



Febre Q: uma zoonose subnotificada

Carlos Miguel Alves Saraiva

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Dr. António Gonçalves Candeias da Guerra Maio

maio de 2022

Dedicatória

Aos meus pais.

Agradecimentos

Ao Doutor António Maio, por ter aceitado orientar a realização deste trabalho, pelo tempo despendido e pelas sugestões imprescindíveis à conclusão do mesmo.

Aos meus pais, pelos valores que me transmitem e por trabalharem incansavelmente para que os seus filhos tenham condições para lutar pelos seus sonhos.

À minha irmã, ao Luis e à Inês, pelas alegrias e por me ajudarem sempre.

Aos meus avós, que sempre acreditaram em mim e têm muito orgulho nos seus netos.

À Ana, pela paciência e por me fazer sorrir mesmo nos dias menos bons.

À restante família e aos amigos que me acompanham.

Obrigado.

Resumo

Introdução: A Febre Q é uma zoonose de distribuição mundial provocada pela bactéria *Coxiella burnetii* (*C.burnetii*). Desde 1999, a doença é de notificação obrigatória em Portugal. Embora frequentemente assintomática, a febre Q aguda pode manifestar-se como uma síndrome febril autolimitada ou cursar com manifestações hepáticas ou pulmonares inespecíficas. Após a infeção primária sintomática ou assintomática pode surgir uma infeção focalizada persistente. O surto de febre Q nos Países Baixos entre 2007 e 2010 veio realçar a necessidade de implementar medidas veterinárias preventivas e de vigilância epidemiológica.

Objetivo: Esta revisão bibliográfica tem como objetivo investigar e transmitir os conhecimentos atuais sobre a Febre Q, abordando aspetos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos da doença.

Métodos: A pesquisa de informação para realização desta revisão bibliográfica foi levada a cabo nas bases de dados *PubMed* e *UpToDate*. Foram reunidos ensaios clínicos, meta-análises, estudos observacionais e revisões simples e sistemáticas escritos nos idiomas inglês ou português, publicados de 2005 a dezembro de 2021. Foram igualmente consultadas *guidelines* e o *website* do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), da *Communicable Diseases Network Australia* (CDNA) e relatórios epidemiológicos da *European Food Safety Authority* (EFSA) e da Direção-Geral da Saúde (DGS).

Conclusão: Os profissionais de saúde devem também estar sensibilizados para as particularidades desta zoonose. Destaca-se a necessidade de realizar uma história clínica cuidada tanto na suspeita como após confirmação do diagnóstico de febre Q, com vista a esclarecer o contexto epidemiológico e excluir fatores de risco para infeção focalizada persistente. A vigilância e a comunicação dos casos confirmados às entidades de saúde são essenciais na prevenção da doença e permitirão compreender melhor o seu padrão epidemiológico, uma vez que esta é atualmente subnotificada em Portugal.

Palavras-chave

Coxiella burnetii, Febre Q aguda, Infeção focalizada persistente, Epidemiologia, Diagnóstico, Tratamento

Abstract

Introduction: Q fever is a worldwide zoonosis caused by *Coxiella burnetii* (*C.burnetii*). Q fever is a notifiable disease in Portugal since 1999. Although frequently asymptomatic, acute Q fever can present as a self-limited flu-like illness or cause nonspecific hepatic or pulmonary manifestations. A persistent focalized infection can also develop following symptomatic or asymptomatic primary infection. The Q fever outbreak in the Netherlands from 2007 to 2010 has shown the need to implement veterinary and epidemiological surveillance measures.

Objective: The purpose of this monograph is to investigate and present updated knowledge on Q fever, reviewing epidemiological data, clinical, diagnostic and therapeutic aspects of the disease.

Methods: The bibliographic research was performed using the *PubMed* and *UpToDate* databases. Randomized clinical trials, meta-analysis, observational studies, simple and systematic reviews published between 2005 and december 2021 written in portuguese or english were gathered. The Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) guidelines, the Communicable Diseases Network Australia's (CDNA) guidelines and epidemiological reports by the European Food Safety Authority (EFSA) and Direção-Geral da Saúde (DGS) were also reviewed.

Conclusion: Healthcare workers ought to be aware of this zoonosis's features. The need to obtain a detailed medical history when suspecting or after confirming a case should be highlighted, with the purpose of clarifying the epidemiological context and assessing risk factors for persistent focalized infection. Surveillance and confirmed case communication to healthcare authorities are key components of disease prevention and will allow better understanding of its epidemiological pattern, since the disease is currently underreported in Portugal.

Keywords

Coxiella burnetii, Acute Q fever, Persistent focalized infection, Epidemiology, Diagnostics, Treatment

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos.....	v
Resumo.....	vii
Abstract	ix
Lista de Figuras	xiii
Lista de Tabelas.....	xv
Lista de Siglas e Acrónimos.....	xvii
1. Introdução	1
2. Materiais e métodos	3
3. Epidemiologia	5
4. Patofisiologia.....	7
4.1. Agente infeccioso, ciclo de vida e reservatórios	7
4.2. Modo de transmissão e fatores de risco	8
4.3. Mecanismo de doença	10
5. Manifestações Clínicas	13
5.1. Febre Q Aguda.....	14
5.1.1. Síndrome Febril isolada e autolimitada.....	15
5.1.2. Envolvimento Hepático.....	15
5.1.3. Envolvimento Pulmonar	16
5.1.4. Outras manifestações	18
5.1.5. Achados laboratoriais	19
5.2. Infecção focalizada persistente e complicações a longo prazo.....	19
5.2.1. Endocardite	20
5.2.2. Infecção vascular	23
5.2.3. Infecção osteoarticular	24
5.2.4. Infecção focalizada persistente e o risco de linfoma não-Hodgkin.....	26
5.3. Febre Q em grávidas	26

5.4. Síndrome de fadiga pós-febre Q	27
6. Diagnóstico.....	29
6.1. Métodos indiretos (serológicos).....	29
6.2. Métodos diretos	31
6.2.1. Detecção Molecular por PCR	31
6.2.2. Cultura	32
6.2.3. Análise patológica e técnicas de imunohistoquímica	32
7. Tratamento	35
7.1. Tratamento e seguimento de doentes com febre Q aguda.....	35
7.2. Tratamento da infeção focalizada persistente	37
8. Prevenção	39
9. Conclusão	41
Bibliografia.....	43

Lista de Figuras

Figura 1: Distribuição dos casos confirmados de febre Q por 100.000 habitantes na UE em 2019.....	5
Figura 2: Representação esquemática das potenciais vias de disseminação da <i>C.burnetii</i> a partir de explorações animais	9
Figura 3: História natural da infeção por <i>C.burnetii</i>	13
Figura 4: Granuloma com vacúolo lipídico central e macrófagos circundantes em amostra de medula óssea	16
Figura 5: Radiografia torácica de homem de 59 anos com quadro de febre, dispneia, cefaleias e náuseas.....	17
Figura 6: Radiografia torácica de jovem de 22 anos com quadro de febre e tosse, com 10 dias de evolução	17
Figura 7: Sugestão de abordagem diagnóstica na suspeita de febre Q aguda	29
Figura 8: Detecção imunohistoquímica da bactéria em amostra de válvula cardíaca de um doente com endocardite por <i>C.burnetii</i>	33
Figura 9: Estratégia de rastreio de infeção focalizada persistente em doentes com febre Q aguda	36

Lista de Tabelas

Tabela 1: Critérios diagnósticos de febre Q aguda segundo a legislação da UE (2018).....	14
Tabela 2: Critérios diagnósticos de Endocardite por <i>C.burnetii</i> , propostos por D.Raoult e a sua equipa.....	21
Tabela 3: Critérios diagnósticos de febre Q crónica, propostos pelo <i>Dutch Q Fever Consensus Group</i>	22
Tabela 4: Critérios diagnósticos de infeção vascular por <i>C.burnetii</i> , propostos por D.Raoult e a sua equipa	24
Tabela 5: Critérios diagnósticos de infeção osteoarticular por <i>C.burnetii</i> , propostos por D.Raoult e a sua equipa.....	25
Tabela 6: Quadro resumo do tratamento da febre Q aguda e de infeções focalizadas persistentes	39

Lista de Siglas e Acrónimos

18 F-FDG PET/CT – Tomografia por emissão de positrões com fluorodesoxiglicose

ACCM – *Acidified Citrate Cysteine Medium*

aCL – *anticardiolipina*

ADN – Ácido desoxirribonucleico

ALT – Alanina aminotransferase

AST – Aspartato aminotransferase

CCV – *Coxiella-containing vacuoles*

CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*

CDNA – *Communicable Diseases Network Australia*

CNR – Centro Nacional Francês de Referência para a Febre Q

CEVDI/INSA – Centro de Estudos de Vetores e Doenças Infeciosas do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge

CR3 – Recetor do complemento 3

DGS – Direção-Geral da Saúde

ECDC – *European Centre for Disease Control and Prevention*

EFSA – *European Food Safety Authority*

EI – Endocardite Infeciosa

ELISA – Ensaio de imunoabsorção enzimática

ETE – ecocardiograma transesofágico

ETT – Ecocardiograma transtorácico

UE – União Europeia

HCQ - Hidroxicloroquina

IAP – Proteína Associada à Integrina

IFA – Imunofluorescência indireta

IL-10 – Interleucina 10

LAMP-1 - Glicoproteína de membrana 1 associada ao lisossoma

LCV – *Large-cell variant*

LNH – Linfoma não-Hodgkin

LPS – Lipopolissacarídeo

p38 α -MAPK – proteína-cinase ativada por mitogénio p38 α

PAC – Pneumonia Adquirida na Comunidade

PCR – Reação de polimerase em cadeia

PET – Tomografia por emissão de positrões

qPCR – PCR quantitativa

RM – Ressonância Magnética

SCV – *Small-cell variant*

TC – Tomografia computadorizada

TLR4 – Recetor do tipo *Toll* 4

1. Introdução

A febre Q é uma zoonose de distribuição mundial causada pela *Coxiella burnetii* (*C.burnetii*), uma bactéria altamente infecciosa e resistente a agentes físicos e químicos. O termo febre Q (do inglês *query*, termo que expressa incerteza) foi proposto em 1937 por Edward Derrick para descrever uma doença febril de causa desconhecida que surgiu entre trabalhadores de um matadouro público em Brisbane, na Austrália. O agente foi isolado por Burnet e Freeman, tendo sido inicialmente classificado como uma nova espécie de *Rickettsia*. (1) A bactéria apresenta algumas peculiaridades biológicas relevantes das quais se destacam a variação de fase no decorrer da infecção, a diferenciação em formas semelhantes a esporos com elevada resistência e o metabolismo acidófilo. (2)

O principal reservatório deste microrganismo são os ruminantes domésticos, principalmente cabras, ovelhas e vacas. Muitas espécies de artrópodes podem ser infetadas, contudo não são considerados essenciais no ciclo de vida da bactéria entre ruminantes. A infecção humana resulta quase exclusivamente da inalação de aerossóis contaminados, sendo a exposição ocupacional o principal fator de risco. (3)

A dicotomia entre infecção aguda e infecção crónica tem vindo a ser abandonada recentemente. Didier Raoult defende que, na realidade, a febre Q pode assumir várias formas clínicas, cada uma com a sua definição e critérios diagnósticos, sem necessidade de distinção entre doença aguda ou crónica visto que algumas apresentações classicamente tidas como tardias podem apresentar-se ainda precocemente no curso da doença, nomeadamente a endocardite. Assim, a denominação “infecções focalizadas persistentes” surgiu em substituição da denominação clássica de “febre Q crónica”. Paralelamente foram também elaborados critérios diagnósticos aplicáveis aos vários focos infecciosos. (4,5)

A elevada taxa de doentes assintomáticos, as manifestações inespecíficas e a possível ausência de contexto epidemiológico associam-se à subnotificação dificultando a avaliação da incidência real da doença. A sensibilização dos produtores para a ocorrência de complicações da infecção nos animais, nomeadamente abortivos, e a sua educação no sentido de prevenir a contaminação ambiental permitirá reduzir a disseminação da bactéria e a ocorrência de casos animais e humanos. (6)

Esta monografia tem como objetivo investigar e expor de forma estruturada e clara os conhecimentos atuais sobre a Febre Q, abordando aspetos epidemiológicos, clínicos, métodos diagnósticos disponíveis e esquemas terapêuticos recomendados, de forma a sensibilizar os leitores para a ocorrência da doença e fornecer ferramentas para orientar corretamente os doentes.

2. Materiais e métodos

A pesquisa de informação para realização desta revisão bibliográfica foi efetuada, maioritariamente, com recurso às bases de dados *PubMed* e *UpToDate*. Para tal, foram utilizados termos MeSH perfazendo a seguinte linha de busca: "Q Fever/microbiology"[Mesh] OR "Q Fever/physiopathology"[Mesh] "Q Fever/epidemiology"[Mesh] OR "Q Fever/transmission"[Mesh] OR "Q Fever/diagnosis"[Mesh] OR "Coxiella burnetii/immunology"[Mesh] OR "Q Fever/therapy"[Mesh].

Foram utilizados filtros adicionais por forma a restringir a pesquisa a ensaios clínicos, meta-análises, estudos observacionais, estudos comparativos e revisões simples e sistemáticas. Foram selecionados artigos escritos nos idiomas inglês ou português, publicados de 2005 a dezembro de 2021 e relativos à espécie humana. Foram analisados os títulos e resumos dos 214 artigos encontrados, tendo sido reunidos 37 artigos considerados relevantes tendo em conta o objetivo da monografia.

A pesquisa foi complementada com recurso às referências bibliográficas citadas nos artigos inicialmente selecionados. Pela sua relevância na área, foram incluídos alguns artigos com data de publicação prévia à janela temporal supracitada.

De forma a complementar a pesquisa foram consultadas a página *web* e *guidelines* do CDC, relatórios de vigilância epidemiológica da DGS e do ECDC (*European Center for Disease Control and Prevention*).

Esta revisão foi efetuada entre outubro de 2021 e março de 2022, tendo sido utilizadas 73 referências bibliográficas. Este trabalho foi redigido cumprindo o acordo ortográfico.

3. Epidemiologia

A febre Q é uma zoonose que apresenta distribuição mundial, com exceção da Nova Zelândia. (3,7) A incidência mais elevada verifica-se na Guiana Francesa, onde a doença é hiperendêmica, registando-se entre 27 e 40 casos por 100.000 habitantes/ano (2010 e 2017). Em Cayenne, capital da região, a febre Q é responsável por 30-40% das hospitalizações por pneumonia adquirida na comunidade (PAC). (5,8)

O maior surto de que há registo ocorreu nos Países Baixos entre 2007 e 2010, contando com mais de 3500 casos nesse período.(9) Esses dados podem estar subvalorizados, dado que estudos apontaram para uma provável subnotificação de casos, podendo cada caso notificado corresponder a doze infeções não identificadas.(10) As medidas preventivas levadas a cabo consistiram em tornar a febre Q uma doença de notificação obrigatória para o setor veterinário, proibir a utilização de estrume proveniente de explorações animais infetadas e vacinação de todas as cabras não-gestantes nas regiões com maior incidência. (9)

Em 2019 identificaram-se 958 casos de febre Q na União Europeia (UE), distribuídos por 23 países. Em Espanha foram confirmados 332 casos, sendo o país europeu com a maior incidência. Seguem-se a Roménia, a Bulgária e a Hungria. A faixa etária mais afetada foi a dos 45-64 anos, sendo os homens mais afetados, exceto abaixo dos 15 anos. Quanto à sazonalidade, verificou-se um aumento de casos entre abril e setembro, com 60% dos casos reportados neste período. Entre 2015 e 2019 não se verificou aumento ou diminuição estatisticamente significativo do número de casos na UE. (11,12)

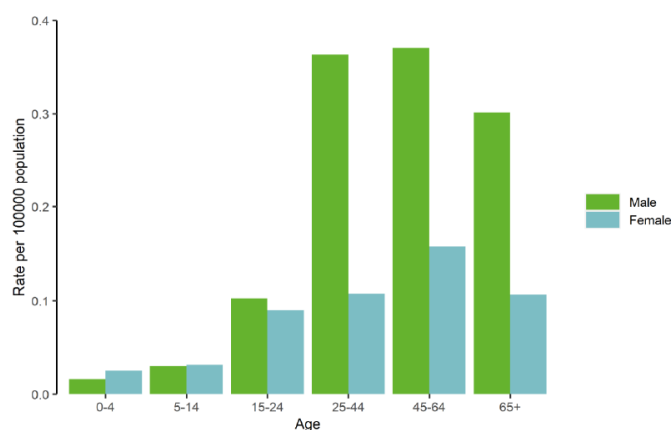


Figura 1: Distribuição dos casos confirmados de febre Q por 100.000 habitantes na UE em 2019, por sexo e idade – retirado de (12)

Em 2020, 19 estados-membro reportaram apenas 523 casos confirmados de febre Q. A diminuição significativa no número de casos comparativamente a anos transatos deve-se, possivelmente, à influência da pandemia COVID-19. (13)

Em Portugal, a doença é de notificação obrigatória desde 1999 (ICD10: A78). A febre Q é considerada endémica no território continental mas nunca foram registados surtos epidémicos.(2,6) Segundo dados da DGS e da EFSA, foram notificados 39 casos em 2018, 32 em 2019 e 22 em 2020, uma diminuição relativamente ao ano de 2017 que, com 48 casos notificados, constitui o máximo registado até à data. À semelhança dos dados europeus apresentados no relatório de 2019 do ECDC, a incidência é superior na faixa etária dos 45-64 anos, com predomínio nos homens. (14)

Um estudo realizado pelo Centro de Estudos de Vetores e Doenças Infeciosas do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (CEVDI/INSA) aponta para a subnotificação da doença em Portugal. Entre 2004 e 2005, este laboratório confirmou serologicamente 32 casos de febre Q, contrastando com as 11 notificações realizadas pela DGS em igual período.(2) Outro estudo realizado pelo mesmo laboratório em colaboração com a DGS entre 2004-2009, demonstrou que o número de casos com confirmação laboratorial ultrapassou em mais do dobro as notificações clínicas registadas em igual período de tempo.(6) Também um estudo retrospectivo de 32 doentes admitidos no Departamento de Doenças Infeciosas do Hospital de Santa Maria entre 2001 e 2010 revelou que apenas 15 (46.9%) desses casos de febre Q foram notificados.(15)

4. Patofisiologia

4.1. Agente infeccioso, ciclo de vida e reservatórios

A *C.burnetii* é um cocobacilo gram-negativo pequeno (0.2-0.4 µm) e intracelular obrigatório, que invade e se replica, preferencialmente, em células de linhagem mielóide (macrófagos e monócitos), dentro de vacúolos fagolisossômicos, cujo pH baixo é essencial à sua replicação. Apesar de apresentar uma estrutura membranar semelhante a gram-negativos, a coloração de amostras para observação microscópica não é possível pela técnica de Gram, utilizando-se geralmente a coloração de Gimenez. (1)

Inicialmente, a bactéria recebeu o nome de *Rickettsia burnetii*. Pelas semelhanças bioquímicas, morfológicas e por ter sido recuperada a partir de carraças, foi incluída na família *Rickettsiaceae* da ordem *Rickettsiales*, juntamente com os gêneros *Rickettsia* e *Rochalimaea*. Contudo, os estudos filogenéticos mais recentes permitiram reclassificar o gênero *Coxiella* que pertence agora à ordem *Legionellales*, subgrupo gama da classe *Proteobacteria*. (1)

No seu ciclo de vida, a bactéria pode assumir duas morfologias. Uma forma é denominada de *large-cell variant* (LCV), sendo intracelular, metabolicamente ativa e tendo capacidade replicativa. Por diferenciação esporogénica da LCV, são formadas estruturas denominadas *small-cell variant* (SCV) que correspondem à forma extracelular não-replicativa da bactéria. Estas são mais compactas e em forma de bacilo, apresentando elevada resistência à pressão osmótica, temperatura, radiação ultravioleta e produtos químicos, permitindo ao organismo sobreviver por longos períodos em condições extracelulares adversas mantendo a sua infeciosidade. Desconhecem-se os fatores físicos e/ou bioquímicos que despoletam a transformação morfológica. Contudo a privação de nutrientes é um fator importante noutras bactérias gram-negativas. (1,16) A bactéria sobrevive até 10 meses a uma temperatura de 15-20°C, um mês em carnes refrigeradas e mais de 40 meses em leite desnatado à temperatura ambiente.(17)

Os principais reservatórios a partir dos quais ocorre a transmissão da *C.burnetii* são os ruminantes domésticos, nomeadamente gado caprino, ovino e bovino. Os animais eliminam as bactérias na sua urina, fezes, leite, muco vaginal e outros produtos biológicos resultantes do parto ou aborto, como a placenta e fluido amniótico. Animais de estimação, como cães, gatos e coelhos, também são possíveis reservatórios em áreas urbanas.(3)

Várias estirpes de *C.burnetii* foram isoladas em mais de 40 espécies de carraças e outros artrópodes hematófagos. Embora o papel dos artrópodes não seja considerado essencial no ciclo natural da *C.burnetii* em ruminantes, estes contribuem para a

disseminação da bactéria nos animais ao libertar enormes quantidades de bactérias viáveis nas picadas durante a alimentação e nas suas fezes. A aptidão das carraças enquanto vetor da *C.burnetii* parece limitada e, apesar da sua aparente capacidade de infetar vertebrados, esta via de transmissão é claramente secundária à via inalatória. Por outro lado, as carraças são importantes na manutenção da bactéria na natureza, permitindo a transmissão entre espécies selvagens que também são reservatórios, nomeadamente lagomorfos, roedores e aves. Depois, poderão servir como ponte e transmitir a bactéria de animais selvagens para os ruminantes domésticos.(1,18)

Em Cayenne, região da Guiana Francesa onde a doença é hiperendémica, a preguiça-de-três-dedos (*Bradypus tridactylus*) parece ser um reservatório importante da *C.burnetii*. Estes animais habitam na periferia da cidade contactando de perto com os seres humanos.(5)

Em Portugal, a *C.burnetii* apresenta um largo espectro de hospedeiros que inclui mamíferos, aves e ixoxídeos.(6)

4.2. Modo de transmissão e fatores de risco

A infeção por *C.burnetii* ocorre maioritariamente por inalação de aerossóis ou poeiras contaminadas por secreções de animais infetados. Os surtos humanos são mais comumente atribuídos a cabras e ovelhas infetadas e apesar de se verificar excreção por gado bovino, a evidência mostra que raramente causa surtos entre humanos. O aumento da incidência nos meses de primavera relaciona-se com o aumento de partos do gado ao ar livre em áreas de alta densidade animal e com práticas agrícolas como a estrumeação.(17) Durante o surto nos Países Baixos, uma série de casos numa área urbana foi precedido de abortos numa quinta de cabras algumas semanas antes dos primeiros casos.(9)

Devido à elevada virulência, capacidade de aerossolização e alta estabilidade mesmo em condições adversas, o CDC classificou a *C.burnetii* como ameaça biológica de categoria B. Apesar de apresentar uma taxa de mortalidade inferior aos agentes de categoria A, os efeitos a longo prazo da infeção persistente na população seriam consideráveis em caso de ataque bioterrorista.(19)

A evidência de infeção através da ingestão, principalmente de leite não-pasteurizado proveniente de animais infetados, é altamente controversa. Apesar disto, Dupont e colegas sugeriram que a ingestão de leite não-pasteurizado poderia explicar a maior incidência de hepatite após compararem a história epidemiológica de 30 doentes com hepatite isolada e 28 doentes com pneumonia sem alterações hepáticas.(20)

Apesar de muito raros, foram descritos casos de transmissão direta entre humanos, nomeadamente após contacto com grávida infetada, durante autópsia de indivíduo infetado

ou através de transfusão sanguínea.(1) Epelboin aponta para a possibilidade de transmissão por contacto próximo, descrevendo dois casos de infeção após contacto com um habitante da Guiana Francesa que viajou de férias.(8)

Apesar do papel dos artrópodes na transmissão da bactéria entre animais selvagens, não foi ainda descrita nenhuma infeção humana decorrente da picada de carraça.(19)

A exposição ocupacional por parte de trabalhadores do setor da agropecuária, veterinários e trabalhadores de matadouros é o principal fator de risco. Um estudo na Alemanha revelou uma seroprevalência de anticorpos dirigidos à *C.burnetii* de 64-77% entre pastores, produtores de animais e veterinários.(21)

Uma vez que a bactéria é altamente estável na sua forma SCV, a contaminação não requer contacto direto com os animais. Habitar na proximidade das quintas de exploração animal infetadas é, provavelmente, o fator de risco mais importante além do contacto direto, verificando-se um risco de infeção maior num raio de 2 a 5 km destes locais. O vento, a precipitação e as características demográficas, nomeadamente a presença ou não de barreiras de vegetação, são fatores importantes que influenciam a disseminação. A aerossolização durante o transporte de ruminantes domésticos e dos seus produtos também foi associada a surtos. Na figura 1 estão representadas as vias de disseminação da *C.burnetii* a partir das explorações animais e os fatores que influenciam a dispersão. (17)

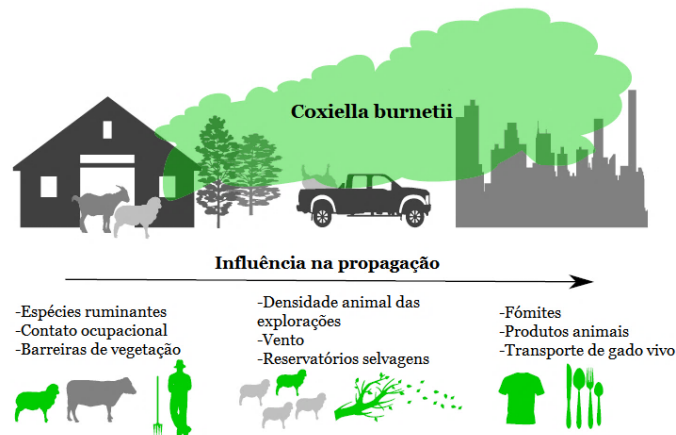


Figura 2: Representação esquemática das potenciais vias de disseminação da *C.burnetii* a partir de explorações animais. A secção inferior representa os fatores que influenciam a dispersão segundo a distância aos animais - retirado e adaptado do artigo (17)

As crianças até aos 15 anos são afetadas de igual forma independentemente do sexo. A partir da puberdade os homens são mais afetados, com um rácio de infeções sexo masculino/feminino de aproximadamente 2,2 nas infeções agudas e de 2,6 e 7,5 para a endocardite e infeção vascular persistente, respetivamente. (22) Os homens apresentam níveis de anticorpos anticardiolipina (aCL) superiores e têm ainda um maior risco de infeção focalizada vascular que as mulheres, independentemente da idade.(23)

Os estudos *in vitro* mais recentes demonstraram que a atividade microbicida contra a *C.burnetii* é mais eficaz em mulheres. A infecção pela bactéria induz uma resposta inflamatória mais marcada em macrófagos e monócitos de indivíduos do sexo feminino, verificando-se maior produção de citocinas pró-inflamatórias, em especial TNF. (22)

O papel protetor do 17 β -estradiol demonstrado em ratos despoletou o interesse na influência das hormonas sexuais e foi sugerido como uma das causas deste dimorfismo sexual.(24) Contudo, o aumento dos níveis desta hormona não se associa, necessariamente, a um aumento na expressão de citocinas inflamatórias. Na gravidez, por exemplo, os níveis elevados de estradiol têm um papel anti-inflamatório, aumentando a suscetibilidade à infecção e revelando o efeito ambíguo desta hormona. Já a testosterona tem um papel de imunorregulação claro, amplificando a expressão de interleucina 10 (IL-10) e TGF- β em macrófagos de indivíduos do sexo masculino infetados com *C.burnetii*. A IL-10 associa-se à persistência da bactéria nos macrófagos mas o papel do TGF- β não é ainda claro. Estes resultados demonstram que a resposta celular à infecção pode ser afetada de forma complexa pelas hormonas sexuais, mas não depende necessariamente destas. (22)

A estirpe responsável também influencia o quadro clínico. Num surto recente num campo militar, causado pelo clone MST17 em circulação na Guiana Francesa, 100% dos contaminados desenvolveram sintomas, demonstrando a virulência deste genótipo.(19) Além disto, 83% dos doentes com febre Q nesta região apresentam um quadro de pneumonia atípica, o que aponta para o possível tropismo respiratório desta estirpe.(8)

Os estudos realizados após os surtos nos Países Baixos demonstraram que o tabagismo é também um fator de risco para a infecção.(9)

4.3. Mecanismo de doença

Quando a infecção ocorre por via respiratória, os macrófagos alveolares nos pulmões são, supostamente, as primeiras células a ser infetadas durante a febre Q aguda. As células de Kupffer no fígado são também suscetíveis e podem ser infetadas por via hematogénica ou através do trato digestivo, apesar de serem muitas raras as infeções por via oral.(1)

O lipopolissacarídeo (LPS) é um dos principais componentes da membrana externa de bactérias gram-negativas e o principal fator de virulência da *C.burnetii*. Este apresenta variação de fase no decurso da infecção, ou seja, pode adotar duas formas distintas através da remodelação irreversível dos seus constituintes via deleções cromossómicas: A fase I, presente nas formas isoladas em animais infetados, é altamente virulenta com capacidade para evadir os mecanismos de eliminação celular; e a fase II, pouco infecciosa e apenas obtida por manipulação laboratorial através de culturas celulares sucessivas.(1)

As alterações antigénicas resultantes desta variação de fase são importantes para o diagnóstico serológico da febre Q. Os anticorpos anti-*C. burnetii* em fase I ou II permitem distinguir, respetivamente, entre infeção crónica e infeção aguda. (2)

Virenose e dihidrohidroxistreptose são dois açúcares presentes no LPS I que, não sendo encontrados noutras bactérias, poderão servir como biomarcadores para a *C. burnetii*.(1,25,26)

O processo de fagocitose apresenta diferenças entre as fases I e II da bactéria. A fagocitose da *C. burnetii* em fase II é mais rápida e eficiente, resultado da interação entre o LPS, a integrina $\alpha\beta_3$ e a Proteína Associada à Integrina (IAP), com consequente ativação do Recetor do Complemento 3 (CR3).

A *C. burnetii* em fase I, a sua forma virulenta, interage com o recetor do tipo *Toll 4* (TLR4), IAP e integrina $\alpha\beta_3$, despoletando uma reorganização dos filamentos de actina dos macrófagos, com formação de pseudópodes que não contêm CR3. Estas modificações do citoesqueleto inibem a interação com CR3, diminuindo a eficácia da fagocitose. (24,27)

As formas avirulentas de *C. burnetii* são mais rapidamente fagocitadas e eliminadas. As formas virulentas, por sua vez, sofrem internalização mais lenta e ineficaz, sobrevivendo no meio intracelular após esse processo.

Os fagossomas contendo a bactéria avirulenta transformam-se em fagossoma inicial e adquirem a GTPase Rab5, que estimula a fusão com endossomas e acidificação do seu interior para um pH próximo de 5,4. O passo seguinte da cascata é o recrutamento da GTPase Rab7 e glicoproteína de membrana 1 associada ao lisossoma (LAMP-1). Por fim, ocorre aquisição de catepsina-D e fusão com o lisossoma, com progressiva acidificação do fagolisossoma para um pH de cerca de 4.8. Nos fagossomas que contém *C. burnetii* em fase I verifica-se um déficit do recrutamento de Rab7 e catepsina-D, com inibição do passo final da conversão do fagossoma tardio em fagolisossoma.(28)

A reorganização citoesquelética induzida pelo LPS virulento interfere não apenas com a entrada nas células, mas também com mecanismos de maturação do fagossoma. Os estudos de imunoprecipitação indicam que, aquando da remodelação do citoesqueleto dos macrófagos, há alterações na distribuição de TLR2 e TLR4 ao longo da membrana celular externa dos macrófagos, com a disrupção da ligação física entre os dois recetores. Por consequência, TLR2 e TLR4 não interagem e é inibida a ativação da Proteína-Cinase Ativada por Mitogénio p38 α (p38 α -MAPK).(29)

A p38 α -MAPK tem um papel fulcral no tráfego intracelular da *C. burnetii* rumo ao lisossoma. Esta regula eventos na via da endocitose precoce e desempenha também um

papel em estádios mais tardios via interação com a subunidade Vps41 do complexo HOPS, um complexo proteico envolvido na formação do fagolisossoma final. Assim, os estudos sugerem que a fosforilação do complexo Vps41-HOPS é essencial na formação do fagolisossoma.(28)

Conclui-se que a bactéria prospera em compartimentos tipo-fagossoma acidificados, também denominados Coxiella-containing vacuoles (CCV), que são positivos para LAMP-1 mas não possuem as enzimas lisossomais, catepsina-D ou GTPase Rab7.(28)

O controlo da infeção primária pela *C.burnetii* resulta da resposta imune celular. Os linfócitos Th1 desempenham um papel central estimulando a produção de IFN- γ . A resposta humoral é dispensável e poderá inclusivamente ter efeitos deletérios, contribuindo para a lesão tecidual através da formação de complexos imunes. A progressão para a infeção focalizada persistente reflete deficiências na resposta Th1 e reflete a interação de vários parâmetros, entre os quais a IL-10 que se associa à persistência da bactéria nos macrófagos. (19)

5. Manifestações Clínicas

O período de incubação da *C.burnetii* é de duas a três semanas, dependendo do inóculo inicial. A febre Q é assintomática em cerca de 60% dos casos. Quando sintomática, é habitual apresentar-se com um quadro *flu-like* autolimitado com cefaleias associadas.(1,24)

A infecção pela *C.burnetii* pode resultar num quadro clínico agudo ou crónico. A infecção primária sintomática denomina-se febre Q aguda e o largo espectro de manifestações inespecíficas é uma das principais características da doença, sendo o quadro clínico influenciado pela suscetibilidade do hospedeiro, fatores relacionados com a exposição ao agente e, presumivelmente, pela estirpe responsável.

Meses após a exposição inicial, sintomática ou não, pode desenvolver-se uma infecção crónica, ou infecção focalizada persistente como sugerem alguns autores.

A síndrome de fadiga pós-febre Q é uma das sequelas possíveis da febre Q aguda a longo prazo e caracteriza-se por fadiga persistente com impacto na qualidade de vida e prejuízo socioeconómico significativo.(30)

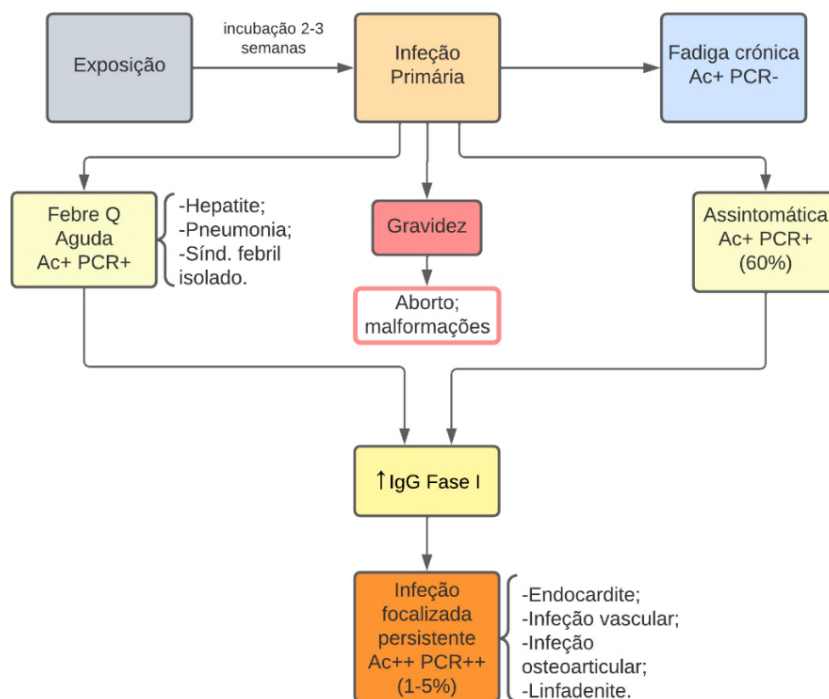


Figura 3: História natural da infecção por *C.burnetii* – adaptado de (3,19)

5.1. Febre Q Aguda

A infecção sintomática é geralmente autolimitada, mas cerca de 2% dos doentes necessitam de hospitalização.(24) No entanto, durante o surto nos Países Baixos a taxa média de hospitalização entre 2007-2009 foi de 21.6%. (31)

Os sintomas mais comuns são febre, fadiga e cefaleias. Em 18-31% dos casos pode não haver febre.(20,31,32) As formas de apresentação mais habituais são a hepatite, pneumonia atípica e uma síndrome febril isolada. Num estudo em França, dos 323 hospitalizados 25% apresentou-se com febre, hepatite e pneumonia.(20) Também podem ocorrer manifestações cardíacas ou neurológicas, sobrepondo-se às restantes formas de apresentação.

Febre, hepatite e pneumonia são os critérios clínicos utilizados na definição de caso de febre Q, segundo a legislação da UE Os critérios clínicos associados aos critérios laboratoriais permitem o diagnóstico e o caso provável é definido pela presença de critérios clínicos e uma das duas relações epidemiológicas (tabela 1).

Tabela 1: Critérios diagnósticos de febre Q aguda segundo a legislação da UE (2018) – adaptado de (33)
Diagnóstico definitivo: ≥ 1 Critério clínico + ≥ 1 Critério laboratorial; Caso provável: ≥ 1 Critério clínico e ≥ 1 critério epidemiológico.

<i>Febre Q Aguda</i>		
1.Critérios clínicos (≥ 1)	2.Critérios laboratoriais (≥ 1)	3.Critérios epidemiológicos (≥ 1)
-Febre; -Hepatite; -Pneumonia;	-Isolamento da <i>C.burnetii</i> a partir de amostra clínica; -Deteção de ácido nucleico da <i>C.burnetii</i> em amostra clínica; -Resposta imunitária específica à <i>C.burnetii</i> (IgG ou IgM fase II).	-Exposição a uma fonte comum; -Transmissão de animais a seres humanos;

Os achados mais frequentes no exame objetivo são a presença de crepitações inspiratórias à auscultação pulmonar e hepatoesplenomegalia, mais notórias nos quadros de pneumonia e hepatite, respetivamente.(1,15) Parece existir uma tendência para apresentação paucissintomática nas mulheres, que poderá resultar da maior prevalência de comorbilidades nos homens ou de diferenças na resposta inflamatória.(32)

A bradicardia relativa é comum nestes pacientes, achado historicamente associado a infeções por organismos gram-negativas intracelulares, mas não exclusivo destes.(31,34)

A síndrome clínica prevalente varia geograficamente, mesmo dentro do mesmo país. Num estudo em Espanha, identificou-se que 71% dos doentes do norte do país apresentavam quadros de pneumonia, enquanto os do centro e sul apresentavam-se com uma síndrome febril isolada em 40% dos casos, seguido da hepatite e pneumonia.(32)

5.1.1. Síndrome Febril isolada e autolimitada

Esta é provavelmente a forma mais comum de apresentação da febre Q aguda. O início súbito de febre alta é o sinal predominante, podendo ser acompanhado de cefaleias, mialgias e artralguas.(24)

Geralmente os doentes recuperam espontaneamente e a doença passa despercebida, contribuindo para a subnotificação. Em doentes com febre de causa desconhecida, a avaliação adequada da história epidemiológica torna-se especialmente relevante, sendo necessário, caso se justifique, rastrear a presença de infeção por *C. burnetii*. (19)

5.1.2. Envolvimento Hepático

A hepatite é uma das apresentações mais frequentes de febre Q aguda, sendo a mais prevalente em regiões endémicas. Em Portugal e em França, ocorre envolvimento hepático em 84% e 62% dos doentes.(15,20) Esta pode ter um padrão hepatocelular ou colestático. A definição de hepatite, no entanto, varia entre séries de doentes, dificultando a sua comparação.

A hepatite por febre Q manifesta-se clinicamente por febre, acompanhada de dores abdominais, anorexia, náuseas, vômitos e diarreia.(1) Cefaleias e mialgias parecem ser mais frequentes em pacientes com envolvimento hepático.(20)

Nestes casos, o estudo laboratorial revela aumento das enzimas hepáticas aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina. Valores de transaminases acima de duas vezes o limite superior da normalidade são comuns e este é frequentemente o *cut-off* utilizado para definir hepatite. Hiperbilirrubinémia significativa e icterícia são incomuns (1), contudo a icterícia foi um achado em 19% dos casos em Portugal, traduzindo a grande prevalência das manifestações hepáticas no país. Doentes com envolvimento hepático têm também maior probabilidade de apresentar valores de lactato-desidrogenase elevados.(15)

A biópsia hepática nestes doentes pode revelar um padrão histológico característico de hepatite granulomatosa. Em cerca de 3 a 10% das biópsias realizadas identificam-se granulomas com o formato de *donut*, com um vacúolo lipídico central circundado por um

anel fibrinóide (figura 1). Estes granulomas podem também ser encontrados em biópsias de medula óssea e, apesar de não-patognomónicos, são altamente sugestivos de infeção por *C.burnetii*.(2,35)

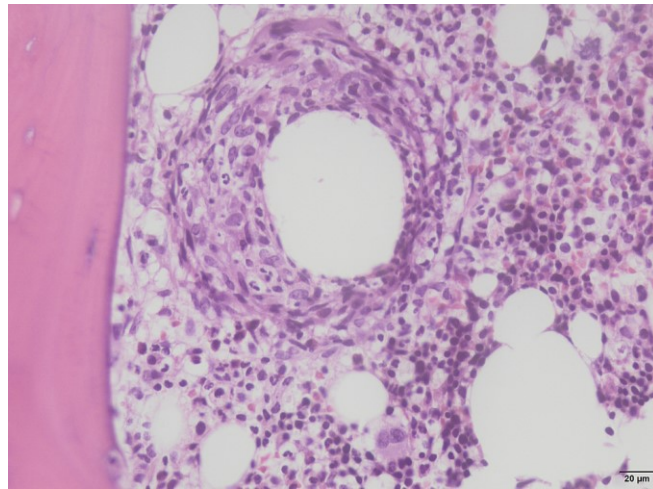


Figura 4: Granuloma com vacúolo lipídico central e macrófagos circundantes em amostra de medula óssea (hematoxilina-eosina; x400) – retirado de (35).

5.1.3. Envolvimento Pulmonar

A pneumonia atípica provocada pela *C.burnetii* é a forma de apresentação mais comum da febre Q aguda no norte de Espanha, na Guiana Francesa (onde representa 83% dos casos de febre Q), em Israel e nos Países Baixos.(8,31,32,36)

Os doentes com pneumonia apresentam-se mais comumente com febre acompanhada de tosse seca, cefaleias, fadiga e dispneia. A tosse ocorre em 50% dos doentes com pneumonia confirmada radiologicamente.(37) A percentagem de doentes que refere cefaleias parece ser superior à verificada em doentes infetados por *Legionella pneumophila* ou *Mycoplasma pneumoniae*, outros agentes etiológicos de pneumonia atípica.(34)

A idade média dos doentes internados por pneumonia por *C.burnetii* é inferior à dos doentes internados por outras causas comuns de PAC (56 vs 68).(31)

O aumento das enzimas hepáticas é a manifestação habitual dos quadros de hepatite, mas também é comum em doentes que se apresentam com pneumonia.

As alterações da radiografia torácica na pneumonia por *C.burnetii* são características (figura 3). Opacidades segmentares unilaterais são o achado mais comum, com predominância nos lobos pulmonares inferiores. Ainda que inespecíficos, estes

achados devem levantar a suspeita de febre Q em áreas endêmicas.(15,37) Pode surgir derrame pleural, mas geralmente é de pequenas dimensões.

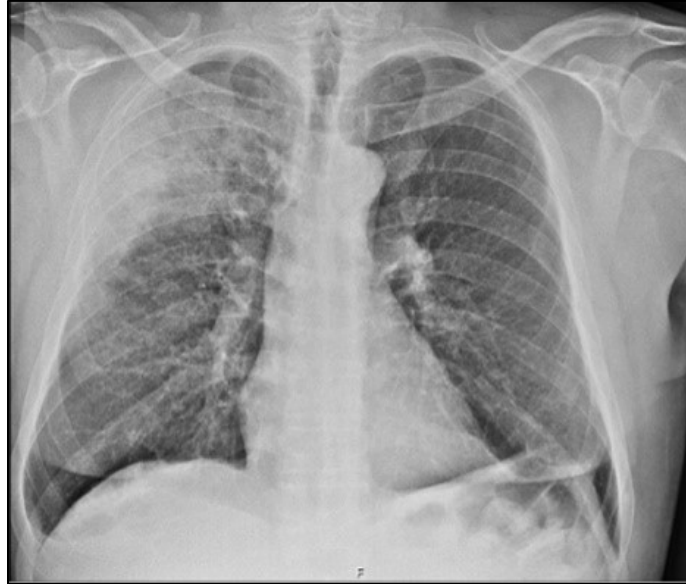


Figura 5: Radiografia torácica de homem de 59 anos com quadro de febre, dispnéia, cefaleias e náuseas, sem dor torácica, tosse ou expectoração, com 3 dias de evolução. Identifica-se uma consolidação no lobo superior direito – adaptado de (38)

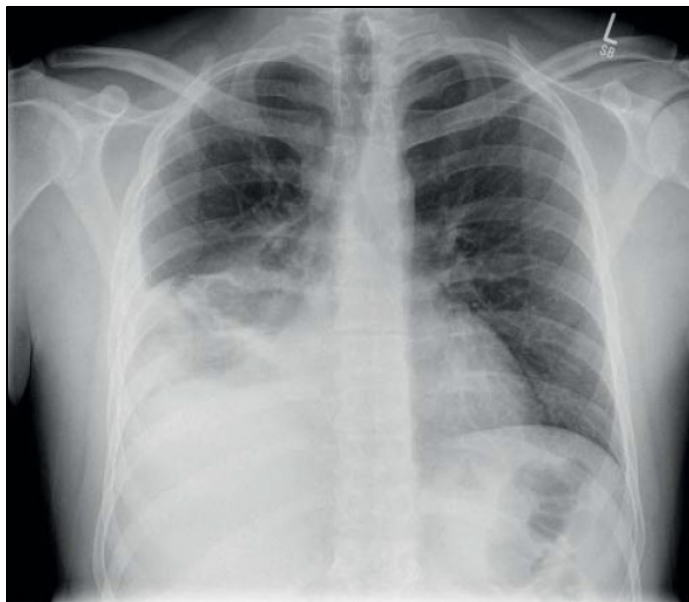


Figura 6: Radiografia torácica de jovem de 22 anos com quadro de febre e tosse, com 10 dias de evolução. As serologias para *C.burnetii* foram positivas, com título IgM de 306 e IgG de 207 U/mL. É visível um derrame pleural e consolidação no lobo médio direito (37)

Os achados mais frequentes na tomografia computadorizada (TC) foram as consolidações bilaterais periféricas e nódulos de contorno irregular. A localização mais frequente das lesões é o lobo inferior direito. A presença de uma área circundante às lesões, caracterizada pela presença de opacidades em vidro despolido – sinal do halo –, é um achado considerado raro e não específico da pneumonia. Segundo alguns autores, a febre Q deve ser considerada no diagnóstico diferencial de lesões com sinal do halo quando o contexto clínico e epidemiológico for apropriado. (39)

5.1.4. Outras manifestações

Apesar de tradicionalmente associada a infecção crónica, a endocardite foi a apresentação clínica em 2.8% dos casos de febre Q aguda diagnosticados pelo Centro Nacional Francês de Referência para a Febre Q (CNR) entre 1991 e 2016, surgindo associada à hepatite ou pneumonia. Esta apresentação inicial associa-se à progressão para infecção focalizada persistente.(23) A ocorrência de lesão valvular cardíaca na febre Q aguda deve-se provavelmente a fenómenos autoimunes durante a primoinfecção. A imunossupressão e títulos elevados de imunoglobulina G (IgG) aCL parecem ser fatores predisponentes.(19) Encontram-se também relatados casos de miocardite e pericardite, ainda que raros.

Na febre Q aguda pode ainda ocorrer envolvimento neurológico. A presença de cefaleias graves acompanhada de sinais meníngeos é o padrão mais habitual. Em doentes diagnosticados no Centro Nacional de Referência para Rickettsioses entre 1989 e 2005, verificou-se a presença de manifestações neurológicas em 2.2% dos doentes. A forma de apresentação mais habitual foi a meningoencefalite/encefalite, identificando-se quadros de confusão ou sonolência (71%), défices neurológicos focais (65%), alterações de comportamento (35%) e convulsões (29%).(40)

O envolvimento renal também é possível, surgindo mais frequentemente na infecção crónica, em consequência da deposição de imunocomplexos. Ainda assim, vários artigos apresentam casos clínicos de doentes com febre Q aguda e lesão renal aguda associada. Alguns destes doentes acabam por necessitar de ser submetidos a técnicas de substituição renal. (6,41)

Podem também surgir sinais cutâneos inespecíficos em 5-21% dos doentes.(1) Em Portugal, numa série de 32 doentes, 5 (15.6%) apresentavam um exantema maculopapular e 2 um exantema purpúrico.(15) O *rash* é mais frequente em crianças do que em adultos, verificando-se em até 50% das crianças infetadas. (42)

5.1.5. Achados laboratoriais

Tipicamente, o leucograma não apresenta alterações.(1) Contudo, em séries mais recentes a leucocitose foi um achado analítico relevante (43-62% dos doentes). (32,36)

A trombocitopenia é uma alteração comum, ocorrendo em 25% dos casos.(1,36) Em séries nacionais esse valor sobe para os 62,5%. (15)

A hiponatremia é um achado frequente nas análises em doentes com febre Q aguda. Em séries dos Países Baixos está presente em até 50,9% dos casos, enquanto em séries portuguesas os valores chegam aos 72,9% dos doentes. (15,31)

As alterações da enzimologia hepática também são comuns, especialmente a elevação da AST e ALT, traduzindo um padrão predominantemente hepatocelular.

A presença de anticorpos aCL durante a doença aguda parece associar-se significativamente a complicações como endocardite aguda, trombose, síndrome hemofagocítico, meningite ou colecistite. Principalmente pelo risco de evolução para endocardite, é recomendada a pesquisa destes anticorpos durante a abordagem a doentes com febre Q aguda. (23,43)

Por fim, a Proteína-C reativa e a velocidade de sedimentação eritrocitária também estão habitualmente elevadas. (31,36)

5.2. Infecção focalizada persistente e complicações a longo prazo

Estima-se que 1-5% dos doentes com febre Q aguda, sintomática ou assintomática, desenvolvam febre Q crônica.(44,45) A infecção inicial geralmente resolve espontaneamente, mas a bactéria pode persistir num reservatório, como um gânglio linfático, válvula cardíaca ou medula óssea. Assim, evade o sistema imunitário e replica-se silenciosamente, podendo causar uma infecção focalizada persistente. Esta é definida pela persistência da atividade bacteriana e pela presença de lesões orgânicas.(43)

O intervalo de tempo para ocorrência da infecção focalizada persistente não está bem definido, variando entre um mês e quatro anos. Na maioria dos casos surge nos primeiros seis meses após a apresentação aguda. Esta desenvolve-se insidiosamente, com sintomas inespecíficos como febre, astenia, suores noturnos e perda ponderal(46) A presença de valvulopatias, trombose, linfadenite, a ocorrência de endocardite aguda após a primoinfecção e o sexo masculino foram identificados como fatores associados à progressão para este quadro.(23)

Million e Raoult sugerem que o termo febre Q crónica, habitualmente usado, está obsoleto, devendo ser substituído por infecção focalizada persistente. Isto decorre do facto de que o termo prévio mistura várias entidades clínicas como a endocardite, infecção vascular e infecção osteoarticular, que requerem abordagens específicas e diferenciadas. (47) Neste sentido, o CNR elaborou, ao longo do tempo, critérios aplicáveis aos vários focos de infecção – endocardite, infecção vascular, osteomielite, infecção de prótese articular e linfadenite persistente. O *Dutch Q Fever Consensus Group*, por sua vez, não discrimina o foco e define critérios gerais para a febre Q crónica. (44)

A falta de consenso internacional quanto à definição da “doença crónica” reflete-se na variedade de algoritmos diagnósticos e recomendações existentes, que tem despertado o debate entre especialistas. A isto soma-se a dificuldade diagnóstica inerente à patologia, tornando difícil a uniformização dos registos de cada manifestação, a comparação entre séries de doentes e a emissão de *guidelines* que guiem a abordagem diagnóstica e terapêutica.

5.2.1. Endocardite

A endocardite infecciosa (EI) é a manifestação crónica mais comum. Na série do CNR, entre 1991 e 2016, foi a forma mais comum de infecção localizada persistente contabilizando 75,8% de todos os casos. (23)

A presença de prótese valvular cardíaca ou doença valvular de base são os principais fatores de risco a considerar. Vários estudos retrospectivos têm demonstrado que a maioria dos doentes com EI apresentavam alterações valvulares de base prévias ao diagnóstico, como a bicuspidia aórtica e a presença de prótese valvular aórtica biológica. (23,48)

A válvula aórtica é a mais frequentemente afetada, e os sintomas mais comuns são febre, dispneia, suores, dor torácica e perda de peso. Destaca-se a presença de sopro cardíaco ao exame objetivo, na maioria das vezes já previamente conhecido e causado pela patologia valvular de base. (48) A esplenomegalia, hepatomegalia e o hipocratismo digital são manifestações periféricas habituais. Também poderão ser identificados fenómenos imunológicos como glomerulonefrite ou *rash* purpúrico, secundários à deposição de imunocomplexos. A resposta inflamatória é marcada, com alterações laboratoriais inespecíficas semelhantes às supracitadas para a infecção aguda. Destaca-se a hipergamaglobulinémia, observada em 94% dos doentes. (1)

As serologias são o método diagnóstico mais frequentemente utilizado. Tendo em conta a relevância deste agente microbiológico como causa de EI com hemocultura negativa,

o título de IgG fase I ≥ 800 foi introduzido como critério *major* nos Critérios de Duke modificados para EI em 2000. O mesmo título serológico é utilizado nos critérios de febre Q crônica propostos quer pelo *Dutch Q Fever Consensus Group* (44) quer pelo *Q Fever Working Group* do CDC (42). Raoult e a sua equipa no CNR propõem também critérios diagnósticos para EI por febre Q (tabela 2). (4)

Tabela 2: Critérios diagnósticos de Endocardite por *C.burnetii*, propostos por D.Raoult e a sua equipa. PCR (reação de polimerase em cadeia), PET (tomografia por emissão de positrões) - adaptado do artigo (4)

Endocardite por <i>C.burnetii</i>	
A. Critérios definitivos	
1. Cultura, PCR ou imunohistoquímica positiva para <i>C.burnetii</i> em amostra de válvula cardíaca	
B. Critérios major	
1. <u>Microbiologia:</u>	
(i) Cultura ou PCR positiva para <i>C.burnetii</i> em amostra de sangue total ou material embólico; OU	
(ii) Serologia com título IgG fase I $\geq 1:6400$;	
2. <u>Evidência de envolvimento do endocárdio:</u>	
(i) Ecocardiograma confirmando EI; OU	
(ii) PET com evidência de fixação valvular ou aneurisma micótico.	
C. Critérios minor	
1. Patologia cardíaca predisponente;	
2. Febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$);	
3. Fenómenos vasculares: embolização arterial, enfarte pulmonar séptico, aneurisma micótico, hemorragia intracraniana ou conjuntival, lesões de Janeway;	
4. Fenómenos imunológicos: glomerulonefrite, nódulos de Osler, manchas de Roth ou fator reumatóide positivo;	
5. Serologia com título IgG fase I $\geq 1:800$ e $< 1:6400$.	
Diagnóstico definitivo:	Diagnóstico possível:
1 critério definitivo;	1 critério <i>major</i> e critérios <i>minor</i> ;
2 critérios <i>major</i> ;	3 critérios <i>minor</i> .
1 critério <i>major</i> e 3 critérios <i>minor</i> .	

O *Dutch Q Fever Consensus Group* também propõe critérios diagnósticos para febre Q crônica (tabela 3). Estes critérios aplicam-se a todas as manifestações crônicas da doença, sem distinção entre as mesmas, mas com destaque para a endocardite e as infeções vasculares. (44)

Tabela 3: Critérios diagnósticos de febre Q crónica, propostos pelo *Dutch Q Fever Consensus Group*. IFA (imunofluorescência indireta), RM (ressonância magnética), ETE/ETT (ecocardiograma transesofágico/transtorácico) - adaptado do artigo (44)

Febre Q crónica
Febre Q crónica comprovada
<ol style="list-style-type: none"> 1. Cultura ou PCR positiva em sangue total ou amostra tecidual* OU 2. Serologia por IFA com título IgG fase I $\geq 1:1024$ e: <ol style="list-style-type: none"> (i) Endocardite definida de acordo com os Critérios de Duke modificados; OU (ii) Infecção de grandes vasos ou de prótese vascular em exame de imagem (PET, TC, RM ou ecografia abdominal).
Febre Q crónica provável
<p>Serologia por IFA com título IgG fase I $\geq 1:1024$ E ≥ 1 dos seguintes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Valvulopatia que não cumpre os Critérios de Duke modificados; 2. Aneurisma e/ou prótese vascular ou valvular cardíaca sem infecção documentada em exame de imagem (ETE/ETT, FDG-PET, TC, RM ou ecografia abdominal); 3. Suspeita de osteomielite ou hepatite como manifestação de febre Q crónica; 4. Gravidez; 5. Sintomas e sinais sugestivos de febre Q crónica como febre, perda de peso, suores noturnos, hepatoesplenomegalia, elevação persistente de velocidade de sedimentação e proteína-C reativa; 6. Inflamação granulomatosa de tecido comprovada por exame histológico; 7. Estado de imunossupressão.
Febre Q crónica possível
<p>Serologia por IFA com título IgG fase I $\geq 1:1024$ sem manifestações que cumpram os critérios de febre Q crónica comprovada ou provável;</p>
<p>*na ausência de infecção aguda</p>

Um estudo retrospectivo procurou aplicar ambas as propostas de critérios de diagnósticos aos doentes com EI. Os critérios de diagnóstico da *Dutch Q Fever Consensus Group* mostraram maior sensibilidade, identificando-se 31% de doentes que não teriam sido diagnosticados se apenas fossem aplicados os critérios de diagnóstico sugeridos por Raoult. Por outro lado, a especificidade foi menor. Contudo, tendo em conta a gravidade da doença e a sua mortalidade e morbidade, uma alta sensibilidade será mais relevante. (49)

A realização de PCR em tecido valvular cardíaco pode ser especialmente importante em doentes com títulos serológicos baixos, mas que necessitam de cirurgia de substituição valvular, permitindo instituir antibioterapia adequada após estudo do material recolhido, como comprovado em alguns estudos. (50)

O estudo histológico revelou aglomerados de células gigantes multinucleadas sem anel de fibrina em metade destes doentes. Esta técnica pode ser especialmente importante em doentes com títulos serológicos baixos mas que necessitam de cirurgia de substituição

valvular, permitindo instituir antibioterapia adequada após estudo do material recolhido. (50)

A EI persistente pela *C.burnetii* é fatal quando não tratada mas a mortalidade diminui quando a antibioterapia adequada é iniciada, tendo sido de 2.4 por 100 pessoas-ano na série do CNR, entre 1991 e 2016. Destaca-se, assim, a importância de avaliar a presença de doença valvular cardíaca ou alterações vasculares quando se diagnostica a febre Q aguda, de forma a evitar as infeções focalizadas cardiovasculares. (23)

O diagnóstico diferencial da EI com hemocultura negativa inclui outros agentes infecciosos como a *Bartonella*, *Treponema whipplei* e outros agentes mais típicos como o *Streptococcus* spp. caso haja ciclos de antibioterapia recentes prévios.(51)

5.2.2. Infeção vascular

A febre Q crónica pode também originar infeções vasculares que geralmente surgem numa lesão preexistente como um aneurisma ou em portadores de prótese vascular. Este é o segundo foco de infeção persistente mais comum, representando 18.9% dos doentes diagnosticados pelo CNR entre 1991 e 2016 (23).

Nos Países Baixos, a infeção vascular é mais prevalente do que endocardite enquanto foco de infeção focalizada persistente e a mortalidade é também superior. Alguns autores sugerem que este elevado número de casos pode, na verdade, corresponder a êmbolos sépticos libertados na sequência de EI por *C.burnetii* não diagnosticada.(5)

Os sintomas frequentemente identificados são a dor abdominal (63%), a febre (62%), bem como perda ponderal ou fadiga, caraterísticos das infeções crónicas. A localização mais frequente das lesões é a aorta infrarenal (78%), seguida da aorta torácica (10%).(52) O estudo histológico do tecido aneurismático infetado identifica habitualmente granulomas necrotizantes, mas sem o anel de fibrina habitual que se verifica na hepatite aguda por *C.burnetii*.(53) A presença de granulomas no exame histológico em associação com serologias por IFA com título IgG fase I $\geq 1:1024$ cumpre os critérios de febre Q crónica provável definidos pelo *Dutch Q Fever Consensus Group*.(44) As alterações histológicas não fazem parte dos critérios sugeridos pelo CNR. (4)

A sintomatologia sistémica inespecífica dificulta o diagnóstico. Frequentemente os doentes apresentam complicações vasculares agudas. Num estudo retrospectivo nos Países Baixos, cerca de 15% dos doentes complicaram com fistulização arterial. A fístula aortoentérica foi a mais frequente (58% das fístulas). Outras complicações frequentes são a rutura vascular, complicações tromboembólicas e abscesso paraaórtico. A mortalidade

estimada é de cerca de 24% (52) mas pode atingir os 60% quando se verifica fistulização arterial(52,54)

O CNR recomenda a realização de TEP com 18-fluorodesoxiglucose em todos os casos suspeitos de infecção focalizada persistente para diagnóstico precoce de infecções vasculares e linfáticas que se associam ao aumento da mortalidade e a linfoma, respetivamente. (23)

Tabela 4: Critérios diagnósticos de infecção vascular por *C.burnetii*, propostos por D.Raoult e a sua equipa - adaptado de (4)

Infeção vascular por <i>C.burnetii</i>	
A. Critérios definitivos	
1. Cultura, PCR ou imunohistoquímica positiva para <i>C.burnetii</i> de amostra arterial (prótese ou aneurisma) ou abscesso periarterial ou espondilodiscite envolvendo a aorta.	
B. Critérios major	
1. Microbiologia: hemocultura ou PCR em amostra sanguínea ou material embólico positiva para <i>C.burnetii</i> ou serologia com título IgG fase I $\geq 1:6.400$;	
2. Evidência de envolvimento vascular por	
(i) TC: aneurisma ou prótese vascular + abscesso periarterial, fístula ou espondilodiscite;	
OU	
(ii) PET: fixação em aneurisma ou prótese vascular;	
C. Critérios minor	
1. Serologia com título IgG fase I $\geq 1:800 < 1:6400$;	
2. Febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$);	
3. Fenómenos embólicos;	
4. Predisposição vascular (aneurisma ou prótese vascular).	
Diagnóstico definitivo: 1 critério definitivo; 2 critérios <i>major</i> ; 1 critério <i>major</i> e 2 critérios <i>minor</i> .	Diagnóstico possível: Predisposição vascular, evidência serológica e febre ou êmbolo.

5.2.3. Infecção osteoarticular

A infecção osteoarticular pela *C. burnetii* é uma manifestação rara de infecção localizada, mas que tem apresentado uma incidência crescente.(5) Cerca de 56 (7.3%) dos 766 doentes diagnosticados com infecção focalizada persistente no CNR entre 1991-2016 apresentavam um foco osteoarticular.(23)

A osteomielite vertebral é o quadro de envolvimento osteoarticular mais prevalente e afeta a região lombar na maioria dos casos. O envolvimento vascular concomitante é comum e muitas vezes representa o foco primário de infecção, verificando-se lesão da aorta adjacente à vértebra infetada.(55)

O sintoma mais frequente é a dor lombar (68% dos casos), um sintoma comum e inespecífico que contribui para o atraso no diagnóstico.(55) O atingimento osteoarticular pode ainda ocorrer via infecção de prótese articular, tenossinovite e artrite. As complicações mais comuns da osteomielite são o abscesso paravertebral, epidural ou do músculo psoas.(56)

O diagnóstico é estabelecido por serologia, podendo também ser usados métodos diretos como a PCR ou a cultura direta de material da lesão para apoiar os resultados. Em 30% dos casos de infecção osteoarticular diagnosticados pelo CNR, verificou-se igualmente a presença de foco infeccioso cardiovascular concomitante, devendo ser excluída a sua presença na investigação de todos os casos. (23)

Tabela 5: Critérios diagnósticos de infecção osteoarticular por *C.burnetii*, propostos por D.Raoult e a sua equipa - adaptado do artigo (19).

Infecção osteoarticular por <i>C.burnetii</i>	
A. Critérios definitivos	
1. Cultura, PCR ou imunohistoquímica positiva de biópsia óssea, sinovial ou aspirado intraarticular;	
B. Critérios major	
1. Microbiologia:	
(i) hemocultura ou PCR em amostra sanguínea positiva	
OU	
(ii) serologia com título IgG fase I $\geq 1:800$	
2. Evidência de envolvimento ósseo ou articular:	
(i) Clínica compatível com artrite, osteíte ou tenossinovite;	
OU	
(ii) TC ou ecografia (para articulação) ou RM: destruição osteoarticular, derrame articular, coleção intraarticular, espondilodiscite, sinovite, localização acromioclavicular;	
OU	
(iii) uptake osteoarticular específico visível na PET.	
C. Critérios minor	
1. Serologia com título IgG fase I $\geq 1:400$ e $< 1:800$;	
2. Febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$);	
3. Mono ou poliartralgia.	
Diagnóstico definitivo:	Diagnóstico possível:
1 critério definitivo;	1 critério major e 2 critérios minor;
2 critérios major;	3 critérios minor;
1 critério major e 3 critérios minor;	

5.2.4. Infecção focalizada persistente e o risco de linfoma não-Hodgkin

Um estudo com 1468 doentes do CNR demonstrou um aumento de nove vezes no risco de linfoma não-Hodgkin (LNH) em doentes com infecção focalizada persistente, face à população geral. A linfadenite por *C.burnetii* foi proposta como uma etapa essencial no processo tumoral, visto que a bactéria foi identificada em macrófagos e células dendríticas no microambiente tumoral em 5 das 11 biópsias realizadas aos doentes com LNH. A sobreprodução de IL-10 pelos macrófagos infetados é essencial na manutenção da replicação da *C.burnetii* e os pacientes com linfoma apresentaram valores mais altos de IL-10. Os doentes com linfadenite apresentaram valores intermédios, mas superiores aos valores dos doentes sem linfadenite, verificando-se um gradiente que sugere que a linfadenite representa uma condição pré-linfoma e que o aumento de IL-10 poderá estimular simultaneamente a replicação da bactéria e o desenvolvimento tumoral. (57)

A linfadenite foi identificada em 4% dos doentes diagnosticados pelo CNR entre 1991-2016. Foram propostos critérios de diagnóstico para este quadro, definindo-o como uma linfadenite associada a serologia positiva em fase aguda ou com IgG fase I \geq 800 ou PCR, cultura ou imunohistoquímica positiva em amostra de nódulo linfático. A aparente associação da infecção por *C. burnetii* com o LNH deve levar os profissionais de saúde a tomar especial atenção a quadros clínicos suspeitos. (19,43)

5.3. Febre Q em grávidas

A infecção pela *C.burnetii* durante a gravidez é frequentemente menos sintomática, provavelmente devido aos efeitos hormonais do estrogénio e progesterona. O risco de recorrência da febre Q durante a gravidez encontra-se bem descrito em animais mas não em mulheres. (5)

A infecção durante a gravidez constitui um risco para a mãe e para o feto, especialmente se ocorrer no 1^o trimestre de gestação. As complicações incluem aborto espontâneo, parto prematuro, restrição do crescimento intrauterino, baixo peso ao nascer ou risco para a mãe de evolução para infecção focalizada persistente. Contudo, este aumento do risco de aborto não se verificou nos estudos realizados nos Países Baixos e Dinamarca. (42,58)

Million et al. considera razoável realizar o rastreio serológico a todas as grávidas em regiões endémicas. (42,58) É consensual que as grávidas devem ser submetidas a tratamento antibiótico mesmo se assintomáticas, devendo ser prolongado após o parto mediante avaliação.(59)

5.4. Síndrome de fadiga pós-febre Q

A síndrome de fadiga pós-febre Q surge vários anos após infecção primária por *C.burnetii* e é definida pelas *guidelines* neerlandesas como fadiga severa pós-febre Q aguda, com duração ≥ 6 meses sem outras comorbilidades psiquiátricas ou somáticas que expliquem esse quadro.(60) A prevalência deste quadro nosológico varia bastante entre estudos, mas estima-se que 20% dos doentes com febre Q aguda desenvolvam síndrome de fadiga pós-febre Q. A gravidade da infecção aguda parece condicionar maiores níveis de fadiga, limitação funcional e impacto na saúde a longo prazo. (30,61)

Além da fadiga, são referidos outros sintomas não específicos como queixas musculoesqueléticas, dificuldades neurocognitivas, alterações do sono e cefaleias.(30) No entanto, muitos destes estudos fornecem poucos dados relativamente à abordagem diagnóstica e *follow-up* serológico dos doentes, podendo alguma da sintomatologia ser atribuída a formas focalizadas persistente e não a este quadro nosológico.

Várias propostas terapêuticas foram estudadas para este quadro, desde o uso de doxiciclina à instituição de terapias cognitivo-comportamentais. No ensaio clínico Qure, que comparava o uso de doxiciclina *vs* placebo, não se detetaram diferenças estatisticamente significativas entre ambos, pelo que se desaconselha o seu uso em doentes com esta patologia. Por outro lado, a terapia cognitivo-comportamental, instituída por períodos de 24 semanas, mostrou eficácia na redução da sintomatologia, sendo a única abordagem terapêutica recomendada neste momento.(60)

A falta de uma definição uniforme entre os vários estudos existentes dificulta a avaliação adequada desta patologia. Torna-se por isso essencial que se defina claramente este quadro nosológico. A uniformização das estratégias de avaliação do impacto na qualidade de vida dos doentes e a busca por tratamentos ou medidas preventivas são também importantes.(30)

6. Diagnóstico

A análise laboratorial é indispensável para confirmar o diagnóstico de febre Q, tendo em conta a inespecificidade das manifestações clínicas e dos achados laboratoriais.

Os métodos complementares de diagnóstico a utilizar podem ser diretos (análise molecular, cultura ou visualização por técnicas de imunohistoquímica), que visam demonstrar a presença de *C.burnetii* em amostra biológica, ou indiretos (estudos serológicos), que detetam anticorpos produzidos no decorrer da infeção.

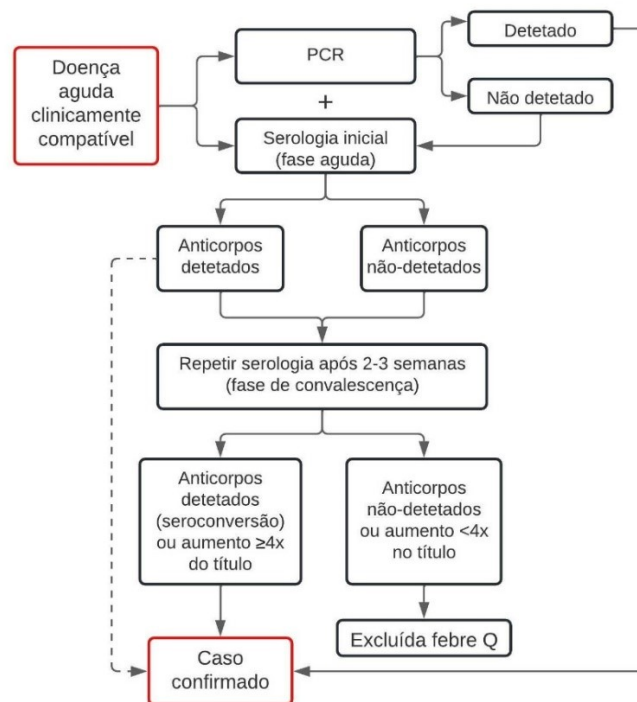


Figura 7: Sugestão de abordagem diagnóstica na suspeita de febre Q aguda – adaptado de (62).

6.1. Métodos indiretos (serológicos)

Os estudos serológicos são o método de diagnóstico mais acessível e utilizado, tendo em conta a baixa sensibilidade e acessibilidade das técnicas de estudo diretas. Estes consistem na deteção de imunoglobulinas M e G. Tipicamente, os doentes com febre Q aguda produzem anticorpos direcionados à bactéria em fase II enquanto a infeção focalizada persistente despoleta uma resposta com produção de anticorpos fase I. A seroconversão tardia e a persistência de anticorpos são os principais fatores limitantes na utilização da serologia enquanto método diagnóstico.

As técnicas utilizadas incluem a IFA, o ensaio de imunoabsorção enzimática (*ELISA*), a microaglutinação e a fixação de complemento.

A IFA é o método de referência para o diagnóstico serológico da febre Q na forma aguda ou crónica, e destaca-se por requerer pequenas quantidades de antigénio. (1,3) Este é o único método que quantifica o nível de anticorpos, permitindo identificar doentes em risco de desenvolver doença crónica.(62)

O *ELISA* é mais fácil e rápido de executar com um menor custo, sendo adequado quando é necessário processar um número elevado de amostras, nomeadamente em contexto de surto. Os testes *ELISA* disponíveis comercialmente apresentam variações consideráveis na especificidade e sensibilidade e são limitados na distinção entre infeção aguda, crónica ou prévia.(62)

Na infeção aguda a seroconversão ocorre 7-14 dias após o início dos sintomas. Por volta da segunda semana de doença aguda surgem os anticorpos IgM fase II, com um aumento da resposta IgG fase II quase simultaneamente. (1)

Um título IgG fase II ≥ 200 e um título IgM fase II ≥ 50 é considerado significativo para o diagnóstico, contudo a demonstração de um aumento de pelo menos 4 vezes no título de IgM ou IgG anti-fase II entre a amostra colhida na fase aguda e a amostra da fase convalescença, separadas por 3-6 semanas, é o *gold-standard* no diagnóstico serológico de febre Q aguda. (1,42) Todavia, raramente são feitas colheitas seriadas que permitam cumprir este critério. Em Portugal, as análises são realizadas em duas ou mais amostras de soros consecutivas em apenas 20% do total de pedidos de diagnóstico serológico para a *C. burnetii* efetuados juntos do CEVDI/INSA. (2)

A interpretação do título de IgM fase-II varia internacionalmente, uma vez que se verificam diferenças na sero-epidemiologia entre países. Um título elevado pode ser indicativo de febre Q aguda numa população com baixa exposição, mas perde utilidade em áreas com elevada incidência uma vez que estes anticorpos podem persistir por vários meses.(63) Além disso, a IgM fase II apresenta especificidade inferior à IgG fase II, podendo contribuir para maior reatividade cruzada.(42,62) Na investigação etiológica da pneumonia atípica deve ser tida em conta a reatividade cruzada entre *C.burnetii* e *Legionella pneumophila*. No contexto de EI com hemocultura negativa, está igualmente descrita a ocorrência de reatividade cruzada entre *C.burnetii* e *Bartonella quintana* e *Bartonella henselae*. (1) O valor preditivo positivo da resposta IgM fase II isolada detetada por IFA ou *ELISA* é baixo, com a seroconversão a ocorrer em 65% e 51% dos doentes, respetivamente.(64) Por estas razões, o título inicial de IgM fase II pode auxiliar o

diagnóstico em conjunto com o título de IgG mas não deve ser considerado critério diagnóstico isoladamente.

Verifica-se que cerca de 5% dos doentes com sintomatologia compatível com febre Q aguda apresentam apenas anticorpos IgG fase-II e IgG fase-I, sem IgM. Neste contexto, é difícil distinguir entre infecção recente ou infecção passada com anticorpos residuais. Por outro lado, o facto de frequentemente não se realizarem colheitas sequenciais não permite avaliar a cinética da infecção. Assim, sugere-se a realização de teste de avidéz em doentes que se apresentem com sintomatologia compatível com febre Q aguda e serologia positiva com títulos de IgG fase I e II $\geq 1:200$ sem IgM e com PCR quantitativa (qPCR) negativa. Os imunocomplexos anticorpo-antígeno IgG durante a infecção aguda (<3 meses) desnaturam facilmente utilizando ureia, indicando baixa avidéz. Alta avidéz permite excluir infecção nos últimos 6 meses, devendo suspeitar-se de infecção focalizada persistente na presença de IgG $\geq 1:800$ e alta avidéz. (65)

Nos casos de infecção focalizada persistente, verifica-se um aumento dos anticorpos de fase I. Títulos de IgG anti-fase I ≥ 800 têm um valor preditivo positivo de 98%. (1) Os títulos serológicos a considerar na infecção focalizada persistente variam consoante o foco infeccioso. (4)

6.2. Métodos diretos

6.2.1. Deteção Molecular por PCR

A amplificação de ADN (ácido desoxirribonucleico) da *C.burnetii* com recurso à PCR é o método direto mais utilizado, permitindo detetar a bactéria em amostras clínicas ou em culturas celulares. As sequências de inserção IS1111 e IS30a são as mais frequentemente utilizadas. (43) A qPCR é o sistema mais frequentemente utilizado uma vez que é menos demorado do que o PCR convencional e permite quantificar o ADN bacteriano contido na amostra. (66)

O ADN da bactéria pode ser detetado até 17 dias após o início da sintomatologia. No entanto, a positividade da PCR diminui à medida que se desenvolve a resposta serológica, com positividade de 98% nos doentes inicialmente seronegativos. A PCR é um método complementar de diagnóstico importante especialmente nos primeiros dias de infecção. (67)

Para diagnóstico de infecção aguda são colhidas amostras sanguíneas, preferencialmente nas primeiras duas semanas desde o início da sintomatologia e antes ou até 24-48h após iniciar antibioterapia. (42) Num estudo recente, a PCR durante a infecção

aguda demonstrou sensibilidade de 81% e especificidade de 90% (quando comparada com o *gold-standard* IFA).(66)

No estudo de infecção focalizada persistente podem também ser utilizadas amostras teciduais do foco infeccioso, nomeadamente de válvula cardíaca, aneurisma, biópsia óssea em caso de osteomielite ou líquido cefalorraquidiano. (42) A sensibilidade da PCR é muito dependente do tecido utilizado, sendo cerca de 22% em amostra de sangue total e atingindo 100% em tecido valvular.(44)

6.2.2. Cultura

Tratando-se de um agente altamente infeccioso, as amostras contaminadas destinadas à cultura devem ser manuseadas por pessoal treinado e em laboratório com nível de biossegurança 3. O isolamento através da cultura confirma o diagnóstico, contudo o método é pouco sensível, dado o crescimento bacteriano lento, não sendo recomendado por rotina.(42) A sensibilidade da cultura a partir de amostras valvulares cardíacas varia entre 73-89% mas diminui para 40-53% quando utilizadas amostras sanguíneas. (44)

A cultura celular é o método mais frequentemente utilizado para isolamento de *C.burnetii*. (16) As linhagens celulares Vero, DH82 e HEL, XTC2 e L929 são frequentemente utilizadas para cultura de *C.burnetii* e o período de incubação ideal é de 4 semanas. O crescimento bacteriano intracelular pode ser monitorizado com recurso a PCR, ensaio de imunofluorescência ou observando os vacúolos intracelulares característicos.(66)

O desenvolvimento do meio ACCM (*Acidified Citrate Cysteine Medium*), em 2009, representou um avanço importante no estudo da *C.burnetii*, permitindo a cultura extracelular da bactéria. A principal vantagem deste meio de cultura é a ausência de material genético da célula hospedeira, particularmente importante na análise genética do microrganismo. A sua composição baseia-se nas características do fagolisossoma ácido no qual a bactéria se replica *in vivo*. (16)

A bactéria pode ser inadvertidamente isolada numa variedade de culturas celulares convencionais, incluindo todas as linhagens fibroblásticas.(68)

6.2.3. Análise patológica e técnicas de imunohistoquímica

A análise patológica de diversas amostras revela alterações inflamatórias resultantes da infecção por *C.burnetii*. Durante a infecção aguda são visíveis lesões granulomatosas com o típico granuloma composto por um vacúolo central com um anel de fibrina circundante. Estas lesões são detetadas habitualmente em biópsias hepáticas ou de medula óssea. (35)

Apesar de apresentar uma estrutura membranar semelhante a gram-negativos, a coloração para observação microscópica não é possível pela técnica de Gram, utilizando-se geralmente a coloração de Gimenez. (1)

A análise de amostras valvulares ou vasculares durante a infecção focalizada persistente pode também ser informativa. Em pacientes com endocardite, a análise histológica revela vegetações pequenas, com fibrose extensa e calcificação frequente. A infiltração por células inflamatórias mononucleares é rara e focal, sendo composta por macrófagos e linfócitos, com ligeira neovascularização. Estes achados revelam um processo infeccioso lento, com lesões pequenas e localizadas numa porção diminuta da válvula, que podem ser confundidas com um processo degenerativo. No entanto, não se verificam lesões granulomatosas bem definidas, ao contrário do que ocorre no fígado e medula óssea durante a infecção aguda. (69) O estudo histológico de aneurismas aórticos em doentes com diagnóstico de infecção focalizada persistente vascular pode revelar granulomas necrotizantes. (53)

A imunohistoquímica pode ser utilizada para detetar a presença da *C.burnetii* com base numa reação antígeno-anticorpo. É utilizada para a deteção *in situ* da bactéria e apresenta como limitação a sua baixa sensibilidade, que é inferior aos restantes métodos diretos. Esta técnica é particularmente importante no estudo de válvulas cardíacas excisadas de pacientes com EI com hemocultura negativa e suspeita de febre Q. A bactéria é visível no citoplasma de macrófagos do infiltrado inflamatório, podendo ser detetada mesmo após ciclos de antibioterapia prolongados.(42,43,69)

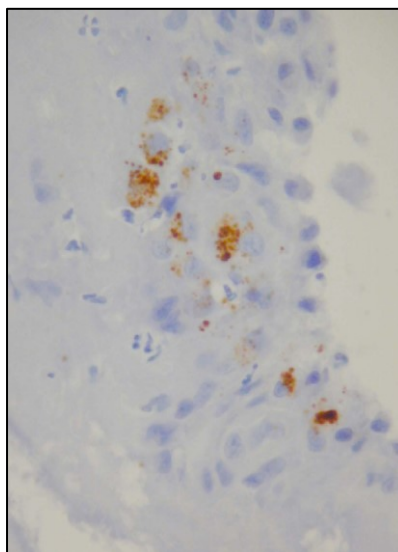


Figura 8: Deteção imunohistoquímica da *C.burnetii* em amostra de válvula cardíaca de um doente com endocardite por *C.burnetii*, utilizando anticorpo monoclonal e contrastação com hematoxilina (x400) – retirado do artigo (3).

7. Tratamento

7.1. Tratamento e seguimento de doentes com febre Q aguda

Recomenda-se o início de antibioterapia nos doentes com infeção aguda sintomática. A antibioterapia não é recomendada por rotina nas infeções assintomáticas ou após resolução da sintomatologia. O tratamento deve ser iniciado 2-3 dias após o início dos sintomas, mas a dificuldade diagnóstica é muitas vezes um entrave. Em 2008, durante o surto de febre Q nos Países Baixos, o tempo médio até instituição de doxiciclina ou moxifloxacina foi de cerca de 15 dias.(70)

A doxiciclina é o antibiótico que se associa a maior diminuição do risco de hospitalização, devendo ser prescrito em adultos numa dose de 200 mg/dia durante 14 dias, na ausência de contraindicações. A minociclina na dose de 200 mg/dia é uma alternativa à doxiciclina. Caso se verifiquem contraindicações ou intolerância a estes, as alternativas incluem o cotrimoxazol e a claritromicina. Antibióticos da classe das fluoroquinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina e moxifloxacina) são outra opção, nomeadamente em doentes com atingimento do sistema nervoso central, uma vez que penetram a barreira hematoencefálica. (1,59,70)

As crianças devem também ser tratadas com doxiciclina na dose de 2.2mg por quilograma de peso (dose diária máxima de 200mg) durante 14 dias. Atualmente, a *American Academy of Pediatrics* defende a utilização de doxiciclina em regimes com duração inferior a 21 dias, independentemente da idade. Nesta faixa etária, as alternativas à doxiciclina incluem o cotrimoxazol na dose de 8-12 mg/kg/dia, a claritromicina ou a azitromicina. (42,43)

As mulheres grávidas com febre Q aguda devem receber antibioterapia, mesmo se assintomáticas. Uma vez que a doxiciclina é contraindicada na gravidez, recomenda-se o tratamento com cotrimoxazol (160/800mg 2x/dia) até ao final do 7º mês de gravidez e deve efetuar-se suplementação com ácido fólico durante o 1º trimestre. As mulheres com diagnóstico de febre Q aguda durante a gravidez apresentam risco de progressão para doença crónica, devendo efetuar controlo serológico aos 3, 6, 9, 12, 18 e 24 meses após tratamento. Caso a mulher engravide de novo durante este período de monitorização, está indicada reinstituição de cotrimoxazol se se verificar um aumento de 4 vezes no título de IgG. A complexidade destes casos exige muitas vezes a colaboração com um especialista em doenças infecciosas. (19,42,59)

Em doentes adultos e crianças com idade superior a 8 anos, exceto grávidas, que se apresentam com endocardite na primoinfeção, recomenda-se igualmente antibioterapia

com doxiciclina e hidroxicloroquina durante 18 meses, pelo risco de evolução para infecção focalizada persistente. Caso se verifiquem títulos elevados de IgG aCL adiciona-se hidroxicloroquina (HCQ) ao regime terapêutico até normalização dos mesmos, por um período mínimo de 3 semanas. (43)

Após a abordagem terapêutica inicial, na infecção primária é essencial realizar uma história clínica e exame físico adequados, suportado pelos exames complementares de diagnóstico necessários, no sentido de identificar eventuais quadros de focalização da doença. Este follow-up é essencial para evitar atrasos de diagnóstico e eventuais complicações associadas. (figura 7)

Alguns autores defendem a realização de ecocardiograma transtorácico (ETT) a todos os doentes até 3 meses após o diagnóstico de febre Q aguda. No entanto, outros argumentam que apenas deve ser realizado em doentes cuja história e exame físico sugiram eventual envolvimento valvular. (45) Em homens com idade superior a 40 anos, ETT negativo ou inconclusivo e título IgG aCL superior a 60 GPL U/mL está indicado solicitar um ecocardiograma transesofágico (ETE). (43)

O risco de infecção focalizada vascular é mais elevado em doentes com aneurisma da aorta abdominal ou prótese vascular e, portanto, recomenda-se realização de TC abdominal em doentes com idade superior a 65 anos, história de tabagismo ou história familiar de aneurisma aórtico. Na presença de aneurisma abdominal, recomenda-se a realização de PET/TC com 18-fluorodesoxiglucose.

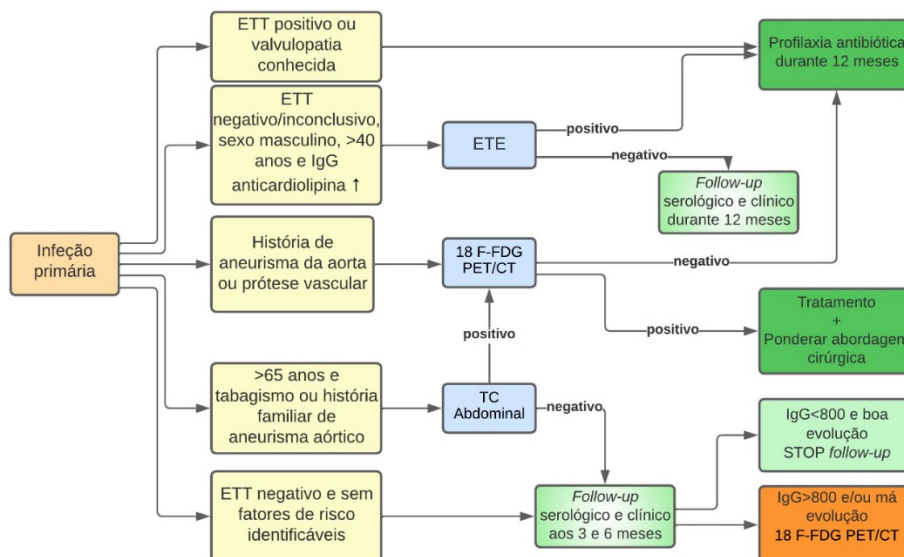


Figura 9: Estratégia de rastreio de infecção focalizada persistente em doentes com febre Q aguda – adaptado de (19).

Em doentes adultos (exceto grávidas) e crianças com idade superior a 8 anos cuja estratégia de rastreio acima apresentada revele história de febre reumática, prótese valvular, estenose valvular de grau ≥ 2 , prolapso de válvula mitral, bicuspidia aórtica, cardiomiopatia congénita ou aneurisma aórtico abdominal deve ser iniciada antibioterapia profilática com doxiciclina e HCQ durante 12 meses, apesar do risco de desenvolver infeção focalizada persistente ser ainda incerto. (19,43)

A monitorização do tratamento da febre Q aguda deve ser realizada aos 3 e 6 meses através de avaliação clínica e estudo serológico. Caso se verifiquem títulos IgG fase I ≥ 800 ou má evolução clínica, deve ser repetido ETT ou realizada PET para despistar focos infecciosos persistentes.

Os doentes submetidos a antibioterapia profilática devem ser avaliados ao fim de 1 mês e a cada 3 meses a partir daí, estando indicada a vigilância de efeitos adversos do esquema terapêutico, que serão explanados na secção seguinte

7.2. Tratamento da infeção focalizada persistente

A replicação da *C.burnetii* no interior dos vacúolos fagolisossómicos das células afetadas constitui um dos principais entraves ao tratamento, visto que o ambiente ácido reduz a atividade dos antibióticos utilizados. Assim, é essencial o aumento do pH no compartimento fagolisossómico de forma a potenciar a ação bactericida da doxiciclina. No tratamento das infeções focalizadas persistentes em adultos utiliza-se doxiciclina na dose de 200 mg/dia, em combinação com um agente alcalinizante. O mais utilizado é a HCQ na dose de 600 mg/dia.(42)

Os doentes com endocardite de válvula nativa devem cumprir antibioterapia durante pelo menos 18 meses, devendo ser prolongada até aos 24 meses em portadores de prótese valvular. A substituição valvular é geralmente necessária, de acordo com o estado hemodinâmico do doente. Quando possível, recomenda-se um mínimo de 3 semanas de antibioterapia antes da cirurgia.(43,51)

Os doentes com infeção vascular devem cumprir antibioterapia durante 18 a 24 meses.(59) A abordagem cirúrgica é desafiante, com elevadas taxas de complicações pós-operatórias. Contudo, a excisão cirúrgica do segmento vascular afetado é parte integral do tratamento visto que diminui as taxas de recaída após antibioterapia e melhora a sobrevida dos doentes. (52)

Nos casos de infecção focalizada osteoarticular, o tempo de antibioterapia recomendado é de pelo menos 18 meses, apesar da evidência existente relativa a este foco de infecção ser escassa. (43)

Em crianças com idade superior a 8 anos a doxiciclina é administrada na dose de 2.2 mg/kg 2 vezes/dia, não devendo ultrapassar os 200mg diários. Não há uma dose definida de HCQ para as crianças, devendo ser alcançada uma concentração sérica de 1 µg/mL. Desconhece-se a segurança do tratamento a longo prazo com estes antibióticos, principalmente em crianças com menos de 8 anos, mas Raoult defende que os riscos da utilização da doxiciclina se sobrepõem às complicações da doença a longo prazo. O cotrimoxazol e as quinolonas são alternativas terapêuticas a considerar. (43,59)

Quando há suspeita de infecção focalizada persistente numa grávida, o esquema terapêutico recomendado baseia-se no cotrimoxazol (160 mg trimetoprim + 800 mg sulfametoxazol) 2 vezes/dia durante o período total da gravidez. Após o parto, recomenda-se uma reavaliação clínica e serológica cuidada e a mudança para o esquema habitual (com doxiciclina e HCQ) caso se verifique progressão da doença ou consoante o foco específico identificado. (43,59)

A tabela 6 resume os regimes antibióticos atualmente recomendados para tratamento das várias formas de infecção pela *C.burnetii*.

Durante o tratamento, recomenda-se a determinação dos títulos serológicos mensalmente e a cada 3 meses quando se verificar diminuição mantida dos títulos serológicos. Quando possível é realizada a monitorização mensal dos níveis plasmáticos dos antibióticos. Tal como as serologias, a monitorização torna-se trimestral quando são alcançados níveis terapêuticos de doxiciclina (4.5-5.5 µg/mL) e HCQ (0.8-1.2 µg/mL). O não cumprimento por parte do doente é a principal causa de falência terapêutica. A antibioterapia pode ser interrompida quando se verificar uma diminuição de 4 vezes no título de IgG anti-fase I após a duração mínima da mesma. (59)

Os efeitos secundários associados ao regime terapêutico combinado da doxiciclina e HCQ são frequentes, sendo mais habitual detetar sintomatologia gastrointestinal como as náuseas, reações de fotossensibilidade ou toxicidade ocular. (48,71) A avaliação oftalmológica está recomendada previamente ao tratamento e semestralmente, de modo a identificar precocemente as alterações oftalmológicas associados à HCQ (retinopatia e depósitos corneanos). Dados os riscos de fotossensibilidade associados à doxiciclina, devem ser recomendadas medidas de proteção solar a todos os doentes. (42,59)

Tabela 6: Quadro resumo do tratamento da febre Q aguda e de infecções focalizadas persistentes - adaptado de (42,51,59). HCQ: hidroxicloroquina

Antibioterapia recomendada na febre Q aguda e infecção focalizada persistente		
A. Febre Q aguda		
<u>Adultos:</u> -Doxiciclina 100mg, 2x/dia durante 14 dias; -Alternativas: minociclina (100mg 2x/dia), cotrimoxazol (160/800mg 2x/dia), claritromicina, fluoroquinolonas;	<u>Crianças:</u> -Doxiciclina 2.2 mg/kg, 2x/dia (máx. 200mg por dia) durante 14 dias; -Alternativas: cotrimoxazol, claritromicina ou azitromicina;	<u>Grávidas:</u> -Cotrimoxazol 160/800mg, 2x/dia até ao final do 7º mês;
B. Infecção focalizada persistente		
<u>Adultos:</u> -Doxiciclina 100mg, 2x/dia + HCQ 200mg, 3x/dia 18-24 meses;	<u>Crianças:</u> -Doxiciclina 2.2 mg/kg, 2 vezes/dia (máx. 200mg/dia) + HCQ (alvo sérico 1µ/mL)	<u>Grávidas:</u> -cotrimoxazol 160/800mg, 2x/dia e <i>switch</i> pós-parto mediante avaliação
<u>Duração do tratamento:</u> -Endocardite de válvula nativa e infecção osteoarticular: pelo menos 18 meses; -Endocardite de válvula protésica e infecção vascular: pelo menos 24 meses;		

8. Prevenção

A vacinação é a medida preventiva mais eficaz e a Austrália é o único país com uma vacina para a febre Q disponível comercialmente para uso humano. A administração da Q-VAX[®] é limitada a pessoas com idade superior a 15 anos, pertencentes a grupos de risco para a infecção pela *C.burnetii*, nomeadamente trabalhadores do setor agropecuário, veterinários, trabalhadores de matadouros, tosquiadores ou técnicos laboratoriais que contactem com espécimes animais ou diretamente com *C.burnetii*. A sua eficácia é de 83-100% e a sua implementação ao abrigo do *National Q Fever Management Program* entre 2001 e 2006 permitiu reduzir a incidência da doença na Austrália. A vacina é contraindicada em caso de infecção prévia pela *C.burnetii* portanto é imperativa a realização de testes cutâneos e serológicos para excluir contacto com o microrganismo. (72) Com o objetivo de desenvolver uma nova vacina para a febre Q que seja eficaz e menos reatogénica, foi criado o projeto Q-VaxCelerate, um consórcio de mais 20 especialistas e investigadores de várias organizações académicas e industriais.(73)

Tendo em conta que a proximidade a explorações de gado caprino e ovino é um fator de risco para a transmissão de *C.burnetii*, o planeamento da construção nas redondezas destes locais pode ajudar a prevenir surtos. As autoridades de planeamento alemãs e

australianas, por exemplo, não recomendam a construção de habitações num raio de 0.5-1.0 quilómetros em redor destas explorações. Ainda assim, esta distância de segurança poderá ser insuficiente pois os estudos demonstram que a dispersão aérea de poeiras contaminadas a partir das quintas infetadas pode atingir os 5 km de distância, especialmente nas épocas do ano em que aumentam os partos de caprinos e ovinos. (17)

De forma a diminuir a libertação de bactérias, devem ser reduzidos os partos ao ar livre e realizado o descarte correto dos restos de resíduos animais (fluídos fetais, placentas, fetos abortados, entre outros), por exemplo via incineração ou enterro. Durante a realização destas tarefas deve ser utilizado equipamento de proteção apropriado e este deve ser descartado no local de trabalho. Os trabalhadores devem evitar utilizar vestuário pessoal tendo em conta que é um possível veículo da bactéria.(17,72) O estrume animal deve ser tratado com hidróxido de cálcio ou cianeto de cálcio antes de ser utilizado e deve ser espalhado na ausência de vento de forma a evitar a propagação de microrganismos. (3)

O ECDC, no mais recente relatório epidemiológico, realça que atualmente as diferenças nos métodos de testagem, na cobertura e na sensibilidade dos programas de vigilâncias e definições de caso impedem a comparação direta dos resultados obtidos a partir da testagem dos ruminantes. Assim, seria benéfica a criação de um sistema de monitorização que permita aos países da UE fornecer dados mais precisos e comparáveis que possibilitem analisar a tendência epidemiológica da febre Q nos animais da UE, prevenindo surtos humanos.

9. Conclusão

Apesar de ser maioritariamente assintomática ou despoletar sintomas gripais ligeiros, a febre Q aguda pode manifestar-se com pneumonia ou alterações hepáticas, necessitando de tratamento com antibiótico e, por vezes, de internamento. Cerca de 1-5% dos doentes desenvolvem uma infeção focalizada persistente, sendo a endocardite a forma mais comum.

A patofisiologia da *C.burnetii* ainda não é totalmente compreendida. A identificação de proteínas importantes na patogénese e de outros fatores de virulência poderão fornecer pistas úteis para a descoberta de possíveis alvos farmacológicos.

Os principais reservatórios são o gado caprino, ovino e bovino e a transmissão ocorre maioritariamente por inalação de aerossóis contaminados, sendo o risco de infeção maior em pessoas que contactam frequentemente com animais ou habitam perto de explorações. O risco de infeção por via oral, nomeadamente através do consumo de leite ou queijo, é considerada improvável contudo são necessários estudos adicionais para esclarecer o impacto desta via na propagação da bactéria.

A frequência de complicações fetais e maternas resultantes da infeção durante a gravidez não está totalmente esclarecida, existindo desacordo entre estudos. Urge esclarecer a influência da *C.burnetii* no desenvolvimento fetal e os benefícios do rastreio em regiões endémicas, de forma a prevenir abortos e malformações fetais que daí resultam.

A doxiciclina mantém-se como a base do tratamento e é necessária a sua associação com hidroxicloroquina para tratamento das infeções focalizadas persistentes. As alternativas terapêuticas têm uma eficácia reduzida e, geralmente, são apenas utilizados na existência de contraindicações ou intolerância marcada. Os regimes antibióticos de primeira linha atualmente utilizados são longos e não isentos de riscos, sendo comum o abandono terapêutico. Destaca-se, assim, a necessidade da investigação de novos esquemas terapêuticos com igual eficácia e menos efeitos secundários. Enquanto tal não for possível, é essencial o acompanhamento regular dos doentes, a avaliação serológica e a monitorização dos efeitos secundários, especialmente em doentes com infeção focalizada persistente. O desenvolvimento de uma nova vacina igualmente eficaz e segura cuja administração dispense a testagem cutânea e serológica prévia poderá ser uma via de prevenção e redução da incidência da doença, principalmente no contexto de surto.

Destaco a necessidade de realizar uma história clínica detalhada na suspeita ou após confirmação de febre Q, com vista a esclarecer o contexto epidemiológico e excluir fatores de risco para infeção focalizada persistente. Só a utilização sistemática do ETT e outros

meios complementares de diagnóstico permite a prevenção dos casos de endocardite e infecção vascular, que podem surgir em doentes sem fatores de risco previamente conhecidos.

Em suma, a vigilância e a comunicação dos casos confirmados de febre Q às entidades de saúde são componentes chave nos esforços de prevenção da doença. Tal como se verifica pelos dados epidemiológicos referidos anteriormente, a subnotificação da febre Q é uma realidade e o facto de a doença mais comumente se apresentar como uma síndrome febril autolimitada contribui para esse fenómeno. Apesar da incidência ser relativamente baixa em Portugal, existe potencial para a ocorrência de surtos de febre Q.

Numa região como a Beira Interior, com criação de gado como uma das principais atividades económicas, o risco de aparecimento de casos de febre Q é bem real, obrigando a que se dirijam políticas de saúde nacionais e locais específicas, de modo a prevenir a proliferação de casos. Será importante considerar a realização de estudos locais com vista a uma melhor compreensão da realidade epidemiológica.

Os profissionais de saúde devem também estar sensibilizados para as particularidades desta doença, sendo essencial a colheita de uma história epidemiológica adequada, de modo a identificar precocemente fontes de transmissão e a promover medidas de saúde pública adequadas. A identificação atempada destes doentes também permitirá evitar a evolução para a cronicidade e conseqüente morbimortalidade associada à doença.

Bibliografia

1. Maurin M, Raoult D. Q Fever. *Clinical Microbiology Reviews*. 1999;12(4):518–53.
2. Santos AS, Bacellar F, França A. Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna Febre Q: revisão de conceitos. 2007 Apr;14(2):90–9.
3. Angelakis E, Raoult D. Q fever. Vol. 140, *Veterinary Microbiology*. 2010. p. 297–309.
4. Raoult D. Chronic Q fever: Expert opinion versus literature analysis and consensus. *Journal of Infection*. 2012 Aug;65(2):102–8.
5. Million M, Raoult D. Recent advances in the study of Q fever epidemiology, diagnosis and management. *Journal of Infection*. 2015 Jun 1;71(S1):S2–9.
6. Santos A. Febre Q: do diagnóstico à investigação ecoepidemiológica de *Coxiella burnetii* no contexto da infeção humana. *Boletim Epidemiológico Observações* [Internet]. 2015 Oct;14(2):20–4. Available from: www.insa.pt
7. The Institute of Environmental Science and Research Ltd. Notifiable Diseases in New Zealand - Annual Report 2019. 2021 Jul 30; Available from: www.surv.esr.cri.nz
8. Epelboin L, Eldin C, Thill P, de Santi VP, Abboud P, Walter G, et al. Human Q Fever on the Guiana Shield and Brazil: Recent Findings and Remaining Questions. Vol. 8, *Current Tropical Medicine Reports*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 173–82.
9. Delsing C, Kullberga B, Bleeker-Rovers C. Q fever in the Netherlands from 2007 to 2010. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2010 Dec;68(12):382–7.
10. van der Hoek WimvanderHoek W, Hogema BM, Dijkstra F, Rietveld A, Wijkmans CJ, Schneeberger PM, et al. Relation between Q fever notifications and *Coxiella burnetii* infections during the 2009 outbreak in the Netherlands. *Euro Surveill* [Internet]. 2012 [cited 2021 Dec 20];17(3). Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20058>
11. EFSA and ECDC (European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control). The European Union One Health 2019 Zoonoses Report. *EFSA Journal*. 2020 Feb 1;19(2):246–51.
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Q Fever. 2019.

13. EFSA and ECDC (European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control). The European Union One Health 2020 Zoonoses Report. EFSA Journal. 2021 Dec 1;19(12).
14. DGS. Doenças de Declaração Obrigatória 2013-2016, Volume I - Portugal [Internet]. Direção-Geral da Saúde; 2013. Available from: www.dgs.pt
15. Palmela C, Badura R, Valadas E. Acute Q fever in Portugal. Epidemiological and clinical features of 32 hospitalized patients. GERMS [Internet]. 2012;2(2):43–59. Available from: www.germs.ro
16. Roest HIJ, Bossers A, van Zijderveld FG, Rebel JML. Clinical microbiology of *Coxiella burnetii* and relevant aspects for the diagnosis and control of the zoonotic disease Q fever. Vol. 33, Veterinary Quarterly. 2013. p. 148–60.
17. Clark NJ, Soares Magalhães RJ. Airborne geographical dispersal of Q fever from livestock holdings to human communities: A systematic review and critical appraisal of evidence. BMC Infectious Diseases. 2018 May 15;18(1).
18. Duron O, Sidi-Boumedine K, Rousset E, Moutailler S, Jourdain E. The Importance of Ticks in Q Fever Transmission: What Has (and Has Not) Been Demonstrated? Vol. 31, Trends in Parasitology. Elsevier Ltd; 2015. p. 536–52.
19. Eldin C, Mélenotte C, Mediannikov O, Ghigo E, Million M, Edouard S, et al. From Q fever to *Coxiella burnetii* infection: A paradigm change. Vol. 30, Clinical Microbiology Reviews. American Society for Microbiology; 2017. p. 115–90.
20. Dupont H.T., Raoult D. et al. Epidemiological Features and Clinical Presentation of Acute Q Fever in Hospitalized Patients: 322 French Cases. The American Journal of Medicine. 1992 Oct;93:427–34.
21. Groten T, Kuenzer K, Moog U, Hermann B, Maier K, Boden K. Who is at risk of occupational Q fever: New insights from a multi-profession cross-sectional study. BMJ Open. 2020 Feb 9;10(2).
22. Gay L, Melenotte C, Lopez A, Desnues B, Raoult D, Leone M, et al. Impact of Sex Hormones on Macrophage Responses to *Coxiella burnetii*. Frontiers in Immunology. 2021 Dec 20;12.
23. Melenotte C, Protopopescu C, Million M, Edouard S, Carrieri MP, Eldin C, et al. Clinical Features and Complications of *Coxiella burnetii* Infections from the French National Reference Center for Q Fever. JAMA Network Open. 2018 Aug 1;1(4).

24. Raoult D, Marrie TJ, Mege JL. Natural history and pathophysiology of Q fever. Vol. 5, Lancet Infectious Diseases. Lancet Publishing Group; 2005. p. 219–26.
25. Abnave P, Muracciole X, Ghigo E. *Coxiella burnetii* lipopolysaccharide: What do we know? Vol. 18, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2017.
26. Palkovicova K, Ihnatko R, Vadovic P, Betinova E, Skultety L, Frangoulidis D, et al. A monoclonal antibody specific for a unique biomarker, virenose, in a lipopolysaccharide of *Coxiella burnetii*. Clinical Microbiology and Infection. 2009;15(SUPPL. 2):183–4.
27. Honstetter A, Ghigo E, Moynault A, Capo C, Toman R, Akira S, et al. Lipopolysaccharide from *Coxiella burnetii* Is Involved in Bacterial Phagocytosis, Filamentous Actin Reorganization, and Inflammatory Responses through Toll-Like Receptor 4 . The Journal of Immunology. 2004 Mar 15;172(6):3695–703.
28. Barry AO, Boucherit N, Mottola G, Vadovic P, Trouplin V, Soubeyran P, et al. Impaired stimulation of p38 α -MAPK/Vps41-hops by lps from pathogenic *Coxiella burnetii* prevents trafficking to microbicidal phagolysosomes. Cell Host and Microbe. 2012 Dec 13;12(6):751–63.
29. Conti F, Boucherit N, Baldassarre V, Trouplin V, Toman R, Mottola G, et al. *Coxiella burnetii* lipopolysaccharide blocks p38 α - MAPK activation through the disruption of TLR-2 and TLR-4 association. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2014;4:1–6.
30. Morroy G, Keijmel SP, Delsing CE, Bleijenberg G, Langendam M, Timen A, et al. Fatigue following acute Q-fever: A systematic literature review. PLoS ONE. 2016 May 1;11(5):1–21.
31. Wielders CCH, Wuister AMH, de Visser VL, de Jager-Leclercq MG, Groot CAR, Dijkstra F, et al. Characteristics of hospitalized acute Q fever patients during a large epidemic, the Netherlands. PLoS ONE. 2014 Apr 10;9(3).
32. Alende-Castro V, Macía-Rodríguez C, Novo-Veleiro I, García-Fernández X, Treviño-Castellano M, Rodríguez-Fernández S, et al. Q fever in Spain: Description of a new series, and systematic review. PLoS Neglected Tropical Diseases. 2018 Mar 15;12(3):1–15.
33. European Commission DG for H and FS. Commission Implementing decision (EU) 2018/ 945 of 22 June 2018

- on the communicable diseases and related special health issues to be covered by epidemiological surveillance as well as relevant case definitions. 2018 Jun.
34. Marrie TJ. Q Fever Pneumonia. Vol. 24, Infectious Disease Clinics of North America. 2010. p. 27–41.
 35. Carvalho JA, Pereira S, Boavida L, Gião N, Bastos Furtado A. Bone Marrow Granulomatosis in Acute Q Fever. *Cureus*. 2021 Oct 14;
 36. Finn T, Babushkin F, Geller K, Alexander H, Paikin S, Lellouche J, et al. Epidemiological, clinical and laboratory features of acute q fever in a cohort of hospitalized patients in a regional hospital, Israel, 2012-2018. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2021 Jul 1;15(7):1–12.
 37. Biecker A, Bitzer M, Biecker E. Q Fever Pneumonia in Southwest Germany: Radiographic and Clinical Findings. *RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren*. 2017 Feb 1;189(2):146–51.
 38. Lencastre Monteiro R, Nascimento R, Diogo J, Bernardino R, Nazário Leão R. Q Fever: An Emerging Reality in Portugal. *Cureus*. 2021;
 39. von Ranke F, Clemente Pessoa F, Afonso F, Gomes J, Borghi D, Alves de Melo A, et al. Acute Q fever pneumonia: high-resolution computed tomographic findings in six patients. *Br J Radiol*. 2019;
 40. Bernit E, Pouget J, Janbon F, Dutronc H, Martinez P, Brouqui P, et al. Neurological Involvement in Acute Q Fever A Report of 29 Cases and Review of the Literature. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162(6):693–700.
 41. Stewart AG, Broom J, Sowden D, Hollett P. Acute kidney injury in acute Q fever. *Internal Medicine Journal*. 2019 Oct 1;49(10):1326–9.
 42. Frieden TR, Harold Jaffe DW, Cardo DM, Moolenaar RL, Leahy MA, Martinroe JC, et al. Diagnosis and Management of Q Fever - Recommendations from CDC and the Q Fever Working Group. 2013.
 43. Melenotte C, Million M, Raoult D. New insights in *Coxiella burnetii* infection: diagnosis and therapeutic update. Vol. 18, *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. Taylor and Francis Ltd; 2020. p. 75–86.
 44. Wegdam-Blans MCA, Kampschreur LM, Delsing CE, Bleeker-Rovers CP, Sprong T, van Kasteren MEE, et al. Chronic Q fever: Review of the literature and a proposal of new diagnostic criteria. Vol. 64, *Journal of Infection*. 2012. p. 247–59.

45. Wielders CCH, Morroy G, Wever PC, Coutinho RA, Schneeberger PM, van der Hoek W. Strategies for early detection of chronic Q-fever: A systematic review. *European Journal of Clinical Investigation*. 2013 Jun;43(6):616–39.
46. Wielders CCH, Morroy G, Wever PC, Coutinho RA, Schneeberger PM, van der Hoek W. Strategies for early detection of chronic Q-fever: A systematic review. *European Journal of Clinical Investigation*. 2013 Jun;43(6):616–39.
47. Million M, Raoult D. No Such Things as Chronic Q Fever. *Emerging Infectious Diseases* [Internet]. 2017 Nov 1;23(5):856–7. Available from: www.cdc.gov/eid
48. Armstrong MR, McCarthy KL, Horvath RL. A contemporary 16-year review of *Coxiella burnetii* infective endocarditis in a tertiary cardiac center in Queensland, Australia. *Infectious Diseases*. 2018 Jul 3;50(7):531–8.
49. Kampschreur LM, Wegdam-Blans MCA, Wever PC, Renders NHM, Delsing CE, Sprong T, et al. Chronic Q fever diagnosis—consensus guideline versus expert opinion. Vol. 21, *Emerging Infectious Diseases*. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2015. p. 1183–8.
50. Jang YR, Song JS, Jin CE, Ryu BH, Park SY, Lee SO, et al. Molecular detection of *Coxiella burnetii* in heart valve tissue from patients with culture-negative infective endocarditis. *Medicine (United States)*. 2018 Aug 1;97(34).
51. Raoult D. Q fever endocarditis [Internet]. 2022 [cited 2022 Feb 27]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/q-fever-endocarditis?search=q%20fever&topicRef=5523&source=see_link#H3
52. Wegdam-Blans MCA, Vainas T, van Sambeek MR, Cuypers PW, Tjhie HTJ, van Straten AHM, et al. Vascular complications of Q-fever infections. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2011 Sep;42(3):384–92.
53. Hagens JCJP, Koning OHJ, van den Haak RFF, Verhoeven BAN, Renders NHM, Hermans MHA, et al. Histological characteristics of the abdominal aortic wall in patients with vascular chronic Q fever. *International Journal of Experimental Pathology*. 2014;95(4):282–9.
54. Karhof S, van Roeden SE, Oosterheert JJ, Bleeker-Rovers CP, Renders NHM, de Borst GJ, et al. Primary and secondary arterial fistulas during chronic Q fever. *Journal of Vascular Surgery*. 2018 Dec 1;68(6):1906–13.

55. Ghanem-Zoubi N, Karram T, Kagna O, Merhav G, Keidar Z, Paul M. Q fever vertebral osteomyelitis among adults: a case series and literature review. Vol. 53, *Infectious Diseases*. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 231–40.
56. Meriglier E, Sunder A, Elsendoorn A, Canoui E, Rammaert B, Million M, et al. Osteoarticular manifestations of Q fever: a case series and literature review. Vol. 24, *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2018. p. 912–3.
57. Melenotte C, Million M, Audoly G, Gorse A, Hervé H, Dutronc H, et al. B-cell non-Hodgkin lymphoma linked to *Coxiella burnetii*. *Blood*. 2016;127(1):113–21.
58. Million M, Roblot F, Carles D, D'Amato F, Protopopescu C, Carrieri MP, et al. Reevaluation of the risk of fetal death and malformation after Q fever. *Clinical Infectious Diseases*. 2014 Jul 15;59(2):256–60.
59. Raoult D, J. Sexton D, S. Edwards M. Treatment and prevention of Q fever [Internet]. 2020 [cited 2022 Feb 12]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-q-fever?source=history_widget#H1544950838
60. Keijmel SP, Delsing CE, Bleijenberg G, van der Meer JWM, Donders RT, Leclercq M, et al. Effectiveness of long-term doxycycline treatment and cognitive-behavioral therapy on fatigue severity in patients with Q Fever Fatigue Syndrome (Qure Study): A randomized controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2017 Apr 15;64(8):998–1005.
61. Limonard GJM, Peters JB, Nabuurs-Franssen MH, Weers-Pothoff G, Besselink R, Groot CAR, et al. Detailed analysis of health status of Q fever patients 1 year after the first Dutch outbreak: A case-control study. *QJM*. 2010 Dec;103(12):953–8.
62. Dangel L, Koempf D, Fischer SF. Comparison of different commercially available enzyme-linked immunosorbent assays with immunofluorescence test for detection of phase II IgG and IgM antibodies to *Coxiella burnetii*. *Journal of Clinical Microbiology*. 2020;58(2).
63. Hanssen DAT, Morroy G, de Lange MMA, Wielders CCH, van der Hoek W, Dijkstra F, et al. Notification data and criteria during a large Q-fever epidemic reassessed. *Epidemiology and Infection*. 2019;147:1–7.
64. Raven CFH, Hautvast JLA, Herremans T, Leenders ACAP, Schneeberger PM. Solitary IgM phase II response has a limited predictive value in the diagnosis of acute Q fever. *Epidemiology and Infection*. 2012 Nov;140(11):1950–4.

65. Luciani L, L'Ollivier C, Million M, Amphoux B, Edouard S, Raoult D. Introduction to Measurement of Avidity of Anti-*Coxiella burnetii* IgG in Diagnosis of Q Fever. *Journal of Clinical Microbiology*. 2019 Oct 1;57(10).
66. Sahu R, Rawool DB, Vinod VK, Malik SVS, Barbuddhe SB. Current approaches for the detection of *Coxiella burnetii* infection in humans and animals. Vol. 179, *Journal of Microbiological Methods*. Elsevier B.V.; 2020.
67. Schneeberger PM, Hermans MHA, van Hannen EJ, Schellekens JJA, Leenders ACAP, Wever PC. Real-time PCR with serum samples is indispensable for early diagnosis of acute Q fever. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2010 Feb 1;17(2):286–90.
68. American Society for Microbiology. Sentinel level clinical laboratory guidelines for suspected agents of bioterrorism and emerging infectious diseases [Internet]. 2016. Available from: <https://www.asm.org/Articles/Policy/Laboratory-Response-Network-LRN-Sentinel-Level-C>
69. Lepidi H, Houpijian P, Liang Z, Raoult D. Cardiac Valves in Patients with Q Fever Endocarditis: Microbiological, Molecular, and Histologic Studies [Internet]. Vol. 187, *The Journal of Infectious Diseases*. 2003. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article/187/7/1097/800031>
70. Dijkstra F, Riphagen-Dalhuisen J, Wijers N, Hak E, van der Sande MAB, Morroy G, et al. Antibiotic therapy for acute Q fever in The Netherlands in 2007 and 2008 and its relation to hospitalization. *Epidemiology and Infection*. 2011 Sep;139(9):1332–41.
71. van Roeden SE, Bleeker-Rovers CP, de Regt MJA, Kampschreur LM, Hoepelman AIM, Wever PC, et al. Treatment of chronic Q fever: clinical efficacy and toxicity of antibiotic regimens. *Infectious Diseases Society of America*. 2017;
72. Communicable Diseases Network Australia (CDNA). Q fever - CDNA National Guidelines for Public Health Units [Internet]. 2018. Available from: [https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/56DFBAB23468BF71CA2583520001F02F/\\$File/Q-fever-SoNG2018.pdf](https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/56DFBAB23468BF71CA2583520001F02F/$File/Q-fever-SoNG2018.pdf)
73. Reeves PM, Paul SR, Sluder AE, Brauns TA, Poznansky MC. Q-vaxcelerate: A distributed development approach for a new *Coxiella burnetii* vaccine. Vol. 13, *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. Taylor and Francis Inc.; 2017. p. 2977–81.

