

# CONSULTA DE ESPECIALISTAS OPAS/OMS SOBRE RICKETTSIOSES NAS AMÉRICAS



## RELATÓRIO FINAL

Ouro Preto, Minas Gerais - Brasil  
18 - 19 de setembro de 2004



**ÁREA DE PREVENÇÃO E CONTROLE DE ENFERMIDADES**  
**Unidade de Saúde Pública Veterinária – OPAS/OMS**  
Centro Pan-Americano de Febre Aftosa

**CONSULTA DE ESPECIALISTAS OPAS/OMS  
SOBRE RICKETTSIOSES NAS AMÉRICAS**

**Relatório Final**

Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil  
18 -19 de setembro de 2004



**ÁREA DE PREVENÇÃO E CONTROLE DE ENFERMIDADES**  
**Unidade de Saúde Pública Veterinária – OPAS/OMS**  
Centro Pan-Americano de Febre Aftosa



## CONTEÚDO

1. Antecedentes.....	7
2. Objetivos da Consulta .....	7
2.1 Gerais .....	7
2.2 Específicos .....	7
3. Local e Agenda.....	7
4. Participantes.....	8
5. Desenvolvimento da reunião .....	8
5.1 Abertura e marco de referência .....	8
5.2 Apresentação de temas específicos .....	10
6. Recomendações.....	10
6.1 Recomendações para os países.....	10
6.2 Recomendações para a OPAS/OMS .....	11
Anexo 1 - Apresentações .....	13
Anexo 2 - Participantes .....	45



## **PREFÁCIO**

*As zoonoses representam uma séria ameaça para a saúde e o bem-estar da população em todo o mundo e entre elas estão as Rickettsioses. Vários gêneros e espécies da família Rickettsiaceae mantêm ciclos zoonóticos na natureza, representando uma grande ameaça à saúde pública, por ser agentes das febres maculosas, dos tífus e dos tífus das malezas, em vastas áreas dos países das Américas.*

*Os países da região contam com profissionais que fizeram aportes importantes ao conhecimento destas enfermidades e das alternativas eficientes para sua identificação, controle e prevenção.*

*A OPAS convocou um grupo de expertos com o objetivo de analisar a situação atual e estabelecer mecanismos para disseminar e melhorar os instrumentos e avanços produzidos para o diagnóstico, a prevenção e o controle das rickettsioses nas Américas.*

*Eles produziram um conjunto de documentos de trabalho e recomendações que aqui apresentamos com a aspiração de que sirvam como referência e estímulo das ações que estão sendo implementadas pelos países para reduzir o risco às pessoas expostas a estas enfermidades.*

**ALBINO BELOTTO**

Chefe da Unidade de Saúde Pública Veterinária - OPAS/OMS  
Organização Pan-Americana da Saúde  
Organização Mundial da Saúde



## CONSULTA DE ESPECIALISTAS OPAS/OMS SOBRE RICKETTSIOSES NAS AMÉRICAS

### ANTECEDENTES

Vários gêneros e espécies da família Rickettsiaceae mantêm ciclos zoonóticos na natureza, representando uma grande ameaça à Saúde Pública. As bactérias do gênero *Rickettsia* sp., são transmitidas freqüentemente por ectoparasitas.

O comércio internacional, turismo, e migração, estão entre os fatores que contribuem para a reintrodução dos agentes infecciosos desconhecidos em áreas onde não existia a doença.

Os microorganismos do gênero *Rickettsia* sp. se agrupam nas febres maculosas, no tifo e no tifo das “malezas”, sendo um problema de saúde pública em vários países do continente americano.

### OBJETIVOS DA CONSULTA

#### *Gerais*

Reunir especialistas no tema com o objetivo de aumentar a conscientização e gerar recomendações aos países do continente americano.

#### *Específicos*

- Discutir e atualizar informações técnicas e científicas sobre as rickettsioses.
- Revisar a situação das rickettsioses nas Américas.
- Analisar o impacto das rickettsioses nos humanos e nos animais, e também seu impacto social e econômico.
- Formar uma rede de vigilância epidemiológica.
- Preparar recomendações para os países da região.

### LOCAL e AGENDA

A reunião foi realizada na sala de atos do Hotel Estalagem, no município de Ouro Preto, Estado de Minas Gerais, Brasil, nos dias 18 e 19 de setembro de 2004.



*Sábado, 18 de setembro*

- 08:30 - 09:00 Registro dos participantes
- 09:00 - 09:30 Inauguração
- 09:30 - 10:00 Tema 1: Rickettsioses como Problema de Saúde Pública  
Expositor: Dr. Márcio Antônio Moreira Galvão - Brasil
- 10:00 - 10:30 Tema 2: Situação Atual e Tendências das Rickettsioses nas Américas  
Expositor: Dr. David H. Walker - Estados Unidos
- 10:30 - 11:00 Recesso
- 11:00 - 11:30 Tema 3: Epidemiologia das Rickettsioses  
Expositor: Dr. Luis Jacintho da Silva - Brasil
- 11:30 - 12:00 Tema 4: Diagnóstico e Avanços na Pesquisa das Rickettsioses  
Expositores: Dra. Elba Lemos - Brasil e Dr. Donald Bouyer – Estados Unidos
- 12:00 - 12:30 Tema 5: Prevenção e Controle das Rickettsioses  
Expositor: Dra. Elizabeth Irene Anaya Ramírez – Peru
- 12:30 - 14:00 Almoço
- 14:00 - 17:00 Grupos de Trabalho  
Grupo 1 (Pesquisa e Diagnóstico)  
Grupo 2 (Controle e Prevenção)

*Domingo, 19 de setembro*

- 09:00 - 10:00 Apresentação e discussão dos trabalhos do Grupo 1
- 10:00 - 11:00 Apresentação e discussão dos trabalhos do Grupo 2
- 11:00 - 11:30 Recesso
- 11:30 - 12:30 Conclusões e Recomendações

## **PARTICIPANTES**

Especialistas convidados e funcionários da Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) (ver Anexo 2)

## **DESENVOLVIMENTO DA REUNIÃO**

### *Abertura e marco de referência*

Na inauguração, o Dr. Márcio Antonio Moreira Galvão, Chefe de Gabinete da Reitoria da Universidade Federal de Ouro Preto, em nome do Reitor da Universidade, deu as boas-vindas e fez uma resenha das trocas de informação científica e de pesquisa em Rickettsioses entre cientistas de vários países das

Américas, sob a liderança do Dr. David H. Walter, do Centro de Biodefesa e Doenças Infecciosas Emergentes da Universidade do Texas. Outrossim, ressaltou a cooperação da OPAS/OMS e reconheceu que não foi nesta oportunidade a primeira relação e ajuda recebida, uma vez que em 1986, a Organização Pan-Americana da Saúde apoiou a realização do primeiro encontro nacional e foi a partir desse momento que no Brasil se começou a tratar este problema.

A segunda intervenção esteve a cargo do Professor Dr. Luiz Jacinto da Silva, Superintendente de Controle de Endemias – SUCEN, Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, Brasil. O Dr. Luiz Jacinto destacou que esta conferência técnica representa o fim de uma etapa e início de uma nova fase de cooperação, integração, incorporação, formação de recursos humanos e da incorporação nos ministérios da saúde destas doenças em suas agendas de trabalho. Lembrou que em 1981, as Rickettsioses foram incluídas na lista de doenças de declaração obrigatória no estado de Minas Gerais, graças ao esforço realizado pelo Dr. Márcio Galvão. Em São Paulo este fato ocorreu em 1985. Destacou que, após a conferência, começaria o “XIII Congresso de Parasitologia veterinária e I Simpósio Latino-Americano de sobre Rickettsioses”, o que significa um grande avanço. Finalizou sua intervenção destacando sua esperança de que ao final da conferência se possa contar com recomendações para os países e para a Organização Pan-Americana da Saúde, que contribuem para fortalecer o controle das Rickettsioses na região.

A Dra. Rosely Oliveira, representante do Ministério da Saúde no Brasil, deu as boas-vindas na reunião da conferência, em nome do Dr. Jarbas Barbosa, Secretário de Vigilância em Saúde, parabenizou e agradeceu aos organizadores pela iniciativa de convocar esta Conferência de Especialistas Latino-Americanos de Rickettsioses. Lembrou que por muitos anos no Brasil, o controle de zoonoses era limitado quase que exclusivamente à raiva. A partir de 2001 foram registrados avanços no tratamento das Rickettsioses e foram incorporadas ao grupo de doenças sob vigilância epidemiológica. Outrossim, a Dra. Oliveira manifestou que espera, a partir desta reunião, que comecem a ser delineadas as diretrizes de trabalho para o controle da doença nas Américas.

O Dr. Albino Belotto, em nome da Dra. Mirta Roses Periago, Diretora da Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) e do Senhor Representante da OPAS/OMS no Brasil, agradeceu à Universidade Federal de Ouro Preto pela colaboração para organizar a Conferência e aos especialistas por terem aceito o convite. Apresentou os termos de referência da reunião de trabalho e comentou que a estratégia de consulta técnica é utilizada pela OPAS/OMS para revisar a situação das enfermidades que não possuem programas regionais específicos e técnicos, mas são percebidas como problemas pelos países, como é o caso das Rickettsioses. O Dr. Belotto ressaltou a importância do realizado até agora com relação à rede de trabalho multisetorial e multidisciplinar das Rickettsioses, e se comprometeu em nome da OPAS/OMS a apoiar na ampliação e fortalecimento desta rede. Outrossim, expressou que os resultados da reunião e suas recomendações seguramente contribuirão para a solução de vários problemas existentes no controle das Rickettsioses, particularmente no intercâmbio de experiência e informação entre os países.

### *Apresentação de temas específicos*

Os textos das apresentações se encontram no Anexo 1.

## **RECOMENDAÇÕES**

O grupo reunido em Ouro Preto durante a Consulta de Especialistas OPAS/OMS sobre Rickettsioses nas Américas reconhece a importância econômica e social que têm estas doenças, que constituem um problema de saúde provavelmente mais importante do que se conhece atualmente, e apresentam as seguintes recomendações aos países das Américas e à Organização Pan-Americana da Saúde:

### ***Recomendações aos países***

1. Implementar e aperfeiçoar sistemas específicos de vigilância epidemiológica das Rickettsioses que respeitem as características epidemiológicas locais e, de acordo com estas, quando corresponder, dêem ênfase a: 1. tifo endêmico, 2. febre maculosa, 3. tifo murino.

A implantação destes sistemas implicará: contar com meios de diagnósticos suficientes; considerar estas doenças no diagnóstico diferencial de síndromes febris; construir, fortalecer e/ou coordenar redes de laboratórios de diagnóstico e pesquisa das Rickettsioses em humanos, em vetores, e nos reservatórios vertebrados, incluindo a capacidade de produzir os próprios insumos. Esta rede poderia funcionar sob critérios similares a outras existentes, com centros colaboradores e de referência.

A vigilância epidemiológica deve focar as Rickettsioses menos conhecidas como as ehrlichioses, *Rickettsia felis*, *Rickettsia parkeri* e outras. Essa vigilância deve ser pró-ativa e não somente passiva, como ocorre atualmente.

2. Incluir o problema das Rickettsioses nas agendas de prioridades da saúde pública e de pesquisas.
3. Disseminar o conhecimento das Rickettsioses e seu impacto na saúde nas universidades e outros centros formadores de profissionais da saúde, incorporando as Rickettsioses como um item no currículo da formação profissional.

Isso implicará a coordenação de fóruns de discussão e de apoio à formação de recursos humanos.

4. Apoiar e incentivar cursos visando disseminar o conhecimento sobre as Rickettsioses em seus diferentes aspectos.
5. Caracterizar as áreas de transmissão das diferentes Rickettsioses, em particular as de tifo exantemático, a febre maculosa e as de tifo murino.
6. Melhorar o conhecimento da história natural destas doenças nas Américas, com particular ênfase na ecologia dos vetores e no papel dos reservatórios vertebrados.

7. Apoiar e incentivar estudos de avaliação de medidas de controle com ênfase em vetores e no manejo ambiental.

Estão incluídos aqui o desenvolvimento de vacinas para uso humano e veterinário, assim como vacinas anti-carrapatos e vacina para o tifo epidêmico.

### ***Recomendações à OPAS/OMS***

1. Recomendar e coordenar a implementação de um Programa Regional de Controle, e eventualmente erradicação, do tifo epidêmico nas Américas.
2. Sensibilizar as autoridades nacionais para que incluam o problema das Rickettsioses em suas agendas de prioridades de saúde pública e de pesquisas.
3. Sensibilizar as autoridades nacionais para a atual conjuntura epidemiológica das zoonoses, levando-as a implantar programas de vigilância epidemiológica nas áreas “silenciosas” e implementar programas de controle de vetores.
4. Disseminar o conhecimento sobre as Rickettsioses em seu impacto à saúde pública nos serviços nacionais de saúde e nos órgãos que formam os profissionais de saúde, levando à incorporação das Rickettsioses no currículo de formação profissional, o que implica a coordenação de fóruns de discussões e do apoio à formação dos recursos humanos.
5. Apoiar e incentivar a discussão e disseminação das questões relacionadas às Rickettsioses pelos meios existentes, como Bibliotecas Virtuais em Saúde (BVS).
6. Promover a cooperação entre os países com fins de desenvolver a capacidade de pesquisa em diferentes aspectos das Rickettsioses, com ênfase no desenvolvimento e produção de meios diagnósticos apropriados. Como medida imediata, viabilizar o fornecimento de insumos de laboratórios para diagnóstico.



**ANEXO 1**  
**APRESENTAÇÕES**



## RICKETTSIOSES COMO UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA NA AMÉRICA DO SUL

**Prof. Dr. Márcio Antonio Moreira Galvão**

*Universidade Federal de Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil*

*Centro Colaboração para Doenças Tropicais da Organização Mundial da Saúde*

*Departamento Médico da Universidade do Texas, Galveston, Texas, EUA*

### INTRODUÇÃO

Os parâmetros epidemiológicos para que uma doença seja considerada como um problema da saúde pública são a magnitude, a vulnerabilidade e a transcendência. O primeiro representa a amplitude da doença; o segundo, a capacidade da doença de ser combatida por um mecanismo efetivo de controle como uma vacina, e o terceiro, a importância da doença, incluindo o ponto de vista da população. Para analisar as rickettsioses por estes parâmetros, primeiro vamos tentar estudar estas doenças na América do Sul com a intenção de entender a história e o papel das mesmas.

### RICKETTSIOSES NA AMÉRICA DO SUL

#### **Rickettsioses no Brasil durante os anos 1930 – 1950**

A *Rickettsia rickettsii* foi descrita pela primeira vez em São Paulo por Piza (1) em 1929, como o agente da febre maculosa Brasileira (BSF) transmitida pelo carrapato *Amblyomma cajennense*. Nessa época foi demonstrada também a similaridade desta doença com a febre maculosa das Montanhas Rochosas. Em 1939, a BSF e o tifo murino foram descritos no estado de Minas Gerais por Dias & Martins (2) e a *Rickettsia typhi* foi isolada pela primeira vez em um paciente humano em São Paulo por Travassos (3) em 1949.

Após esta data até 1980, reinou um silêncio epidemiológico sem casos de BSF descritos na literatura médica. Entrevistas com médicos ativos durante este período revelaram somente casos raros de BSF durante esse tempo.

#### **Rickettsioses no Brasil durante os anos 1980 – 1990**

Em 1981, um caso de BSF foi descrito no Rio de Janeiro por Gonçalves (4) e Galvão (5) que descreveram a reemergência da BSF no estado de Minas Gerais com uma relação da fatalidade dos casos de 50% durante o episódio epidêmico.

Surtos de BSF ocorreram novamente no estado de Minas Gerais em 1984, 1992, 1995 e 2000. Embora houvesse diversos casos fatais durante estes surtos, os diagnósticos de todos eles não foram bem



documentados pelos métodos de laboratório. A mortalidade freqüentemente oculta da BSF é mantida pela realização de necrópsias em uma baixa proporção de mortes (6).

De 1985 a 2002, 76 casos de BSF foram confirmados no estado de São Paulo com uma relação da fatalidade dos casos de 47,6%, e a *R. rickettsii* foi isolada em uma biópsia de pele de um paciente na área rural do estado de São Paulo por Melles (7) em 1992. O isolamento do grupo de *Rickettsia* sp. de febre maculosa em carrapatos *Amblyomma cooperi* coletados de capivaras (*Hydrochaeris hydrochaeris*) ocorreu no mesmo estado por Lemos et al (8) em 1996.

Em 1993, um foco de infecção de BSF foi reconhecido em uma nova região endêmica no estado do Espírito Santo por Sexton et al (9).

### **Rickettsioses no Brasil durante os anos 2000**

Os casos de infecção humana por *Rickettsia felis* foram descritos no Brasil pela primeira vez por Raoult et al (10) em 2001, e a *R. felis* foi identificada por PCR em pulgas *Ctenocephalides* sp. por Oliveira & Galvão et al (11) em 2002.

Em 2004, Calic & Galvão et al (12) descreveram os primeiros casos clínicos humanos suspeitos do gênero *Ehrlichia* sp. no Brasil e Labruna et al (13, 14) descreveram a *Rickettsia bellii*, *Rickettsia parkeri* de *A. cooperi* por PCR e isolamento e *Rickettsia amblyommi* de *Amblyomma longirostre* por PCR.

### **Rickettsioses no Uruguai**

Conti-Diaz et al (15) diagnosticaram por sorologia de imunofluorescência indireta casos de uma doença provocada por um grupo de *Rickettsia* sp. de febre maculosa no Uruguai em 1990. O vetor suspeito coletado de animais domésticos foi o *Amblyomma triste*.

Em 2004, Venzal et al (16) sugeriu que o *A. triste* é um hospedeiro de SFG *Rickettsia* sp. no Uruguai e a *R. parkeri* poderia ser o agente causador dos casos humanos de Rickettsiose no Uruguai.

### **Rickettsioses na Argentina**

Em 1999, a infecção do grupo *Rickettsia* sp. de febre maculosa foi diagnosticado por Ripoll et al (17) em um paciente da Província de Jujuy, e uma pesquisa sorológica na mesma área e período de tempo detectou anticorpos reativos com *R. rickettsii*, *Ehrlichia chaffeensis* e *R. typhi*. O vetor suspeito foi o *A. cajennense* coletado de cavalos e animais domésticos na mesma área.

### **Rickettsioses durante os últimos 20 anos no Peru**

O tifo epidêmico transmitido por piolhos continuou no Peru durante os últimos vinte anos. Um surto de tifo epidêmico ocorreu em Cuzco em duas comunidades rurais em 1985 (18). Entre 1989-1999, houve notificações substanciais de casos de tifo epidêmico distribuídos nos departamentos de Ancash, Arequipa, Cuzco, Huanuco, Piura, e Puno. Quase 70% dos casos de tifo epidêmico estão concentrados em duas

províncias do Estado de Cuzco, Quispicanchis e Paucartambo, com uma população combinada de 120.000 pessoas (19). Três surtos de tifo entre maio de 1997 e abril de 1998 foram investigados na província de Quispicanchis (20).

Outras rickettsioses foram investigadas no Peru, tais como o tifo murino descrito em pacientes da província de Huari, Departamento de Ancash (21) e a *R. felis* foi identificada em pulgas *Ctenocephalides canis* de animais domésticos e parentes de casos suspeitos de tifo murino nos domicílios dos Andes Peruanos (22).

### **Rickettsioses na Colômbia**

Nada é conhecido ou publicado sobre rickettsioses na Colômbia desde 1937 quando Luis Patiño Camargo publicou o relatório sobre uma epidemia provocada por *R. rickettsii* e denominada, desde então, “Fiebre de Tobia” (23).

Observamos que dois casos fatais de febre maculosa das Montanhas Rochosas ocorreram na Colômbia em 2004. Uma publicação sobre estes casos está sendo preparada.

### **CONCLUSÕES**

Na América do Sul as rickettsioses estão ocorrendo tanto nas áreas desenvolvidas como a região de Campinas em São Paulo - Brasil, quanto nas áreas pobres de algumas regiões do Brasil, Peru e outros países.

A transformação da ecologia e a baixa condição sócio-econômica da população colaboram para manter e reintroduzir as rickettsioses em muitas áreas da América do Sul.

Mesmo com uma baixa magnitude e vulnerabilidade dessas doenças, sua elevada transcendência, expressa pela ocorrência de surtos e núcleos familiares com uma alta relação de caso/letalidade, pode definir-las como um problema de saúde pública.

### **REFERÊNCIAS**

1. Piza JT. Considerações epidemiológicas e clínicas sobre o tifo exantemático de São Paulo. In: Piza JT, Meyer JR, Gomes LS, eds. Typho exanthematico de São Paulo. São Paulo: Sociedade Imprensa Paulista;1932. Pp.11-119.
2. Dias E, Martins AV. Spotted fever in Brazil. A summary. Am J Trop Med Hyg 1939; 19: 103-108.
3. Travassos J, Rodrigues PM, Carrijo LN. Tifo murino em São Paulo. Identificação de *Rickettsia mooseri* isolada de um caso humano. Men Inst Butantã 1949; 21: 77-106.
4. Gonçalves AJR, Lopes PFA, Melo JCP et al. Rickettsioses: a propósito de quatro casos diagnosticados no Rio de Janeiro de febre maculosa brasileira. Folha Méd 1981; 82: 127-134.
5. Galvão MAM. Febre maculosa em Minas Gerais: um estudo sobre a distribuição da doença no Estado e seu comportamento em área foco peri-urbano. [tesis doctoral]. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina – UFMG; 1996.

6. Galvão MAM, Dumler JS, Mafra CL et al. Fatal spotted fever rickettsiosis, Minas Gerais, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2003; 9 (11): 1402-1405.
7. Melles HHB, Colombo S, Silva MV. [Spotted fever: isolation of *Rickettsia* from a skin biopsy sample]. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1992; 34: 37-41.
8. Lemos ERS, Melles HHB, Colombo S et al. Primary isolation of spotted fever group rickettsiae from *Amblyomma cooperi* collected from *Hydrochaeris hydrochaeris* in Brazil. *Mem Inst Oswald Cruz* 1996; 91: 273-275.
9. Sexton DJ, Muniz M, Corey GR et al. Brazilian spotted fever in Espírito Santo, Brazil : description of a focus of infection in a new endemic region. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 49: 222-226.
10. Raoult D, La Scola B, Enea M et al. A flea-associated rickettsia pathogenic for humans. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 73-81.
11. Oliveira RP, Galvão MAM, Mafra CL et al. *Rickettsia felis* in *Ctenocephalides spp.* fleas. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 317-319.
12. Calic SB, Galvão MAM, Bacellar F et al. Human ehrlichioses in Brazil: first suspect cases. *Braz J Infect Dis* 2004; 8 (3): 259-262.
13. Labruna MB, Whitworth T, Horta MC et al. Rickettsia species infecting *Amblyomma cooperi* ticks from an area in the state of São Paulo, Brazil, where Brazilian spotted fever is endemic. *J Clin Microbiol* 2004; 42 (1): 90-98.
14. Labruna MB, McBride JW, Bouyer DH et al. Molecular evidence for a spotted fever group Rickettsia species in the tick *Amblyomma longirostre* in Brazil. *J Med Entomol* 2004; 41 (3): 533-537.
15. Conti-Diaz IA, Rubio I, Somma Moreira RE et al. [Lymphatic cutaneous rickettsiosis caused by *Rickettsia conori* in Uruguay]. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1990; 32: 313-318.
16. Venzal JM, Portillo A, Estrada-Pena A et al. *Rickettsia parkeri* in *Amblyomma triste* from Uruguay. *Emerg Infect Dis* 2004; 10 (8): 1493-1495.
17. Ripoll CM, Remondegui CE, Ordenez G et al. Evidence of rickettsial spotted fever and ehrlichial infections in a subtropical territory of Jujuy, Argentina. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61: 350-354.
18. Camacho J, Accinelli R, Rodriguez E. Typhus fever occurrences in two rural communities in Urcos, Cuzco. *Diagnostico* 1985; 15: 17-212.
19. Walter OH, Zavala-Velazquez JE, Ramirez G et al. Emerging infectious diseases in the Americas. In: Raoult D, Brouqui D, eds. *Rickettsia diseases at the turn of the third millennium*. Marseille: Elsevier; 1999. Pp. 274-277.
20. Olano JP, Ramírez-Prada G, Moscoso B et al. Epidemic typhus outbreaks in Cuzco, Peru. In: *Program and abstracts of the 47<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1998; 59: 282.
21. Pachas PE, Jaramillo K, Hoyos A et al. Brote de tífus murino en la provincia de Huari. En: *VI Congreso Peruano de Enfermedades Infecciosas y Tropicales* 1999; Lima, Perú.
22. Pachas PE, Moron C, Hoyos A. *Rickettsia felis* identified in *Ctenocephalides canis* fleas from Peruvian Andes. In: *ASR Bartonella Joint Conference*; 2001; Montana, USA.
23. Patiño Camargo L , Alfamador J, Paul HA. A spotted fever in Tobia, Colombia. Preliminary report. *Am J Trop Med Hyg* 1937; 17: 639-653.

## SITUAÇÃO ATUAL E TENDÊNCIAS DAS RICKETTSIOSES NAS AMÉRICAS

David H. Walker, M.D.

Departamento Médico da Universidade do Texas em Galveston, Texas, EUA  
Centro de Biodefesa e Doenças Infecciosas Emergentes  
Centro Colaborador para Doenças Tropicais da Organização Mundial da Saúde

### HISTÓRICO

Oito casos de rickettsioses e ehrlichioses humanas foram documentados como tendo ocorrido no Hemisfério Ocidental (Tabela 1).

### SITUAÇÃO ATUAL

A febre maculosa das Montanhas Rochosas (RMSF) foi diagnosticada somente em oito países, do Canadá à Argentina. Surtos com mortalidade extremamente elevada são esporadicamente reconhecidos. As taxas efetivas de distribuição geográfica, incidência e letalidade dos casos não são conhecidas devido à falta de atenção e indisponibilidade, e à rara aplicação dos métodos de diagnóstico efetivo. A RMSF tem ondas periódicas de incidência progressivamente aumentada que se estende por décadas. É provável que ocorra um outro período de incidência aumentada. A base ecológica da transmissão aumentada ou diminuída de carrapatos é desconhecida. Embora seja uma infecção relativamente rara, a RMSF possui uma taxa de letalidade dos casos (23%) entre as pessoas saudáveis previamente não tratadas que está entre as mais altas de qualquer infecção.

Recentemente, documentou-se que a *Rickettsia parkeri* causa infecção humana nos Estados Unidos. As manifestações clínicas (escaras, febre, dor de cabeça, mialgias/artralgias, e linfadenopatia) são muito semelhantes às manifestações da febre causada por picada de carrapato na África, e com as rickettsioses do grupo da febre maculosa (SFG) do Uruguai. A *Rickettsia parkeri* e a *R. africae* estão tão relacionadas que poderiam ser consideradas uma única espécie. Essas rickettsias foram identificadas no *Amblyomma triste* e no *A. cooperi* no Uruguai e Brasil, respectivamente. A distribuição completa da *R. parkeri* nas Américas não é conhecida.

Os surtos de *R. prowazekii* transmitida por piolho ocorrem regularmente no Peru andino e, historicamente, estiveram presentes no México, América Central, e América do Sul. Devido ao fato de que a febre do tifo resulta em uma infecção assintomática latente por longo prazo nos sobreviventes, que podem ter infecção recrudescente mesmo décadas mais tarde, a epidemia pode ser desencadeada nas populações nas quais o tifo ocorreu no passado e os piolhos do corpo humano prevalecem. A distribuição geográfica e a incidência da infecção latente da *R. prowazekii* nos americanos não são conhecidas, mas provavelmente refletem alguma migração das pessoas latentemente infectadas. Um estudo recente no México sugeriu a presença contínua de pessoas soropositivas em uma população com baixa prevalência mas com a presença do *Pediculus humanus corporis*.

As infecções causadas pela *Ehrlichia* sp. transmitida por picada do carrapato foram, até 1987, da exclusiva esfera de ação da medicina veterinária. Atualmente, sabe-se que tanto a *E. chaffeensis* quanto a *E. ewingii* causam infecções humanas nos Estados Unidos, com casos sorologicamente diagnosticados também no México e no Brasil. A infecção humana por *E. canis* foi documentada na Venezuela. Geralmente reconhecidos devido à rara presença de microcolônias de bactérias nos monócitos ou neutrófilos alvo, os métodos de diagnóstico contemporâneos mais sensíveis são a detecção da reação da cadeia de polimerase do DNA da *Ehrlichia* sp. e a sorologia do convalescente. A leucopenia, a trombocitopenia, e as transaminases hepáticas séricas elevadas são indícios de diagnósticos úteis. A infecção por *Ehrlichia chaffeensis* (ehrlichiose monocitotrópica humana) é uma doença multisistêmica que ameaça a vida, e se manifesta como uma doença tóxica, síndrome de angústia respiratória adulta, ou meningoencefalite nos casos mais graves. A vigilância prospectiva ativa demonstrou uma incidência bem maior (de 11 a 100 por 100.000 pessoas) do que foi sugerido pela vigilância passiva desta doença de difícil diagnóstico.

## CONCLUSÃO

A epidemiologia da RMSF, as infecções por *R. parkeri*, *R. felis*, *R. typhi*, e *R. akari* e o tifo transmitido por picada de piolho não são bem conhecidas nas Américas. O impacto na saúde pública dessas infecções não será avaliado até que métodos apropriados de diagnóstico e a vigilância epidemiológica sejam efetivamente empregados.

Uma vez que as ehrlichioses humanas não eram reconhecidas nos Estados Unidos há duas décadas, sua ocorrência, agentes etiológicos, incidência, severidade clínica, e distribuição geográfica são, atualmente, desconhecidos na América Latina.

## AÇÃO PROPOSTA/RECOMENDAÇÕES

1. Estabelecer métodos efetivos de diagnóstico e vigilância ativa para as Rickettsias do SFG e Rickettsias do grupo do tifo por todas as Américas.
2. Instruir os médicos quanto às manifestações clínicas, métodos de diagnóstico, e tratamento das infecções por *Rickettsia parkeri* e das ehrlichioses.
3. Identificar as populações de risco de epidemia desencadeada por tipo recrudescente.
4. Estabelecer um sistema de vigilância nas populações de risco com métodos apropriados de diagnóstico agudo.
5. Determinar os fatores ecológicos responsáveis pela maior população de carrapatos infectados com a *R. rickettsii* e os aumentos e diminuições periódicos na incidência da RMSF.
6. Investigar os carrapatos do gênero *Amblyomma* sp. em todas as regiões geográficas quanto às infecções por *R. parkeri* e *Ehrlichia* sp. para determinar a distribuição do risco de infecção.
7. Desenvolver e administrar uma vacina eficaz para as pessoas não imunes nas populações de risco de infecção por tifo transmitido por piolho.
8. Desenvolver um método para a eliminação da *R. prowazekii* das pessoas latentemente infectadas.

9. Os cientistas básicos devem desenvolver vacinas eficazes contra as Rickettsioses e as Ehrlichioses.
10. Os cientistas nos campos da rickettsiologia, epidemiologia, ciência veterinária, e acarologia devem esclarecer os pontos vulneráveis nos ciclos de manutenção zoonótica da *R. rickettsii* e da *E. chaffeensis*, e desenvolver uma intervenção eficaz, ambientalmente aceitável para diminuir as populações infectadas por carrapatos.

**Tabela 1**  
**Rickettsioses e ehrlichioses humanas documentadas no Hemisfério Ocidental.**

Agente	Doença	Hospedeiro Artrópode	Distribuição Geográfica Estabelecida	Hospedeiros Vertebrados Críticos
<i>R. rickettsii</i>	Febre maculosa das Montanhas Rochosas, Febre Maculosa Brasileira	Carrapatos: <i>Dermacentor variabilis</i> , <i>D. andersoni</i> , <i>Amblyomma cajennense</i> , <i>Rhipicephalus sanguineus</i> , <i>Haemaphysalis leporispalustris</i>	Estados Unidos, México, Canadá, Costa Rica, Panamá, Colômbia, Argentina, Brasil	Desconhecido
<i>R. akari</i>	Riquettsialpox	Ácaros: <i>Liponyssoides sanguineus</i>	Estados Unidos	Camundongos: <i>Mus musculus</i>
<i>R. felis</i>	Febre maculosa transmitida por pulga	Pulgas: <i>Ctenocephalis felis</i>	Estados Unidos, México, Brasil, Peru	Desconhecido
<i>R. parkeri</i>	Febre africana transmitida por picada de carrapato	Carrapatos <i>Amblyomma maculatum</i> , <i>A. americanum</i> , <i>A. triste</i> , <i>A. cooperi</i> , <i>A. variegatum</i>	Estados Unidos, Brasil	Desconhecido
<i>R. prowazekii</i>	Tifo transmitido por piolho	Piolhos: <i>Pediculus humanus corporis</i> e <i>Neohaematopinus sciuropteri</i> , Pulgas <i>Orchopeas howardii</i>	Estados Unidos, Peru	Humanos e Esquilos voadores: <i>Glaucomys volans</i>
<i>R. typhi</i>	Tifo murino	<i>Xenopsylla cheopis</i> , <i>C. felis</i> , e outras pulgas e piolhos	Estados Unidos, provavelmente muitos países da América do Sul e Central e Caribe	<i>Rattus</i> sp. e <i>Didelphis</i> sp.
<i>E. chaffeensis</i>	Ehrlichiose monocitotrópica humana	Carrapatos: <i>A. americanum</i> , <i>D. variabilis</i> , <i>Ixodes pacificus</i>	Estados Unidos	Veado de rabo branco e canídeos
<i>E. ewingii</i>	Ehrlichiose ewingii	<i>A. americanum</i>	Estados Unidos	Veado de rabo branco e canídeos

## **DOENÇAS TRANSMITIDAS POR CARRAPATOS EM HUMANOS**

**Ocorrência, distribuição e impacto em saúde pública, com ênfase no Estado de São Paulo.**

**Dr. Luis Jacintho da Silva**

*SUCEN - Secretaria Estadual da Saúde  
Coordenação dos Institutos de Pesquisa  
São Paulo, SP, Brasil*

### **INTRODUÇÃO**

O reconhecimento de que o carrapato pode transmitir doenças data já do século XIX, no entanto, a importância atribuída a essas doenças e, por conseguinte, aos carrapatos, foi sempre muito limitada. Não foi senão nas duas últimas décadas do século XX que a importância do carrapato como vetor de doenças infecciosas passou a ser vista por uma ótica mais realista. Não só se avaliou melhor a distribuição quase que cosmopolita dessas doenças, como também novas doenças transmitidas por carrapatos foram descritas.

Não se pode negar que a descrição da doença de Lyme, uma borreliose transmitida por carrapatos, no noroeste dos EUA, na região denominada Nova Inglaterra, teve uma importância fundamental em trazer o carrapato e as doenças por ele transmitidas para o centro das atenções da saúde pública e da ciência médica.

Hoje se reconhece uma gama extensa de doenças, virais, bacterianas e parasitárias, transmitidas por carrapatos nas mais diferentes regiões do mundo, seja nos países desenvolvidos, como na América do Norte e na Europa Ocidental, seja em países de desenvolvimento econômico bastante atrasado, como na África Central. Esse reconhecimento da importância dessas doenças se reflete no grande número de artigos recentes na literatura de saúde pública sobre a ocorrência e impacto dessas doenças em diferentes partes do mundo<sup>1</sup>.

No Brasil, a importância das doenças humanas transmitidas por carrapatos, e mesmo a existência de algumas delas ainda está por ser adequadamente dimensionada.

### **AS DOENÇAS TRANSMITIDAS POR CARRAPATOS**

Os carrapatos constituem hoje o segundo grupo, em importância, de vetores de doenças infecciosas. São mais de 800 espécies, encontradas praticamente em todos os ecossistemas existentes. Carrapatos são capazes de infestar uma grande variedade de espécies, com exceção de peixes.

A importância dos carrapatos como transmissores de doença foi inicialmente reconhecida na veterinária. Em 1886, Theobald Smith descreveu a então denominada Texas Cattle Fever, hoje conhecida como babesiose. Alguns anos depois, em 1889 e 1890, o próprio Smith, e Frederick Kilborne, demonstraram a transmissão da

doença por carrapatos. No início do século XX, os estudos de Ricketts nos EUA demonstraram a transmissão, por carrapatos, da Febre Maculosa das Montanhas Rochosas, uma rickettsiose. Mais tarde, a encefalite transmitida por carrapatos, uma infecção por flavivírus, foi reconhecida como um problema de saúde pública da Europa Central à Sibéria. Em 1929, Piza e Gomes descreveram o tifo exantemático paulista, hoje conhecido como Febre Maculosa Brasileira, uma rickettsiose.

Desde então, demonstrou-se serem inúmeras as doenças transmitidas por carrapatos. Nos últimos anos, o interesse pelo carrapato como transmissor de agentes infecciosos tem crescido. Sem dúvida, o surgimento da doença de Lyme, uma borreliose, nos EUA, foi fator preponderante. A doença de Lyme mostrou que, mesmo numa região altamente desenvolvida, como o nordeste dos EUA, doenças transmitidas por carrapato podem representar um significativo problema de saúde pública.

O número de agentes infecciosos recentemente descritos como transmitidos por carrapatos cresceu significativamente nos últimos anos.

A quase totalidade das infecções por rickettsias de interesse na medicina humana é transmitida por carrapatos ixodídeos, com exceção da febre recorrente endêmica, ou febre recorrente transmitida por carrapatos. Essa doença, causada pela *Borrelia duttoni*, nunca foi evidenciada no Brasil, mas já foi encontrada em praticamente todo o mundo.

As doenças transmitidas por carrapatos conhecidas atualmente formam um conjunto extenso. Ao contrário do conceito mais antigo, essas doenças não são circunscritas a determinadas regiões, ainda que sejam caracteristicamente focais, mas têm sido reconhecidas em praticamente qualquer lugar onde tenham sido pesquisadas.

As doenças humanas<sup>iii</sup> transmitidas por carrapatos são causadas por:

**Vírus:** encefalite transmitida por carrapatos, febre hemorrágica do Congo-Criméia, febre hemorrágica de Omsk, febre transmitida por carrapatos do Colorado, encefalite de Powassan, encefalite Langat, encefalite louping ill.

**Bactérias:** bacilos Gram-negativos - tularemia

Ehrlichias – ehrlichiose monocítica e ehrlichiose granulocítica

Rickettsias – febres maculosas

Borrélias – doença de Lyme, febre recorrente transmitida por carrapatos

Protozoários: babesiose

### ***Carrapatos como vetores e reservatórios de doenças***

Carrapatos são artrópodes aracnídeos, ectoparasitos de vertebrados terrestres, inclusive de anfíbios. Existem cerca de 850 espécies de carrapatos em todo o mundo. Dessas, cerca de 680 pertencem à família Ixodidae e 170 à família Agarsidae<sup>ii</sup>



Carrapatos são mais do que simples vetores de doenças; eles agem como reservatórios, transmitindo a infecção para a sua progênie, por via transovariana. São os principais vetores de doenças animais e perdem apenas para os mosquitos como vetores de doenças humanas.

As doenças transmitidas por carrapatos são geralmente focais, uma vez que a sua mobilidade é restrita, salvo quando transportados por vertebrados rurais ou silvestres, uma vez que a capacidade de adaptação dos carrapatos ao meio urbano é limitada. Por outro lado, pela maior resistência ao meio externo, grande longevidade e pela capacidade de transmissão transovariana, a manutenção da transmissão da doença se faz por períodos indefinidos, até porque o controle das populações de carrapatos é extremamente difícil.

As doenças transmitidas por carrapatos não ocorrem em surtos ou epidemias de rápida progressão, uma vez que estes são ectoparasitos eventuais de humanos e geralmente alimentam-se de sangue apenas uma vez a cada estágio.

Diferentemente dos vetores alados, como mosquitos e dípteros, os carrapatos se deslocam relativamente pouco e a maioria das doenças transmitidas por carrapatos não têm transmissão inter-humana, não podendo prescindir dos reservatórios para manter os focos naturais em atividade. Em função disto, as doenças transmitidas por carrapatos, geralmente não determinam epidemias ou mesmo surtos de maior intensidade, sendo sua ocorrência geralmente focal e esporádica.

### ***Doenças humanas transmitidas por carrapatos no Brasil***

No Brasil, ainda que a importância do carrapato na medicina veterinária tenha recebido bastante atenção, há várias décadas, seu papel na saúde pública humana tem sido desconsiderado. Até recentemente, a única doença humana conhecida transmitida por carrapato era a febre maculosa brasileira. Mesmo assim, estudos sobre a dinâmica epidemiológica da doença são escassos. O clássico livro Geografia Médica do Brasil, editado por Lacaz, Baruzzi e Siqueira Jr., dedica apenas um único parágrafo, de quatro linhas, das suas 568 páginas, aos carrapatos, não citando nenhuma referência.

Afora a febre maculosa brasileira, a descrição de doenças humanas transmitidas por carrapatos é esporádica e pontual. A babesiose e a ehrlichiose são conhecidas pelos veterinários, mas sobre casos humanos há apenas algumas descrições, de modo que a distribuição e incidência dessas infecções, assim como das borrelioses, é praticamente desconhecida no Brasil.

A doença de Lyme, hoje a principal doença transmitida por vetor nos EUA, já foi descrita no Brasil, porém, seu agente, a *Borrelia burgdorferi* nunca foi isolada, seja de casos humanos, seja de carrapatos ou mamíferos reservatórios. As evidências disponíveis sobre sua existência se limitam a dados clínicos, sorológicos e epidemiológicos. É possível, e até provável, que a doença de Lyme existente no Brasil, a exemplo da encontrada na Europa, seja causada por outras borrelíias que não a *B.burgdorferi*, uma vez que os títulos de anticorpos detectados nos pacientes são baixos em contraste aos encontrados nos EUA. Casos de borreliose em São Paulo, no entanto, vêm sendo detectados com maior frequência, indicando que a relativa raridade desses casos se deve mais a um viés dos sistemas de vigilância, por desconhecimento da doença, e pela dificuldade de acesso aos recursos laboratoriais para o seu diagnóstico.

As viroses transmitidas por carrapatos, causadoras de encefalites, são relativamente comuns em extensas áreas do hemisfério norte, tanto na América, como na Europa e Ásia. No Brasil, elas nunca foram descritas.

### **A FEBRE MACULOSA BRASILEIRA**

Como outras doenças propagadas por carrapatos, a transmissão da febre maculosa brasileira é focal. Descrita inicialmente na década de 1920, em São Paulo, o primeiro foco reconhecido foi numa área de expansão urbana, nos atuais bairros paulistanos de Sumaré e Perdizes. Mais tarde, focos na periferia da região metropolitana da grande São Paulo foram notificados, como os de Mogi das Cruzes e Santo Amaro, porém, com a expansão urbana esses focos foram desaparecendo, ou pelo menos se tornando inativos. O foco mais conhecido do Estado de São Paulo, foi notificado na região de Campinas (municípios de Campinas, Pedreira, Jaguariúna e Santo Antonio de Posse), nas bacias dos rios Atibaia e Jaguari. Há evidências de que esse foco estaria se expandindo, com casos divulgados em Piracicaba e Araras.

Nos estados de Minas Gerais, Espírito Santo e Rio de Janeiro há outros focos descritos. A transmissão da febre maculosa parece ser mais intensa e extensa em Minas Gerais. Recentemente, casos de rickettsiose, provavelmente de febre maculosa brasileira, foram notificados em Santa Catarina.

A extensão do foco paulista é conhecida pela ocorrência de casos clínicos, mas nunca foi devidamente delimitado, nem sua real importância na saúde pública reconhecida. A ocorrência de casos humanos parece ser mero acidente biológico, e a falta de sua notificação não reflete a ausência ou uma menor intensidade de circulação da *R.rickettsi* na natureza.

Sabe-se pouco acerca dos reservatórios, das espécies de carrapatos transmissoras ou da real extensão da área de transmissão. A capivara tem sido identificada como reservatório importante, o cão e o cavalo também têm sido identificados como reservatórios ou pelo menos como hospedeiros amplificadores. O *Amblyomma cajennense* é tido como o principal vetor da febre maculosa brasileira, isso desde os primeiros estudos, na década de 1930. Os poucos estudos existentes sobre a prevalência da infecção pela *R.rickettsi* em carrapatos no Brasil sugere que outras espécies são vetoras, mas o *A.cajennense* seria o mais importante na transmissão da infecção para humanos. Recentemente o *A.cooperi* foi identificado como vetor na região de Mogi das Cruzes (região leste da região metropolitana da Grande São Paulo).

### **As ehrlichioses humanas**

Ainda que infecções por bactérias do gênero *Ehrlichia* sp. sejam conhecidas há muito tempo na medicina veterinária, os primeiros casos humanos somente foram reconhecidos em 1987.

O gênero *Ehrlichia* sp. pertence à tribo Ehrlichieae, família Rickettsiaceae, ordem Rickettsiales. São bactérias gram-negativas, pequenas, esféricas (cocos), de vida intracelular obrigatória, transmitidas por carrapatos. As ehrlichias invadem primordialmente leucócitos, tanto que as doenças humanas causadas por ehrlichias são divididas em dois grupos:

- ehrlichioses granulocíticas
- ehrlichioses monocíticas

O gênero *Ehrlichia* sp. inclui sete espécies reconhecidas: *E. canis*, *E. chaffeensis*, *E. equi*, *E. phagocytophila*, *E. risticii*, *E. ewingii*, e *E. sennetsu*, e pelo menos quatro outras cuja denominação ainda está pendente.

No interior dos leucócitos, as ehrlichias se multiplicam, formando estruturas características, em aglomerados, denominadas mórulas, visíveis ao microscópio óptico.

A taxonomia das ehrlichias já foi assunto de grande controvérsia. Atualmente, tem sido utilizados métodos de biologia molecular para classificar o grupo e as ehrlichias são classificadas em 3 “genogrupos”, que incluem algumas bactérias anteriormente não pertencentes ao grupo.

A maioria das infecções humanas descritas é dos EUA, possivelmente refletindo um menor limiar de percepção, inclusive por ser doença de notificação compulsória em alguns estados norte-americanos. Mas casos humanos foram descritos no Japão e na Europa.

O quadro clínico das ehrlichioses humanas não é suficientemente característico para permitir um diagnóstico clínico, pelo contrário, suas manifestações são facilmente confundíveis com outras doenças infecciosas, a febre maculosa entre elas.

No Brasil, casos humanos de infecção por ehrlichias ainda não foram descritos. Como o quadro clínico não é característico, e a infecção não é objeto de preocupação, nem dos serviços oficiais de saúde, nem da imensa maioria dos pesquisadores, é perfeitamente possível que esses casos estejam passando despercebidos.

## **VIROSES TRANSMITIDAS POR CARRAPATOS**

As viroses transmitidas por carrapatos apresentam pelo menos três tipos distintos de manifestações clínicas: as encefalites, as febres hemorrágicas e as doenças dengue-símiles, conforme a figura 1.

**Figura 1**  
**Principais doenças virais transmitidas por carrapatos.**

<b>DOENÇA</b>	<b>FAMÍLIA</b>	<b>GÊNERO</b>	<b>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS</b>	<b>DISTRIBUIÇÃO</b>
Colorado tick-fever	Reoviridae	Coltivirus	Dengue-símile	Regiões montanhosas do oeste dos EUA e Canadá
Louping ill	Flaviviridae	Flavivirus	Encefalite	Ilhas Britânicas
Encefalites transmitidas por carrapatos	Flaviviridae	Flavivirus	Encefalite	Europa Central
Encefalite russa da primavera-verão	Flaviviridae	Flavivirus	Encefalite	Leste da Rússia
Doença da Floresta de Kyasanur	Flaviviridae	Flavivirus	Febre hemorrágica	Índia
Febre hemorrágica de Omsk	Flaviviridae	Flavivirus	Febre hemorrágica	Sibéria
Powassan	Flaviviridae	Flavivirus	Encefalite	Noroeste dos EUA e Sudoeste do Canadá
Febre hemorrágica do Congo-Criméia	Bunyaviridae	Nairovirus	Febre hemorrágica	África, Oriente Médio, Balcãs, Cáucaso

No primeiro grupo estão as encefalites transmitidas por carrapatos (conhecidas na literatura de língua inglesa como TBE, tick-borne encephalitides), um conjunto de encefalites encontradas numa extensa área desde as ilhas britânicas (encefalite de louping ill), passando pela Europa continental (encefalites transmitidas por carrapatos da Europa central), até o extremo leste da Rússia (encefalite russa de primavera-verão). A gravidade dessas encefalites parece aumentar no sentido oeste-leste.

A encefalite de Powassan é uma doença pouco freqüente, encontrada no noroeste dos EUA e em áreas adjacentes do Canadá. Pouco mais de 20 casos já foram descritos. Ainda que rara, essa encefalite é particularmente grave.

As febres hemorrágicas transmitidas por carrapatos têm características clínicas semelhantes às febres hemorrágicas transmitidas por mosquitos ou as adquiridas por contato com roedores e suas excreta.

A encefalite do Congo-Criméia foi inicialmente descrita na Criméia e, posteriormente no Oriente Médio e na África Central e Austral. De maior interesse, foi um recente surto ocupacional, registrado entre funcionários de abatedouros de avestruz, na África do Sul.

De maior interesse talvez seja a Colorado tick-fever (febre por carrapatos do Colorado), descrita já em 1850, nas áreas montanhosas do oeste dos EUA. Foi apenas na década de 1930 que essa doença foi separada da febre maculosa das montanhas rochosas, outra doença transmitida por carrapatos, de características clínicas e epidemiológicas muito semelhantes. A história da febre por carrapatos do Colorado ilustra bem como é possível que uma doença viral, transmitida por carrapatos, passe despercebida por longo tempo.

Vírus patogênicos transmitidos por carrapatos nunca foram descritos no Brasil.

## **BABESIOSE**

As babesias são protozoários, muito semelhantes aos da malária, inclusive por invadirem hemácias.

Existem cerca de 100 espécies conhecidas, mas apenas três foram identificadas causando doença humana.

A babesiose, no entanto, é uma doença de interesse veterinário conhecido, particularmente no gado bovino.

Descrita em 1891 pelo parasitologista húngaro, Babes, foi apenas em 1957 que o primeiro caso humano foi divulgado.

Os casos humanos foram descritos nos EUA e na Europa. As espécies associadas com infecção humana foram: *B.microti*, *B.gibsoni* e *B.divergens* (*B.bovis*).

O quadro clínico é usualmente discreto, mas pode ser grave em pacientes esplenectomizados. A letalidade, de um modo geral é de 5%. A associação da infecção pelo HIV é fator agravante.

## **DOENÇA DE LYME E OUTRAS BORRELIOSSES**

Borrélias são espiroquetídeos, bactérias filamentosas e espiraladas, pertencentes à família Treponemataceae. Os gêneros *Treponema* sp., *Borrelia* sp., *Leptospira* sp. e *Spirillum* sp. incluem espécies patogênicas para humanos. As borrélias são mais alongadas e menos espiraladas do que outros espiroquetídeos. De interesse para o desenvolvimento de vacinas é o fato de que os genes determinantes da sua membrana externa estão em plasmídeos.

As doenças humanas causadas por borrélias são: a doença de Lyme, a febre recorrente transmitida por piolhos e a febre recorrente transmitida por carrapatos, das quais a única de interesse para o Brasil é a doença de Lyme.

### ***Doença de Lyme***

A doença de Lyme é causada pela *Borrelia burgdorferi* sensu lato. A *B.burgdorferi* foi isolada em 1981. Sensu lato significa que há variações genéticas da espécie conforme a região considerada.

Por meio de métodos de biologia molecular (hibridização de DNA), oito genoespécies do gênero *Borrelia* sp. foram identificadas, sendo que quatro são agentes causais da doença de Lyme. A *B.burgdorferi* sensu strictu é predominante na América do Norte. Na Europa, infecções mistas já foram descritas e há coexistência da *B.burgdorferi* sensu strictu, *B.garinii*, e da *B.afzeli* (7).

Cepas recentemente descritas, *B.valaisiana*, *B.lusitaniae*, e *B.japonica*, somente foram encontradas na Europa e no Japão. A *B.garinii* é reconhecida como a ancestral de todo o grupo e provavelmente é responsável pela maior incidência de manifestações neurológicas nos casos adquiridos na Europa (7-15). Uma nova espécie, a *B.lonestari*, não cultivável até o momento, foi identificada nos EUA, e é associada com uma síndrome semelhante à doença de Lyme.

A doença de Lyme propriamente dita não foi encontrada no Brasil nem no Hemisfério Sul, mas indiscutivelmente manifestações clínicas, muito semelhantes e causadas por outras borrelíias, devem ser mais comuns do que se tem identificado até o presente. Os casos descritos no Brasil como doença de Lyme só tiveram diagnóstico clínico e sorológico, sendo considerados como Lyme-símiles. A ocorrência de infecção por borrelíias, no entanto, seja em carrapatos ou em mamíferos, deve ser freqüente, e é só uma questão de pesquisa.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abel IS, Marzagão G, Yoshinari NH, Schumaker TTS. Borrelia-like spirochetes recovered from ticks and small mammals collected in the Atlantic forest reserve, Cotia County, State of São Paulo, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz 2000; 95: 621-624.
2. Burgdorfer W, Brinton PL. Mechanisms of transovarial infection of spotted fever rickettsiae in ticks. Ann New York Acad Sci 1975; 266: 61-72.
3. Dias E, Martins AV. Spotted fever in Brazil: a summary. Am J Trop Med Hyg 1939; 19: 103-108.
4. Dumpis U, Crook D, Oksi J. Tick-borne encephalitis. Clin Inf Dis 1999; 28: 882-890.
5. Evans DE, Martins JR, Guglielmo AA. A review of ticks (Acari, Ixodida) of Brazil, their hosts and geographic distribution– 1. The state of Rio Grande do Sul, Southern Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz 2000; 95: 453-470.
6. Faul JL, Doyle RL, Kao PN, Ruoss SJ. Tick-borne pulmonary disease: update on diagnosis and management. Chest 1999; 116: 222-230.
7. Forattini OP. Entomogeografia médica do Brasil. In: Lacaz CS, Baruzzi RG, Siqueira Jr W, eds. Introdução à geografia médica do Brasil. São Paulo: Edgard Blücher/EDUSP; 1972. Pp. 191-212.
8. Goddard J. Viruses transmitted by ticks. Infect Med 1997; 14: 859-861.
9. Lima VLC, Figueiredo AC, Pignatti MG, Modolo M. Febre maculosa no Município de Pedreira, Estado de São Paulo, Brasil. Relação entre ocorrência de casos e parasitismo humano por ixodídeos. Rev Soc Bras Med Top 1995; 28: 135-137.
10. Mancini DAP. A ocorrência de rickettsioses do grupo *Rickettsia rickettsii*. Rev Saude Publica 1983; 17: 493-499.
11. Piza JT, Meyer JR, Gomes LS. Typho exanthematico de São Paulo. São Paulo: Sociedade Imprensa Paulista; 1932.
12. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 1998; 31 (Sup II): 3-123.
13. Sexton DJ, Muniz M, Corey GR. Brazilian spotted fever in Espírito Santo, Brazil: description of a focus of infection in a new endemic region. Am J Trop Med Hyg 1993; 49: 222-226.
14. Telford III SR, Dawson JE, Halupka KC. Emergence of tick-borne diseases. Sci Med 1997; 4 (2): 24-33.
15. Thanassi WT, Schoen RT. The Lyme disease vaccine: conception, development, and implementation. Ann Int Med 2000; 132: 661-668.
16. Triba AC. Geografia médica das rickettsioses. In: Lacaz CS, Baruzzi RG, Siqueira Jr W, eds. Introdução à geografia médica do Brasil. São Paulo: Edgard Blücher/EDUSP; 1972.
17. Walker DH, Dumler JS. Emergence of the ehrlichiosis as a human health problems. Emerg Inf Dis 1996; 2: 18-29.
18. World Health Organization. Global surveillance of rickettsial diseases. Bull World Health Organ 1993; 7: 293-296.

19. Yoshinari NH, Barros PJ, Bonoldi VLN, Ishikawa M, Battesi DM, Pirana S et al. Perfil da borreliose de Lyme no Brasil. *Rev Hosp Clin Fac Med Univ São Paulo* 1997; 52: 111-117.

---

## NOTAS

i Basta uma consulta rápida ao Medline:

- Barbour AG. Fall and rise of Lyme disease and other Ixodes tick-borne infections in North America and Europe. *Br Med Bull* 1998;54:647-58.
- Basta J, Janovska D, Daniel M. Contact with ticks and awareness of tick-borne diseases among the Czech population—a pilot study. *Zentralbl Bakteriol* 1998; 288:553-7.
- Billings AN, Rawlings JA, Walker DH. Tick-borne diseases in Texas: a 10-year retrospective examination of cases. *Tex Med* 1998; 94:66-76.
- Byrd RP Jr, Vasquez J, Roy TM. Respiratory manifestations of tick-borne diseases in the Southeastern United States. *South Med J* 1997; 90:1-4.
- Hilton E, DeVoti J, Benach JL, Halluska ML, White DJ, Paxton H, Dumler JS. Seroprevalence and seroconversion for tick-borne diseases in a high-risk population in the northeast United States. *Am J Med* 1999; 106:404-9.
- Lotric-Furlan S, Petrovec M, Avsic-Zupanc T, Nicholson WL, Sumner JW, Childs JE, Strle F. Human ehrlichiosis in central Europe. *Wien Klin Wochenschr* 1998; 110:894-7.
- Moody EK, Barker RW, White JL, Crutcher JM. Ticks and tick-borne diseases in Oklahoma. *J Okla State Med Assoc* 1998; 91:438-45.
- Pakchung D. Tick-borne diseases in Australia. *Aust Fam Physician* 1997; 26:474.
- Playford G, Whitby M. Tick-borne diseases in Australia. *Aust Fam Physician* 1996; 25:1841-5.
- Reed KD, Mitchell PD, Belongia EA. Laboratory diagnosis of tick-borne diseases in Wisconsin. *Wis Med J* 1996; 95:557-63.
- Schuman SH, Caldwell ST. Lyme and other tick-borne diseases acquired in South Carolina in 1988: a survey of 1,331 physicians. *J S C Med Assoc* 1989;85:311-4.
- Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis and emerging tick-borne diseases in Europe. *Wien Klin Wochenschr* 1998; 110:847-9.
- Taege AJ. Tick trouble: overview of tick-borne diseases. *Cleve Clin J Med* 2000; 67:241, 245-9.
- Tick-borne illness increasing in Oklahoma. *J Okla State Med Assoc* 1996;89:30.
- van Bronswijk JE. A bibliography on ticks and tick-borne diseases in the countries of the Benelux (1567-1978). *Tijdschr Diergeneeskd* 1980;105:220-33.
- Walker DH. Tick-transmitted infectious diseases in the United States. *Annu Rev Public Health* 1998;19:237-69.

ii Os carrapatos são divididos em 2 grandes grupos: argasídeos e ixodídeos. Estes últimos, de exoesqueleto rígido, se alimentam de sangue lentamente, ao contrário dos argasídeos. Os carrapatos apresentam 4 estádios: larva, ninfa de 6 pernas, ninfa de 8 pernas e adulto. Parasitam um único hospedeiro a cada estágio.

iii A imensa maioria, senão a totalidade, dessas doenças são zoonoses, i.e., doenças de animais que acometem humanos apenas eventualmente.

## INVESTIGAÇÃO SOBRE A RICKETTSIOSES: DIAGNÓSTICO E AVANÇOS

**Dra Elba Regina Sampaio de Lemos MD, PhD**

*Laboratório de Hantavirose e Rickettsioses*

*Departamento de Virologia*

*Instituto Oswaldo Cruz/ FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil*

O diagnóstico clínico da rickettsioses, principalmente as rickettsioses do grupo da febre maculosa e do grupo tifo e tifo das “malezas”, deve confiar na suspeita epidemiológica e nas manifestações clínicas sugestivas, tais como febre alta, mialgia, artralgia, dor de cabeça e erupção cutânea típica. Uma vez que essas doenças podem ser uma ameaça à vida, é importante que os médicos considerem as rickettsioses quanto ao diagnóstico diferencial de uma doença febril em todos os pacientes com história de contato com animais e artrópodes, e que a terapia empírica seja administrada cedo, para reduzir a mortalidade.

O diagnóstico preciso e eficiente das rickettsioses é importante para a confirmação do caso, para diferenciar as rickettsioses de outras doenças, tais como dengue e leptospirose, e para o tratamento clínico dos pacientes com doença severa e atípica. O diagnóstico também é importante para o suporte da vigilância e os estudos da patogênese.

O diagnóstico da *Rickettsia* sp. pode ser feito através de técnicas sorológicas, isolamento, genoma e detecção do antígeno.

Atualmente, a sorologia é o método mais usado no diagnóstico de rotina, embora os títulos diagnósticos dos anticorpos IgM e IgG apareçam somente após 7 a 10 dias da doença. De acordo com alguns estudos, pelo dia 7 a 10 da doença, 50-60% dos casos têm anticorpos detectáveis, e pelo dia 10 a 15, 75% dos casos têm anticorpos detectáveis que não continuam com títulos elevados por mais de 3-4 meses.

Embora diversos testes, tais como aglutinação do látex, imunoenensaio enzimático (EIA), teste de Weil-Félix, hemaglutinação indireta, microaglutinação, fixação de complemento, ensaio da imunoperoxidase indireta, line blot, e Western blot podem ser usados, o ensaio de imunofluorescência indireta (IFA) tornou-se o método mais usado. Nas últimas duas décadas, kits caros foram comercializados para uso em laboratório clínico. Esses kits incluem um ELISA, um formato de *dipstick* (tira de celulose quimicamente impregnada para torná-la sensível à proteína, glicose ou outras substâncias na urina), e aglutinação de látex.

O isolamento das rickettsias é feito em alguns laboratórios. Porquinhos-da-Índia, ratos e ratos-calunga, bem como saco vitelino de ovos de galinha embrionados, foram usados no passado. Atualmente, o isolamento das rickettsias através de culturas celulares, tais como as linhagens celulares Vero, usando a técnica “shell vial” (feita em conchas) de centrifugação, representa uma importante contribuição para o diagnóstico das rickettsias.

A rickettsemia é breve e, em geral, observada somente nos primeiros 5 a 7 dias da doença. Portanto, amostras do tipo camada fina de leucócitos do sangue heparinizado, sangue total, camada triturada, plasma, e tecidos de necrópsia ou biópsia devem ser obtidas nos primeiros 7 dias da doença.



Nos últimos anos, o PCR (reação da cadeia de polimerase) permitiu o diagnóstico dos casos agudos de infecções por rickettsias, bem como a caracterização de novas espécies de rickettsias em diferentes regiões do mundo. O DNA das rickettsias foi detectado pela PCR no sangue, na biópsia da pele, nos tecidos de necrópsia e nos artrópodes, usando diversos protocolos que variam na localização genômica dos preparadores, e em sua especificidade e sensibilidade.

As técnicas imunohistoquímicas, tais como a coloração com imunoperoxidase e fosfatase alcalina mostraram ser úteis para a detecção do antígeno das rickettsias em amostras tissulares fixadas com formalina, encerradas em parafina, embora esse método não seja amplamente usado para o diagnóstico da rickettsiose.

## AVANÇOS NO DIANÓSTICO DAS RICKETTSIOSES NAS AMÉRICAS

**Donald H. Boyer, Ph. D**

*Departamento Médico da Universidade do Texas em Galveston, Texas, EUA  
Centro de Biodefesa e Doenças Infeciosas Emergentes  
Centro Colaborador para Doenças Tropicais da Organização Mundial da Saúde*

### RESUMO

As doenças rickettsiais que são transmitidas por carrapatos, pulgas e piolhos têm recebido pronto reconhecimento entre os médicos como um conjunto importante, muitas vezes indistinguível, de diagnósticos e problemas gerenciais clínicos como demora ou diagnóstico equivocado. O estado atual para o diagnóstico das doenças rickettsiais é baseado nas quatro “pedra-angulares” de isolamento, detecção imunológica, análise genética e o padrão de ouro, a sorologia. No entanto, estão em andamento esforços no sentido de desenvolver testes precisos e sensíveis à doença rickettsial como protótipos de baterias de testes automatizados, os quais se vislumbra como clinicamente disponíveis. Esses testes oferecerão resultados oportunos, clinicamente úteis para o diagnóstico das doenças febris em pacientes expostos a carrapatos ou a pulgas de gatos.

### ANTECEDENTES

A febre maculosa das Montanhas Rochosas ocorre nos Estados Unidos com 600 casos divulgados anualmente, dos quais 5% são fatais (1). Parece que há três vezes mais casos não registrados incluindo um índice semelhante oculto de mortalidade. O tifo murino (*R. typhi*), o tifo transmitido pela pulga felina (*R. Felis*), a rickettsia pustulativa (*R. akari*), e o tifo associado ao esquilo voador (*R. prowazekii*) ocorrem nos Estados Unidos com incidência desconhecida de casos diagnosticados e diagnosticados erroneamente, ocorrendo um número surpreendente de infecções importadas com *R. conorii* e *R. africae*. O diagnóstico clínico é enganosamente difícil com a demora de diagnóstico ou diagnósticos errados, levando a mortes que poderiam ser evitadas (2). Os únicos testes diagnosticamente eficazes durante o estado agudo da doença, ou seja, a imunohistoquímica de biópsia de pele ou a imunocitoquímica de células infectadas circulantes do endotélio na presença das rickettsias, não costumam estar disponíveis (3). Os testes de sorologia existentes estão baseados na detecção da reação com uma mistura crua de antígenos bacterianos como a cepa OX-19 e OX-2 de *Proctus vulgaris* ou *R. rickettsii* por aglutinação, imunofluorescência indireta (IFA) ou imunoteste enzimático. Alguns dos testes não são específicos: nenhum fornece uma detecção confiável, sensível e precisa dos anticorpos específicos no momento em que as decisões terapêuticas devem ser tomadas. Este

é um desafio específico com testes baseados em sorologia, onde os anticorpos anti-rickettsiais geralmente são detectados durante a convalescência. No entanto, esses testes, que serão discutidos mais detalhadamente, provaram ser eficazes no diagnóstico das rickettsioses e continuarão a ser confiáveis até o desenvolvimento de testes mais precisos e sensíveis.

## ISOLAMENTO

Talvez o diagnóstico definitivo de uma doença rickettsial seja o isolamento do organismo em cultura. O isolamento rickettsial é realizado em poucos laboratórios e pode ser utilizado para amostras simples tais como sangue e tecidos e, em muitos casos, artrópodes. Os métodos tradicionais são lentos, por exemplo, a inoculação em porquinhos-da-Índia, camundongos, ou bolsa da gema do ovo embrionado de galinha foram suplantados por métodos de cultura de células utilizando células Vero, L-929, HEL e MRC5 em meio livre de antibióticos para isolar as rickettsias (4, 5, 6, 7). Para o isolamento das rickettsias do sangue, a amostra deve ser obtida em um frasco esterilizado pequeno contendo heparina antes da adição de agentes antimicrobianos que são ativos contra as rickettsias (4, 5, 6). O sangue pode ser armazenado temporariamente a 4° C, mas deve ser processado o mais rápido possível. Se a inoculação da cultura celular ou de animais tiver que ser atrasada por mais de 24h, o plasma, a crosta da coagulação, ou o sangue total deve ser congelado rapidamente e armazenado a -70° C ou em nitrogênio líquido.

Se artrópodes ou tecidos forem o material inicial, o manuseio esterilizado dos materiais é essencial. Os artrópodes devem ter sua superfície esterilizada utilizando-se um procedimento de três passos com uma solução contendo 1% de alvejante, seguido de uma lavagem com 70% de álcool, seguida por uma rinsagem cuidadosa com água salina buferada esterilizada com fosfato. As amostras clínicas devem ser coletadas de modo asséptico. As amostras contendo 0,5 ml de material triturado misturado com 0,5 ml de meio de cultura de tecido são inoculadas tão logo que possível em frascos pequenos de 3,7 ml com uma tampa redonda de 12 mm tendo uma camada confluyente de células e centrifugadas a 700 x g por uma hora a temperatura ambiente para aumentar a fixação e a entrada das rickettsias nas células hospedeiras (5, 6, 8). Após remoção do inócuo, os pequenos frascos são lavados com PBS e incubados com meio essencial mínimo contendo 10% de soro fetal de bezerro em uma atmosfera contendo 5% de CO<sub>2</sub> a 34° C. A cada 48 e 72h, a capa protetora é examinada por um pigmento de Giemsa ou Gimenez ou por imunofluorescência com anticorpos contra SFG e rickettsias do grupo do tifo. A detecção de quatro ou mais organismos é interpretada como um resultado positivo. Na França, esse método permitiu um diagnóstico em 59% das amostras com pacientes com febre escaro-nodular que não tinham sido tratados nem desenvolvido anticorpos para *R.conorii* antes da coleta da amostra (5). As rickettsias foram detectadas após 48 horas de crescimento com 82% de amostras positivas.

As três principais desvantagens para a detecção rickettsial por isolamento são: 1) não é a melhor opção para um diagnóstico rápido; 2) as rickettsias não podem ser isoladas das amostras inapropriadamente armazenadas; 3) devido ao risco potencial de exposição ao aerossol, o procedimento de isolamento deve

ser realizado dentro dos limites de um laboratório de bioretenção (BSL-3) em uma cabine biossegurança de fluxo laminar com equipamento de proteção pessoal (luvas, macacão e máscara) utilizado pelo clínico ou pesquisador. Apesar da quantidade de rickettsias na cultura celular ser relativamente baixa, deve-se evitar a exposição ao aerossol, interna, ou de contato, já que os relatórios indicam que menos de dez organismos podem causar doença por inalação (9, 10).

## DETECÇÃO IMUNOLÓGICA

Os diagnósticos da febre maculosa das Montanhas Rochosas, febre escaro-nodular, tifo murino, tifo transmitido por piolho e rickettsia pustulenta foram definidos pela detecção imunohistoquímica de rickettsias em biopsias cutâneas de lesões eruptivas ou escaras (4, 11, 12, 13, 14, 15, 16). A pigmentação direta por imunofluorescência com um anti-soro policlonal conjugado com fluorescina, reativa com *R. rickettsii*, *R. conorii*, e *R. akari*, foi aplicada com sucesso em seções congeladas e fixadas com formalina, e em seções embebidas em parafina de lesões eruptivas e escaras maculopapulares. As biopsias de escaras são espécimes sensíveis para o diagnóstico de rickettsioses SFG que manifestam essa lesão e devem ser consideradas para avaliação diagnóstica em pacientes com suspeita de rickettsia pustulenta, febre escaro-nodular e febre derivada de mordida de carrapato africano. As desvantagens são que há falta de conjugados de anticorpos no mercado e que existe um pequeno número de laboratórios de referência para consulta (3).

## DETECÇÃO GENÉTICA

O PCR foi aplicado na amplificação do DNA de *R. rickettsii*, *R. conorii*, *R. japonica*, *R. typhi*, *R. prowazekii*, *R. africae*, *R. felis*, *R. helvetica*, *R. slovaca* e *O. tsutsugamushi*, geralmente do sangue periférico, crosta de coagulação, ou plasma, mas ocasionalmente de tecido fresco, congelado ou embebido em parafina ou vetores artrópodes de pacientes (1, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26). Para todas as *Rickettsia* sp. patogênicas, o gene lipoprotéico 17 kDa é o alvo principal, empregando os primers CTTACTTGTTCTCAATTCGGT e GTTTTATTAGTGGTTACGTAACC, que ampliam um fragmento base par 231 de DNA (22). A síntese do citrato, 16S rRNA, e o gene OmpA também foram ampliados diagnosticamente com a *Rickettsia* sp. sendo identificada tanto pela análise polimórfica da extensão do fragmento de restrição (RFLP), utilizando *Alu I* e *Xba I* ou seqüenciamento de produto PCR (22). Apesar do PCR ser uma boa ferramenta para o diagnóstico, podem surgir problemas com falsos positivos devido à contaminação de DNA ou PCR, à produção insuficiente de DNA das preparações das amostras e à presença de inibidores de PCR como a quitina ou heme na preparação do DNA.

## DETECÇÃO SOROLÓGICA

O padrão de ouro do diagnóstico rickettsial é o teste imunofluorescente (IFA). O IFA contém todos os antígenos proteicos instáveis ao calor rickettsial e antígenos que dividem o mesmo grupo de lipopolissacarídeos, fornecendo assim sorologia reativa a grupo. Os reagentes IFA estão disponíveis comercialmente para SFG e rickettsioses do grupo do tifo pela Pan Bio Inc., Baltimore, MD; Focus Technologies, Cypress, CA e Bio-Mériéux, França. Nos casos da Febre Maculosa das Montanhas Rochosas, o IFA detecta anticorpos a um título  $\geq 64$ , de modo geral na segunda semana da doença. O tratamento anti-rickettsia eficaz para RMSF deve ser iniciado pelo quinto dia da doença para evitar um resultado potencialmente fatal. Outras rickettsioses predominantes nos Estados Unidos e na Europa permitem uma maior margem de ação exceto em pacientes com fatores específicos de risco de doença grave. Para a febre escara-nodular, o título de IFA de  $\geq 40$  ocorre em 46% entre os dias 5 e 9 da doença, em 90% entre os dias 20 e 29, e em 100% depois disto (28). No tifo murino, os títulos de IFA estão presentes em 50% dos casos pelo final da primeira semana da doença e em quase todos os casos, 15 dias depois do contágio (29). Em áreas endêmicas de doenças rickettsiais específicas, um título de interrupção mais alto é necessário. Por exemplo, para o diagnóstico IFA de tifo do cerrado em pacientes residentes em zonas endêmicas, um título de IFA para *O. tsutsugamushi* de  $\geq 400$  é 96% específico e 48% sensível, com a sensibilidade aumentando de 29% na primeira semana para 56% na segunda semana (27). Baixando-se o corte do título para 100 somente se aumenta a sensibilidade para 84% e se reduz a especificidade para 78%. Essas considerações não são tão importantes ao testar pacientes que tenham visitado regiões endêmicas por um período curto. O corte do título mencionado pode servir como guia, mas cada laboratório que fizer o teste deve estabelecer seus próprios titers de cortes para a população de pacientes de cada região, o microscópio e os reagentes utilizados e a opinião laboratorial do sinal positivo mínimo.

Testes indiretos de imunoperoxidase para tifo do cerrado, tifo murino, febre escara-nodular, e presumivelmente outras rickettsioses fornecem resultados semelhantes ao IFA quando o título de IgG é estabelecido em 128 e aquele do IgM é estabelecido em 32 (27). As vantagens incluem o uso de um microscópio leve, mais fácil de ser encontrado, em vez do microscópio ultravioleta e a produção de um resultado em slide permanente.

Os testes que têm sido mais utilizados para o diagnóstico de doenças rickettsiais são aglutinação das cepas OX-19 e OX-2 de *Proteus vulgaris* para rickettsioses e a cepa de OX-K de *Proteus mirabilis* para infecções de *O. tsutsugamushi*. Estes testes têm sido muito desabonados devido à sua pouca sensibilidade e especificidade (14, 30). Devem ser substituídos por métodos sorológicos mais acurados tais como o IFA. No entanto, existem situações em países em desenvolvimento em que a escolha se situa entre os testes de aglutinação *Proteus* e nada para a detecção de problemas importantes na saúde pública, tais como a eclosão do tifo transmitido por piolhos. De fato, a evidência leva ao recente reconhecimento de que algumas doenças infecciosas emergentes, como a febre maculosa japonesa e a febre maculosa das Ilhas Flinders, incluíam anticorpos aglutinantes *Proteus*.

## DESENVOLVIMENTOS RECENTES

A detecção imunocitoquímica de *R. conorii* em células circulantes do endotélio foi alcançada pela captura de células endoteliais de amostras de sangue utilizando contas revestidas de um anticorpo monoclonal para um antígeno de superfície celular endotelial humana seguido por um pigmento imunofluorescente das rickettsias intracelulares (5). Ao longo de um período de seis anos, este método conseguiu uma sensibilidade de 50% e uma especificidade de 94%. Rickettsias foram detectadas em 56% dos pacientes não tratados e em 29% dos pacientes que recebiam tratamento anti-rickettsia.

Labruna e outros recentemente desenvolveram um teste PCR em tempo real para a quantificação de espécies de *Rickettsia* sp. em carrapatos que podem detectar uma cópia de *R. rickettsii*. Este teste tem detectado tanto rickettsias da febre maculosa como do grupo de tífos (31). A comercialização potencial desta tecnologia trará benefícios aos ambulatórios e hospitais que tratam de pacientes suspeitos em fase aguda.

## NOVOS HORIZONTES

O progresso recente na área de proteômica, a análise de micro-espectro, e as informações fornecidas pelo completo seqüenciamento do genoma de diversas espécies rickettsiais têm fornecido oportunidades para os cientistas desenvolverem testes que são mais sensíveis do que os que estão em uso atualmente e podem ser utilizados durante os estágios iniciais da infecção. Um destes esforços envolve a criação de anticorpos recombinantes contra espécies rickettsiais que podem ser utilizados para “capturar” qualquer organismo circulante que possa ser encontrado no sangue do paciente ou na amostra de soro. Este complexo poderia então ser detectado utilizando um sistema de micro-espectro de base protéica, que, por seu turno, poderia ampliar o sinal em níveis mensuráveis. Outro teste de base protéica em desenvolvimento é a identificação da “bioassinatura” das infecções rickettsiais. Isto é baseado na hipótese de que agentes microbianos específicos produzem padrões analisantes de soro específicos e individuais durante uma infecção. Uma abordagem semelhante foi testada em pacientes com câncer e obteve-se algum sucesso na identificação de tipos específicos de tumor.

A última abordagem é o uso de micro-espectros com base em genomas concluídos de espécies de *Rickettsia* sp. recentemente seqüenciadas para analisar os padrões de expressão genômica durante os vários estágios da infecção. Esta metodologia nos permitirá determinar quais proteínas são expressas durante as fases iniciais da infecção e desenvolver métodos para detectar-las.

## CONCLUSÕES

Até que as novas tecnologias sejam completamente desenvolvidas e clinicamente avaliadas, o diagnóstico das doenças rickettsiais continuará sendo feito por IFA como padrão de ouro. Os títulos uniformes padrão para situações clínicas devem ser 64 (IgG) e 32 (IgM) a não ser que variações regionais sejam determinadas pelo laboratório. Também, quando possível, os soros agudo e convalescente devem ser coletados do paciente esperando-se uma mudança na titulação. Finalmente, é preciso que se tente isolar o organismo rickettsial do paciente infectado ou do vetor artrópode para auxiliar na identificação do agente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roux V, Raoult D. Body lice as tools for diagnosis and surveillance of reemerging diseases. *J Clin Microbiol* 1999; 37:596-599.
2. Walker DH. Rocky Mountain spotted fever: a seasonal alert. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1111-1117.
3. Walker DH, Bouyer DH. Rickettsia. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of clinical microbiology*. 8.<sup>a</sup> ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2003. Pp. 807-814.
4. Kaplowitz LG, Lange JV, Fischer JJ, Walker DH. Correlation of rickettsial titers, circulating endotoxin, and clinical features in Rocky Mountain spotted fever. *Arch Intern Med* 1983; 143:1149-1151.
5. La Scola B, Raoult D. Diagnosis of Mediterranean spotted fever by cultivation of *Rickettsia conorii* from blood and skin samples using the centrifugation-shell vial technique and by detection of *R. conorii* in circulating endothelial cells: a 6-year follow-up. *J Clin Microbiol* 1996; 34:2722-2727.
6. Marrero M, Raoult D. Centrifugation-shell vial technique for rapid detection of Mediterranean spotted fever rickettsia in blood culture. *Am J Trop Med Hyg* 1989; 40:197-199.
7. Williams WJ, Radulovic S, Dasch GA, Lindstrom J, Kelly DJ, Oster CN et al. Identification of *Rickettsia conorii* infection by polymerase chain reaction in a soldier returning from Somalia. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 93-99.
8. Birg ML, La Scola B, Roux V, Brouqui P, Raoult D. Isolation of *Rickettsia prowazekii* from blood by shell vial cell culture. *J Clin Microbiol* 1999; 37:3722-3724.
9. Kenyon RH, Kishimoto RA, Hall WC. Exposure of guinea pigs to *Rickettsia rickettsii* by aerosol, nasal, conjunctival, gastric, and subcutaneous routes and protection afforded by an experimental vaccine. *Infect Immun* 1979; 25: 580-582.
10. Saslaw S, Carlisle HN. Aerosol infection of monkeys with *Rickettsia rickettsii*. *Bacteriol Rev* 1966; 30: 636-644.
11. Fenollar F, Raoult D. Diagnosis of rickettsial diseases using samples dried on blotting paper. *Clin Diag Lab Immunol* 1999; 6:483-488.
12. Kass EM, Szaniawski WK, Levy H, Leach J, Srinivasan K, Rives C. Rickettsialpox in a New York City hospital, 1980 to 1989. *N Engl J Med* 1994; 331:1612-1617.
13. Montenegro MR, Mansueto S, Hegarty BC, Walker DH. The histology of "taches noires" of boutonneuse fever and demonstration of *Rickettsia conorii* in them by immunofluorescence. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1983; 400:309-317.
14. Walker DH, Burday MS, Folds JD. Laboratory diagnosis of Rocky Mountain spotted fever. *South Med J* 1980; 73:1443-1447.

15. Walker DH, Hudnall SD, Szaniawski WK, Feng HM. Monoclonal antibody-based immunohistochemical diagnosis of rickettsialpox: the macrophage is the principal target. *Mol Pathol* 1999; 12:529-533.
16. Walker DH, Parks FM, Betz TG, Taylor JP, Muehlberger JW. Histopathology and immunohistologic demonstration of the distribution of *Rickettsia typhi* in fatal murine typhus. *Am J Clin Pathol* 1989; 91:720-724
17. Furuya Y, Katayama T, Yoshida Y, Kaiho I. Specific amplification of *Rickettsia japonica* DNA from clinical specimens by PCR. *J Clin Microbiol* 1995; 33:487-489.
18. Nilsson K, Lindquist O, Pahlson C. Association of *Rickettsia helvetica* with chronic perimyocarditis in sudden cardiac death. *Lancet* 1999; 354:1169-1173.
19. Raoult D, Fournier PE, Fenollar F, Jensenius M, Prieo T, De Pina JJ et al. *Rickettsia africae*, a tick-borne pathogen in travelers to sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* 2001; 344:1501-1510.
20. Raoult D, Berbis P, Roux V, Xu W, Maurin M. A new tick-transmitted disease due to *Rickettsia slovaca*. *Lancet* 1997; 350:112-113.
21. Schriefer ME, Sacci Jr JB, Dumler JS, Bullen MG, Azad AF. Identification of a novel rickettsial infection in a patient diagnosed with murine typhus. *J Clin Microbiol* 1994; 32:949-954.
22. Sexton DJ, Kanj SS, Wilson K, Corey GR, Hegarty BC, Levy MG et al. The use of a polymerase chain reaction as a diagnostic test for Rocky Mountain spotted fever. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 50: 59-63.
23. Sugita Y, Yamakawa Y, Takahashi K, Nagatani T, Okuda K, Nakajima H. A polymerase chain reaction system for rapid diagnosis of scrub typhus within six hours. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 49: 636-640.
24. Tzianabos T, Anderson BE, McDade JE. Detection of *Rickettsia rickettsii* DNA in clinical specimens by using polymerase chain reaction technology. *J Clin Microbiol* 1989; 27:2866-2868.
25. Williams WJ, Radulovic S, Dasch GA, Lindstrom J, Kelly DJ, Oster CN et al. Identification of *Rickettsia conorii* infection by polymerase chain reaction in a soldier returning from Somalia. *Clin Infect Dis* 1994; 19:93-99.
26. Raoult D, Rousseau S, Toga B, Tamalet C, Gallais H, De Micco P et al. Diagnostic sérologique de la fièvre boutonneuse méditerranéenne. *Pathol Biol* 1984; 32:791-794.
27. Dumler J, Taylor JP, Walker DH. Clinical and laboratory features of murine typhus in south Texas, 1980 through 1987. *JAMA* 1991; 266:1365-1370.
28. La Scola B, Raoult D. Laboratory diagnosis of rickettsiosis: current approaches to diagnosis of old and new rickettsial diseases. *J Clin Microbiol* 1997; 35:2715-2727.
29. La Scola B, Rydkina L, Ndiokubwayo JB, Vene S, Raoult D. Serological differentiation of murine typhus and epidemic typhus using cross-adsorption and Western blotting. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; 7:612-616.
30. Kaplan JE, Schonberger LB. The sensitivity of various serologic tests in the diagnosis of Rocky Mountain spotted fever. *Am J Trop Med Hyg* 1986; 35:840-844.
31. Labruna MB, Whitworth T, Horta MC, Bouyer DH, McBride JW, Pinter A et al. *Rickettsia* species infecting *Amblyomma cooperi* ticks from an area in the state of Sao Paulo, Brazil, where Brazilian spotted fever is endemic. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 90-98.



## **PREVENÇÃO E CONTROLE DAS RICKETTSIOSES NO PERU**

**Elizabeth Irene Anaya Ramirez**

*Laboratório de Metaxênicas Bacterianas*

*Centro Nacional de Saúde Pública*

*Instituto Nacional de Saúde, Lima, Peru*

### **INTRODUÇÃO**

O tifo epidêmico foi responsável por milhões de mortes no mundo na era pré-antibiótica. A nível mundial a doença segue afetando milhares de pessoas. Baseado em estatísticas proporcionadas pela OMS, a grande maioria de casos ocorre em países africanos como Etiópia, Burundi, Zimbabwe, Zâmbia, Ruanda e Nigéria. Outros países que divulgam casos de tifo epidêmico incluem Peru, Bolívia, e países na América Central. No Peru, foram notificados mais de 50% dos casos de tifo exantemático à nível mundial, procedentes de zonas endêmicas na serra sul e central, e nas regiões de Cuzco, Apurímac, Ayacucho, Puno e Arequipa, confirmados por exames de laboratório.

Tifo é o nome mais comum empregado no Peru para denominar doenças produzidas por rickettsias. De 1918 a 1934 a profilaxia para o Tifo Exantemático consistia em isolar o doente e eliminar os piolhos. O esquema de tratamento empregado foi o soro anti-exantemático de Nicolle ou o Neosalvarsan, que era um tratamento químico arsenical. Posteriormente foram usados colorantes como mercúrio cromo e rivanol.

Na atualidade (1998-2004) o tifo exantemático está concentrado em Calca-Cuzco (20%). A fim de conseguir uma prevenção adequada e o controle do tifo exantemático é necessário estudar a doença, os fatores de risco associados e estabelecer um sistema de vigilância ativa.

### **ANTECEDENTES**

Diferentes zonas de Cuzco, Arequipa e Puno são endêmicas para Tifo Exantemático constituindo assim um problema importante de saúde pública regional ligada a episódios de guerra, aglomeração, falta de higiene, etc., como por exemplo, na Campanha de A Breña com Andrés Avelino Cáceres (Canta-1881).

Outrossim, a formação de Brigadas Sanitárias com participação comunitária denominadas "rijchary" (Puno-1930) constituíram em seu momento um exemplo de prevenção da doença empregando como estratégia as feiras e mercados dominicais para promover a higiene e oferecer atendimento básico de saúde. O Dr. Manuel Núñez Butrón realizou trabalho similar com brigadas indígenas.

Em Cuzco cerca de 70% dos casos se concentram em duas províncias, Quispicanchis e Paucartambo, que têm uma população total de 120,000 habitantes. Em um estudo colaborativo financiado pelo Fogarty International Center, que envolveu o Instituto Nacional de Saúde, Diretoria Regional de Saúde de Cuzco,

Escritório Geral de Epidemiologia, e o Departamento Médico da Universidade do Texas, foram pesquisados três focos de tifo ocorridos entre maio de 1997 e abril de 1998 na província de Quispicanchis, correspondendo o maior número de casos ao distrito de Ccatcca, seguido de Calca e Chilihuaní. Dezesete municípios da costa, serra e floresta do Peru apresentam casos confirmados de Rickettsioses captados por sistemas de vigilância ativa ou passiva, entretanto, a vigilância é considerada incompleta devido ao fato da população mais afetada pertencer a comunidades andinas muito pobres e afastadas, sem acesso muitas vezes aos serviços de saúde; a isto se soma a escassez de laboratórios com experiência no diagnóstico de rickettsias.

### **SITUAÇÃO ATUAL**

No Peru, onde o tifo é uma doença endêmica, existem focos localizados na população jovem. A clássica história de um foco de tifo na zona endêmica começa quando chega à autoridade de saúde, a notícia de um foco com algumas mortes, que se assemelha ao tifo. O Setor de Saúde envia uma equipe para pesquisar e controlar o foco. No momento que a equipe chega ao local do foco, geralmente retardado por problemas de viagem, distância, etc., novos casos ocorreram. Os pacientes são tratados e as moradias são borrifadas com inseticidas uma ou mais vezes em um período curto, sem ser conhecida a sensibilidade dos piolhos ao inseticida. O foco cessa pelas medidas de controle ou simplesmente pelo padrão estacional, mas devem existir mais casos além dos divulgados. Esta prática de limitar o controle de tifo aos focos esporádicos da doença conforme forem ocorrendo, tem várias desvantagens:

- (a) não reconhece todas as doenças por tifo que estão ocorrendo,
- (b) somente reconhece o tifo quando a população fica seriamente doente,
- (c) o vetor não é erradicado e a resistência ao inseticida pode aumentar,
- (d) não foi feita nenhuma mudança permanente ou significativa no âmbito epidemiológico ou nas diretrizes para o controle básico ou potencial de tifo.

Alguns dos fatores principais que contribuem para a endemidade e interferem com uma ótima aplicação das medidas de controle incluem:

- Pobreza, ignorância, falta de asseio, moradia insalubre com condições de vida que levam a uma infestação por piolhos crônica e endêmica.
- Dificuldade nas comunicações, tanto na notificação às autoridades de saúde sobre a ocorrência da enfermidade como na acessibilidade da população à rápida e repetida aplicação das medidas de controle.
- Recursos limitados: econômicos, pessoal capacitado, transporte, etc.
- Sistemas pouco desenvolvidos na divulgação de casos e inadequadas condições na região para diagnóstico de laboratório.

- Aplicação de medidas de controle baseadas na experiência dos países desenvolvidos que se querem aplicar direta e inapropriadamente a certas condições crônicas e endêmicas em países em desenvolvimento.
- Todas as doenças transmitidas por rickettsias não estão incluídas no sistema de vigilância e notificação imediata.

### **Ações de prevenção de humanos no Peru**

- Profilaxia individual: banhos freqüentes e lavagem de roupa.
- Melhoria das condições de higiene da moradia.
- Evitar aglomeração e promiscuidade.
- Análise da realidade social e projeto de programas educativos. Conformação de comitês multisetoriais de luta contra tifo exantemático. Vigilância entomológica para tifo exantemático: captura, identificação taxonômica do piolho corporal humano e detecção por testes moleculares.
- Notificação imediata com ficha de casos prováveis, de acordo com a definição de caso de tifo exantemático.
- Tomada de amostra do caso provável.
- Tratamento (não esperar resultado de laboratório) com doxiciclina ou cloranfenicol.
- Aplicar inseticida na roupa de vestir e de cama do doente e de seus contatos, melhorar os hábitos de higiene.
- Investigação de contatos. Organizar equipes multidisciplinares em nível central, regional e local para ação imediata em caso de foco de tifo exantemático, integrados por: médico, profissional de laboratório, pessoal técnico para manejo de inseticidas.
- A equipe deve determinar: Área afetada e população exposta ao risco - Fatores de risco implicados
- Levantamento de informação geográfica da zona.

### **CONCLUSÕES**

O Programa de Metaxênicas (MINSA-Peru) inclui várias doenças transmitidas por vetores exceto as rickettsioses.

O Documento Técnico Oficial emitido por MINSA e INS-Peru em 2001 é apenas para TIFO EXANTEMÁTICO (doença de notificação imediata).

A circulação de *R.typhi* (Grupo do Tifo) e *R.felis* (Grupo das Febres Manchadas) no Peru é evidente pelo que se requer atualizar o Documento Técnico publicado em 2001.

## RECOMENDAÇÕES

Sugere-se:

- Considerar a todas as doenças transmitidas por rickettsias detectadas no Peru dentro do programa de notificação imediata.
- Que as doenças rickettsiais reportadas no Peru sejam incluídas dentro do programa de metaxênicas do Ministério da Saúde.

## REFERÊNCIAS

1. Walker DH, Dumler JS. Rickettsial infections. In: Connor DH, Chandler FW, eds. Pathology of infectious diseases. Stanford, Connecticut: Appleton & Lange; 1997. V. 1. Pp. 789-799.
2. La Scola B, Raoult D. Laboratory diagnosis of rickettsiosis: current approaches to diagnosis of old and new rickettsial diseases. J Clin Microbiol 1997; 35 (11): 2715-2727.
3. Walker DH. Typhus group rickettsiosis. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, eds. Tropical infectious diseases, principles, pathogens and practice. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1999. V.1. Pp. 585-591.
4. World Health Organization. Louse-borne typhus. 1981-1982. Wkly Epidemiol Rec 1984; 59: 29-30.
5. World Health Organization. Louse-borne typhus. 1983-1984. Wkly Epidemiol Rec 1986; 61: 49-50.
6. Perú. Ministerio de Salud. Vigilancia epidemiológica. Guía para el nivel local. Lima: Oficina General de Epidemiología; 1997.
7. Olano JP, Ramirez-Prada G, Moscoso B, Watts D, Walter DH. Epidemia typhus outbreaks in Cuzco, Perú. In: Program and abstracts of the 47<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene; 1998; 59: 282.
8. Perú. Ministerio de Salud. Tifus exantemático. Lima: Ministerio de Salud; 2001. Pp.31-32 (Módulos Técnicos. Serie de Documentos Monográficos 14).



**ANEXO 2**  
**PARTICIPANTES**



## LISTA DE PARTICIPANTES

NOME COMPLETO	INSTITUIÇÃO	DEPARTAMENTO	ENDEREÇO	TELEFONE	E-MAIL
<b>BRASIL</b>					
Celso Eduardo de Souza	SUCEN	Laboratório de Carrapatos	Rua São Francisco, 630 – Santo Antonio CEP 13871-118, São João Boa Vista - São Paulo	(19) 3622.3104	labcarrapatos@sucen.sp.gov.br
Cláudio Lisias Mafra de Siqueira	Universidade Federal de Viçosa	Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular	P. H. Rolfs – Campus Universidade Federal de Viçosa, CEP 36570-000, Viçosa – M.G.	(31) 3899.2374 (31) 9965.1590	mafra@ufv.br
Darci Moraes Barros Battesti	Instituto Butantã	Laboratório de Parasitologia	Av. Vital Brasil, 1.500 – Butantã, CEP 05503-900, São Paulo	(11) 3726.7222 ramal 2128	dbttesti@butantan.gov.br
Darlen Cristhiê Pena	Universidade Federal de Ouro Preto	Departamento de Biologia Molecular	Rua Othon Guimarães, 29 – Barra, CEP 35400-000, Ouro Preto - Minas Gerais	(31) 3552.3505 (31) 9963.0620	darlencristhie@yahoo.com.br
Denise M. Mancini	Ministério da Saúde	Coordenadora Geral de Laboratórios – CGLAB	SAS, Quadra 04, Bloco N, Ed. FUNASA, sala 1009, 70070-040, Brasília - Distrito Federal	(61) 314.6351 (61) 9975.1998	denise.mancini@funasa.gov.br
Elba Regina Sampaio de Lemos	Instituto Oswaldo Cruz FIOCRUZ	Departamento de Virologia	Pavilhão Rocha Luna, Av. Brasil, 4.365 – 5º andar – Manguinhos, Rio de Janeiro	(21) 2598.4281	elemos@ioc.fiocruz.br
Elvira M. Mendes do Nascimento	Instituto Adolfo Lutz	Departamento de Virologia	Av. Dr. Arnaldo, 355 – Cerqueira César, São Paulo	(11) 30682906	elviramn@usp.br enascimento@ial.sp.gov.br
Emanuel Carvalho Martins	Ministério da Saúde	Secretaria de Vigilância em Saúde – SVS	SHIS – QI 27, Conj. 3 – casa 10 – Lago Sul, CEP 71675-030, Brasília - Distrito Federal	(61) 314.6332 (61) 314.6334	emanuel.Martins@funasa.gov.br
José Geraldo Ribeiro	Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais	Departamento de Vigilância Epidemiológica Belo Horizonte - Minas Gerais	Av. Assis Chateaubriand, 233/104 – Bairro Floresta, CEP 30150-100,	(31) 8855.5005	zeglr@ig.com.br
Luis Jacinto da Silva	Secretaria Estadual de Saúde	UNICAMP	Rua Nanuque, 432 – apto 164 – Vila Leopoldina, CEP 05302-030, São Paulo		ljacintho@saude.sp.gov.br
Marcelo Bahia Labruna	Universidade de São Paulo USP	Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – Medicina Veterinária e Saúde Animal	Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, 87 – Cidade Universitária, CEP 05508-000, São Paulo	(11) 3091.1394	labruna@usp.br
Marcelo Yoshito Wada	Ministério da Saúde	COVEN/CGDT/DEVEP/SUS/MS	SAS, Quadra 04, Bloco N, Ed. FUNASA, sala 709, CEP 70070-040, Brasília – D.F.	(61) 225.4472	marcelo.wada@funasa.gov.br



NOME COMPLETO	INSTITUIÇÃO	DEPARTAMENTO	ENDEREÇO	TELEFONE	E-MAIL
Márcio Antonio Moreira Galvão	Universidade Federal de Ouro Preto	Nutrição Clínica e Social	Escola de Nutrição – Campus Universitário Morro do Cruzeiro – s/nº., CEP 35400-000, Ouro Preto - Minas Gerais	(31) 3559.1838	magalvao@barroco.com.br
Márcio Arzua	Prefeitura Municipal de Curitiba Museu de História Natural	Departamento de Zoológico/SMMA	Rua Professor Benedito Conceição, 407 – Capão da Imbuia, CEP 82810-080, Capão da Imbuia, Curitiba – Paraná	(41) 366.3133	marzua@terra.com.br
Rodrigo Nogueira Angerami	Universidade Estadual de Campinas	Disciplina de Moléstias Infecciosas	Av. Washington Luis, 2.700 – 51B – Parque Prado, CEP 13043-000, Campinas - São Paulo	(19) 3871.2872 (19) 3788.7451	rodrigoang@uol.com.br
Romário Cerqueira Leite	Universidade Federal de Minas Gerais	Escola de Veterinária – Departamento de Medicina Veterinária Preventiva	Rua Cordilheiras, 86 – Bairro Serrano, CEP 30882-040, Belo Horizonte - Minas Gerais	(31) 3477.6097 (R) (31) 3499.2098 (T)	roleite@vet.ufmg.br
Rosely Cerqueira de Oliveira	Ministério da Saúde	Secretaria de Vigilância em Saúde	SQN, 105 – Bloco D – apto 502 – Asa Norte, CEP 70000-000, Brasília - Distrito Federal	(61) 226.9075	rosely.oliveira@funasa.gov.br
Simone Berger Calic	Secretaria de Estado da Saúde	Departamento de Vigilância Epidemiológica	Rua Rio Grande do Norte, 613 – 3º andar Funcionários, cep 31130-130 Belo Horizonte - Minas Gerais	(31) 3214.1346 (31) 3213.4898	zoonoses@saude.mg.gov.br
Teresinha Tizu Sato Schumaker	Universidade de São Paulo USP	Departamento de Parasitologia – Instituto de Ciências Biomédicas	Av. Professou Lineu Prestes, 1.374 Cidade Universitária, nº 2, cep 05508-900, São Paulo – SP	(11) 30917273	ttsschum@icb.usp.br
<b>COLÔMBIA</b>					
Gustavo Valbuena	Universidade de Los Andes	Departamento de Medicina	Cra1, nº 18 A-70 – Edificio Q – Q806, Bogotá	1.3394.4949 ext 3784	guvalbue@uniandes.edu.co
<b>MÉXICO</b>					
Virgínia E. Alcantara	Secretaria de Salud	Departamento de Vectores	Marcos Carrillo, 48 – Col Vista Alegre, 06860, Ciudad de Mexico - Distrito Federal	5740.2519	vealcant@yahoo.com
<b>PERU</b>					
Elizabeth Irene Anaya Ramírez	Instituto Nacional de Salud		Capac Yupanqui, nº 1.400 – Jesus Maria, Lima	1.471.9920 – anexo 121	eanaya@ins.gob.pe elizanaya@yahoo.es
<b>PORTUGAL</b>					
Rita Marques de Sousa	Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge	Centro de Estudos de Vectores e Doenças Infecciosas	Av. da Liberdade, nº 5, CEP 2900, Águas de Moura – Portugal	(12) 65912222	rita.sousa@insa.min-saude.pt ritadesousa@yahoo.com

NOME COMPLETO	INSTITUIÇÃO	DEPARTAMENTO	ENDEREÇO	TELEFONE	E-MAIL
<b>URUGUAI</b>					
Ismael A. Conti Díaz	Facultad de Medicina de Montevideo (retirado)	Departamento de Parasitologia	Ayacucho, 3.314 – Parque Bateb, Montevideo	481.2151	ismaelconti@mesmail.com
<b>ESTADOS UNIDOS</b>					
David H. Walker	University of Texas Medical Branch at Galveston	Department of Pathology	301, University Blvd, 77555-0609, Galveston – Texas	(409) 772.3989	dwalker@utmb.edu
Donald H. Bouyer	University of Texas Medical Branch at Galveston	Department of Pathology	301, University Blvd, 77555-0609, Galveston – Texas	(409) 7472035	dobouyer@utmb.edu
<b>OPAS/OMS</b>					
Albino J. Belotto	OPAS/OMS	Unidade de Saúde Pública Veterinária	525, 23rd Street, 20037-2895, Washington, DC, EUA	(202) 974.3191	belottoa@paho
Narey Placido Cotrina	OPAS/OMS - PANAFTOSA	Servicios y Programas	Av. Presidente Kennedy, 7.775 Duque de Caxias, RJ, Brasil	(21) 3661.9012	yeranc@hotmail.com
Sergio Garay Roman	OPAS/OMS	Saúde Pública Veterinária	SEN, Lote 19, CEP 70800-400, Brasília, DF, Brasil	(61) 426.9534	garayser@bra.ops-oms.org





*Editado em dezembro de 2004*



**ÁREA DE PREVENÇÃO E CONTROLE DE ENFERMEDADES**  
**Unidade de Saúde Pública Veterinária – OPAS/OMS**  
**Centro Pan-Americano de Febre Afosa**

CENTRO PAN-AMERICANO DE FEBRE AFOSA - Unidade de Saúde Pública Veterinária - OPAS/OMS