords: Q fever. *Coxiella burnetii*. Zoonosis. Public Health.

1. ETIOLOGIA

A febre Q é uma zoonose de distribuição mundial causada pela bactéria *Coxiella burnetii*, cujo quadro clínico pode variar desde ausência de manifestação clínica até quadros graves e fatais. A doença pode ser classificada em aguda e crônica, apresenta um amplo, variável e inespecífico espectro clínico, no qual o paciente pode apresentar desde sintomas semelhantes a uma síndrome gripal até uma febre prolongada, pneumonia, hepatite, entre outros (SICILIANO et al., 2008).

O gênero *Coxiella* engloba espécies de bactérias pequenas, Gram-negativas e intracelulares obrigatórias (ANGELAKIS, RAOULT, 2010). Apesar de ser considerada uma zoonose de distribuição mundial, há poucos relatos de febre Q no Brasil, o que pode ser devido ao fato de ser uma doença pouco diagnosticada (MARES-GUIA, 2015) e possivelmente subnotificada no país (SICILIANO et al., 2008; EPELBOIN et al., 2016).

No trabalho de Seshadri et al. (2003), foi publicada a sequência completa do genoma de *C. burnetii* da cepa Nine Mile RSA493, um isolado de carrapato identificado no ano de 1935, usando o método “Shotgun” aleatório e abrangendo 1.995.275 pares de bases. No ano de 2007, um segundo genoma foi publicado, a cepa Henzerling RSA331, isolada do sangue de um paciente infectado na Itália em 1945. Posteriormente, três cepas adicionais foram publicadas, sendo duas derivadas de endocardite humana e uma proveniente de roedores. Uma análise comparativa desses genomas foi realizada, destacando-se sua diversidade em relação ao conteúdo do pseudogene e ao número de elementos da sequência de inserção, possivelmente explicando suas diferenças biológicas. Com o passar dos anos, juntamente com o desenvolvimento de poderosas plataformas de sequenciamento, o número de genomas sequenciados do agente causador da febre Q está crescendo e sendo disponibilizados publicamente (Mori et al., 2017).

Entre os genomas de *C. burnetii* que foram sequenciados, vale destacar o da cepa Z3055, um clone ligado aos surtos de febre Q na Holanda, tendo sido apresentado no trabalho de D’Amato et al. (2014). Esses autores concluíram que as cepas Z3055 e Nine Mile são muito próximas e que as diferenças genéticas entre elas são mínimas, consistindo em apenas mutações pontuais. Foi sugerido que a possível explicação para o surto na Holanda seja decorrente da presença de mutações não

sinônimas nas proteínas da membrana e que alterações no perfil antigênico podem ter levado a um novo sorotipo, conferindo ao novo clone a capacidade de escapar da resposta imune do hospedeiro e disseminar-se facilmente em uma população sem essa imunidade.

Adicionalmente, *C. burnetii*, por ser muito resistente ao calor e ser um dos agentes mais infecciosos ao ser humano (uma única bactéria é capaz de causar infecção), foi o patógeno historicamente definido como alvo na definição do binômio tempo-temperatura de pasteurização do leite. Por essas características de resistência e infecciosidade, esse agente tem movido o interesse de várias nações em seu uso como arma biológica (GARRETT, HART, 2009).

2. TRANSMISSÃO DA DOENÇA E SUA PREVENÇÃO POR MEIO DE VACINA

A principal forma de transmissão de *C. burnetii* aos seres humanos é por inalação de aerossóis contaminados com restos placentários, lã, fezes ou outros produtos de animais infectados. O contato direto com o couro e a lã contaminados também pode ser uma fonte de infecção, sendo os animais de criação como gado, cabras e ovelhas os principais reservatórios para *C. burnetii*. A contaminação oral também pode ocorrer através do consumo de alimentos procedentes de mamíferos, já que esses animais podem apresentar o agente etiológico no leite, assim, essa matéria-prima crua pode ser um fator de risco para a infecção por febre Q em seres humanos (ANGELAKIS, RAOULT, 2010).

De acordo com Gale et al. (2015), os riscos de infecção por *C. burnetii* através do consumo de leite não pasteurizado e de seus produtos lácteos, como o queijo artesanal, devem ser investigados, pois esses produtos se apresentam como fontes de contaminação pelo referido patógeno.

No trabalho de revisão feito por Eldin et al. (2017), é citado que a via digestiva não constitui uma grande ameaça de contaminação por *C. burnetii* à saúde pública, porém ela pode desempenhar um papel significativo na transmissão desse patógeno. É citado também que os carrapatos podem cumprir um papel na transmissão da infecção por *C. burnetii*, embora este modo de contaminação não tenha sido comprovado em seres humanos. Outras possíveis formas de transmissão são discutidas nessa revisão: a pneumonia por febre Q é considerada uma doença não transmissível, embora um caso de disseminação nosocomial respiratória já

tenha sido relatado (OSORIO et al., 2003); os produtos de nascimento de mulheres parturientes infectadas também são uma fonte de infecção em enfermarias obstétricas, um caso de pneumonia por *C. burnetii* foi diagnosticado em um obstetra sete dias após o parto de uma mulher infectada (RAOULT, STEIN, 1994); também já foi relatado uma suspeita de transmissão de febre Q entre duas mulheres grávidas, que compartilharam o mesmo quarto, provavelmente por aerossolização de partículas infecciosas da placenta excretadas pela vagina (AMIT et al., 2014); a infecção por *C. burnetii* através de transfusão de sangue coletado de pacientes com febre Q com bacteremia é possível, uma vez que a bactéria pode sobreviver em amostras armazenadas de sangue humano (KERSH et al., 2013); também já foram relatados um caso de febre Q após um transplante de medula óssea (KANFER et al., 1988) e um caso de possível transmissão sexual de *C. burnetii* de um fazendeiro para sua esposa (MILAZZO et al., 2001). Esses relatos demonstram a importância de se ampliarem os estudos sobre as possíveis formas de transmissão da febre Q.

Uma vacina produzida e licenciada na Austrália está disponível desde 1989 (Q-Vax; CSL Biotherapies, Parkville, Victoria, Austrália) cuja eficácia foi testada em um estudo randomizado controlado com 200 trabalhadores de matadouros. Durante 15 meses de acompanhamento, houve sete casos no grupo controle e nenhum caso no grupo vacinado, entretanto essa vacina pode induzir reações locais e os pacientes devem ser avaliados com um teste cutâneo (teste cutâneo Q-Vax) para febre Q antes da vacinação para evitar efeitos colaterais graves. No ano de 2002, um programa de vacinação financiado em nível nacional foi iniciado na Austrália e sua adesão foi de 100% entre os trabalhadores dos matadouros e 43% entre os agricultores. Após essa campanha, o relato de febre Q diminuiu em 50% e o número de hospitalizações também foi reduzido (SELLENS et al., 2016; SHAPIRO et al., 1990; GIDDING et al., 2009; ELDIN et al., 2017). No trabalho realizado por Bond et al. (2017), foram apresentadas evidências de falhas da vacina Q-Vax após vacinação apropriada, embora essa ocorrência seja rara. Adicionalmente, a sua aparente alta eficácia respalda sua utilização continuada contra febre Q de acordo com as diretrizes nacionais australianas.

Segundo Sellens et al. (2020), o contato ocupacional com animais aumenta o risco de exposição a *C. burnetii* e a vacinação contra a febre Q é recomendada para veterinários na Austrália. Nesse estudo, foi investigada a soroprevalência de *C.*

burnetii em veterinários não vacinados na Austrália. Os participantes eram predominantemente veterinários (77%), mas a equipe de apoio veterinário, cientistas e funcionários da administração também participaram. Entre as 192 amostras analisadas, 36 (19%) foram reativas. Os autores concluíram, a partir de seus resultados, que os veterinários têm um risco aumentado de exposição a *C. burnetii* e com isso apoiam a recomendação do governo australiano pela vacinação contra a febre Q nesses profissionais.

De acordo com Angelakis e Raoult (2010), a vacinação em rebanhos de animais, com uma vacina eficiente, pode prevenir abortos e a propagação de *C. burnetii* e deve ser usada para controlar a febre Q, reduzindo a contaminação ambiental e conseqüentemente o risco de transmissão ao ser humano. Como exemplo, esses autores citaram que a ampla vacinação em bovinos na Eslováquia, nas décadas de 1970 e 1980, reduziu significativamente a ocorrência da febre Q nesse país.

3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Uma característica importante da febre Q é o seu polimorfismo clínico cujo diagnóstico só pode ser feito por testes sistemáticos. A expressão da infecção por *C. burnetii* está diretamente relacionada com: a via de infecção – a via respiratória está associada à pneumonia e a via intraperitoneal à hepatite; o tamanho do inóculo – uma inoculação alta está associada à miocardite. Além disso, afetam a expressão da infecção por *C. burnetii*: a idade – a prevalência de casos clínicos em crianças aumenta com o passar dos anos, ressalta-se que a febre Q sintomática ocorre mais frequentemente em pessoas com idade superior a 15 anos; o sexo – os homens são mais sintomáticos que as mulheres, apesar da soroprevalência e da exposição serem comparáveis (ANGELAKIS, RAOULT, 2010).

A infecção primária por *C. burnetii* pode se manifestar através de uma grande variedade de sintomas clínicos, cujo período de incubação, dependendo do tamanho do inóculo, pode durar de duas a três semanas. Em grande parte dos pacientes, a infecção primária pode ser assintomática. Os pacientes que desenvolvem a febre Q em sua fase aguda apresentam síndrome febril isolada ou sintomas semelhantes aos de uma gripe, em que o início rápido de febre alta (frequentemente até 40°C) é o

sinal predominante, podendo durar mais de 15 dias, estando frequentemente associada a mialgia e dor de cabeça, na maior parte retro-orbital (ELDIN et al., 2017).

Não existe uma forma típica de febre Q aguda e os sinais clínicos variam muito de paciente para paciente, sua manifestação clínica mais frequente é uma doença febril autolimitada, que está associada a cefaleias, mialgias, artralguas e tosse, podendo coexistir sinais pulmonares e níveis elevados de enzimas hepáticas. A pneumonia atípica também é uma apresentação clínica importante, e as radiografias torácicas anormais podem ser encontradas em 27% dos pacientes. Após a infecção primária, 60% dos pacientes apresentam soroconversão sintomática, e apenas 4% dos pacientes sintomáticos são admitidos nos hospitais. Além disso, existem grandes chances de que uma doença crônica se desenvolva em pacientes de risco (ANGELAKIS, RAOULT, 2010).

Alguns fatores do paciente podem influenciar o curso da infecção, incluindo a evolução para a doença crônica, como o estado imunológico do paciente, decorrente de um estado de imunodepressão, gravidez, a presença de valvopatia ou de prótese de válvula cardíaca. Em cerca de 5% dos pacientes infectados por *C. burnetii* ocorrem a febre Q na sua fase crônica, podendo se desenvolver meses ou anos após a doença aguda (MARES-GUIA, 2015).

A apresentação clínica mais frequente (60 a 70%) e mais grave da febre Q crônica é a endocardite, com uma taxa de mortalidade de aproximadamente 65%. A maioria dos pacientes com endocardite derivada da febre Q sem antibioticoterapia irá a óbito, com uma evolução lenta podendo durar anos. Quando se faz uma antibioticoterapia apropriada, a taxa de mortalidade por endocardite é abaixo dos 10%. As demais apresentações clínicas da febre Q crônica serão relatadas a seguir. A infecção vascular por *C. burnetii* é uma condição rara, mas com risco à vida do paciente. Além disso, já foram relatadas infecções de aneurismas e enxertos vasculares. Três tipos de infecções osteoarticulares por *C. burnetii*, incluindo osteomielite, osteoartrite e infecção do enxerto aórtico com osteomielite espinhal contígua, foram relatados. Apesar de o desenvolvimento da febre Q crônica no fígado estar frequentemente associado à endocardite, alguns casos de hepatite crônica sem endocardite por febre Q já foram descritos. Infecções pulmonares crônicas são raras e podem corresponder a fibrose pulmonar ou pseudotumor, podendo mimetizar radiologicamente o neoplasma pulmonar e levar à ressecção do tecido pulmonar. A

síndrome da fadiga crônica tem sido relatada com pouca frequência como uma possível manifestação clínica após a febre Q aguda, em que os pacientes apresentam fadiga prolongada, artralgia, mialgia, fasciculação muscular, visão turva, sudorese e aumento dos gânglios linfáticos dolorosos (MAURIN, RAOULT, 1999).

A febre Q durante a gravidez é responsável por complicações obstétricas graves, devendo ser diagnosticada precocemente para que seja iniciada a antibioticoterapia adequada. É importante que os obstetras tenham conhecimento sobre a febre Q, pois o seu tratamento proporciona benefícios tanto para o feto como para a mãe, reduzindo, assim, o risco de desenvolvimento da doença crônica e de reativação em uma gravidez subsequente. Devem ser criadas e aplicadas políticas preventivas para mulheres grávidas, particularmente moradoras de regiões rurais que apresentem prevalência de febre Q, evitando qualquer exposição desnecessária (MAZEAU et al., 2016).

Relatos de febre Q durante a infância são raros, mas pode ser que ela seja subnotificada e subdiagnosticada. A apresentação clínica mais comum da febre Q em crianças é comparável à dos adultos, ou seja, uma doença autolimitada com sintomas febris. As crianças vulneráveis podem apresentar complicações sérias e potencialmente graves, como osteomielite, encefalite, hepatite ou endocardite. Dessa forma, estudos prospectivos são necessários para determinar a incidência, o espectro clínico e a morbidade associada à febre Q em crianças (MALTEZOU, RAOULT, 2002; SLOK et al., 2015).

O diagnóstico de febre Q é confirmado, em grande parte, a partir de testes sorológicos. O diagnóstico clínico é difícil de ser realizado devido à semelhança com uma série de doenças infecciosas ou não infecciosas. Várias técnicas sorológicas estão disponíveis, mas o teste de imunofluorescência indireta (IFI) tornou-se a técnica de referência. O diagnóstico sorológico é fácil de ser estabelecido, com testes sendo realizados em amostras de sangue pareadas, coletadas na fase aguda e de convalescência. Além disso, o teste sorológico permite a diferenciação de infecções de febre Q agudas e crônicas. A IFI continua a ser a técnica de referência para o diagnóstico da febre Q e tem a vantagem de exigir apenas pequenas quantidades de antígeno - *C. burnetii* fase I (crônica) e fase II (aguda) com a cepa Nine Mile (MARESGUIA, 2015; ANGELAKIS, RAOULT, 2010; MAURIN, RAOULT, 1999). A IFI tem como desvantagens o fato de ser uma técnica mais cara se comparada a outros métodos

sorológicos, a subjetividade na interpretação do resultado da fluorescência e a impossibilidade de sua automação (MEEKELENKAMP et al., 2012).

Entre os outros possíveis métodos de diagnóstico de febre Q estão a microaglutinação, fixação de complemento, radioimunoensaio, teste de hemólise indireta, “Enzyme-linked Immunosorbent Assay” (ELISA), “Enzyme Linked Immuno Fluorescent Assay” (ELIFA), “dot imunoblotting”, e “Western blotting”. O diagnóstico molecular a partir da reação em cadeia da polimerase (PCR) tem sido usado com sucesso para detectar DNA de *C. burnetii* em culturas de células e amostras clínicas (MARES-GUIA, 2015; MAURIN, RAOULT, 1999). As técnicas de biologia molecular são consideradas ferramentas importantes no diagnóstico da doença aguda, pois permitem um diagnóstico e tratamento oportunos, embora de custo ainda elevados (ALVES et al., 2017).

4. EPIDEMIOLOGIA

A febre Q tem sido relatada em vários países no mundo, sendo registrados 18 surtos da doença, envolvendo até 289 pessoas, em 12 países diferentes, entre os anos de 1999 e 2004 (ANGELAKIS, RAOULT, 2010). É uma doença zoonótica considerada emergente ou reemergente em muitos países (ARRICAU-BOUVERY, RODOLAKIS, 2005).

No entanto, o maior surto de febre Q humana registrado ocorreu entre 2007 e 2010, na Holanda, onde mais de 4 mil casos de febre Q aguda foram notificados, porém se estima que o número de indivíduos infectados por *C. burnetii* foi provavelmente maior que 40 mil. Apesar de o surto ter sido controlado, o pós-epidemia gerou preocupações devido à possibilidade de surgimento de casos futuros de febre Q crônica (SCHNEEBERGER et al., 2014).

Estudo realizado no noroeste da Espanha, na Galícia, relatou que 39 pacientes (25%) dos 155 analisados foram diagnosticados com febre Q. Desses positivos, aproximadamente 32% não relataram contato com fatores de risco tradicionais e que cerca de 58% deles residem em áreas urbanas. Concluiu-se que é necessário um melhor conhecimento da soroprevalência em diferentes áreas a fim de melhorar o diagnóstico e a prevenção dessa doença na Espanha (ALENDE-CASTRO et al., 2018). Segundo Rodríguez-Alonso et al. (2020), a febre Q é uma zoonose importante na Espanha, com taxa de mortalidade geral de aproximadamente 3%. Além disso,

ressalta-se que os pacientes mais velhos desenvolvem um quadro clínico mais grave e de maior mortalidade.

Um estudo realizado na Grécia por Vranakis et al. (2020) investigou a febre Q em 5.397 amostras de soros recebidos de pacientes febris sob suspeita de infecção por *C. burnetii* durante um período de 13 anos (2001-2013). Entre o total de amostras analisadas, 685 (12,7%) foram inicialmente testadas positivas para a febre Q aguda. Dessas amostras positivas, foi possível obter uma segunda amostra (convalescente) de 489 pacientes, das quais 134 (27,4%) indicaram um mínimo de quatro vezes de soroconversão e foram consideradas como casos confirmados laboratorialmente de febre Q aguda. Os autores relataram que ocorre subnotificação da febre Q na Grécia e que o programa nacional de notificação apresenta falhas.

Em um estudo realizado na Dinamarca por Bosnjak et al. (2010), foi investigada a presença de anticorpos anti-*C. burnetii* em 359 indivíduos considerados com risco potencial de ser infectados por *C. burnetii* devido ao contato próximo com gado de leite. Esses anticorpos foram encontrados em 39 (11%) indivíduos, sendo 31 de 87 veterinários (36%), dois de 95 inseminadores (2%), cinco de 163 fazendeiros (3%) e em um de 14 aparadores de cascos (7%). Segundo os autores, embora a doença clínica pareça ser muito rara, deve-se considerar a possibilidade de febre Q em casos de doença inexplicável em pacientes com contato ocupacional com bovinos, principalmente veterinários.

Na França, Eldin et al. (2013) realizaram um trabalho com o objetivo de determinar a taxa de contaminação de produtos lácteos (178 queijos, dez iogurtes, nove cremes e sete manteigas) por *C. burnetii* e o eventual papel desses alimentos na transmissão da febre Q. Os resultados obtidos apontaram que 64% dos produtos lácteos analisados por PCR foram positivos para a presença do DNA do agente, mas não foram encontradas células viáveis nas amostras. Vale destacar que, dos 178 queijos analisados, 117 (65%) foram positivos. Assim, concluiu-se que *C. burnetii* está comumente presente nos produtos lácteos comercializados na França, porém é aparentemente não viável, não sendo ainda provada uma associação estatística entre a presença do agente nesses alimentos e os surtos ocorridos naquele país em seres humanos. Entretanto, a realidade de produção e comercialização de queijos artesanais franceses não é comparável à realidade brasileira, já que aqueles passam por um período de maturação extenso e a maioria dos queijos artesanais brasileiros

é consumida sem ou com pouca maturação, o que pode permitir a presença de células viáveis do patógeno.

O estudo realizado por Barandika et al. (2019) investigou a presença de DNA de *C. burnetii* e sua viabilidade em queijos artesanais de ovelhas de diferentes origens geográficas, comprados em supermercados na Espanha, confeccionados com leite não pasteurizado. O DNA de *C. burnetii* foi detectado em 29,9% (20 de 67) dos queijos artesanais que fizeram parte do estudo. Uma seleção de cinco queijos com DNA positivo com 2,0 a 3,1 meses de maturação foi incluída no estudo da viabilidade de *C. burnetii* usando o modelo de camundongos e de cultura de linha celular. A presença de *C. burnetii* viável foi demonstrada em um dos queijos. Para investigar o efeito do tempo de maturação do queijo na viabilidade de *C. burnetii*, outros 12 queijos elaborados na mesma fazenda, mesma estação do ano e maturados por 2,0 a 10,1 meses foram investigados. Os resultados mostraram presença de DNA de *C. burnetii* em todos eles e com o patógeno viável em cinco, indicando que *C. burnetii* pode permanecer viável após oito meses de maturação em queijos feitos com leite não pasteurizado. Os queijos com *C. burnetii* viável apresentaram pH ácido (4,96–5,41) e baixa atividade de água (0,9065–0,9533).

No trabalho de Neare et al. (2019), foi estimada a prevalência de anticorpos para *C. burnetii* na população da Estônia, tendo sido analisadas amostras de plasma de mil indivíduos representando uma população em geral e 556 amostras de soro de indivíduos representando grupos populacionais potencialmente de maior risco de apresentar esses anticorpos. Como resultado eles verificaram que a prevalência em profissionais veterinários (9,62%) e criadores de gado leiteiro (7,73%) foi significativamente maior que na população geral (3,9%), sugerindo que *C. burnetii* está presente na Estônia e o aumento do risco de infecção em humanos está associado ao contato com animais de fazenda.

No ano de 1955, foram relatados os primeiros casos de febre Q em nove países da África, do Marrocos à África do Sul, o que indicava uma disseminação da infecção no continente africano. Os estudos de soroprevalência revelaram então as taxas mais altas de soropositividade na Burquina Faso, Nigéria, Mali e República Centro-Africana, que são os países com maior densidade de ruminantes domésticos. As taxas de soroprevalência da febre Q em humanos variaram de 1% na República do Chade a 16% no Egito. Na Argélia, foram observadas taxas de soroprevalência de

15%, com picos de até 30% nas aldeias onde a doença é hiperendêmica. No Senegal, o patógeno foi detectado por PCR em seis de 511 pacientes febris. Esses dados indicam que os médicos devem considerar a febre Q como uma possibilidade de diagnóstico em pacientes febris que retornam de países africanos (ELDIN et al., 2017). Essa informação se torna ainda mais importante com o resultado do estudo de Potasman et al. (2000), em que é relatado um surto de febre Q em viajantes de um passeio de safári no Quênia.

O primeiro trabalho de revisão sobre a febre Q em animais e humanos no Quênia foi realizado por Njeru et al. (2016), nele foi apresentado que estudos de soroprevalência humana evidenciaram infecções por *C. burnetii* variando de 3 a 35,8% em todas as regiões em que foram feitas investigações, sendo descritos dois episódios de surto de febre Q. É relatado que o conhecimento da epidemiologia da febre Q no Quênia é limitado e que existe a necessidade de maior colaboração entre as autoridades médicas e veterinárias (abordagem *One Health*), tanto em nível nacional como regional, a fim de estabelecerem uma vigilância integrada da saúde e a criação de programas de prevenção e controle da doença nesse país.

No estudo de Johnson et al. (2019), investigou-se a soroprevalência da febre Q em animais de uma região de Gana. Foram analisadas amostras de sangue de 204 bovinos, 158 ovinos e cem caprinos. A prevalência geral foi de 21,6%. Já a prevalência específica por espécies foi de 28,4% (45/158) para ovinos, 21,7% (45/204) para bovinos e 10% (10/100) para cabras. Além disso, os autores relataram abortos nos animais de todas as fazendas que fizeram parte do estudo.

A febre Q está entre as doenças mais negligenciadas e pouco estudadas nos países tropicais, apesar de ter sido demonstrado que ela é extremamente comum no Senegal, Índia e Sudeste Asiático. Essa doença provavelmente deve ser a causa da ocorrência de febre especialmente entre pessoas que vivem próximas a animais que fazem parte da pecuária. A futura realização de estudos sistemáticos de casos de endocardite e febre prolongada inexplicável possivelmente identificará a febre Q como uma doença muito presente na zona intertropical (MILLION, RAOULT, 2015).

No Japão, o conhecimento sobre a febre Q é limitado, dados epidemiológicos disponíveis são geralmente elaborados a partir de pequenas amostras de animais ou humanos, tornando a interpretação pouco precisa. Desde que a febre Q passou a

ser notificada no Japão, no ano de 1999, cerca de sete a 46 casos clínicos da doença passaram a ser relatados por ano (PORTER et al., 2011).

Considerada uma doença endêmica no Oriente Médio, a febre Q permanece amplamente negligenciada nessa região, com poucos recursos direcionados para intervenções de saúde pública e para pesquisas. Estudos soroepidemiológicos mostraram que 18,3% dos doadores de sangue no Marrocos e 26% na Tunísia tinham anticorpos contra *C. burnetii*. No Irã, no ano de 2010, anticorpos da classe IgM anti-*C. burnetii* foram detectados em até 36% dos pacientes. A febre Q também está presente no Iraque, comprovada por muitos casos relatados entre militares dos EUA que serviram naquele país. Um estudo realizado na Turquia, no ano de 2010, mostrou que 13,5% de 407 participantes eram soropositivos para *C. burnetii*, incluindo 8,1% com evidência de infecção passada, 4,2% com febre Q aguda e 1,2% com febre Q crônica (JAFF, WILSON, 2017; GOZALAN et al., 2010).

No estudo de Gidding et al. (2020), foi investigada a soroprevalência da febre Q usando soros residuais de laboratórios de diagnóstico de várias regiões da Austrália. Entre as 1.785 amostras analisadas, 99 foram reativas para o anticorpo IgG de fase II contra *C. burnetii*, ou seja, a soroprevalência geral foi de 5,6%. Os homens foram mais soropositivos (6,9%) do que as mulheres (4,2%), já em relação à faixa etária, o pico de soroprevalência foi entre 50 e 59 anos (9,2%). Os autores concluem que estimativas robustas de soroprevalência específicas de cada país, com dados de exposição detalhados, são necessárias para entender melhor quem está em risco e a necessidade de medidas preventivas.

A febre Q foi descrita pela primeira vez no sul da Califórnia, Estados Unidos, no ano de 1947, sendo associada à exposição com animais de pecuária. Dessa forma, com o objetivo de contribuir para o entendimento da febre Q nessa região, Akamine et al. (2019) descreveram 20 pacientes diagnosticados com febre Q em um hospital da “Veterans Affairs” (VA), que atende veteranos militares, entre 2000 e 2016. Todos os pacientes eram do sexo masculino, com idade média de 53,7 anos (variação de 38 a 71 anos) e predominantemente brancos (65%). Foi relatado que a maioria apresentou doença febril aguda (90%) e que houve um atraso na solicitação do diagnóstico sorológico para a febre Q, a partir do momento do início dos sintomas, que variou de quatro a 168 dias (casos agudos, média de 31,9 dias; casos crônicos, média de 63 dias). Além disso, 15% evoluíram da infecção aguda para a crônica, dos

casos crônicos, 22,2% apresentavam endocardite, 22,2% apresentavam infecção endovascular e 11,1% apresentavam endocardite e infecção endovascular. A maioria dos pacientes (70%) relatou exposição a animais, sendo 35% deles referentes a bovinos, ovinos e caprinos. A distribuição geográfica revelou que 20% residiam em áreas rurais. Por fim, concluíram que a febre Q aguda é subnotificada nessa região, em grande parte por causa de sua apresentação clínica muitas vezes inespecífica e que estudos adicionais e maior vigilância podem esclarecer se os animais das fazendas continuam sendo um potencial reservatório para a doença.

A febre Q foi investigada no Chile por Tapia et al. (2020) durante um surto de pneumonia atípica humana não diagnosticada em três regiões do sul desse país. Foi relatado que, entre os 357 casos investigados, 71 (20%) foram confirmados com febre Q, sendo este o primeiro relato de febre Q endêmica que afeta seres humanos no Chile.

No trabalho de Epelboin et al. (2016), foi estimado que a incidência de febre Q na Guiana Francesa seja de 17,5 a 150/100.000 habitantes por ano. Com base nessa estimativa e assumindo incidência semelhante em países com fauna equivalente, considerando o Escudo das Guianas (Guiana, Guiana Francesa, Suriname e Amapá juntos tem aproximadamente 2.230.000 habitantes), pode haver entre 440 e 3.330 casos não diagnosticados por ano. Expandindo essa estimativa para a região amazônica, incluindo as regiões do norte do Brasil (Acre, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins somados têm aproximadamente 17.423.343 habitantes), pode haver de 2.960 a 26.135 casos por ano. Apesar de esses cálculos de carga potencial de febre Q serem estimativas com dados incompletos, justifica-se uma investigação dessa zoonose nesses locais mencionados a fim de que sejam esclarecidos.

A febre Q é uma doença pouco conhecida no Brasil. Os estados de São Paulo, Bahia, Rio de Janeiro e Minas Gerais já apresentaram informações sobre evidências sorológicas em humanos e/ou animais (MARES-GUIA, 2015). Recentemente, evidências sorológicas em animais foram encontradas no estado de Pernambuco (SOUZA et al., 2018).

No trabalho de Meurer et al. (2022a) foi investigado a soroprevalência e os fatores de risco para infecções por *C. burnetii* em humanos no estado de Minas Gerais, Brasil. Os resultados mostraram 4,8% de prevalência de anticorpos anti-*C.*

burnetii em amostras de soro de 437 pacientes com suspeita de dengue. Além disso, foi possível concluir que morar na zona rural aumentam as chances de exposição ao patógeno causador da febre Q.

De acordo com Meurer et al. (2022b) a inclusão da febre Q como uma doença de notificação compulsória em humanos no Brasil será um passo importante para que ela deixe de ser negligenciada e subnotificada. Além disso, os autores relatam que é de grande relevância, no contexto da saúde pública, considerar a febre Q como uma opção durante investigações de doenças febris agudas e de casos de endocardite com hemocultura negativa, evitando, assim, possíveis erros de diagnósticos e, conseqüentemente, gastos desnecessários de recursos públicos destinados à saúde. A realização de estudos epidemiológicos para a investigação da soroprevalência da febre Q em humanos e animais no Brasil fornecerá informações importantes sobre essa zoonose, tanto para o setor de saúde humana quanto para o setor de saúde animal, a fim de que, juntos, numa perspectiva “One Health”, possam tomar decisões que reduzam os prejuízos causados por essa doença.

REFERÊNCIAS

- AKAMINE, C. M.; PEREZ, M. L.; LEE, J. H. et al. Q Fever in Southern California: a Case Series of 20 Patients from a VA Medical Center. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 101, n. 1, p. 33-39, 2019.
- ALENDE-CASTRO, V.; MACÍA-RODRÍGUEZ, C.; NOVO-VELEIRO, I. et al. Q fever in Spain: Description of a new series, and systematic review. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 3, p. 1-15, 2018.
- ALVES, J.; ALMEIDA, F.; DURO, R. et al. Presentation and diagnosis of acute Q fever in Portugal — A case series. **IDCases**, v. 7, p. 34-37, 2017.
- AMIT, S.; SHINAR, S.; HALUTZ, O. et al. Suspected person-to-person transmission of Q fever among hospitalized pregnant women. **Clinical Infectious Diseases**, v. 58, n. 11, p. 146-147. 2014.
- ANGELAKIS, E.; RAOULT, D. Review Q fever. **Veterinary Microbiology**, v. 140, n. 3-4, p. 297-309, 2010.
- ARRICAU-BOUVERY, N.; RODOLAKIS, A. Is Q fever an emerging or reemerging zoonosis?. **Veterinary Research**, v. 36, n. 3, p. 327-349, 2005.
- BARANDIKA, J. F.; ALVAREZ-ALONSO, R.; JADO, I. et al. Viable *Coxiella burnetii* in hard cheeses made with unpasteurized milk. **International Journal of Food Microbiology**, v. 303, p. 42-45, 2019.

- BOND, K. A.; FRANKLIN, L. J.; SUTTON, B. et al. Q-Vax Q Fever Vaccine Failures, Victoria, Australia 1994-2013. **Vaccine**, v. 35, n. 51, p. 7084-7087, 2017.
- BOSNJAK, E.; HVASS, A. M. S. W.; VILLUMSEN, S. et al. Emerging evidence for Q fever in humans in Denmark: role of contact with dairy cattle. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 16, n. 8, p. 1285-1288, 2010.
- D'AMATO, F.; ROULI, L.; EDOUARD, S. et al. The genome of *Coxiella burnetii* Z3055, a clone linked to the Netherlands Q fever outbreaks, provides evidence for the role of drift in the emergence of epidemic clones. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v. 37, n. 5-6, p. 281-288, 2014.
- ELDIN, C.; ANGELAKIS, E.; RENVOISÉ, A. et al. *Coxiella burnetii* DNA, But Not Viable Bacteria, in Dairy Products in France. **The American Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v.88, n.4, p. 765-769, 2013.
- ELDIN, C.; MÉLENOTTE, C.; MEDIANNIKOV, O. et al. From Q Fever to *Coxiella burnetii* Infection: a Paradigm Change. **Clinical Microbiology Review**, v. 30, n. 1, p. 115-190, 2017.
- EPELBOIN, L.; NACHER, M.; MAHAMAT, A. et al. Q Fever in French Guiana: Tip of the Iceberg or Epidemiological Exception?. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 5, p. 1-7, 2016.
- GALE, P.; KELLY, L.; MEARN, R. et al. Q fever through consumption of unpasteurised milk and milk products – a risk profile and exposure assessment. **Journal of Applied Microbiology**, v. 118, p. 1083-1095, 2015.
- GARRETT, B. C.; HART, J. The A to Z of Nuclear, Biological and Chemical Warfare (The A to Z Guide Series). **United Kingdom: Scarecrow Press**, 2009.
- GIDDING, H. F.; WALLACE, C.; LAWRENCE, G. L. et al. Australia's national Q fever vaccination program. **Vaccine**, v. 27, n. 14, p. 2037-2041, 2009.
- GIDDING, H. F.; PENG, C. Q.; GRAVES, S. et al. Q fever seroprevalence in Australia suggests one in twenty people have been exposed. **Epidemiology and Infection**, v. 148, n. e18, p. 1-5, 2020.
- GOZALAN, A.; ROLAIN, J. M.; ERTEK, M. et al. Seroprevalence of Q fever in a district located in the West Black Sea region of Turkey. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 29, n. 4, p. 465-469, 2010.
- JAFF, D.; WILSON, P. Q Fever: A Neglected Disease in the Middle East. **Journal of Health Systems**, v. 2, n. 2, p. 12-14, 2017.
- JOHNSON, S. A. M.; KANEENE, J. B.; ASARE-DOMPREEH, K. et al. Seroprevalence of Q fever in cattle, sheep and goats in the Volta region of Ghana. **Veterinary Medicine and Science**, v. 5, n. 3, p. 402-411, 2019.
- KANFER, E.; FARRAG, N.; PRICE, C. et al. Q fever following bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, v. 3, n. 2, p. 165-166, 1988.
- KERSH, G. J. Antimicrobial therapies for Q fever. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 11, n. 11, p. 1207-1214, 2013.

- MALTEZOU, H. C.; RAOULT, D. Q fever in children. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 2, n. 11, p. 686-691, 2002.
- MARES-GUIA, M. A. M. M. Febre Q: pacientes suspeitos de dengue, animais domésticos, animais silvestres e artrópodes no Estado do Rio de Janeiro. 2015. **Tese de Doutorado** (Doutorado em Medicina Tropical, área de concentração: Diagnóstico, epidemiologia e controle de doenças infecciosas e parasitárias) - Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2015.
- MAURIN, M.; RAOULT, D. Q Fever. **Clinical Microbiology Review**, v. 12, n. 4, p. 518-553, 1999.
- MAZEAU, P. C.; HANTZ, S.; EYRAUD, J. et al. Q fever and pregnancy: experience from the Limoges Regional University Hospital. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 294, n. 2, p. 233-238, 2016.
- MEEKELENKAMP, J. C. E.; SCHNEEBERGER, P. M.; WEVER, P. C. et al. Comparison of ELISA and indirect immunofluorescent antibody assay detecting *Coxiella burnetii* IgM phase II for the diagnosis of acute Q fever. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 31, n. 6, p. 1267-1270, 2012.
- MEURER, I. R.; SILVA, M. R.; SILVA, M. V. F. et al. Seroprevalence estimate and risk factors for *Coxiella burnetii* infections among humans in a highly urbanised Brazilian state. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 116, n. 3, p. 261-269, 2022a.
- MEURER, I. R.; SILVA, M. R.; VANELLI, C. P. et al. Q Fever: characteristics and reports of an important neglected zoonosis in Brazil. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 2, p. 5450-5465, 2022b.
- MILAZZO, A.; HALL, R.; STORM, P. A. et al. Sexually transmitted Q fever. **Clinical Infectious Diseases**, v. 33, n. 3, p. 399-402, 2001.
- MILLION, M.; RAOULT, D. Recent advances in the study of Q fever epidemiology, diagnosis and management. **Journal of Infection**, v. 71, n. 1, p. S2-S9, 2015.
- MORI, M.; MERTENS, K.; CUTLER, S. J. et al. Critical Aspects for Detection of *Coxiella burnetii*. **Vector-Borne and Zoonotic Diseases**, v. 17, n. 1, p. 33-41, 2017.
- NEARE, K.; JANSON, M.; HÜTT, P. et al. *Coxiella burnetii* Antibody Prevalence and Risk Factors of Infection in the Human Population of Estonia. **Microorganisms**, v. 7, n.12, p.629, 2019.
- NJERU, J.; HENNING, K.; PLETZ, M. W. et al. Q fever is an old and neglected zoonotic disease in Kenya: a systematic review. **BMC Public Health**, v. 16, p. 1-8, 2016.
- OSORIO, S.; SARRIÁ, C.; GONZÁLEZ-RUANO, P. et al. Nosocomial transmission of Q fever. **The Journal of Hospital Infection**, v. 54, n. 2, p. 162-163, 2003.
- PORTER, S. R.; CZAPLICKI, G.; MAINIL, J. et al. Q fever in Japan: An update review. **Veterinary Microbiology**, v. 149, n. 3-4, p. 298-306, 2011.
- POTASMAN, I.; RZOTKIEWICZ, S.; PICK, N. et al. Outbreak of Q Fever Following a Safari Trip. **Clinical Infectious Diseases**, v. 30, n. 1, p. 214-215, 2000.

- RAOULT, D.; STEIN, A. Q fever during pregnancy — a risk for women, fetuses, and obstetricians. **The New England Journal of Medicine**, v. 330, n. 5, p. 371, 1994.
- RODRÍGUEZ-ALONSO, B.; ALMEIDA, H.; ALONSO-SARDÓN, M. et al. Epidemiological scenario of Q fever hospitalized patients in the Spanish Health System: What's new. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 90, p. 226-233, 2020.
- SCHNEEBERGER, P. M.; WINTENBERGER, C.; VAN DER HOEK, W. et al. Q fever in the Netherlands – 2007–2010: What we learned from the largest outbreak ever. **Médecine et Maladies Infectieuses**, v. 44, n. 8, p. 339-353, 2014.
- SELLENS, E.; NORRIS, J. M.; DHAND, N. K. et al. Q fever knowledge, attitudes and vaccination status of Australia's veterinary workforce in 2014. **PLOS One**, v. 11, n. 1, p. 1-18, 2016.
- SELLENS, E.; BOSWARD, K. L.; NORRIS, J. M. et al. *Coxiella burnetii* seroprevalence in unvaccinated veterinary workers in Australia: Evidence to support Q fever vaccination. **Zoonoses and Public Health**, v. 67, n. 1, p. 79-88, 2020.
- SESHADRI, R.; PAULSEN, I. T.; EISEN, J. A. et al. Complete genome sequence of the Q-fever pathogen *Coxiella burnetii*. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 100, n. 9, p. 5455-5460, 2003.
- SHAPIRO, R. A.; SISKIND, V.; SCHOFIELD, F. D. et al. A randomized, controlled, double-blind, cross-over, clinical trial of Q fever vaccine in selected Queensland abattoirs. **Epidemiology and Infection**, v. 104, n. 2, p. 267-273, 1990.
- SICILIANO, R. F.; RIBEIRO, H. B.; FURTADO, R. H. M. 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.
- SLOK, E. N. E.; DIJKSTRA, F.; VRIES, E. et al. Estimation of acute and chronic Q fever incidence in children during a three-year outbreak in the Netherlands and a comparison with international literature. **BMC Research Notes**, v. 8, n. 456, p. 1-7, 2015.
- SOUZA, E. A. R.; CASTRO, E. M. S.; OLIVEIRA, G. M. B. et al. Serological diagnosis and risk factors for *Coxiella burnetii* in goats and sheep in a semi-arid region of Northeastern Brazil. **Brazilian Journal of Veterinary Parasitology**, v. 27, n. 4, p. 514-520, 2018.
- TAPIA, T.; STENOS, J.; FLORES, R. et al. Evidence of Q Fever and Rickettsial Disease in Chile. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 5, n. 2, p. 1-9, 2020.
- VRANAKIS, I.; KOKKINI, S.; YACHNAKIS, E. et al. Q fever in Greece: Findings of a 13 years surveillance study. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v. 69, p. 1-6, 2020.