

BMJ Best Practice

Infecção por *Coxiella burnetii*

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	6
Prevenção	8
Prevenção primária	8
Prevenção secundária	8
Diagnóstico	9
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	15
Anamnese e exame físico	17
Exames diagnóstico	19
Diagnóstico diferencial	22
Critérios de diagnóstico	23
Tratamento	29
Abordagem passo a passo do tratamento	29
Visão geral do tratamento	31
Opções de tratamento	34
Novidades	45
Acompanhamento	46
Recomendações	46
Complicações	47
Prognóstico	48
Diretrizes	49
Diretrizes de diagnóstico	49
Diretrizes de tratamento	49
Recursos online	50
Referências	51
Imagens	60
Aviso legal	74

Resumo

- ◇ Uma condição notificável nos EUA e em alguns outros países.
- ◇ Os indivíduos cujas ocupações profissionais os colocam em alto risco são os trabalhadores de abatedouros, os que manuseiam carne, fazendeiros, veterinários, pessoal de laboratório e militares.
- ◇ Os sintomas e as complicações correspondem aos de uma infecção aguda ou aos de infecções focalizadas persistentes.
- ◇ A infecção durante a gestação pode estar associada a complicações obstétricas e fetais graves e endocardite na mãe.
- ◇ A infecção aguda pode ser tratada com um ciclo curto de doxiciclina, mas infecções focalizadas persistentes exigem terapia em longo prazo com doxiciclina associada a hidroxicloroquina. A ressecção cirúrgica do tecido vascular infectado ou do material protético também pode ser necessária.

Definição

Uma zoonose causada pela bactéria gram-negativa intracelular obrigatória *Coxiella burnetii*.^{[1] [2] [3]} Várias espécies de mamíferos, pássaros e carrapatos agem como reservatórios da bactéria, e a doença está disseminada em todo o mundo por contato próximo com animais selvagens ou domésticos, especialmente produtos de concepção e também urina, fezes ou leite. No entanto, a variante de pequenas células de *C. burnetii* (pseudoesporos) pode se espalhar pelo ar, a uma distância de até 10 quilômetros do caso-fonte de infecção, de forma que o histórico de exposição muitas vezes é inexistente. Os sintomas e as complicações são diferentes na infecção aguda (ou seja, doença febril autolimitada com graus variados de pneumonia e hepatite) e nas infecções focalizadas persistentes (como endocardite, infecção vascular, infecção osteoarticular, linfadenite). A infecção durante a gestação tem um quadro clínico específico (em grande parte assintomático) e pode resultar em complicações obstétricas e fetais.^[4] Conhecida como febre Q.

Epidemiologia

A infecção por *Coxiella burnetii* foi relatada na maior parte dos países, mas não na Nova Zelândia ou Polinésia.^[23] O sul da França e a Espanha apresentam as taxas mais altas.^{[24] [25] [26] [27]} A doença é endêmica na Austrália e está fortemente associada à presença de gado e abatedouros.^{[23] [28]} Nos EUA, a incidência é maior no Centro-Oeste, embora a Califórnia tenha relatado o maior número total de casos.^[29] Em 2014, 160 casos foram relatados nos EUA.^[30] O maior surto registrado até hoje ocorreu na Holanda, entre 2007 e 2009, tendo-se relatado mais de 4,000 casos.^{[31] [32] [33] [34] [35]} O surto ficou confinado principalmente ao sul do país, sendo cabras leiteiras consideradas o caso-fonte. Agrupamentos (clusters) de casos foram relatados em Israel (incluindo um surto escolar).^[36] e Taiwan.^{[37] [38]} Infecção por *C. burnetii* também foi reportada em militares americanos que voltaram do Iraque e, com menos frequência, do Afeganistão.^{[39] [40] [41]} Além disso, casos em viajantes recém-chegados dos trópicos e da Austrália foram relatados.^{[42] [43]} Os casos tendem a ocorrer com maior frequência na primavera e no início do verão.

As populações em risco de infecção incluem fazendeiros, veterinários e pessoas que trabalham em abatedouros. Funcionários de laboratórios também apresentam risco de infecção.^{[44] [45]} A infecção por *C. burnetii* é a segunda infecção mais comum relatada em laboratórios. Foram relatados surtos que afetaram 15 ou mais pessoas em algumas instituições. A doença não tem predileção por raça e é mais comumente relatada em homens.^[23] Na Austrália, homens têm probabilidade 5 vezes maior de desenvolver a doença que as mulheres, e na França, essa probabilidade é 2.5 vezes. Esse fato pode estar relacionado à maior exposição ocupacional de homens ou ao papel protetor do 17-beta-estradiol em mulheres.^{[23] [46]} A doença é rara em crianças e a maioria dos pacientes tem mais de 15 anos de idade;^[26] ela é mais prevalente em pessoas com 30 a 70 anos de idade.^{[25] [26]}

Etiologia

A infecção é causada pela bactéria gram-negativa, pleomórfica e intracelular *Coxiella burnetii*.^{[1] [2]} Ela foi originalmente classificada no gênero *Rickettsia*, mas com base no sequenciamento do rDNA 16S e do genoma, ela passou a ser classificada junto com *Francisella* e *Legionella* na ordem Legionellales, uma subdivisão de Proteobacteria.^{[23] [47]}

A infecção por *C. burnetii* é adquirida por meio da inalação ou possível ingestão de partículas aerossolizadas contendo o microrganismo. A bactéria está presente em reservatórios animais. Os hospedeiros mais

comuns são ovelhas, cabras e bezerros, embora diversas espécies possam estar infectadas e possam potencialmente transmitir a doença a humanos. A bactéria também foi isolada em carrapatos, mas acredita-se que a transmissão via artrópodes tenha um papel menor na epidemiologia da infecção humana. Os humanos são infectados quando expostos a produtos do parto do animal ou, menos comumente, a fezes, leite ou urina. Esses produtos podem contaminar o solo e o meio ambiente, apresentando um risco de disseminação de poeira contaminada por meio do vento. Produtos de parto contêm um número elevado de bactérias que podem ser aerossolizadas depois de secas, permanecendo infecciosas por meses. A placenta de ovelhas infectadas contém até 10^9 microrganismos por grama de tecido. Não é necessária a exposição direta aos animais para adquirir a infecção; foram relatados casos sem evidências de contato direto com reservatórios animais.[48]

A doença é primariamente uma zoonose, mas a transmissão entre humanos ocorreu no ambiente de cuidados médicos.[49] Casos raros de transmissão sexual e transmissão via transfusão de sangue foram relatados.[50] [51]

Fisiopatologia

Uma pequena quantidade de bactérias (1 a 10 bactérias) pode causar infecção.[1] [52] O período de incubação é de aproximadamente 2 a 3 semanas (varia de: 1 a 6 semanas). Depois da entrada das partículas infectadas no hospedeiro, o microrganismo prolifera nos fagolisossomos dos macrófagos e monócitos, evitando, portanto, a fagocitose. Se as bactérias tiverem sido inaladas, os macrófagos pulmonares infectados promoverão a disseminação sistêmica da infecção, principalmente para o fígado, baço e medula óssea. A invasão sistêmica das bactérias no hospedeiro provoca o início dos sintomas e diversas manifestações clínicas, que dependem do tamanho do inóculo e da resposta do hospedeiro.[53] Em hospedeiros imunocompetentes, uma resposta inflamatória pode ser induzida por mecanismos imunológicos que se manifestam com a formação de granulomas não necrosantes no fígado ou na medula óssea, conhecidos como granulomas em forma de "donut".

[Fig-1]

Em uma pequena proporção de pacientes, a infecção primária conduz a infecções focalizadas persistentes.[3] Essa evolução depende de fatores do hospedeiro e bacterianos. Por exemplo, em um pequeno número de pacientes, os macrófagos são incapazes de matar o microrganismo por causa do aumento da secreção de interleucina-10 (IL-10), que é produzida pelos monócitos infectados.[54] Identificou-se que pacientes com diagnóstico de infecções focalizadas persistentes produzem altos níveis de IL-10. Entre os pacientes com risco de desenvolver infecção focalizada persistente estão gestantes e pacientes com valvopatia ou vasculopatia preexistentes, ou status de imunocomprometimento como resultado de infecção por HIV ou quimioterapia contra câncer.[52] [55]

Embora seu ciclo de vida ainda não esteja claro, há 2 variantes do microrganismo (pequeno e grande) facilmente diferenciadas por microscopia eletrônica.[23] [56] As variantes de pequenas células ("pseudoesporos") são resistentes ao calor, ao dessecamento e a vários desinfetantes, possibilitando que o microrganismo permaneça viável por longos períodos de tempo. Por exemplo, a bactéria pode sobreviver em carne armazenada em baixas temperaturas por 1 mês e em leite desnatado em temperatura ambiente por 40 meses.[57]

A *C. burnetii* tem 2 estados antigênicos.[23] As bactérias obtidas de pacientes ou de animais de laboratório têm antígeno de fase I, e o microrganismo é considerado virulento. Bactérias obtidas após a subcultura em células ou ovos embrionados apresentam um desvio antigênico e um antígeno de fase II, que é a forma

avirulenta. As células das fases I e II contêm plasmídeos, mas seu papel na patogênese da doença não está bem descrito.[52] Os anticorpos de antígenos das fases I e II são avaliados para a confirmação diagnóstica.

[Fig-2]

Classificação

Infecção aguda[5] [6] [7] [8]

Apresentações comuns:

- Febre isolada e possivelmente prolongada
- Doença semelhante à gripe
- Pneumonia
- Hepatite

Apresentações menos comuns:

- Cardiovasculares: endocardite aguda, miocardite, pericardite, miopericardite, trombose arterial ou venosa
- Neurológicas: meningoencefalite, meningite
- Cutâneas: exantema maculopapular ou erupção purpúrea, eritema nodoso
- Hematológicas: trombocitopenia, síndrome da mononucleose, hemofagocitose, anemia (hemolítica e hipoplástica transitória), necrose da medula óssea, tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) prolongado com anticoagulante lúpico (atividade antiprotrombinase)
- Sistema imunológico: linfadenite
- Musculares: rabdomiólise
- Gastrointestinais (GI): colecistite, gastroenterite, pancreatite, ruptura esplênica, paniculite mesentérica
- Genitais: orquite, epididimite, priapismo
- Endócrinas: tireoidite, secreção inapropriada de hormônio antidiurético
- Renais: glomerulonefrite
- Outras: linfadenopatia

Endocardite aguda, trombose arterial ou venosa, trombocitopenia, TTPa prolongado com anticoagulante lúpico (atividade antiprotrombinase), colecistite e glomerulonefrite são quadros clínicos associados a antifosfolípide autoimune.[9] [10] [11] [12] Os pacientes que se apresentam com linfadenite podem correr risco de linfoma.[13]

Podem ser definidas quatro situações clínicas com base nos sintomas agudos e na história de valvopatia, imunodeficiência ou gestação:

- Febre Q aguda
- Febre Q aguda com valvopatia significativa[14]
- Febre Q aguda com imunodeficiência grave
- Infecção primária sintomática ou assintomática por *Coxiella burnetii* durante a gestação.

Infecção focalizada persistente [5] [6] [7] [15] [8]

Apresentação comum:

- Cardiovasculares: endocardite (60% a 80% dos casos),[16] infecção vascular (por exemplo, aneurisma, infecção protética vascular).

Pacientes com valvopatia cardíaca grave (geralmente internados em uma unidade de cirurgia cardíaca) receberam diagnóstico de endocardite definitiva com níveis de IgG na fase I de apenas 1:200.[17] [18]

Apresentações menos comuns:

- Osteoarticulares: infecção na articulação protética com cultura negativa, discite, osteomielite, osteoartrite
- Outras: linfadenite crônica.

Apresentações raras:

- Pulmão: pneumonite intersticial crônica, pseudotumor pulmonar, fibrose pulmonar.

Apresentações muito raras:

- Uveíte[19]
- Neurite óptica[19]
- Vasculite dos grandes vasos (arterite de células gigantes,[20] [21] arterite de Takayasu[22]).

Os pacientes que se apresentam com linfadenite crônica podem correr risco de linfoma.[13] Vasculite dos grandes vasos (arterite de células gigantes, arterite de Takayasu) é um quadro clínico associado a antifosfolípide autoimune.[9] [10] [11] [12]

Prevenção primária

A vacinação é uma medida preventiva praticada em muitos países.[2] [52] Na Austrália, há um programa de vacinação apoiado pelo governo.[23] [61] A vacina de célula inteira em uso atualmente tem uma eficácia >95% em 5 anos.[62] [63] [64] Quando disponível, a vacinação é recomendada para cuidadores de gado, trabalhadores de abatedouros, pessoas em contato com laticínios não pasteurizados, veterinários e funcionários de laboratório que trabalham com o microrganismo.[23] O rastreamento pré-vacinação é necessário e inclui história, teste cutâneo e sorologia. Os indivíduos previamente expostos à *Coxiella burnetii* não devem receber a vacina, pois podem ocorrer reações graves na área da injeção da vacina.

Uma revisão sistemática descobriu que a fase I da vacina de Henzerling preveniu efetivamente a febre Q aguda em indivíduos responsáveis por entrar em contato com animais (ou seus produtos) e naqueles que trabalham no abatedouro mas não são diretamente expostos aos animais. Entretanto, essa revisão sistemática também relatou a existência de vieses sistemáticos presentes nos dados incluídos na revisão, e a evidência pode não ser suficientemente robusta para extrapolar o efeito da vacinação.[65]

Em pessoas sob risco de desenvolverem infecção focalizada persistente (por exemplo, gestação, valvopatia ou vasculopatia preexistentes ou status imunocomprometido como resultado de infecção por HIV ou quimioterapia por câncer), deve-se evitar leite não pasteurizado e contato com produtos de concepção. Pacientes com valvopatia ou vasculopatia significativas devem sujeitar-se a reclassificação profissional. Em laboratórios, a *C. burnetii* deve ser cultivada em uma categoria de biossegurança nível 3, por causa da infectividade significativa do microrganismo e do potencial uso como arma de bioterrorismo.[2] [66]

Prevenção secundária

A infecção por *Coxiella burnetii* é uma doença notificável nos EUA; no entanto, a notificação não é exigida em muitos outros países.

O uso de antibióticos profiláticos após a exposição não é amplamente disseminado, pois parece haver uma janela estreita de eficácia para efeito preventivo. Entretanto, se o momento da exposição puder ser identificado, análises de risco-benefício sugerem que o uso de profilaxia pós-exposição em gestantes e populações em alto risco pode ser garantido após a exposição em eventos de massa, como o bioterrorismo.[120] A profilaxia pós-exposição não é recomendada para exposição rotineira em populações saudáveis. [Health Protection Agency (UK): CBRN incidents - clinical management & health protection]

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem branco, de 52 anos de idade, é hospitalizado no pronto-socorro apresentando febre. Ele vinha sentindo mal-estar e cefaleia há 30 dias. O paciente trabalhava em um abatedouro havia vários anos. A investigação laboratorial demonstra contagem leucocitária elevada. Uma ecocardiografia transtorácica apresenta vegetações na valva aórtica. As hemoculturas são repetidamente negativas para um microrganismo causador. A ausência de melhora com antibióticos intravenosos exige intervenção cirúrgica e substituição da valva. Após a cirurgia, as sorologias para *Coxiella burnetii* são positivas. O diagnóstico confirmado por reação em cadeia da polimerase em tecido valvar cardíaco excisado.

Caso clínico #2

Um aposentado de 65 anos de idade sem nenhuma história clínica em particular e morando em uma área endêmica para *C burnetii* se apresenta com hepatite febril aguda que é resolvida espontaneamente, sem tratamento. A ecocardiografia transtorácica está normal. Na consulta de acompanhamento, dali a 3 meses, ele se mostra assintomático, mas a proteína C-reativa está em 476 nanomoles/L (50 mg/L). É feita uma sorologia para *C burnetii*. Os títulos de IgG, IgM e IgA da fase I são 1:51,200, 0 e 1:3200, respectivamente. Os títulos de IgG, IgM e IgA da fase II são 1:102,400, 0 e 1:6400, respectivamente. A reação em cadeia da polimerase do sangue é negativa para *C burnetii*. A PET/TC mostra uma fixação da valva aórtica e um aneurisma aórtico torácico e lombar duplo.

Outras apresentações

Um soldado do sexo masculino, de 21 anos de idade, comparece a um pronto-socorro 7 dias após retornar do Iraque, com cefaleia intensa, mal-estar, tosse e febre alta. Os exames laboratoriais apresentam contagem leucocitária e transaminases elevadas. As sorologias para hepatite B e C são negativas; o teste de vírus da imunodeficiência humana (HIV) também é negativo. Uma radiografia torácica mostra opacidades nodulares.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A infecção por *Coxiella burnetii* é uma doença notificável nos EUA; no entanto, a notificação não é exigida em muitos outros países.

A maioria das pessoas infectadas com *C burnetii* permanece assintomática. Para aqueles com sintomas, mais de 30 diferentes síndromes clínicas foram descritas.

O diagnóstico requer um alto nível de suspeita em pacientes febris que apresentam sintomas inespecíficos. Contato recente com animais parturientes raramente é reportado. A maioria dos laboratórios não realiza a cultura de *C burnetii*, pois é tecnicamente difícil. A cultura de *C burnetii* requer uma contenção com nível de biossegurança 3 em decorrência da infectividade significativa do microrganismo e do potencial uso como arma de bioterrorismo.[2] [66] Portanto, o diagnóstico baseia-se na análise sorológica. A reação em

cadeia da polimerase pode ser usada para o diagnóstico de infecção aguda; no entanto, nem sempre está disponível.

História

Contato recente com animal e/ou residência ou viagem para áreas endêmicas devem ser apurados, mas o histórico de exposição muitas vezes é inexistente. Outros fatores de risco incluem sexo masculino e idade de 30 a 70 anos. O clínico deve indagar sobre cardiopatias preexistentes (por exemplo, história de febre reumática, valva aórtica bicúspide, cardiopatia congênita, valvas cardíacas protéticas, regurgitação valvar, estenose grau \geq II ou prolapso da valva mitral), imunossupressão, anormalidades vasculares ou gravidez, pois essas condições predispoem ao desenvolvimento de uma infecção focalizada persistente.

Quadro clínico: infecção aguda

Na maioria dos pacientes (até 60%), a infecção é assintomática ou leve e autolimitada, apresentando remissão espontânea dentro de 2 semanas. As apresentações comuns incluem febre, doença semelhante à gripe, pneumonia e hepatite.[1] [2] [3] [23] [52]

A apresentação clássica da infecção aguda é um quadro clínico semelhante à gripe que inclui início abrupto de febre alta (39 °C a 40 °C [102 °F a 104 °F]), calafrios, mal-estar, tosse, cefaleia, fadiga e mialgia. A febre pode manifestar-se isoladamente e durar até 14 dias, mas, em pacientes não tratados, ela pode durar até 57 dias.[52]

Os pacientes podem apresentar pneumonia, que geralmente é leve, com tosse (24% a 90% dos pacientes) e às vezes com dor torácica pleurítica. O exame físico pulmonar pode revelar estertores inspiratórios, roncocal ou sibilância. Hepatite é outra apresentação frequente da infecção aguda; icterícia é rara, mas hepatomegalia pode ser palpável.[52]

As apresentações menos comuns, de acordo com o sistema do corpo, incluem:

- Cardiovascular: endocardite aguda, miocardite, pericardite, miopericardite, trombose arterial ou venosa
- Neurológica: meningoencefalite, meningite
- Cutânea: exantema maculopapular ou erupção purpúrea, eritema nodoso
- Hematológica: trombocitopenia, síndrome da mononucleose, hemofagocitose, anemia (hemolítica e hipoplástica transitória), necrose da medula óssea, tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) prolongado com anticoagulante lúpico (atividade antiprotrombinase)
- Sistema imunológico: linfadenite
- Muscular: rabdomiólise
- GI: colecistite, gastroenterite, pancreatite, ruptura esplênica, paniculite mesentérica
- Genital: orquite, epididimite, priapismo
- Endócrina: tireoidite, secreção inapropriada de hormônio antidiurético
- Renal: glomerulonefrite.

Manifestações cutâneas (por exemplo, exantema maculopapular ou erupção purpúrea, eritema nodoso) podem ocorrer em até 20% dos casos durante a infecção aguda.[23] Uma erupção purpúrea também pode ocorrer em aproximadamente 19% dos pacientes com endocardite subsequente a uma infecção crônica.[52]

Os indivíduos com meningoencefalite podem apresentar cefaleia intensa, convulsões ou coma.[67] Sinais encefálicos podem incluir transtornos comportamentais ou psiquiátricos.[68]

Endocardite aguda, trombose arterial ou venosa, trombocitopenia, TTPa prolongado com anticoagulante lúpico (atividade antiprotrombinase), colecistite e glomerulonefrite são quadros clínicos associados a antifosfolípideo autoimune.[69] [70] [71] [72]

A fadiga crônica está sendo reconhecida como uma complicação cada vez mais importante da infecção aguda por *C. burnetii*, levando a incapacidade em longo prazo.[73] [74] A forma como essa complicação se desenvolve permanece por esclarecer. Os antibióticos não são eficazes para tratar a fadiga crônica associada a infecção por *C. burnetii*, mas a psicoterapia comportamental pode ajudar os pacientes que desenvolverem essa complicação.[75]

Quadro clínico: infecções focalizadas persistentes

Em uma pequena proporção de pacientes, infecção primária conduz a infecções focalizadas persistentes (por exemplo, endocardite, infecção vascular, infecção osteoarticular, linfadenite).[3] As infecções focalizadas persistentes podem ser diagnosticadas de 3 meses a 17 anos após a doença aguda,[76] ou podem ocorrer sem que exista história de doença aguda.[23]

A endocardite é a forma mais comum de infecção focalizada persistente e ocorre em até 70% dos casos.[2] Geralmente, ela se desenvolve em pacientes com cardiopatia subjacente.[23] As manifestações periféricas de endocardite raramente estão presentes.[52] Nesses pacientes, a febre frequentemente está ausente e as vegetações em geral estão ausentes ou são pequenas. Pode haver aumento de um sopro cardíaco conhecido, sinais de insuficiência cardíaca e êmbolos arteriais. Infecções vasculares (por exemplo, aneurisma, infecção protética vascular) também são comuns.

As apresentações menos comuns incluem infecções osteoarticulares (por exemplo, infecção na articulação protética com cultura negativa, discite, osteomielite, osteoartrite) e linfadenite crônica. Os pacientes que se apresentam com linfadenite crônica podem correr risco de linfoma.[77] As apresentações raras incluem pneumonite intersticial crônica, pseudotumor pulmonar, fibrose pulmonar, uveíte, neurite óptica,[78] arterite de células gigantes,[79] [80] ou arterite de Takayasu.[81] Vasculite dos grandes vasos é um quadro clínico associado a antifosfolípideo autoimune.[69] [70] [71] [72] Um caso de sepsse neonatal devido a *C. burnetii* foi relatado.[82]

Investigações laboratoriais

Os exames de rotina devem incluir:

- Hemograma completo: a contagem leucocitária pode estar elevada em aproximadamente 30% dos pacientes. Trombocitopenia leve (25% dos casos) e anemia podem ser observadas.[23]
- Testes da função hepática (TFHs): as transaminases séricas e a fosfatase alcalina podem ser elevadas para >2 a 3 vezes o intervalo de referência normal na infecção focalizada aguda e persistente; a bilirrubina é normal, mas foram relatados vários casos graves de hepatite ou icterícia.[2] [83]
- Proteína C-reativa: pode estar elevada, particularmente em casos de infecções focalizadas persistentes.
- Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) prolongado correspondente a um anticoagulante lúpico com atividade antiprotrombinase.
- Autoanticorpos: anticorpos anticardiolipina (imunoglobulina G [IgG]) frequentemente estão elevados. Os anticorpos aCL da IgM e anticorpos antimúsculo liso também podem estar elevados. Anticorpos aCL da IgG estão associadas à endocardite aguda, presença de valvopatia, progressão para endocardite e trombose quando unidades antifosfolípídicas (GPLU) ≥ 75 G.[69] [84]

- Análise do líquido cefalorraquidiano (LCR): será necessário realizar uma punção lombar se houver suspeita de meningoencefalite. Os pacientes podem apresentar contagem leucocitária elevada com predominância de linfócitos, proteína elevada e glicose normal.[85]

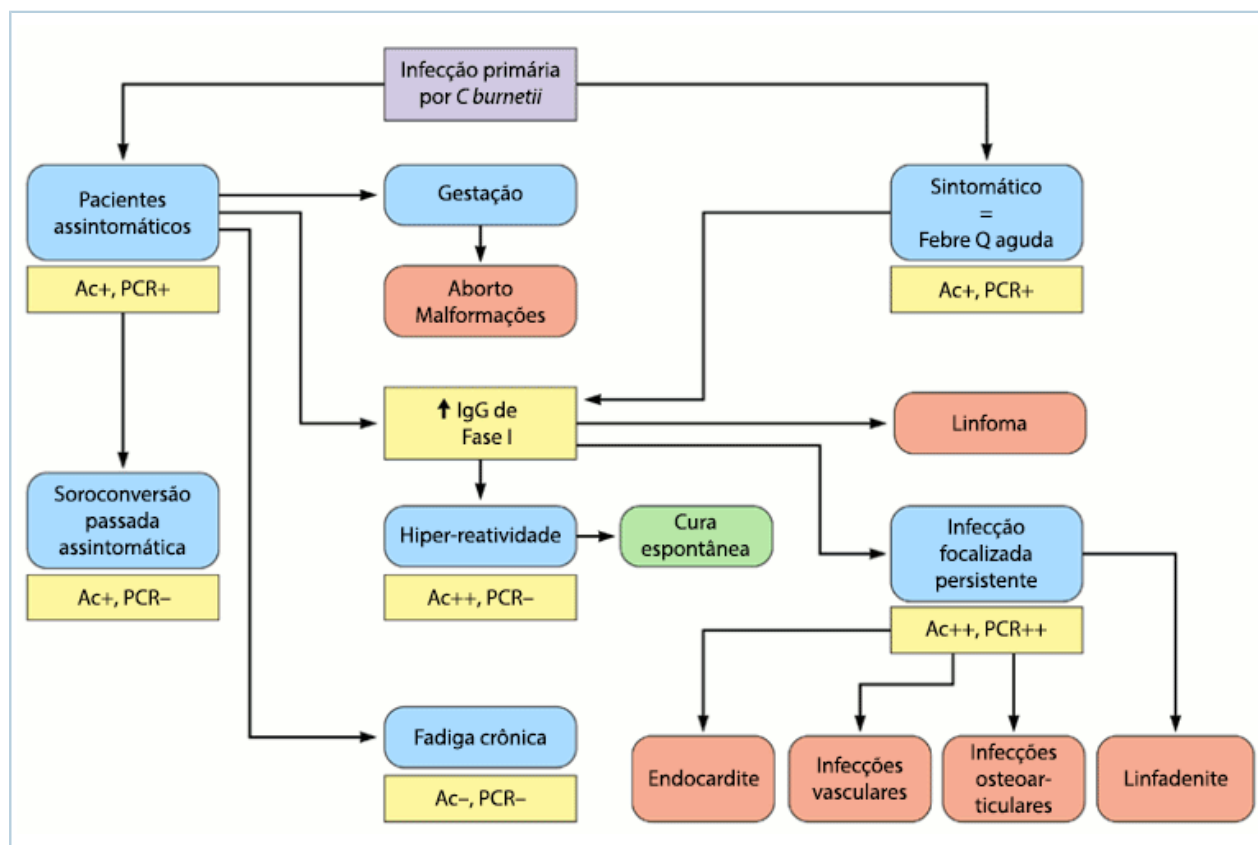
Investigações confirmatórias

O diagnóstico baseia-se em sorologia ou reação em cadeia da polimerase. A detecção de anticorpos por ensaio de imunofluorescência indireto é o método mais comumente utilizado devido à alta sensibilidade e especificidade. Testes de ensaio imunoenzimático (EIE) e fixação de complemento (FC) também são usados, mas são menos precisos. Paradoxalmente, os anticorpos para o microrganismo na fase II são altos na doença aguda, e os anticorpos para o microrganismo na fase I estão aumentados na doença focalizada persistente.[23]

Geralmente, para o diagnóstico de infecção aguda, deve ser detectado o seguinte: título de imunoglobulina M (IgM) contra o antígeno da fase II de 1:50 ou maior e título de IgG contra o antígeno da fase II de 1:200 ou superior, ou soroconversão.[2] Entretanto, nos EUA, a definição nacional de caso da doença afirma que o título de IgG contra o antígeno da fase II deve ser $\geq 1:128$, e a IgM não é utilizada para testes diagnósticos de rotina. Para o diagnóstico de infecção focalizada persistente, deve ser detectado um dos seguintes itens: antígeno IgG da fase I $\geq 1:800$ e antígeno IgM de fase II baixo ou ausente. No entanto, esses critérios foram questionados após a descrição de endocardite com níveis sorológicos baixos (ou seja, 1:200) em pacientes com cardiopatia intensa durante infecção aguda.[71] [86] O contexto clínico deve, portanto, ser cuidadosamente levado em consideração na análise dos resultados sorológicos.

A reação em cadeia da polimerase pode ser usada para o diagnóstico de infecção aguda (de maneira ideal, as amostras devem ser colhidas durante as primeiras 2 semanas de doença); no entanto, nem sempre está disponível. A vantagem é que ela oferece um diagnóstico mais rápido, comparada à sorologia. O teste de reação em cadeia da polimerase pode ser usado em amostras teciduais. Ela é altamente sensível em amostras de tecido, como valvas cardíacas, que têm um número mais alto de bactérias.[87] [88] A reação em cadeia da polimerase pode ser executada em sangue/soro e fornecer diagnóstico antes da soroconversão. Uma técnica na qual o DNA do *C. burnetii* é concentrado por liofilização demonstrou aumentar drasticamente a sensibilidade deste teste.[89]

Tanto sorologia quanto reação em cadeia da polimerase podem ser usadas para identificar um paciente com infecção primária sintomática (ou seja, febre Q aguda) de um paciente assintomático com conversão passada ou de um paciente com infecção focalizada persistente.[3]



História natural de Coxiella burnetii e resultados sorológicos/reacção em cadeia da polimerase.

Ac+: positiva para anticorpos contra *C burnetii*, Ac++: fortemente negativa para anticorpos contra *C burnetii*, Ac-: negativa para anticorpos contra *C burnetii*, PCR+: positiva para reacção em cadeia da polimerase para *C burnetii*, PCR++: reacção em cadeia da polimerase fortemente positiva para *C burnetii*, PCR-: reacção em cadeia da polimerase negativa para *C burnetii*

Eldin C, et al. Clin Microbiol Rev 2017; usado com permissão

Como a soroconversão pode ser retrasada até 6 semanas, a sorologia deverá ser controlada nos dias 15, 30 e 45, caso o quadro clínico seja coerente, mas a sorologia inicial seja negativa. Reacção em cadeia da polimerase em sangue/soro, cuja sensibilidade seja aumentada por liofilização,[89] pode ser muito útil nesse contexto.

Biópsias teciduais, imuno-histoquímica e hibridização in situ fluorescente (FISH) são o padrão ouro, mas são realizados apenas em laboratórios especializados. A imuno-histoquímica tem a vantagem de ser capaz de identificar os tipos de célula, enquanto o FISH é muito mais sensível que a imuno-histoquímica. A biópsia de linfonodos deve ser feita rotineiramente em pacientes com linfadenite crônica (conforme diagnosticado por PET-CT com 18F-fluordesoxiglucose [FDG]) em função do risco de linfoma.[77]

Exames por imagem

Radiografia torácica:

- Pode ser solicitada para a doença aguda se houver suspeita de complicações pulmonares. Os achados podem variar de opacidades normais a múltiplas não sistematizadas (sem um padrão ou distribuição aparente) em ambos os pulmões, mais consistentes com uma pneumonia atípica.[52] As anormalidades mais comuns na radiografia torácica são as opacidades lobares ou segmentares. Várias opacidades arredondadas são a principal característica da pneumonia por

febre Q, mas são incomuns. Derrames pleurais são raros. Em pacientes com infecção focalizada persistente, a radiografia torácica pode identificar duas infecções focalizadas persistentes diferentes: fibrose intersticial e pseudotumor pulmonar.

Ecocardiografia:

- Ecocardiografia transtorácica (ETT) é rotineiramente recomendada durante a infecção aguda, para descartar lesões cardíacas subjacentes que podem ser silenciosas e que venham a exigir profilaxia com antibióticos.[3] Em pacientes com endocardite aguda e níveis altíssimos de anticardiolipina IgG, muitas vezes se encontra uma vegetação grande e transitória.[71] Em pacientes com endocardite crônica, as vegetações são pequenas ou ausentes.[90] Lesões nodulares e calcificações também são frequentes.
- Recomenda-se ecocardiografia transesofágica (ETE) para identificar lesões cardíacas em pacientes >40 anos com infecção aguda mas ETT negativa e anticorpos aCL da IgG ≥ 75 GPLU.[3]

Ultrassonografia do fígado:

- Poderá ser usada tanto para a doença aguda quanto para a infecção focalizada persistente se houver suspeita de comprometimento do fígado, podendo mostrar hepatite granulomatosa. A hepatomegalia crônica está frequentemente associada à endocardite.

Tomografia computadorizada (TC) do tórax e cranioencefálica:

- Tipicamente não são exigidas, mas podem ser usadas para avaliar as complicações pulmonares ou neurológicas.

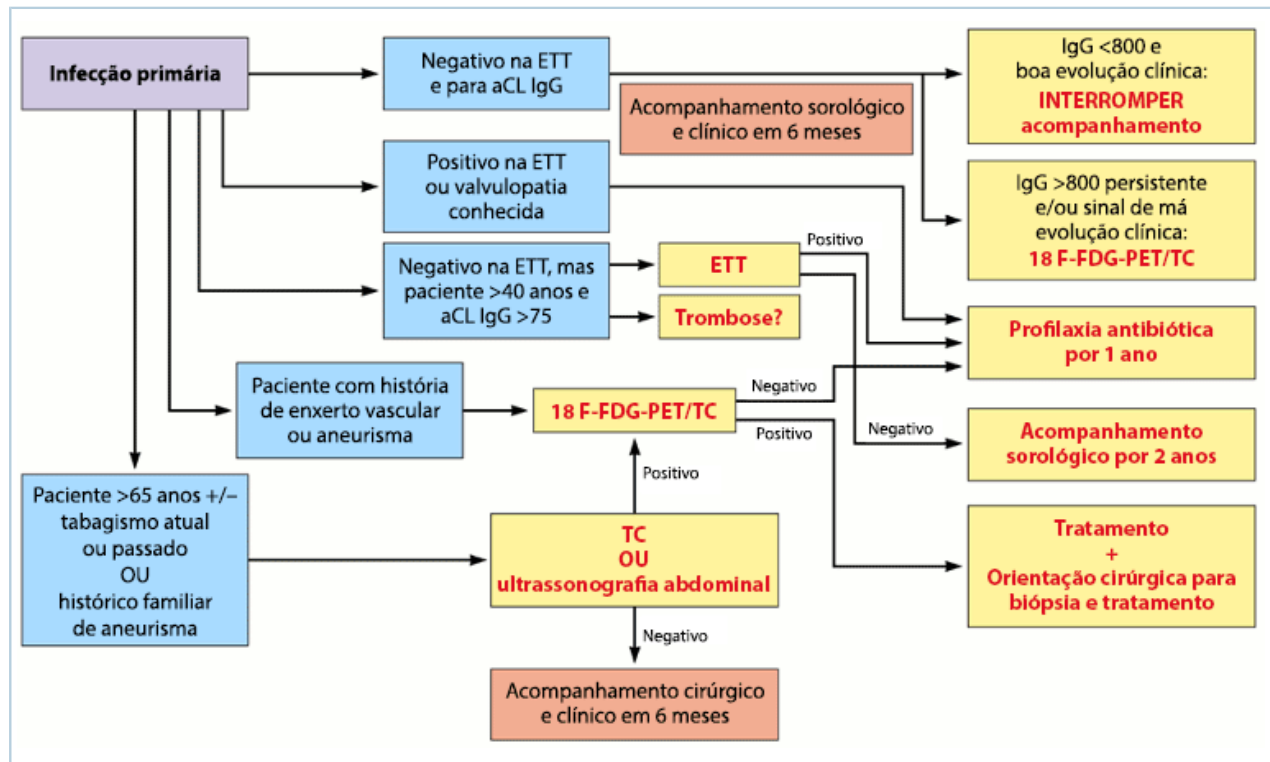
TC ou ultrassonografia abdominal:

- São recomendadas em pacientes com >65 anos com infecção aguda e que atualmente fumem ou tenham fumado no passado, ou que tenham história familiar de aneurisma. A infecção aguda em pacientes com aneurisma aórtico exige uma abordagem de manejo específica.[3]

PET/TC com 18F-FDG:

- Essencial para identificar infecções focalizadas persistentes.[91]
- Esse exame de imagem é capaz de decifrar endocardite, infecção vascular, linfadenite e infecção osteoarticular, nenhuma das quais pode ser identificada sem essa técnica.
- Agora faz parte do check-up anatômico padrão em pacientes com sintomas persistentes e/ou sorologia elevada persistente e/ou reação em cadeia da polimerase positiva no sangue/soro, ou qualquer amostra com quadro clínico não consistente com infecção primária. É especialmente recomendado em pacientes com infecção aguda que têm:[3]
 - IgG $\geq 1:800$ na fase I persistente e/ou sinais de evolução clínica desfavorável
 - História de enxerto vascular ou aneurisma
 - Sorologia inexplicada (IgG na fase I $\geq 1:800$) ou suspeita clínica de infecção persistente.
- Isso também é útil para identificar infecção em pacientes com prótese vascular e/ou aneurisma, e para identificar candidatos a cirurgia de ressecção dos tecidos vasculares infectados.

O algoritmo a seguir proporciona uma abordagem passo a passo para gerenciar a febre Q aguda:[3]



Algoritmo para o diagnóstico e manejo da infecção por *C. burnetii*. ETT: ecocardiografia transtorácica; anticorpos IgG anticardiolipina (aCL); PET/TC com 18-FDG: PET com 18-fluordesoxiglicose combinada com TC

Eldin C, et al. Clin Microbiol Rev 2017; usado com permissão

Fatores de risco

Fortes

exposição a animais infectados

- Os animais infectados liberam o microrganismo nos produtos de seus partos, assim como na urina, nas fezes e no leite.
- Os reservatórios animais mais comuns são ovelhas, cabras e bezerros, embora diversas espécies possam estar infectadas e possam potencialmente transmitir a doença para humanos.
- Os produtos do parto contêm um número elevado de bactérias que podem ser aerossolizadas depois de secarem, permanecendo infecciosas por meses. A placenta de ovelhas infectadas contém até 10^9 microrganismos por grama de tecido. As formas do tipo esporos são resistentes ao calor, ao dessecamento e a vários desinfetantes, o que confere viabilidade por períodos prolongados de tempo.
- A inalação de uma pequena quantidade de bactérias (1 a 10 bactérias) é suficiente para causar infecção.[1] [52]
- Deve-se averiguar contato recente com animais durante a investigação diagnóstica, mas o histórico de exposição é muitas vezes inexistente.

exposição ocupacional

- Trabalhadores em diversas ocupações profissionais, como fazendeiros, veterinários e trabalhadores de abatedouros, têm alto risco de adquirir a infecção.

- Funcionários de laboratórios também apresentam risco de infecção.[44] [45] A infecção por *Coxiella burnetii* é a segunda infecção mais comum relatada em laboratórios; foram relatados surtos afetando 15 ou mais pessoas em algumas instituições.
- Relatos da infecção entre militares servindo no Iraque e no Afeganistão sugerem que ela é uma doença ocupacional nesse grupo.[39] [40]
- Deve-se averiguar contato recente com animais durante a investigação diagnóstica, mas o histórico de exposição é muitas vezes inexistente.

viagem ou residência em áreas endêmicas

- A infecção foi relatada na maior parte dos países, mas não na Nova Zelândia ou Polinésia.[23]
- O sul da França e a Espanha apresentam as taxas mais altas.[24] [25] [26] [27]
- A doença é endêmica na Austrália e está fortemente associada à presença de gado e abatedouros.[23] [28]
- Nos EUA, a incidência é maior no Centro-Oeste, embora a Califórnia tenha relatado o maior número total de casos.[29]
- O maior surto registrado até hoje ocorreu na Holanda, entre 2007 e 2009, tendo-se relatado mais de 4,000 casos.[31] [32] [33] [34] [35] O surto ficou confinado principalmente ao sul do país, sendo cabras leiteiras consideradas o caso-fonte.
- Foram relatados casos também em Israel e em Taiwan.[37] [38]
- Residentes de áreas endêmicas correm risco de adquirir a infecção sem contato direto com animais infectados. A exposição à palha e ao esterco contaminados ou à poeira contaminada levada das fazendas pelo vento foi relacionada aos surtos da doença.[58]

sexo masculino

- A infecção é relatada com maior frequência em homens.[23] Na Austrália, os homens têm probabilidade 5 vezes maior de desenvolver a doença que as mulheres. Na França, a probabilidade de infecção é 2.5 vezes maior em homens. Esse fato pode estar relacionado à maior exposição ocupacional de homens ou ao papel protetor do 17-beta-estradiol em mulheres.[23] [46]

idade entre 30 a 70 anos

- A infecção é mais prevalente em pessoas com idade entre 30 e 70 anos.[25] [26]

imunossupressão

- Fator de risco para o desenvolvimento de infecção focalizada persistente. Esse grupo inclui pacientes com infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou insuficiência renal e pacientes submetidos a quimioterapia ou uso prolongado de corticosteroides.[1]

doença cardíaca preexistente

- Os pacientes com risco de desenvolverem endocardite incluem aqueles com história de febre reumática, valva aórtica bicúspide, cardiopatia congênita, valva cardíaca protética, regurgitação valvar, estenose de grau \geq II ou prolapso da valva mitral.[52] [59]

vasculopatia preexistente

- Pacientes com risco de desenvolver infecção focalizada persistente incluem aqueles com história de enxerto vascular ou aneurisma vascular.[59]

Fracos

gestação

- Fator de risco para o desenvolvimento de infecção focalizada persistente.[1] Como a *C. burnetii* tem afinidade por tecidos placentários, gestantes podem sofrer risco de infecção e complicações obstétricas/fetais, desenvolvimento de doença genital persistente com reativação em gestações futuras ou endocardite crônica.[60]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco para a infecção por *Coxiella burnetii* são exposição a animais infectados, exposição ocupacional, viagem ou residência em áreas endêmicas, sexo masculino, faixa etária de 30 a 70 anos, transfusão de sangue, imunossupressão, doença cardíaca preexistente.

início abrupto de febre alta (comum)

- A apresentação clássica da infecção aguda é um quadro clínico semelhante à gripe que inclui início abrupto de febre alta (39 °C a 40 °C [102 °F a 104 °F]). A febre pode manifestar-se isoladamente e durar até 14 dias, ou até 57 dias, se não tratada.[52]

doença semelhante à gripe (comum)

- A apresentação clássica da infecção aguda é um quadro clínico semelhante à gripe que inclui início abrupto de febre alta, calafrios, mal-estar, tosse, cefaleia, fadiga e mialgia.[52]

cefaleia intensa (comum)

- Associada ao comprometimento do sistema nervoso central (SNC) durante a infecção aguda.

tosse (comum)

- Os pacientes com infecção aguda podem apresentar pneumonia, que geralmente é leve e se manifesta com tosse (24% a 90% dos pacientes).[52]

estertores inspiratórios, roncos ou sibilância (comum)

- Esses sons podem ser ouvidos durante a auscultação pulmonar de um paciente com pneumonia atípica subsequente à infecção aguda por *Coxiella burnetii*.

hepatomegalia (incomum)

- Hepatite é outra apresentação frequente da infecção aguda; icterícia é rara, mas hepatomegalia pode ser palpável.
[Fig-1]

Outros fatores de diagnóstico

exantemas (incomum)

- Durante a infecção aguda, manifestações cutâneas (por exemplo, exantema maculopapular ou erupção purpúrea, eritema nodoso) podem ocorrer em até 20% dos casos.[23]
- Uma erupção purpúrea também pode ocorrer em aproximadamente 19% dos pacientes com endocardite subsequente a uma infecção crônica.[52]

dor torácica pleurítica (incomum)

- Os pacientes com infecção aguda podem apresentar pneumonia, que às vezes está associada a dor torácica pleurítica.[52]

convulsões (incomum)

- Apresentações associadas ao comprometimento do SNC durante a infecção aguda por *C. burnetii* podem se manifestar com convulsões.[67]

coma (incomum)

- Apresentações associadas ao comprometimento do SNC durante infecção aguda por *C. burnetii* podem se manifestar com coma.[67]

fadiga crônica (incomum)

- Alguns pacientes podem apresentar fadiga crônica. Isto está sendo reconhecido como uma complicação cada vez mais importante da infecção aguda por *C. burnetii*, levando a incapacidade em longo prazo.[73] [74]

sinais de endocardite ou infecção vascular (infecção focalizada persistente) (incomum)

- Em uma pequena proporção de pacientes, a infecção primária conduz a infecções focalizadas persistentes. A endocardite é a forma mais comum de infecção focalizada persistente e ocorre em até 70% dos casos.[2] Geralmente, ela se desenvolve em pacientes com cardiopatia subjacente.[23]
- As manifestações periféricas de endocardite raramente estão presentes.[52] Nesses pacientes, a febre frequentemente está ausente e as vegetações em geral estão ausentes ou são pequenas. Pode haver aumento de um sopro cardíaco conhecido, sinais de insuficiência cardíaca e êmbolos arteriais.
- Infecções vasculares (por exemplo, aneurisma, infecção protética vascular) também são uma forma comum de infecção focalizada persistente.

outros sinais de infecção focalizada persistente (incomum)

- As apresentações incomuns de infecção focalizada persistente incluem infecções osteoarticulares (por exemplo, infecção na articulação protética com cultura negativa, discite, osteomielite, osteoartrite) e linfadenite crônica (os pacientes que se apresentam com linfadenite crônica podem correr risco de linfoma),[77] pneumonite intersticial crônica, pseudotumor pulmonar, fibrose pulmonar, uveíte, neurite óptica,[78] arterite de células gigantes,[79] [80] ou arterite de Takayasu.[81]

outros sinais de infecção aguda (incomum)

- As apresentações incomuns de infecção aguda incluem endocardite aguda, miocardite, pericardite, miopericardite, trombose venosa ou arterial, meningoencefalite, meningite, linfadenite, rabdomiólise, colecistite, gastroenterite, pancreatite, ruptura esplênica, paniculite mesentérica, orquite, epididimite, priapismo, tireoidite, secreção inadequada do hormônio antidiurético ou glomerulonefrite.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
ensaio de imunofluorescência indireta <ul style="list-style-type: none"> Método preferido para a confirmação do diagnóstico devido à alta sensibilidade e especificidade. O diagnóstico definitivo só deve ser feito com uma sorologia positiva e características clínicas e/ou paraclínicas consistentes. Há uma variação considerável nos valores de corte dos títulos usados.[2] A endocardite foi diagnosticada com título de IgG de antígeno de fase I de apenas 1:200 em pacientes com doença grave da valva cardíaca; portanto, o contexto clínico deve ser cuidadosamente levado em consideração ao analisar os resultados.[86] [92] 	infecção aguda: título de IgM contra o antígeno da fase II $\geq 1:50$ e IgG contra o antígeno da fase II $\geq 1:200$ ou soroconversão; infecção focalizada persistente: antígeno IgG da fase I $\geq 1:800$ e antígeno IgM de fase II baixo ou ausente
reação em cadeia da polimerase <ul style="list-style-type: none"> A reação em cadeia da polimerase pode ser usada para o diagnóstico de infecção aguda (de maneira ideal, as amostras devem ser colhidas durante as primeiras 2 semanas de doença); no entanto, nem sempre está disponível. A vantagem é que ela oferece um diagnóstico mais rápido, comparada à sorologia. A reação em cadeia da polimerase é altamente sensível em amostras de tecido, como valvas cardíacas, que têm um número mais alto de bactérias.[87] [88] A reação em cadeia da polimerase pode ser executada em sangue/ soro e render diagnóstico antes da soroconversão. A liofilização do DNA aumenta ainda mais sua sensibilidade.[89] 	positiva para DNA de <i>C burnetii</i>
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> A contagem leucocitária é elevada em aproximadamente 30% dos pacientes. Podem ser observadas anemia e trombocitopenia leve (25% dos casos).[23] 	leucocitose, anemia, trombocitopenia
proteína C-reativa <ul style="list-style-type: none"> Pode estar elevada, particularmente em casos de infecções focalizadas persistentes. 	elevado
TFHs <ul style="list-style-type: none"> Na infecção focalizada persistente e na infecção aguda, a fosfatase alcalina e as transaminases séricas podem estar elevadas mais de duas vezes o intervalo de referência normal.[52] A bilirrubina deve estar dentro da normalidade;[2] no entanto, vários casos de hepatite ou icterícia intensas foram relatados.[83] 	elevado
tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) <ul style="list-style-type: none"> Frequentemente prolongado em relação à presença de um anticoagulante lúpico (atividade antiprotrombinase). Altamente específico para infecção por <i>C burnetii</i> em associação com enzimas hepáticas elevadas. 	prolongado

Exame	Resultado
anticorpos anticardiolipina (aCL) da IgG <ul style="list-style-type: none"> Frequentemente elevados e associados à endocardite aguda, presença de valvopatia, progressão para endocardite e trombose quando unidades antifosfolípídicas (GPLU) ≥ 75 G.[69] [84] Os anticorpos aCL da IgM e anticorpos antímúsculo liso também podem estar elevados. 	elevado

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
celularidade e diferencial do LCR <ul style="list-style-type: none"> Pode ser observada em pacientes com meningoencefalite.[85] 	contagem leucocitária elevada com predominância de linfócitos
nível de proteína no LCR <ul style="list-style-type: none"> Os pacientes com meningoencefalite podem apresentar proteína elevada com glicose normal.[85] 	elevado
glicose no LCR <ul style="list-style-type: none"> Os pacientes com meningoencefalite podem apresentar proteína elevada com glicose normal ou baixa.[85] 	normal
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> Esta pode ser exigida em infecção focalizada persistente e aguda, caso haja suspeita de complicações pulmonares. Os achados podem variar de opacidades normais a múltiplas não sistematizadas (sem um padrão ou distribuição aparente) em ambos os pulmões, mais consistentes com uma pneumonia atípica. As anormalidades mais comuns na radiografia torácica são as opacidades lobares ou segmentares. A principal característica da pneumonia por febre Q é achar várias opacidades arredondadas, mas isso é incomum.[52] Podem ser observados derrame pleural, atelectasia e adenopatia hilar, mas são raros. No contexto da infecção focalizada persistente, a radiografia torácica pode identificar duas infecções focalizadas persistentes diferentes: fibrose intersticial e pseudotumor pulmonar. [Fig-5] 	normal ou anormal
ecocardiografia transtorácica (ETT) <ul style="list-style-type: none"> A ETT é rotineiramente recomendada durante a infecção aguda, para excluir lesões cardíacas subjacentes que podem ser silenciosas e que venham a exigir profilaxia com antibióticos. Em pacientes com doença aguda e níveis altíssimos de anticorpos aCL da IgG, geralmente se encontra uma grande vegetação transitória (endocardite aguda).[71] Em pacientes com endocardite crônica, as vegetações são pequenas ou ausentes.[93] Lesões nodulares e calcificações também são frequentes. 	normal ou anormal; vegetações valvulares podem ser observadas em pacientes com doença aguda e níveis altíssimos de anticorpos aCL da IgG

Exame	Resultado
ecocardiografia transesofágica (ETE) <ul style="list-style-type: none"> Recomenda-se ETE para identificar lesões cardíacas em pacientes com idade >40 anos que tenham infecção aguda com ETT negativa e anticorpos aCL da IgG ≥ 75 GPLU.[3] 	normal ou anormal; vegetações valvulares podem ser observadas em pacientes com doença aguda e níveis altíssimos de anticorpos aCL da IgG
ultrassonografia do fígado <ul style="list-style-type: none"> Usada na doença aguda se houver suspeita de comprometimento do fígado. Pode mostrar hepatite granulomatosa. A hepatomegalia crônica está frequentemente associada à endocardite. 	normal ou anormal
TC (tomografia computadorizada) ou ultrassonografia abdominal <ul style="list-style-type: none"> Recomendadas em pacientes >65 anos com febre Q aguda que fumam atualmente ou que fumaram no passado, ou que têm história familiar de aneurisma. A febre Q aguda em um paciente com aneurisma aórtico exige manejo específico.[3] 	normal ou anormal
tomografia computadorizada (TC) do tórax <ul style="list-style-type: none"> Tipicamente, não é solicitada como rotina, mas pode ser usada para avaliar complicações pulmonares na doença aguda. [Fig-5] 	normal ou anormal
tomografia computadorizada (TC) cerebral <ul style="list-style-type: none"> Tipicamente, não é solicitada como rotina, mas pode ser usada para avaliar complicações neurológicas na febre Q aguda ou na endocardite. 	normal ou anormal
tomografia por emissão de pósitrons (PET)/tomografia computadorizada (TC) com 18-fluordesoxiglucose (FDG) <ul style="list-style-type: none"> Essencial para identificar infecções focalizadas persistentes.[91] É capaz de decifrar endocardite, infecção vascular, linfadenite e infecção osteoarticular; essas doenças não podem ser identificadas sem essa técnica. Agora faz parte do check-up anatômico padrão em pacientes com sintomas persistentes e/ou sorologia elevada persistente e/ou reação em cadeia da polimerase positiva no sangue/soro, ou qualquer amostra com quadro clínico não consistente com infecção primária.[3] É especificamente recomendada em pacientes: com febre Q aguda com IgG de fase I $\geq 1:800$ persistente e/ou sinal de evolução desfavorável; com febre Q aguda e história de enxerto vascular ou aneurisma vascular; ou com sorologia inexplicada (IgG na fase I $\geq 1:800$) ou suspeita clínica de infecção persistente. Isso também é útil para identificar infecção em pacientes com prótese vascular e/ou aneurisma, e para identificar candidatos a cirurgia de ressecção dos tecidos vasculares infectados. [Fig-6] [Fig-7] [Fig-8] 	positivo na infecção focalizada persistente (por exemplo, valva cardíaca, foco vascular da linfadenite, linfonodos, foco osteoarticular)

Exame	Resultado
biópsia de linfonodos <ul style="list-style-type: none"> Linfadenite crônica (conforme diagnosticado por PET/TC com 18F-FDG) deve passar rotineiramente por biópsia, levando-se em consideração o risco de linfoma.[77] 	positiva para linfadenite reativa, linfadenite granulomatosa ou linfoma de células B não Hodgkin
imuno-histoquímica <ul style="list-style-type: none"> Considerada padrão ouro para <i>Coxiella burnetii</i>, mas realizada somente em laboratórios especializados. A imuno-histoquímica tem a vantagem de conseguir identificar a infecção bacteriana em diferentes tipos de célula, mas não é tão sensível quanto a hibridização in situ fluorescente (FISH). [Fig-9] [Fig-10] [Fig-11] [Fig-12] [Fig-13] 	positiva para bactéria <i>C burnetii</i>
hibridização in situ fluorescente (FISH) <ul style="list-style-type: none"> Considerada padrão ouro para <i>Coxiella burnetii</i>, mas realizada somente em laboratórios especializados. FISH é mais sensível que imuno-histoquímica na identificação de infecção bacteriana em diferentes tipos de célula. [Fig-14] 	positiva para bactéria <i>C burnetii</i>

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Infecção por <i>Legionella</i>	<ul style="list-style-type: none"> Contato conhecido com <i>Legionella</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> Teste para antígeno urinário de <i>Legionella</i>: positivo.
Tularemia	<ul style="list-style-type: none"> Linfadenopatia unilateral localizada, úlcera cutânea dolorosa ou conjuntivite unilateral. 	<ul style="list-style-type: none"> Hemoculturas e culturas de secreções respiratórias: positivas para <i>Francisella tularensis</i>.
Hepatite viral	<ul style="list-style-type: none"> Sintomas gastrointestinais e icterícia. Fatores de risco para exposição. 	<ul style="list-style-type: none"> Sorologias para hepatite viral (principalmente hepatites A, B e C): positivas.
Gripe (infecção por influenza)	<ul style="list-style-type: none"> Sem características de diferenciação. 	<ul style="list-style-type: none"> Teste rápido do antígeno, reação em cadeia da polimerase ou culturas de secreções respiratórias: podem ser positivos para o vírus da gripe (influenza).

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Infecção por micoplasma	<ul style="list-style-type: none"> Sem características de diferenciação. 	<ul style="list-style-type: none"> Reação em cadeia da polimerase ou sorologia: positivo para espécies de <i>Mycoplasma</i>.
Doença por rickettsias	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes podem apresentar hepatoesplenomegalia.[94] A história revela exposição/picada recente de piolhos, ácaros, pulgas ou carrapatos. 	<ul style="list-style-type: none"> Reação em cadeia da polimerase ou sorologia: positivo para espécies de <i>Rickettsia</i>.
Febre do flebotomíneo	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes podem apresentar sufusão conjuntival.[94] A história revela exposição/picada recente de flebotomíneos. 	<ul style="list-style-type: none"> Reação em cadeia da polimerase ou sorologia: positivo para <i>Phlebovirus</i>.

Critérios de diagnóstico

Critérios para diagnóstico da infecção primária por *Coxiella burnetii* com base nos sintomas agudos e na história de valvopatia, imunodeficiência ou gestação[59]

Febre Q aguda:

- Febre, hepatite e/ou pneumonia com critérios microbiológicos (IgG de fase II $\geq 1:200$ e IgM de fase II $\geq 1:50$, soroconversão ou reação em cadeia da polimerase positiva em sangue/soro e ausência de endocardite)
- Duração dos sintomas <3 meses após o início dos sintomas ou soroconversão.

Febre Q aguda com valvopatia significativa:

- Critérios para febre Q aguda mais história de febre reumática, valva aórtica bicúspide, cardiopatia congênita, valvas cardíacas protéticas, regurgitação valvar, estenose grau $\geq II$, prolapso da valva mitral.

Febre Q aguda com vasculopatia significativa:

- Critérios para febre Q aguda mais história de enxerto vascular ou aneurisma vascular.

Febre Q aguda com imunodeficiência grave:

- Critérios para febre Q aguda em pacientes de transplante, pacientes submetidos a quimioterapia ou corticoterapia, pacientes HIV-positivos com <200 CD4, pacientes com neoplasias hematológicas.

Infecção primária assintomática por *C. burnetii* durante a gestação:

- Gestante assintomática com IgG $\geq 1:200$ e IgM $\geq 1:50$ de fase II.

Critérios para diagnóstico de endocardite por *C burnetii*[95]

A. Critérios definitivos:

- Cultura positiva
- Reação em cadeia da polimerase ou imuno-histoquímica em amostra de valva cardíaca.

B. Critérios primários:

- Microbiologia: cultura positiva ou reação em cadeia da polimerase do sangue ou dos êmbolos ou sorologia com anticorpos IgG de fase I $\geq 1:6400$
- Evidências de acometimento endocárdico:
 - Ecocardiografia positiva para endocardite infecciosa: massa intracardíaca oscilante na valva ou nas estruturas de suporte, no trajeto dos jatos regurgitantes ou no material implantado na ausência de uma explicação anatômica alternativa; ou abscesso; ou nova deiscência parcial da valva protética; ou nova regurgitação valvar (agravamento ou alteração de sopro preexistente insuficiente)
 - PET mostrando uma fixação valvar específica e aneurisma micótico.

C. Critérios secundários:

- Quadro clínico cardíaco predisponente (conhecido ou encontrado na ecocardiografia)
- Febre ($>38^{\circ}\text{C}$)
- Fenômenos vasculares, êmbolos arteriais maiores, infartos pulmonares sépticos, aneurisma micótico (na PET), hemorragia intracraniana, hemorragias conjuntivais e lesões de Janeway
- Fenômenos imunológicos: glomerulonefrite, nódulos de Osler, manchas de Roth ou fator reumatoide
- Sorologia positiva com anticorpos anti-IgG de fase I $\geq 1:800$ e $<1:6400$.

Diagnóstico definido:

1. Um critério A
2. Dois critérios B
3. Um critério B e três critérios C (incluindo evidência de predisposição microbiológica e cardíaca).

Possível diagnóstico:

1. Um critério B e dois critérios C (incluindo evidência de predisposição microbiológica e cardíaca)
2. Três critérios C (incluindo sorologia positiva e predisposição cardíaca).

Pacientes que atendem os critérios de endocardite definitiva ou possível por *C burnetii* na valva cardíaca protética ou no marca-passo, ou após cirurgia de Bentall, devem receber o diagnóstico de endocardite definitiva ou possível relacionada a corpo estranho, respectivamente, e deverão receber o devido tratamento (ou seja, ciclo de tratamento de 24 meses).

Pacientes com valvopatia cardíaca grave (geralmente internados em uma unidade de cirurgia cardíaca) receberam diagnóstico de endocardite definitiva com níveis de IgG na fase I de apenas 1:200.[69] [72] Neste contexto específico (cirurgia cardíaca e cirurgia vascular e títulos sorológicos baixíssimos entre 1:200 e 1:400), deverá ser prescrito o tratamento da endocardite e da infecção vascular, mesmo na ausência de

sintomas infecciosos ou de reação em cadeia da polimerase positiva, pois o risco de mortalidade é alto se não houver tratamento.

Critérios para diagnóstico de infecção vascular por *C burnetii*[95]

A. Critérios definitivos:

- Cultura positiva
- Reação em cadeia da polimerase ou imuno-histoquímica de uma amostra arterial (prótese ou aneurisma) ou um abscesso periarterial, ou uma espondilodiscite vinculada à aorta.

B. Critérios primários:

- Microbiologia: cultura positiva, reação em cadeia da polimerase do sangue ou dos êmbolos ou sorologia com anticorpos IgG de fase I $\geq 1:6400$
- Evidência de envolvimento vascular:
 - Tomografia computadorizada (TC): aneurisma ou prótese vascular, e abscesso periarterial, fístula ou espondilodiscite
 - PET: fixação específica em um aneurisma ou prótese vascular.

C. Critérios secundários:

- Sorologia positiva com anticorpos anti-IgG de fase I $\geq 1:800$ e $< 1:6400$
- Febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
- Êmbolos
- Predisposição vascular subjacente (por exemplo, aneurisma ou prótese vascular).

Diagnóstico definido:

1. Um critério A
2. Dois critérios B
3. Um critério B e dois critérios C (incluindo evidência de predisposição microbiológica e vascular).

Possível diagnóstico:

- Predisposição vascular, evidência sorológica e febre ou êmbolos.

Pacientes que atendem os critérios de infecção vascular definitiva ou possível por *C burnetii* no material protético vascular deverão receber o diagnóstico de endocardite definitiva ou possível relacionada a corpo estranho e deverão receber o devido tratamento (ou seja, ciclo de tratamento de 24 meses).

Critérios para diagnóstico de infecção articular protética por *C burnetii*[96]

A. Critérios definitivos:

- Cultura positiva
- Reação em cadeia da polimerase ou imuno-histoquímica de biópsia periprotética ou aspirado articular.

B. Critérios primários:

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Mar 13, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

- Microbiologia:
 - Cultura positiva ou reação em cadeia da polimerase do sangue
 - Sorologia positiva para *C. burnetii* com anticorpos IgG de fase I $\geq 1:6400$.
- Evidência de envolvimento protético:
 - TC ou RNM positiva para infecção protética: coleção ou pseudotumor da prótese
 - PET ou cintilografia com leucócitos marcados com índio mostrando hipermetabolismo protético específico consistente com infecção
 - Para a PET com 18-fluordesoxiglucose, a captação da interface de prótese óssea com exclusão da cabeça e da ponta é considerada o melhor critério para infecção, com 92% de sensibilidade e 97% de especificidade.

C. Critérios secundários:

- Presença de prótese articular (critério indispensável)
- Febre ($\geq 38^\circ\text{C}$)
- Dor nas articulações
- Sorologia positiva com anticorpos anti-IgG de fase I $>1:800$ e $<1:6400$.

Diagnóstico definido:

1. Um critério A
2. Dois critérios B
3. Um critério B e três critérios C (inclusive evidência de microbiologia e presença de prótese articular).

Possível diagnóstico:

1. Um critério B e dois critérios C (inclusive evidência de microbiologia e presença de prótese articular)
2. Três critérios C (inclusive sorologia positiva e presença de prótese articular).

Critérios para diagnóstico de infecção osteoarticular por *C. burnetii* sem prótese^[3] ^[91]

A. Critérios definitivos:

- Cultura positiva
- Reação em cadeia da polimerase ou imuno-histoquímica de biópsia óssea ou sinovial ou aspirado articular.

B. Critérios primários:

- Microbiologia:
 - Cultura positiva ou reação em cadeia da polimerase em amostra de sangue positiva
 - Sorologia positiva com anticorpos anti-IgG de fase I $\geq 1:800$.
- Evidência de envolvimento ósseo ou articular:

- Artrite clínica, osteíte ou tenossinovite
- TC ou ultrassonografia (para articulação) ou RNM: destruição osteoarticular, derrame articular, coleção intra-articular, espondilodiscite, sinovite, localização acromioclavicular
- PET ou cintilografia com leucócitos marcados com índio mostrando captação osteoarticular específica.

C. Critérios secundários:

- Sorologia positiva com anticorpos anti-IgG de fase I $\geq 1:400$ e $< 1:800$
- Febre ($\geq 38^\circ\text{C}$)
- Monoartralgia ou poliartralgia.

Diagnóstico definido:

1. Um critério A
2. Dois critérios B
3. Um critério B e três critérios C (inclusive uma característica microbiológica).

Possível diagnóstico:

1. Um critério B e dois critérios C
2. Três critérios C.

Critérios para diagnóstico de linfadenite crônica por *C burnetii*[3] [91]

A. Critérios definitivos:

- Cultura positiva
- Reação em cadeia da polimerase ou imuno-histoquímica ou hibridização in situ fluorescente (FISH) da linfadenite.

B. Critérios primários:

- Microbiologia:
 - Cultura positiva ou reação em cadeia da polimerase em amostra de sangue positiva
 - Sorologia positiva com anticorpos anti-IgG de fase I $\geq 1:800$.
- Evidência de envolvimento dos linfonodos:
 - Linfadenite clínica
 - TC ou ultrassonografia (para articulação) ou RNM: linfadenite $> 1\text{ cm}$
 - PET mostrando captação específica dos linfonodos.

C. Critérios secundários:

- Sorologia positiva com anticorpos anti-IgG de fase I $\geq 1:400$ e $< 1:800$
- Febre ($\geq 38^\circ\text{C}$).

Diagnóstico definido:

1. Um critério A
2. Dois critérios B
3. Um critério B e dois critérios C (inclusive uma característica microbiológica).

Possível diagnóstico:

1. Um critério B e um critério C
2. Dois critérios C.

Abordagem passo a passo do tratamento

A maioria das pessoas (até 60%) infectadas por *Coxiella burnetii* permanece assintomática.[2] [52] Em muitos pacientes com sintomas, a infecção aguda é leve e autolimitada, apresentando remissão espontânea dentro de 2 semanas.[23] [52] No entanto, pacientes sintomáticos devem ser tratados com antibióticos orais por 14 dias. A endocardite e outras infecções focalizadas persistentes exigem antibioticoterapia em longo prazo. Cerca de 65% dos pacientes com endocardite não tratada podem ir a óbito em decorrência da doença.[1] [2] Com terapia combinada prolongada (doxiciclina associada a hidroxicloroquina) em pacientes com endocardite, a mortalidade é inferior a 5% em 5 anos.[97]

O tratamento deve ser iniciado com base na suspeita clínica apenas e não deve esperar os resultados dos exames confirmatórios.

Infecção aguda

As infecções agudas geralmente são leves e autolimitadas, durando de 2 a 14 dias. O tratamento não é recomendado em pacientes com infecção aguda sem valvopatia que estejam sintomáticos antes da consulta médica. No entanto, se o paciente for sintomático, a antibioticoterapia poderá encurtar a duração da doença. A doxiciclina oral por 14 dias é o tratamento recomendado, pois é o antibiótico mais eficaz para infecções por *C. burnetii* e demonstrou-se que ela diminui a taxa de hospitalização.[67] [98] [99] Se o paciente não tolerar a doxiciclina, outros antibióticos poderão ser usados (por exemplo, uma quinolona ou sulfametoxazol/trimetoprima).[2]

Deve-se aconselhar o paciente a repousar no leito e beber bastante líquido. Podem ser usados antitussígenos, mas não paracetamol ou anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) para febre e qualquer desconforto, já que o paracetamol pode piorar o envolvimento hepático e os AINEs podem piorar a infecção.

Em pacientes com infecção aguda, altos níveis de anticorpos anticardiolipina (aCL) da IgG (ou seja, ≥ 75 GPLU [unidades G antifosfolípídicas]) estiveram associados a valvopatia,[90] vegetação (na endocardite aguda)[71] e progressão para endocardite crônica e trombose.[69] [84] O medicamento imunomodulador hidroxicloroquina pode evitar os efeitos trombogênicos dos anticorpos antifosfolípidos[100] [101] [102] [103] e reduzir o risco de desenvolver anticorpos antifosfolípidos persistentemente positivos e anticoagulante lúpico.[104] [105] Portanto, o tratamento combinado com doxiciclina e hidroxicloroquina é recomendado em pacientes com anticorpos aCL à IgG ≥ 75 GPLU. Os pacientes recebem receber essa terapia combinada até redução dos níveis de anticorpo aCL da IgG para < 75 GPLU. Pacientes com deficiência conhecida de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) não devem ser tratados com hidroxicloroquina.

Pacientes com infecção aguda e valvopatia significativa têm altíssimo risco de endocardite, que pode ser fatal se deixada sem tratamento. Para esses pacientes, recomenda-se um ciclo de 12 meses de profilaxia antibiótica com a combinação de doxiciclina associada a hidroxicloroquina. Um estudo descobriu que esse tratamento combinado é altamente eficaz em evitar endocardite em pacientes com risco.[59] Essa profilaxia também é recomendada para pacientes com história de enxerto vascular ou aneurisma que apresentaram uma PET/TC com PET com 18-fluordesoxiglucose (FDG) negativa durante a infecção aguda.

Pacientes com infecção aguda e imunodeficiência grave (por exemplo, pacientes transplantados, pacientes em quimioterapia ou corticoterapia, pacientes HIV-positivos e < 200 células T CD4+ e pacientes

com neoplasia hematológica) têm alto risco de desenvolver infecções focalizadas persistentes, como endocardite.[106] Recomenda-se monoterapia com doxiciclina para esses pacientes. A hidroxicloroquina não é recomendada para esses pacientes. Em quem tem imunodeficiência em longo prazo, recomenda-se doxiciclina em longo prazo até que a imunossupressão seja resolvida, pois a infecção pode se reativar vários meses após a infecção primária em imunocomprometidos.

Muitos medicamentos (por exemplo, doxiciclina, quinolonas) não são recomendados para gestantes. A terapia em longo prazo (≥ 5 semanas) com sulfametoxazol/trimetoprima protege contra complicações obstétricas, incluindo óbito intrauterino, aborto espontâneo e parto prematuro.[99] [107] A alternativa de tratamento para pacientes gestantes alérgicas a sulfametoxazol/trimetoprima é a azitromicina.[108] Após o parto, mães com infecção aguda deverão ser avaliadas quanto ao risco de infecção focal persistente e receber o devido tratamento.

A *C. burnetii* é encontrada no leite materno; portanto, não se recomenda amamentação para as pacientes infectadas. Para confirmar se a amamentação deve ser interrompida, uma reação em cadeia da polimerase para *C. burnetii* pode ser executada no leite materno.

Infecção focalizada persistente

As infecções focalizadas persistentes comuns incluem endocardite (até 70% dos casos)[2] e infecção vascular (por exemplo, aneurisma, infecção protética vascular). O tratamento recomendado para endocardite é doxiciclina oral associada a hidroxicloroquina por 18 meses em pacientes com endocardite de valva nativa, ou por 24 meses em pessoas com endocardite de valva protética ou *C. burnetii* relacionado a corpo estranho (por exemplo, de um dispositivo cardiovascular eletrônico implantado/marca-passo).[2] [23] [24] [97] [99] A cirurgia de substituição da valva deverá ser levada em consideração para todos os pacientes com endocardite infecciosa que tiverem comprometimento hemodinâmico. Os antibióticos devem ser prolongados na ausência de um bom desfecho sorológico (ou seja, diminuição de duas vezes no título de diluição da IgG de fase I e ausência de IgM de fase II em 1 ano).[97] Neste caso, as observações deverão continuar e os níveis de medicamento deverão ser repetidamente medidos, de forma a verificar os níveis medicamentosos terapêuticos. Será necessário obter um parecer especializado se os níveis terapêuticos forem alcançados sem que seja observada melhora nos desfechos sorológicos.

A endocardite pode ser diagnosticada em pacientes com cardiopatia grave (habitualmente na unidade de cirurgia cardíaca) que tenham níveis de IgG de fase I de apenas 1:200.[86] [92] Neste contexto específico (ou seja, cirurgia cardíaca e cirurgia vascular e títulos sorológicos baixíssimos entre 1:200 e 1:400), deverá ser prescrito o tratamento da endocardite e da infecção vascular, mesmo na ausência de sintomas infecciosos ou na ausência de reação em cadeia da polimerase positiva, pois o risco de mortalidade é alto se deixado sem tratamento.

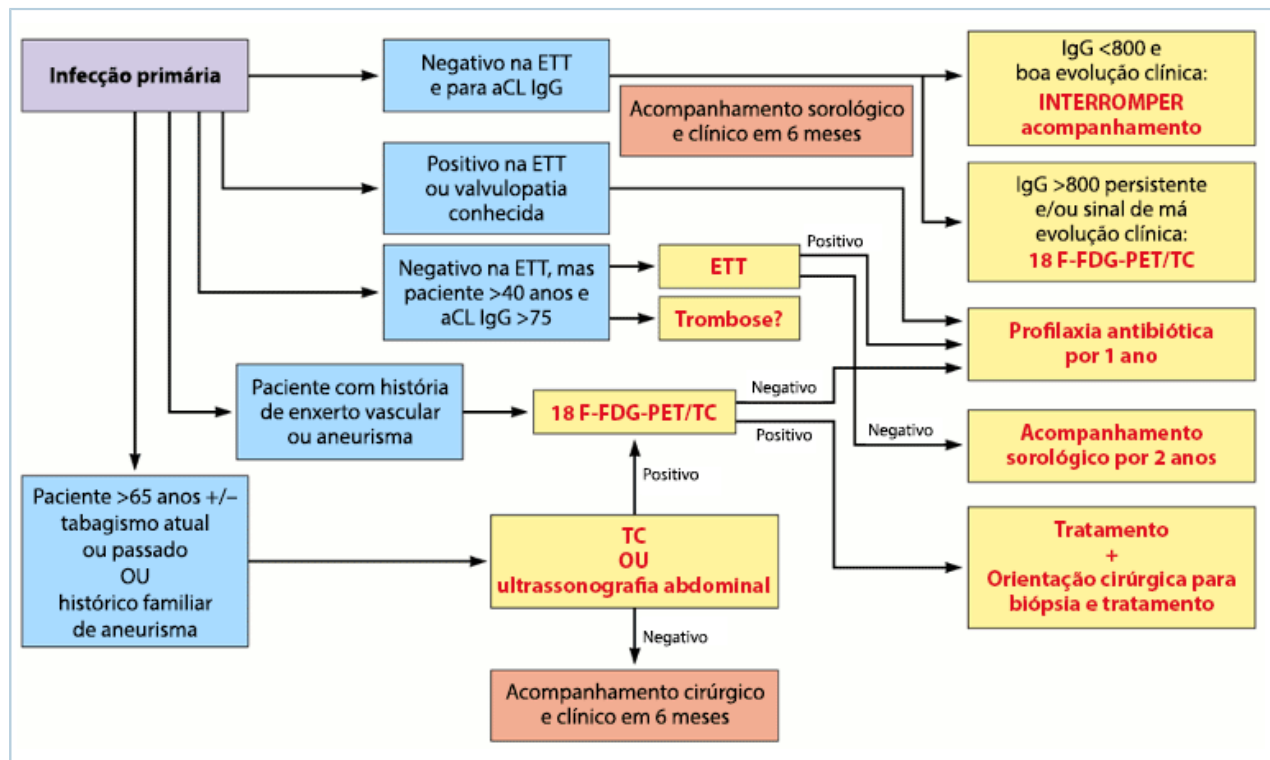
Se o paciente tiver marca-passo artificial implantado,[109] recomenda-se um PET/TC com 18F-FDG. Se o exame mostrar alta captação de FDG no marca-passo, a bolsa do marca-passo deverá ser trocada após 1 mês de tratamento com combinação de doxiciclina e hidroxicloroquina ter sido concluído. Se o exame mostrar alta captação de FDG nos eletrodos intracavitários, não haverá necessidade de remover imediatamente; será realizada uma nova PET/TC com 18F-FDA após 2 meses de tratamento. Será necessária opinião especializada se a captação elevada de FDG persistir no exame.

As infecções vasculares são um desafio muito importante no tratamento da infecção por *C. burnetii*, pois os antibióticos não evitam a ruptura vascular. O tratamento recomendado para infecções vasculares é doxiciclina associada a hidroxicloroquina por 18 meses em pacientes sem material protético vascular

ou por 24 meses naqueles com material protético vascular, seguido por remoção cirúrgica do tecido vascular infectado ou do material protético vascular infectado após 3 a 4 semanas de tratamento, a menos que haja necessidade de cirurgia de urgência. A cirurgia está associada a um prognóstico melhorado:[110] assim, faz-se necessária a ressecção cirúrgica de rotina do material vascular tecidual/protético infectado.[110]

Em pacientes gravemente imunocomprometidos (como pacientes transplantados, pacientes recebendo quimioterapia ou corticoterapia, pacientes HIV-positivos e <200 células T CD4+ ou pacientes com neoplasia hematológica) com endocardite por *C. burnetii* ou infecção vascular, recomenda-se monoterapia em longo prazo com doxiciclina.

Para todas as infecções focalizadas persistentes e infecções agudas com valvopatia, o monitoramento sorológico e medicamentoso mensal é de suma importância e está associado ao sucesso terapêutico.[111] [112] [113] Os níveis de doxiciclina devem ser mantidos entre 5 e 10 mg/L e os de hidroxiclороquina entre 0.8 e 1.2 mg/L.[114] As principais causas de fracasso no tratamento e recidiva são falta de monitoramento medicamentoso mensal, níveis insuficientes de medicamento no plasma e ausência de cirurgia em pacientes com infecções vasculares.



Algoritmo para o diagnóstico e manejo da infecção por *C. burnetii*. ETT: ecocardiografia transtorácica; anticorpos IgG anticardiolipina (aCL); PET/TC com 18-FDG: PET com 18-fluordesoxiglucose combinada com TC

Eldin C, et al. Clin Microbiol Rev 2017; usado com permissão

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo (resumo)		
infecção aguda, não gestante, sem imunodeficiência grave: com baixo risco de infecção focalizada persistente		
	1a	considerar a antibioticoterapia oral
	mais	cuidados de suporte
infecção aguda, não gestante, sem imunodeficiência grave: com alto risco de infecção focalizada persistente		
■ com anticorpos aCL de IgG ≥ 75 GPLU	1a	doxiciclina associada a hidroxiclороquina
	mais	cuidados de suporte
■ com valvopatia significativa	1a	doxiciclina associada a hidroxiclороquina
	mais	cuidados de suporte
■ com história de enxerto vascular ou aneurisma: PET/TC negativa	1a	doxiciclina associada a hidroxiclороquina
	mais	cuidados de suporte
infecção aguda, não gestante, com imunodeficiência grave		
	1a	doxiciclina
	mais	cuidados de suporte
infecção aguda, gestante		
	1a	sulfametoxazol/trimetoprima
	mais	cuidados de suporte

Em curso (resumo)		
infecção focalizada persistente suspeita ou confirmada, sem imunodeficiência grave		
■ endocardite	1a	doxiciclina associada a hidroxiclороquina
	adjunto	cirurgia de substituição da valva
■ infecção vascular com ou sem material protético vascular	1a	doxiciclina associada a hidroxiclороquina

Em curso		(resumo)
	mais	ressecção cirúrgica
infecção focalizada persistente suspeita ou confirmada, com imunodeficiência grave		
■ endocardite	1a	doxiciclina
	adjunto	cirurgia de substituição da valva
■ infecção vascular com ou sem material protético vascular	1a	doxiciclina
	mais	ressecção cirúrgica

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

infecção aguda, não gestante, sem imunodeficiência grave: com baixo risco de infecção focalizada persistente

1a considerar a antibioticoterapia oral

Opções primárias

» **doxiciclina**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia

Opções secundárias

» **moxifloxacino**: 400 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 800/160 mg por via oral duas vezes ao dia

» A infecção aguda é tipicamente leve e autolimitada, em geral apresentando remissão espontânea dentro de 2 semanas.[23] [52]

» O tratamento não é recomendado para pacientes com infecção aguda e sem valvopatia que estejam sintomáticos. No entanto, se sintomática, ela deverá ser tratada com antibióticos orais, pois eles podem encurtar a duração da doença e diminuir o risco de hospitalização.[98]

» A doxiciclina é recomendada como tratamento de primeira linha.[99] Se o paciente não tolerar a doxiciclina, outros antibióticos poderão ser usados (por exemplo, uma quinolona ou sulfametoxazol/trimetoprima).[2]

» Ciclo de tratamento: 14 dias.

mais cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Deve-se aconselhar pacientes com infecção aguda a repousar no leito e beber bastante líquido.

» Podem ser usados antitussígenos para tosse.

Agudo

» Paracetamol ou anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) não são recomendados para febre e desconforto, pois podem agravar o envolvimento hepático e piorar a infecção, respectivamente.

infecção aguda, não gestante, sem imunodeficiência grave: com alto risco de infecção focalizada persistente

■ com anticorpos aCL de IgG ≥ 75 GPLU

1a

doxiciclina associada a hidroxicloroquina

Opções primárias

» **doxiciclina**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia

-e-

» **hidroxicloroquina**: 200 mg por via oral três vezes ao dia

» Pacientes com infecção aguda e altos níveis de anticorpos anticardiolipina (aCL) da IgG (ou seja, ≥ 75 GPLU [unidades G antifosfolípídicas]) estão em risco de valvopatia,[90] vegetação (na endocardite aguda)[71] e progressão para endocardite crônica e trombose.[69] [84]

» O medicamento imunomodulador hidroxicloroquina pode evitar as propriedades trombogênicas dos anticorpos antifosfolípeos,[100] [101] [102] [103] e reduzir o risco de desenvolver anticorpos antifosfolípeos persistentemente positivos e anticoagulante lúpico;[104] [105] portanto, o tratamento combinado com doxiciclina e hidroxicloroquina é recomendado em pacientes com anticorpos aCL à IgG ≥ 75 GPLU.

» As populações em alto risco devem ser rastreadas quanto à deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase antes de receber a terapia com hidroxicloroquina.

» Ciclo do tratamento: os pacientes devem receber essa terapia combinada até os níveis de aCL da IgG serem reduzidos para < 75 GPLU.

mais

cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Deve-se aconselhar pacientes com infecção aguda a repousar no leito e beber bastante líquido.

» Podem ser usados antitussígenos para tosse.

Agudo

■ com valvopatia significativa

1a

» Paracetamol ou AINEs não são recomendados para febre e desconforto, pois podem agravar o envolvimento hepático e piorar a infecção, respectivamente.

doxiciclina associada a hidroxicloroquina**Opções primárias**

» **doxiciclina**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia

-e-

» **hidroxicloroquina**: 200 mg por via oral três vezes ao dia

» Pacientes com infecção aguda e valvopatia significativa (por exemplo, história de febre reumática, valva aórtica bicúspide, cardiopatia congênita, valvas cardíacas protéticas, regurgitação valvar, estenose grau \geq II, prolapso da valva mitral) estão em alto risco de endocardite, que pode ser fatal se deixada sem tratamento.

» Nesses pacientes, recomenda-se o tratamento combinado de doxiciclina e hidroxicloroquina por 12 meses. Demonstrou-se que esse tratamento combinado é altamente eficaz na prevenção de endocardite em pacientes de risco.[59]

» As populações em alto risco devem ser rastreadas quanto à deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase antes de receber a terapia com hidroxicloroquina.

» Para todas as infecções agudas com valvopatia, o monitoramento sorológico e medicamentoso mensal é de suma importância e está associado ao sucesso terapêutico.[111] [112] [113] Os níveis de doxiciclina devem ser mantidos entre 5 e 10 mg/L e os de hidroxicloroquina entre 0.8 e 1.2 mg/L.[114] As principais causas de fracasso no tratamento e recidiva são falta de monitoramento medicamentoso mensal, níveis insuficientes de medicamento no plasma e ausência de cirurgia em pacientes com infecções vasculares.

» Ciclo de tratamento: 12 meses.

mais

cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Deve-se aconselhar pacientes com infecção aguda a repousar no leito e beber bastante líquido.

» Podem ser usados antitussígenos para tosse.

Agudo

- com história de enxerto vascular ou aneurisma: PET/TC negativa

1a

» Paracetamol ou AINEs não são recomendados para febre e desconforto, pois podem agravar o envolvimento hepático e piorar a infecção, respectivamente.

doxiciclina associada a hidroxicloroquina

Opções primárias

- » **doxiciclina**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia
- e-
- » **hidroxicloroquina**: 200 mg por via oral três vezes ao dia

» Pacientes com infecção aguda e história de enxerto vascular ou aneurisma associado a PET/TC com 18-fluordesoxiglicose (FDG) negativa estão sob risco de desenvolver infecções focalizadas persistentes (como a endocardite).

» As populações em alto risco devem ser rastreadas quanto à deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase antes de receber a terapia com hidroxicloroquina.

» Ciclo de tratamento: 12 meses.

mais

cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Deve-se aconselhar pacientes com infecção aguda a repousar no leito e beber bastante líquido.

» Podem ser usados antitussígenos para tosse.

» Paracetamol ou AINEs não são recomendados para febre e desconforto, pois podem agravar o envolvimento hepático e piorar a infecção, respectivamente.

infecção aguda, não gestante, com imunodeficiência grave

1a

doxiciclina

Opções primárias

- » **doxiciclina**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia

» Pacientes com infecção aguda e imunodeficiência grave (por exemplo, pacientes transplantados, pacientes em quimioterapia ou corticoterapia, pacientes HIV-positivos e <200 células T CD4+ e pacientes com neoplasia hematológica) têm alto risco de desenvolver infecções focalizadas persistentes, como

Agudo

endocardite.[106] O cuidado deve ser realizado em consulta com o infectologista.

» Recomenda-se monoterapia com doxiciclina para esses pacientes. A hidroxiclороquina não é recomendada para esses pacientes.

» A doxiciclina em longo prazo é recomendada para pacientes com imunodeficiência em longo prazo até que a imunossupressão seja resolvida, pois a reativação pode ocorrer vários meses após a infecção primária em imunocomprometidos.

» Em pacientes submetidos ao tratamento com doxiciclina em longa duração (por exemplo, naqueles que são imunocomprometidos), o monitoramento medicamentoso é de suma importância e está associado ao sucesso terapêutico.[111] [112] [113] A doxiciclina deve ser mantida a 5-10 mg/L.[114] A falta de monitoramento medicamentoso e/ou níveis insuficientes de medicamento no plasma pode acarretar fracasso do tratamento e recidiva.

» Ciclo do tratamento: até que a imunossupressão seja resolvida.

mais

cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Deve-se aconselhar pacientes com infecção aguda a repousar no leito e beber bastante líquido.

» Podem ser usados antitussígenos para tosse.

» Paracetamol ou anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) não são recomendados para febre e desconforto, pois podem agravar o envolvimento hepático e piorar a infecção, respectivamente.

infecção aguda, gestante

1a

sulfametoxazol/trimetoprima

Opções primárias

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 800/160 mg por via oral duas vezes ao dia

» O cuidado de gestantes com infecção aguda deve ser feito em consulta com um infectologista e um obstetra. Em gestantes, foi demonstrado que a terapia em longo prazo com sulfametoxazol/trimetoprima protege contra complicações obstétricas, incluindo

Agudo

óbito intrauterino, aborto espontâneo e parto prematuro.[99] [107]

» O tratamento com sulfametoxazol/trimetoprima deve ser administrado até o final do oitavo mês de gestação. Não devem ser administrados durante o nono mês de gestação, devido ao risco de hemólise neonatal.

» Após o parto, mães com infecção aguda deverão ser avaliadas quanto ao risco de infecção focalizada persistente (por exemplo, endocardite) e receber o devido tratamento.

mais

cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Deve-se aconselhar pacientes com infecção aguda a repousar no leito e beber bastante líquido.

» Podem ser usados antitussígenos, caso não sejam especificamente contraindicados na gestação.

» Paracetamol ou AINEs não são recomendados para febre e desconforto, pois podem agravar o envolvimento hepático e piorar a infecção, respectivamente.

Em curso

infecção focalizada persistente suspeita ou confirmada, sem imunodeficiência grave

■ endocardite

1a

doxiciclina associada a hidroxicloroquina

Opções primárias

» **doxiciclina**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia

-e-

» **hidroxicloroquina**: 200 mg por via oral três vezes ao dia

» A endocardite é a forma mais frequente de infecção focalizada persistente (até 70% dos casos).[2]

» O tratamento recomendado para endocardite por *C burnetii* é doxiciclina oral associada a hidroxicloroquina por 18 meses em pacientes com endocardite de valva nativa, ou por 24 meses em pessoas com endocardite de valva protética ou *C burnetii* relacionado a corpo

Em curso

estranho (por exemplo, de um dispositivo cardiovascular eletrônico implantado/marca-passo).[2] [23] [24] [97] [99]

» Em pacientes com marca-passo artificial implantado,[40] recomenda-se um PET/TC com 18F-FDG. Se o exame mostrar alta captação de FDG no marca-passo, a bolsa do marca-passo deverá ser trocada após 1 mês de tratamento concluído. Se a PET/TC mostrar alta captação de FDG nos eletrodos intracavitários, não haverá necessidade imediata de remoção, mas será necessário realizar uma nova PET/TC após 2 meses de tratamento. Será necessária opinião especializada se a captação elevada de FDG persistir no exame.

» A endocardite por *C. burnetii* pode ser diagnosticada em pacientes com cardiopatia valvar grave (unidade de cirurgia cardíaca) que tenham níveis de IgG de fase I de apenas 1:200.[115] [116] Neste contexto específico, o tratamento da endocardite e da infecção vascular deverá ser prescrito, mesmo na ausência de sintomas infecciosos ou ausência de reação em cadeia da polimerase positiva para *C. burnetii*, pois o risco de mortalidade é alto quando não há tratamento.

» Os antibióticos devem ser prolongados na ausência de um bom desfecho sorológico (ou seja, diminuição de duas vezes no título de diluição da IgG de fase I e ausência de IgM de fase II em 1 ano).[97] Neste caso, as observações deverão continuar e os níveis de medicamento deverão ser repetidamente medidos, de forma a verificar os níveis medicamentosos terapêuticos. Será necessário obter um parecer especializado se os níveis terapêuticos forem alcançados sem que seja observada melhora nos desfechos sorológicos.

» Para todas as infecções focalizadas persistentes, o monitoramento sorológico e medicamentoso mensal é de suma importância e está associado ao sucesso terapêutico.[111] [112] [113] Os níveis de doxiciclina devem ser mantidos entre 5 e 10 mg/L e os de hidroxicloroquina entre 0.8 e 1.2 mg/L.[114] A falta de monitoramento medicamentoso e/ou níveis insuficientes de medicamento no plasma pode acarretar fracasso do tratamento e recidiva.

» As populações em alto risco devem ser rastreadas quanto à deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase antes de receber a terapia com hidroxicloroquina.

Em curso

■ infecção vascular com ou sem material protético vascular

adjunto

» Ciclo do tratamento: 18 (endocardite de valva nativa) ou 24 meses (valva protética ou endocardite relacionada a corpo estranho).

cirurgia de substituição da valva

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Não se deve realizar cirurgia rotineiramente em pacientes com endocardite.

» A cirurgia de substituição da valva só deverá ser levada em consideração em pacientes com endocardite infecciosa comprometidos hemodinamicamente.

» Se uma cirurgia não urgente for necessária, ela deverá ser realizada após 3 semanas de tratamento com antibióticos.

1a

doxiciclina associada a hidroxicloroquina**Opções primárias**

» **doxiciclina**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia

-e-

» **hidroxicloroquina**: 200 mg por via oral três vezes ao dia

» As infecções vasculares são um desafio muito importante no tratamento da infecção por *C. burnetii*, pois os antibióticos não evitam a ruptura vascular.

» O tratamento recomendado para infecções vasculares por *C. burnetii* consiste em doxiciclina associada a hidroxicloroquina por 18 meses em pacientes sem material protético vascular ou por 24 meses naqueles com material protético vascular, associado a ressecção cirúrgica de rotina do tecido vascular infectado ou do material protético vascular infectado após 3 a 4 semanas de tratamento com antibióticos, a menos que haja necessidade de cirurgia de urgência.

» Para todas as infecções focalizadas persistentes, o monitoramento sorológico e medicamentoso mensal é de suma importância e está associado ao sucesso terapêutico.^[111] ^[112] ^[113] Os níveis de doxiciclina devem ser mantidos entre 5 e 10 mg/L e os de hidroxicloroquina entre 0.8 e 1.2 mg/L.^[114] A falta de monitoramento medicamentoso e/ou níveis insuficientes de medicamento no plasma pode acarretar fracasso do tratamento e recidiva.

Em curso

» As populações em alto risco devem ser rastreadas quanto à deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase antes de receber a terapia com hidroxiclороquina.

» Ciclo do tratamento: 18 (sem material protético vascular) ou 24 meses (com material protético vascular).

mais

ressecção cirúrgica

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A ressecção cirúrgica do tecido vascular infectado ou do material protético deverá ser executada rotineiramente em pacientes com infecção vascular confirmada, pois somente antibióticos não evitam a ruptura vascular.[110]

» A ressecção cirúrgica está associada a um melhor prognóstico na infecção vascular.[110] Não realizar cirurgia pode acarretar fracasso do tratamento e recidiva.

» O momento da cirurgia é de 3 a 4 semanas após o início do tratamento com antibióticos, a menos que a cirurgia seja necessária com urgência.

**infecção focalizada persistente
suspeita ou confirmada, com
imunodeficiência grave**

■ **endocardite**

1a

doxiciclina**Opções primárias**

» **doxiciclina**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia

» Monoterapia com doxiciclina em longo prazo é recomendada em pacientes com endocardite por *C. burnetii* que têm imunodeficiência grave (por exemplo, pacientes de transplante, pacientes recebendo quimioterapia ou corticoterapia, pacientes HIV-positivos e <200 células T CD4+ ou pacientes com neoplasia hematológica).

» A duração mínima do tratamento antibiótico é de 18 meses, em caso de valva nativa, e de 24 meses, em caso de endocardite relacionada a corpo estranho.

» Deve-se prolongar a terapia com doxiciclina na ausência de um bom desfecho sorológico (ou seja, diminuição de duas vezes no título de diluição da IgG de fase I e ausência de

Em curso

IgM de fase II em 1 ano).[97] Neste caso, as observações deverão continuar e os níveis de medicamento deverão ser repetidamente medidos, de forma a verificar os níveis medicamentosos terapêuticos. Será necessário obter um parecer especializado se os níveis terapêuticos forem alcançados sem que seja observada melhora nos desfechos sorológicos.

» Para todas as infecções focalizadas persistentes, o monitoramento sorológico e medicamentoso mensal é de suma importância e está associado ao sucesso terapêutico.[111] [112] [113] A doxiciclina deve ser mantida a 5-10 mg/L.[114] A falta de monitoramento medicamentoso e/ou níveis insuficientes de medicamento no plasma pode acarretar fracasso do tratamento e recidiva.

» Ciclo do tratamento: 18 (endocardite de valva nativa) ou 24 meses (valva protética ou endocardite relacionada a corpo estranho).

adjunto cirurgia de substituição da valva

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Não se deve realizar cirurgia rotineiramente em pacientes com endocardite.

» A cirurgia de substituição da valva só deverá ser levada em consideração em pacientes com endocardite infecciosa comprometidos hemodinamicamente.

» Se uma cirurgia não urgente for necessária, ela deverá ser realizada após 3 semanas de tratamento com antibióticos.

■ **infecção vascular com ou sem material protético vascular**

1a

doxiciclina**Opções primárias**

» **doxiciclina:** 100 mg por via oral duas vezes ao dia

» As infecções vasculares são um desafio muito importante no tratamento da infecção por *C. burnetii*, pois os antibióticos não evitam a ruptura vascular.

» Monoterapia com doxiciclina em longo prazo é recomendada em pacientes com infecção vascular por *C. burnetii* que tenham imunodeficiência grave (por exemplo, pacientes de transplante, pacientes recebendo quimioterapia ou corticoterapia, pacientes com HIV e <200 células T CD4+ ou pacientes com neoplasia hematológica), associado à ressecção

Em curso

cirúrgica de rotina de tecido vascular infectado ou material protético vascular infectado após 3 a 4 semanas de tratamento antibiótico, a menos que haja necessidade de cirurgia urgente.

» A duração mínima do tratamento com antibióticos é de 18 meses em pacientes sem material protético vascular ou de 24 meses naqueles com material protético vascular.

» Deve-se prolongar a terapia com doxiciclina na ausência de um bom desfecho sorológico (ou seja, diminuição de duas vezes no título de diluição da IgG de fase I e ausência de IgM de fase II em 1 ano).^[97] Neste caso, as observações deverão continuar e os níveis de medicamento deverão ser repetidamente medidos, de forma a verificar os níveis medicamentosos terapêuticos. Será necessário obter um parecer especializado se os níveis terapêuticos forem alcançados sem que seja observada melhora nos desfechos sorológicos.

» Para todas as infecções focalizadas persistentes, o monitoramento sorológico e medicamentoso mensal é de suma importância e está associado ao sucesso terapêutico.^{[111] [112] [113]} A doxiciclina deve ser mantida a 5-10 mg/L.^[114] A falta de monitoramento medicamentoso e/ou níveis insuficientes de medicamento no plasma pode acarretar fracasso do tratamento e recidiva.

» Ciclo do tratamento: 18 (sem material protético vascular) ou 24 meses (com material protético vascular).

mais ressecção cirúrgica

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A ressecção cirúrgica do tecido vascular infectado ou do material protético deverá ser executada rotineiramente em pacientes com infecção vascular confirmada, pois somente antibióticos não evitam a ruptura vascular.^[110]

» A ressecção cirúrgica está associada a um melhor prognóstico na infecção vascular.^[110] Não realizar cirurgia pode acarretar fracasso do tratamento e recidiva.

» O momento da cirurgia é de 3 a 4 semanas após o início do tratamento com antibióticos, a menos que a cirurgia seja necessária com urgência.

Novidades

Terapia de tetraciclina associadas a quinolonas

Há novas evidências que suportam o uso de tetraciclina associada a quinolona como uma alternativa segura para doxiciclina associada a hidroxicloroquina no tratamento de infecção crônica.^[117]

Recomendações

Monitoramento

Pacientes com febre Q aguda que não têm fatores de risco de infecção focalizada persistente devem ser sorologicamente monitorados em 3 e 6 meses. O monitoramento clínico e sorológico deverá ser interrompido aos 6 meses, caso não haja sinal clínico de infecção focalizada persistente e se a IgG da fase I for $<1:800$.

As recomendações para o monitoramento de pacientes que recebem tratamento para infecção por *C. burnetii* são as seguintes:

Infecção aguda:

- Recomenda-se realizar uma ecocardiografia transtorácica na linha basal para avaliar a presença de vegetações ou cardiopatia valvar.
- As sorologias devem ser repetidas em 3 e 6 meses.
- No caso de as sorologias de IgG de fase I persistirem $\geq 1:800$ e/ou com sinais de evolução clínica desfavorável, deverá ser realizada uma PET/TC junto com um teste sérico de reação em cadeia da polimerase.[2]

Infecções focalizadas persistentes:

- As sorologias e o monitoramento dos níveis medicamentosos (ou seja, mantendo os níveis de doxiciclina em 5-10 mg/L, e a hidroxicloroquina em 0.8 a 1.2 mg/L) deverão ser executados todos os meses junto com o acompanhamento clínico, enquanto o paciente estiver recebendo terapêutica antimicrobiana e nos primeiros 6 meses após a descontinuação do antibiótico, depois a cada 6 meses por 5 anos. Na verdade, recidivas foram relatadas até 5 anos após o tratamento de endocardite por febre Q.[97] [114]
- A cura é considerada em um paciente com bom desfecho clínico, um tratamento completo de 18 a 24 meses (nas infecções cardiovasculares por *C. burnetii*) e um bom desfecho sorológico (ou seja, diminuição de duas vezes no título de diluição da IgG de fase I e ausência de IgM de fase II em 1 ano).[97] A IgG de fase I $\leq 1:800$ não é mais usada como critério de cura.[97]

Instruções ao paciente

Os surtos tenderam a ocorrer em exposição ocupacional e envolveram veterinários, trabalhadores da indústria de processamento de carne, pessoas que trabalham com ovelhas e laticínios, criadores de gado e pesquisadores em instalações que abrigam ovelhas. Portanto, os esforços na prevenção e controle devem ser direcionados primariamente a esses grupos e ambientes. Entretanto, o público geral deve ser informado sobre as fontes de infecção.[119] Isso é de particular importância para quem tem alto risco de desenvolver infecção focalizada persistente (como gestantes e pacientes com valvopatia ou vasculopatia preexistentes, ou status de imunocomprometimento como resultado de infecção por HIV ou quimioterapia do câncer).

A bactéria *C. burnetii* é encontrada no leite materno; portanto, não se recomenda amamentação em pacientes infectadas com *C. burnetii*. Para confirmar se a amamentação deve ser interrompida, uma reação em cadeia da polimerase para *C. burnetii* pode ser executada no leite materno.

[Australian Q fever register] [CDC: Q fever]

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
fadiga crônica	longo prazo	baixa
<p>Uma complicação cada vez mais importante da infecção aguda por <i>C. burnetii</i> causando incapacidade em longo prazo; no entanto, está por estabelecer como essa complicação se desenvolve.^{[73] [74]}</p> <p>Ocorre em aproximadamente 20% dos pacientes.^{[73] [74]}</p> <p>Manifesta-se aproximadamente 6 meses após a apresentação da infecção aguda.</p> <p>A terapia cognitivo-comportamental mostrou reduzir a intensidade da fadiga.^[75]</p>		
endocardite infecciosa	variável	alta
<p>A endocardite é a forma mais frequente de infecção persistente (até 70% dos casos).^[2]</p> <p>Os sintomas podem recorrer após a descontinuação da terapêutica antimicrobiana, de modo que a terapia em longo prazo (no mínimo 18 meses) é recomendada.</p> <p>A insuficiência cardíaca grave é uma complicação potencial da endocardite.</p>		
reativação da infecção durante a gestação	variável	alta
<p>Os esporos podem ser reativados durante a gestação, revelando várias complicações, como aborto espontâneo, morte fetal e malformação fetal.^{[4] [60]}</p> <p>Os obstetras devem ficar atentos aos sinais da doença em pacientes que previamente tiveram infecção por <i>Coxiella burnetii</i>.</p>		
complicações obstétricas e fetais	variável	alta
<p>A infecção por <i>C. burnetii</i> adquirida durante o primeiro trimestre de gestação pode resultar em aborto espontâneo, morte fetal, malformação fetal, retardo de crescimento, oligodrâmnios ou parto prematuro.^{[4] [60] [118]}</p>		
complicações neurológicas	variável	baixa
<p>As sequelas neurológicas podem se manifestar depois da recuperação da infecção aguda.</p> <p>O comprometimento neurológico residual pode se manifestar como fraqueza, meningismo recorrente, visão turva, parestesias residuais e perda sensorial.</p> <p>Outras complicações incluem alterações comportamentais, sinais e sintomas cerebelares, paralisias do nervo craniano, doença extrapiramidal e a síndrome de Miller-Fisher, uma variante da síndrome de Guillain-Barré.</p> <p>Foi relatada polirradiculoneurite desmielinizante após recuperação da pneumonia.^[1]</p>		

Prognóstico

Até 60% das pessoas infectadas com *C. burnetii* permanece assintomática.[2] [52] Entre aqueles que apresentam sintomas, a maioria terá uma doença leve sem necessidade de internação. Os pacientes internados representam apenas 2% a 6% dos indivíduos infectados.[23] [52] Apenas 1% a 2% das pessoas com infecção aguda morrem da doença. Aqueles que se recuperam totalmente da infecção podem ter imunidade vitalícia contra uma reinfecção.

O prognóstico de endocardite por *C. burnetii* melhorou muito e a mortalidade é de apenas 5% em 5 anos, se o diagnóstico for ágil e se o tratamento combinado de doxiciclina e hidroxicloroquina for devidamente prescrito e monitorado.

O prognóstico de infecções vasculares por *C. burnetii* será preocupante se o paciente não for submetido a uma cirurgia para remover o tecido vascular infectado ou o material protético vascular; a mortalidade chega a 30%.[110] A mortalidade é reduzida para cerca de 7% com o manejo ideal (ou seja, cirurgia de rotina executada 3 semanas a 1 mês após o início do tratamento com antibióticos, e após um ciclo de 18 a 24 meses de tratamento combinado com doxiciclina associada a hidroxicloroquina com rigoroso monitoramento do nível medicamentoso).[110]

Em pacientes com infecções cardiovasculares por *C. burnetii*, o tratamento deverá ser interrompido aos 18 meses naqueles com infecção vascular ou na valva nativa sem material protético vascular, ou em 24 meses naqueles com infecção vascular ou da valva protética com material protético vascular, somente se o desfecho sorológico for favorável (ou seja, diminuição de duas vezes no título de diluição de IgG da fase I e ausência de IgM de fase II em 1 ano).[97] Se a sorologia não for favorável, o tratamento antibiótico deverá ser de regime prolongado e deve-se observar e verificar os níveis medicamentosos. Será necessário obter um parecer especializado se os níveis terapêuticos forem alcançados sem que seja observada melhora nos desfechos sorológicos.

Diretrizes de diagnóstico

América do Norte

CDC health information for international travel: Q fever

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2017

Diagnosis and management of Q fever - United States, 2013: recommendations from CDC and the Q Fever Working Group

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2013

A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases

Publicado por: Infectious Diseases Society of America; American Society for Microbiology

Última publicação em:
2013

Diretrizes de tratamento

Europa

CBRN incidents: clinical management and health protection

Publicado por: Public Health England

Última publicação em:
2008

BICHAT guidelines for the clinical management of Q fever and bioterrorism-related Q fever

Publicado por: BICHAT

Última publicação em:
2004

América do Norte

CDC health information for international travel: Q fever

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2017

Diagnosis and management of Q fever - United States, 2013: recommendations from CDC and the Q Fever Working Group

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2013

Recursos online

1. [Australian Q fever register](#) (*external link*)
2. [CDC: Q fever](#) (*external link*)
3. [Health Protection Agency \(UK\): CBRN incidents - clinical management & health protection](#) (*external link*)

Artigos principais

- Eldin C, Mélenotte C, Mediannikov O, et al. From Q fever to *Coxiella burnetii* infection: a paradigm change. Clin Microbiol Rev. 2017 Jan;30(1):115-90. [Texto completo](#)
- Maurin M, Raoult D. Q fever. Clin Microbiol Rev. 1999;12:518-553. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Parker NR, Barralet JH, Bell AM. Q fever. Lancet. 2006;367:679-688. [Resumo](#)
- Eldin C, Mélenotte C, Mediannikov O, et al. From Q fever to *Coxiella burnetii* infection: a paradigm change. Clin Microbiol Rev. 2017;30:115-190. [Resumo](#)
- Hartzell JD, Wood-Morris RN, Martinez LJ, et al. Q fever: Epidemiology, diagnosis, and treatment. Mayo Clin Proc. 2008;83:574-579. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Parker NR, Barralet JH, Bell AM. Q fever. Lancet. 2006 Feb 25;367(9511):679-88.
- Maurin M, Raoult D. Q fever. Clin Microbiol Rev. 1999 Oct;12(4):518-53. [Texto completo](#)
- Raoult D, Marrie T, Mege J. Natural history and pathophysiology of Q fever. Lancet Inf Dis. 2005 Apr;5(4):219-26.

Referências

- Marrie TJ, Raoult D. *Coxiella burnetii*. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2005.
- Hartzell JD, Wood-Morris RN, Martinez LJ, et al. Q fever: epidemiology, diagnosis, and treatment. Mayo Clin Proc. 2008 May;83(5):574-9. [Texto completo](#)
- Eldin C, Mélenotte C, Mediannikov O, et al. From Q fever to *Coxiella burnetii* infection: a paradigm change. Clin Microbiol Rev. 2017 Jan;30(1):115-90. [Texto completo](#)
- Million M, Roblot F, Carles D, et al. Reevaluation of the risk of fetal death and malformation after Q fever. Clin Infect Dis. 2014 Jul 15;59(2):256-60. [Texto completo](#)
- Marrie TJ, Raoult D. *Coxiella burnetii*. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2005.
- Maurin M, Raoult D. Q fever. Clin Microbiol Rev. 1999;12:518-553. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Parker NR, Barralet JH, Bell AM. Q fever. Lancet. 2006;367:679-688. [Resumo](#)
- Eldin C, Mélenotte C, Mediannikov O, et al. From Q fever to *Coxiella burnetii* infection: a paradigm change. Clin Microbiol Rev. 2017;30:115-190. [Resumo](#)

9. Ordi-Ros J, Selva-O'Callaghan A, Monegal-Ferran F, et al. Prevalence, significance, and specificity of antibodies to phospholipids in Q fever. *Clin Infect Dis*. 1994;18:213-218. [Resumo](#)
10. Newcombe JP, Gray PE, Palasanthiran P, et al. Q Fever with transient antiphospholipid antibodies associated with cholecystitis and splenic infarction. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:415-416. [Resumo](#)
11. Million M, Thuny F, Bardin N, et al. Antiphospholipid antibody syndrome with valvular vegetations in acute Q fever. *Clin Infect Dis*. 2016;62:537-544. [Resumo](#)
12. Lee CH, Chuah SK, Pei SN, et al. Acute Q fever presenting as antiphospholipid syndrome, pneumonia, and acalculous cholecystitis and masquerading as *Mycoplasma pneumoniae* and hepatitis C viral infections. *Jpn J Infect Dis*. 2011;64:525-527. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. Melenotte C, Million M, Audoly G, et al. B-cell non-Hodgkin lymphoma linked to *Coxiella burnetii*. *Blood*. 2016;127:113-121. [Resumo](#)
14. Million M, Walter G, Thuny F, et al. Evolution from acute Q fever to endocarditis is associated with underlying valvulopathy and age and can be prevented by prolonged antibiotic treatment. *Clin Infect Dis*. 2013;57:836-844. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Ergas D, Abdul-Hai A, Sthoeger ZM. Acalculous cholecystitis: an unusual presentation of acute Q fever masquerading as infectious endocarditis. *Am J Med Sci*. 2008;336:356-357. [Resumo](#)
16. Hartzell JD, Wood-Morris RN, Martinez LJ, et al. Q fever: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:574-579. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. Grisoli D, Million M, Edouard S, et al. Latent Q fever endocarditis in patients undergoing routine valve surgery. *J Heart Valve Dis*. 2014;23:735-743. [Resumo](#)
18. Edouard S, Million M, Lepidi H, et al. Persistence of DNA in a cured patient and positive culture in cases with low antibody levels bring into question diagnosis of Q fever endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2013;51:3012-3017. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Million M, Halfon J, Le Lez ML, et al. Relapsing uveitis and optic neuritis due to chronic Q fever. *Br J Ophthalmol*. 2011;95:1026-1027. [Resumo](#)
20. Odeh M, Oliven A. Temporal arteritis associated with acute Q fever. A case report. *Angiology*. 1994;45:1053-1057. [Resumo](#)
21. Lefebvre M, Grossi O, Agard C, et al. Systemic immune presentations of *Coxiella burnetii* infection (Q fever). *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39:405-409. [Resumo](#)
22. Baziaka F, Karaikos I, Galani L, et al. Large vessel vasculitis in a patient with acute Q-fever: a case report. *IDCases*. 2014;1:56-59. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. Parker NR, Barralet JH, Bell AM. Q fever. *Lancet*. 2006 Feb 25;367(9511):679-88.
24. Raoult D, Tissot-Dupont H, Foucault C, et al. Q fever 1985-1998: clinical and epidemiologic features of 1,383 infections. *Medicine*. 2000 Mar;79(2):109-23.

25. Tissot-Dupont H, Raoult D, Brouqui P, et al. Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases. *Am J Med.* 1992 Oct;93(4):427-34.
26. Houpihan P, Habib G, Mesana T, et al. Changing clinical presentation of Q fever endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2002 Mar 1;34(5):e28-31. [Texto completo](#)
27. Lepe JA, Guerrero FJ, Ruiz-Calderon A, et al. The epidemiology of Q fever in the northern area of Huelva, Spain [in Spanish]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1999 Feb;17(2):65-8.
28. Gidding HF, Wallace C, Lawrence GL, et al. Australia's national Q fever vaccination program. *Vaccine.* 2009 Mar 23;27(14):2037-41.
29. Dahlgren FS, McQuiston JH, Massung RF, et al. Q fever in the United States: summary of case reports from two national surveillance systems, 2000-2012. *Am J Trop Med Hyg.* 2015 Feb;92(2):247-55. [Texto completo](#)
30. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Q fever - epidemiology and statistics. Dec 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
31. Limonard GJ, Peters JB, Nabuurs-Franssen MH, 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. [Texto completo](#)
32. Morroy G, Peters JB, van Nieuwenhof M, et al. The health status of Q-fever patients after long-term follow-up. *BMC Infect Dis.* 2011 Apr 18;11:97. [Texto completo](#)
33. Van Steenberghe JE, Morroy G, Groot CA, et al. An outbreak of Q fever in The Netherlands - possible link to goats [in Dutch]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007 Sep 8;151(36):1998-2003.
34. Klaassen CH, Nabuurs-Franssen MH, Tilburg JJ, et al. Multigenotype Q fever outbreak, the Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2009 Apr;15(4):613-4. [Texto completo](#)
35. Voelker R. Risk of exposure to Q fever pathogen boosted by travel in Iraq or Netherlands. *JAMA.* 2010 Jun 16;303(23):2345.
36. Amitai Z, Bromberg M, Bernstein M, et al. A large Q fever outbreak in an urban school in central Israel. *Clin Infect Dis.* 2010 Jun 1;50(11):1433-8.
37. Ergas D, Keysari A, Edelstein V, et al. Acute Q fever in Israel: clinical and laboratory study of 100 hospitalized patients. *Isr Med Assoc J.* 2006 May;8(5):337-41. [Texto completo](#)
38. Lai CH, Huang CK, Chin C. Acute Q fever: an emerging and endemic disease in southern Taiwan. *Scand J Infect Dis.* 2008;40(2):105-10.
39. Gleeson TD, Decker CF, Johnson MD, et al. Q fever in US military returning from Iraq. *Am J Med.* 2007 Sep;120(9):e11-2. [Texto completo](#)
40. Anderson AD, Baker TR, Littrell AC, et al. Seroepidemiologic survey for *Coxiella burnetii* among hospitalized US troops deployed to Iraq. *Zoonoses Public Health.* 2011 Jun;58(4):276-83.

41. Farris CM, Pho N, Myers TE, et al. Seroconversions for *Coxiella* and rickettsial pathogens among US marines deployed to Afghanistan, 2001-2010. *Emerg Infect Dis.* 2016 Aug;22(8):1491-3. [Texto completo](#)
42. Ta TH, Jiménez B, Navarro M, et al. Q fever in returned febrile travelers. *J Travel Med.* 2008 Mar-Apr;15(2):126-9. [Texto completo](#)
43. Cohen NJ, Papernik M, Singleton J, et al. Q fever in an American tourist returned from Australia. *Travel Med Infect Dis.* 2007 May;5(3):194-5.
44. Hall CJ, Richmond SJ, Caul EO, et al. Laboratory outbreak of Q fever acquired from sheep. *Lancet.* 1982 May 1;1(8279):1004-6.
45. Meiklejohn G, Reimer LG, Graves PS, et al. Cryptic epidemic of Q fever in a medical school. *J Infect Dis.* 1981 Aug;144(2):107-13.
46. Leone M, Honstetter A, Lepidi H, et al. Effect of sex on *Coxiella burnetii* infection: protective role of 17beta-estradiol. *J Infect Dis.* 2004 Jan 15;189(2):339-45. [Texto completo](#)
47. Stein A, Saunders NA, Taylor AG, et al. Phylogenetic homogeneity of *Coxiella burnetii* strains as determined by 16S ribosomal RNA sequencing. *FEMS Microbiol Lett.* 1993 Nov 1;113(3):339-44.
48. Salmon MM, Howells B, Glencross EJ, et al. Q fever in an urban area. *Lancet.* 1982 May 1;1(8279):1002-4.
49. Hassidim A, Elinav H, Michael-Gayego A, et al. Breast implant Q fever as a source of in-hospital transmission. *Clin Infect Dis.* 2018 Feb 10;66(5):793-5.
50. Milazzo A, Hall R, Storm PA, et al. Sexually transmitted Q fever. *Clin Infect Dis.* 2001 Aug 1;33(3):399-402. [Texto completo](#)
51. Pantanowitz L, Telford SR, Cannon ME. Tick-borne diseases in transfusion medicine. *Transfus Med.* 2002 Apr;12(2):85-106.
52. Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev.* 1999 Oct;12(4):518-53. [Texto completo](#)
53. Baca OG. Pathogenesis of rickettsial infections emphasis on Q fever. *Eur J Epidemiol.* 1991 May;7(3):222-8.
54. Honstetter A, Imbert G, Ghigo E, et al. Dysregulation of cytokines in acute Q fever: role of interleukin-10 and tumor necrosis factor in chronic evolution of Q fever. *J Infect Dis.* 2003 Mar 15;187(6):956-62.
55. Raoult D, Levy PY, Dupont HT, et al. Q fever and HIV infection. *AIDS.* 1993 Jan;7(1):81-6.
56. McCaul TF, Williams JC. Development cycle of *Coxiella burnetii*: structure and morphogenesis of vegetative and sporogenic differentiations. *J Bacteriol.* 1981 Sep;147(3):1063-76. [Texto completo](#)

57. Q fever. In: Christie AB, ed. Infectious diseases, epidemiology and clinical practice. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone; 1974:876-91.
58. Centers for Disease Control. Q fever outbreak - Switzerland. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1984 Jun 29;33(25):355-6,361. [Texto completo](#)
59. Million M, Walter G, Thuny F, et al. Evolution from acute Q fever to endocarditis is associated with underlying valvulopathy and age and can be prevented by prolonged antibiotic treatment. Clin Infect Dis. 2013 Sep;57(6):836-44. [Texto completo](#)
60. Baud D, Greub G. Intracellular bacteria and adverse pregnancy outcomes. Clin Microbiol Infect. 2011 Sep;17(9):1312-22.
61. Chiu CK, Durrheim DN. A review of the efficacy of human Q fever vaccine registered in Australia. N S W Public Health Bull. 2007 Jul-Aug;18(7-8):133-6. [Texto completo](#)
62. Marmion B, Harris R, Strom P, et al. Q Fever Research Group (QRG), Adelaide, activities-exit summary 1980-2004. Ann N Y Acad Sci. 2005 Dec;1063:181-6.
63. Ackland JR, Worswick DA, Marmion BP. Vaccine prophylaxis of Q fever: a follow up study of the efficacy of Q-vax (CSL) 1985-1990. Med J Aust. 1994 Jun 6;160(11):704-8.
64. Gefenaite G, Munster JM, van Houdt R, et al. Effectiveness of the Q fever vaccine: a meta-analysis. Vaccine. 2011 Jan 10;29(3):395-8.
65. O'Neill TJ, Sargeant JM, Poljak Z. The effectiveness of *Coxiella burnetii* vaccines in occupationally exposed populations: a systematic review and meta-analysis. Zoonoses Public Health. 2014 Mar;61(2):81-96.
66. Raoult D, Marrie T, Mege J. Natural history and pathophysiology of Q fever. Lancet Inf Dis. 2005 Apr;5(4):219-26.
67. Drancourt M, Raoult D, Xeridat B, et al. Q fever meningoencephalitis in five patients. Eur J Epidemiol. 1991 Mar;7(2):134-8.
68. Bernit E, Pouget J, Janbon F, et al. Neurological involvement in acute Q fever: a report of 29 cases and review of the literature. Arch Intern Med. 2002 Mar 25;162(6):693-700. [Texto completo](#)
69. Ordi-Ros J, Selva-O'Callaghan A, Monegal-Ferran F, et al. Prevalence, significance, and specificity of antibodies to phospholipids in Q fever. Clin Infect Dis. 1994 Feb;18(2):213-8.
70. Newcombe JP, Gray PE, Palasanthiran P, et al. Q Fever with transient antiphospholipid antibodies associated with cholecystitis and splenic infarction. Pediatr Infect Dis J. 2013 Apr;32(4):415-6.
71. Million M, Thuny F, Bardin N, et al. Antiphospholipid antibody syndrome with valvular vegetations in acute Q fever. Clin Infect Dis. 2016 Mar 1;62(5):537-44.

72. Lee CH, Chuah SK, Pei SN, et al. Acute Q fever presenting as antiphospholipid syndrome, pneumonia, and acalculous cholecystitis and masquerading as *Mycoplasma pneumoniae* and hepatitis C viral infections. *Jpn J Infect Dis*. 2011;64(6):525-7. [Texto completo](#)
73. Wildman MJ, Smith EG, Groves J, et al. Chronic fatigue following infection by *Coxiella burnetii* (Q fever): ten-year follow-up of the 1989 UK outbreak cohort. *QJM*. 2002 Aug;95(8):527-38. [Texto completo](#)
74. Ayres JG, Wildman M, Groves J, et al. Long-term follow-up of patients from the 1989 Q fever outbreak: no evidence of excess cardiac disease in those with fatigue. *QJM*. 2002 Aug;95(8):539-46. [Texto completo](#)
75. Keijmel SP, Delsing CE, Bleijenberg G, 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. *Clin Infect Dis*. 2017 Apr 15;64(8):998-1005.
76. Wilson HG, Neilson GH, Galea EG, et al. Q fever endocarditis in Queensland. *Circulation*. 1976 Apr;53(4):680-4.
77. Melenotte C, Million M, Audoly G, et al. B-cell non-Hodgkin lymphoma linked to *Coxiella burnetii*. *Blood*. 2016 Jan 7;127(1):113-21.
78. Million M, Halfon J, Le Lez ML, et al. Relapsing uveitis and optic neuritis due to chronic Q fever. *Br J Ophthalmol*. 2011 Jul;95(7):1026-7.
79. Odeh M, Oliven A. Temporal arteritis associated with acute Q fever. A case report. *Angiology*. 1994 Dec;45(12):1053-7.
80. Lefebvre M, Grossi O, Agard C, et al. Systemic immune presentations of *Coxiella burnetii* infection (Q fever). *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Apr;39(5):405-9.
81. Baziaka F, Karaiskos I, Galani L, et al. Large vessel vasculitis in a patient with acute Q-fever: a case report. *IDCases*. 2014 Jul 31;1(3):56-9. [Texto completo](#)
82. Aarthi P, Bagyalakshmi R, Mohan R, et al. First case series of emerging Rickettsial neonatal sepsis identified by polymerase chain reaction-based deoxyribonucleic acid sequencing. *Indian J Med Microbiol*. 2013 Oct-Dec;31(4):343-8. [Texto completo](#)
83. Suárez Ortega S, Rivero Vera J, Hemmersbach M, et al. Severe cholestatic hepatitis due to Q fever: report of a case [in Spanish]. *Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jan;33(1):21-4.
84. Million M, Walter G, Bardin N, et al. Immunoglobulin G anticardiolipin antibodies and progression to Q fever endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2013 Jul;57(1):57-64. [Texto completo](#)
85. Marrie TJ, Raoult D. Rickettsial infections of the central nervous system. *Semin Neurol*. 1992 Sep;12(3):213-24.

86. Edouard S, Million M, Lepidi H, et al. Persistence of DNA in a cured patient and positive culture in cases with low antibody levels bring into question diagnosis of Q fever endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2013 Sep;51(9):3012-7. [Texto completo](#)
87. Issartel B, Gauduchon V, Chalabreysse L. Clinically and histologically silent Q fever endocarditis accidentally diagnosed by PCR. *Clin Microbiol Infect*. 2002 Feb;8(2):113-4. [Texto completo](#)
88. Frangoulidis D, Rodolakis A, Heiser V. DNA microarray-chip based diagnosis of Q-fever (*Coxiella burnetii*). *Clin Microbiol Infect*. 2009 Dec;15 Suppl 2:165-6.
89. Edouard S, Raoult D. Lyophilization to improve the sensitivity of qPCR for bacterial DNA detection in serum: the Q fever paradigm. *J Med Microbiol*. 2016 Jun;65(6):462-7.
90. Million M, Raoult D. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Jun 13;368(24):2335.
91. Eldin C, Melenotte C, Million M, et al. 18F-FDG PET/CT as a central tool in the shift from chronic Q fever to *Coxiella burnetii* persistent focalized infection: a consecutive case series. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug;95(34):e4287.
92. Grisoli D, Million M, Edouard S, et al. Latent Q fever endocarditis in patients undergoing routine valve surgery. *J Heart Valve Dis*. 2014 Nov;23(6):735-43.
93. Karakousis PC, Trucksis M, Dumler JS. Chronic Q fever in the United States. *J Clin Microbiol*. 2006 Jun;44(6):2283-7. [Texto completo](#)
94. Bailey MS, Trinick TR, Dunbar JA, et al. Undifferentiated febrile illnesses amongst British troops in Helmand, Afghanistan. *J R Army Med Corps*. 2011 Jun;157(2):150-5.
95. Raoult D. Chronic Q fever: expert opinion versus literature analysis and consensus. *J Infect*. 2012 Aug;65(2):102-8.
96. Million M, Belleveque L, Labussiere AS, et al. Culture-negative prosthetic joint arthritis related to *Coxiella burnetii*. *Am J Med*. 2014 Aug;127(8):786.e7-e10.
97. Million M, Thuny F, Richet H, et al. Long-term outcome of Q fever endocarditis: a 26-year personal survey. *Lancet Infect Dis*. 2010 Aug;10(8):527-35.
98. Dijkstra F, Riphagen-Dalhuisen J, Wijers N, et al. Antibiotic therapy for acute Q fever in The Netherlands in 2007 and 2008 and its relation to hospitalization. *Epidemiol Infect*. 2011 Sep;139(9):1332-41.
99. Anderson A, Bijlmer H, Fournier PE, et al. Diagnosis and management of Q fever - United States, 2013: recommendations from CDC and the Q Fever Working Group. *MMWR Recomm Rep*. 2013 Mar 29;62(RR-03):1-30. [Texto completo](#)
100. Schmidt-Tanguy A, Voswinkel J, Henrion D, et al. Antithrombotic effects of hydroxychloroquine in primary antiphospholipid syndrome patients. *J Thromb Haemost*. 2013 Oct;11(10):1927-9.

101. Espinola RG, Pierangeli SS, Gharavi AE, et al. Hydroxychloroquine reverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost.* 2002 Mar;87(3):518-22.
102. Edwards MH, Pierangeli S, Liu X, et al. Hydroxychloroquine reverses thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies in mice. *Circulation.* 1997 Dec 16;96(12):4380-4. [Texto completo](#)
103. Belizna C. Hydroxychloroquine as an anti-thrombotic in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2015 Apr;14(4):358-62.
104. Nuri E, Taraborelli M, Andreoli L, et al. Long-term use of hydroxychloroquine reduces antiphospholipid antibodies levels in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Immunol Res.* 2017 Feb;65(1):17-24.
105. Broder A, Putterman C. Hydroxychloroquine use is associated with lower odds of persistently positive antiphospholipid antibodies and/or lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2013 Jan;40(1):30-3. [Texto completo](#)
106. Fenollar F, Fournier PE, Carrieri MP, et al. Risks factors and prevention of Q fever endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2001 Aug 1;33(3):312-6. [Texto completo](#)
107. Carcopino X, Raoult D, Bretelle F, et al. Managing Q fever during pregnancy: the benefits of long term cotrimoxazole therapy. *Clin Infect Dis.* 2007 Sep 1;45(5):548-55. [Texto completo](#)
108. Cerar D, Karner P, Avsic-Zupanc T, et al. Azithromycin for acute Q fever in pregnancy. *Wien Klin Wochenschr.* 2009;121(13-14):469-72.
109. Oteo JA, Pérez-Cortés S, Santibáñez P, et al. Q fever endocarditis associated with a cardiovascular implantable electronic device. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Nov;18(11):E482-4. [Texto completo](#)
110. Eldin C, Mailhe M, Lions C, et al. Treatment and prophylactic strategy for *Coxiella burnetii* infection of aneurysms and vascular grafts: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2016 Mar;95(12):e2810. [Texto completo](#)
111. Rolain JM, Mallet MN, Raoult D. Correlation between serum doxycycline concentrations and serologic evolution in patients with *Coxiella burnetii* endocarditis. *J Infect Dis.* 2003 Nov 1;188(9):1322-5. [Texto completo](#)
112. Rolain JM, Boulou A, Mallet MN, et al. Correlation between ratio of serum doxycycline concentration to MIC and rapid decline of antibody levels during treatment of Q fever endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Jul;49(7):2673-6. [Texto completo](#)
113. Lecaillet A, Mallet MN, Raoult D, et al. Therapeutic impact of the correlation of doxycycline serum concentrations and the decline of phase I antibodies in Q fever endocarditis. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Apr;63(4):771-4. [Texto completo](#)
114. van Roeden SE, Bleeker-Rovers CP, Kampschreur LM, et al. The effect of measuring serum doxycycline concentrations on clinical outcomes during treatment of chronic Q fever. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Jan 8 [Epub ahead of print].

115. Skiba V, Barner KC. Central nervous system manifestations of Q fever responsive to steroids. *Mil Med*. 2009 Aug;174(8):857-9.
116. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Alonso-Navas F, et al. *Coxiella burnetii* infection of left atrial thrombus mimicking an atrial myxoma. *Int J Infect Dis*. 2010 Sep;14 Suppl 3:e319-21.
117. van Roeden SE, Bleeker-Rovers CP, de Regt MJ, et al. Treatment of chronic Q fever: clinical efficacy and toxicity of antibiotic regimens. *Clin Infect Dis*. 2018 Feb 10;66(5):719-26.
118. Langley JM, Marrie TJ, Leblanc JC, et al. *Coxiella burnetii* seropositivity in parturient women is associated with adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Jul;189(1):228-32.
119. Daly RF, House J, Stanek D, et al; National Association of State Public Health Veterinarians Animal Contact Compendium Committee. Compendium of measures to prevent disease associated with animals in public settings, 2017. *J Am Vet Med Assoc*. 2017 Dec 1;251(11):1268-92. [Texto completo](#)
120. Moodie CE, Thompson HA, Meltzer MI, et al. Prophylaxis after exposure to *Coxiella burnetii*. *Emerg Infect Dis*. 2008 Oct;14(10):1558-66. [Texto completo](#)

Imagens

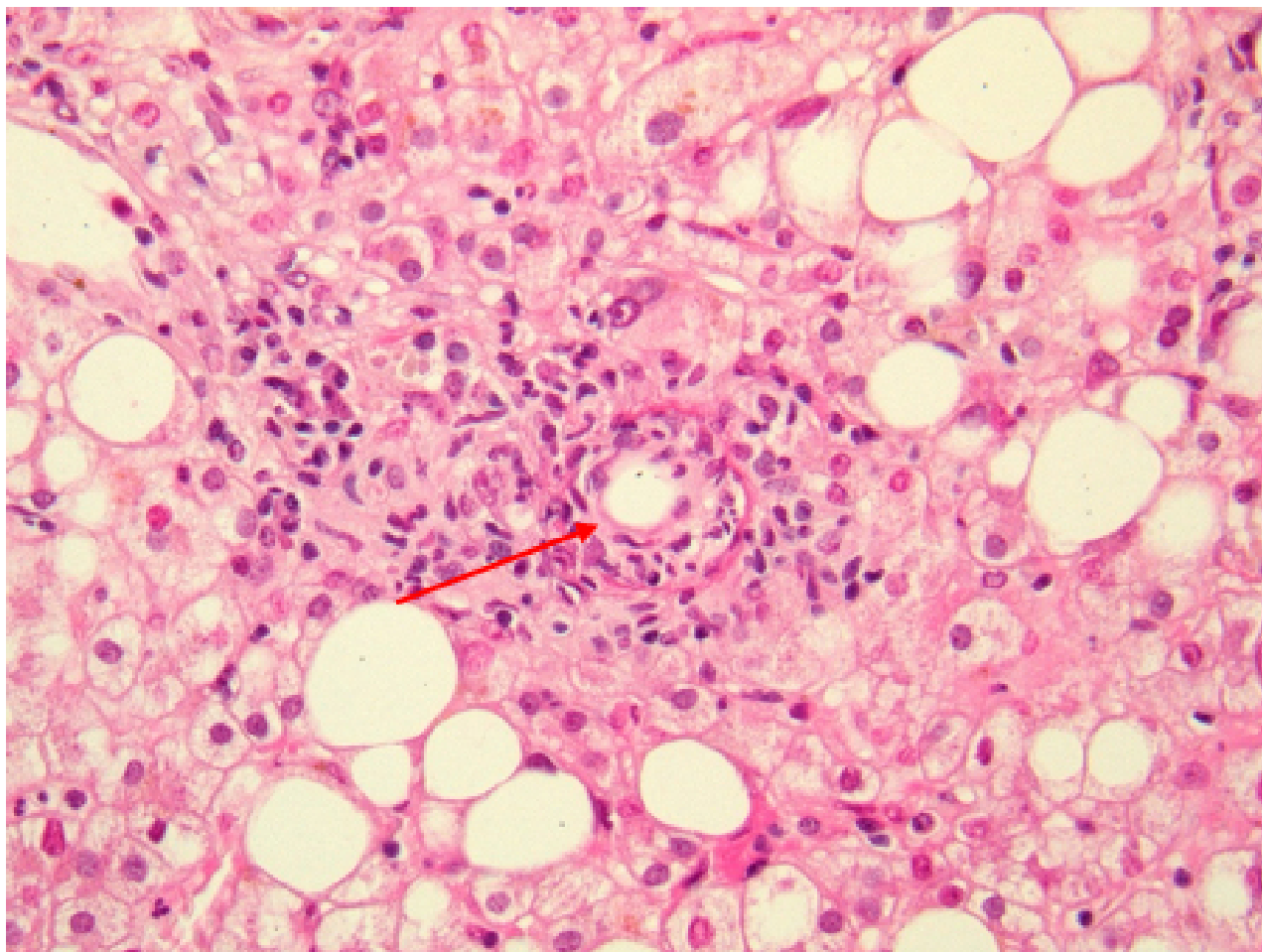


Figura 1: Granuloma em forma de "donut" no fígado, característico da hepatite por Coxiella burnetii. Observe a morfologia específica do granuloma em forma de "donut". Não se observa a presença de bactérias neste granuloma

Hubert Lepidi, Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection

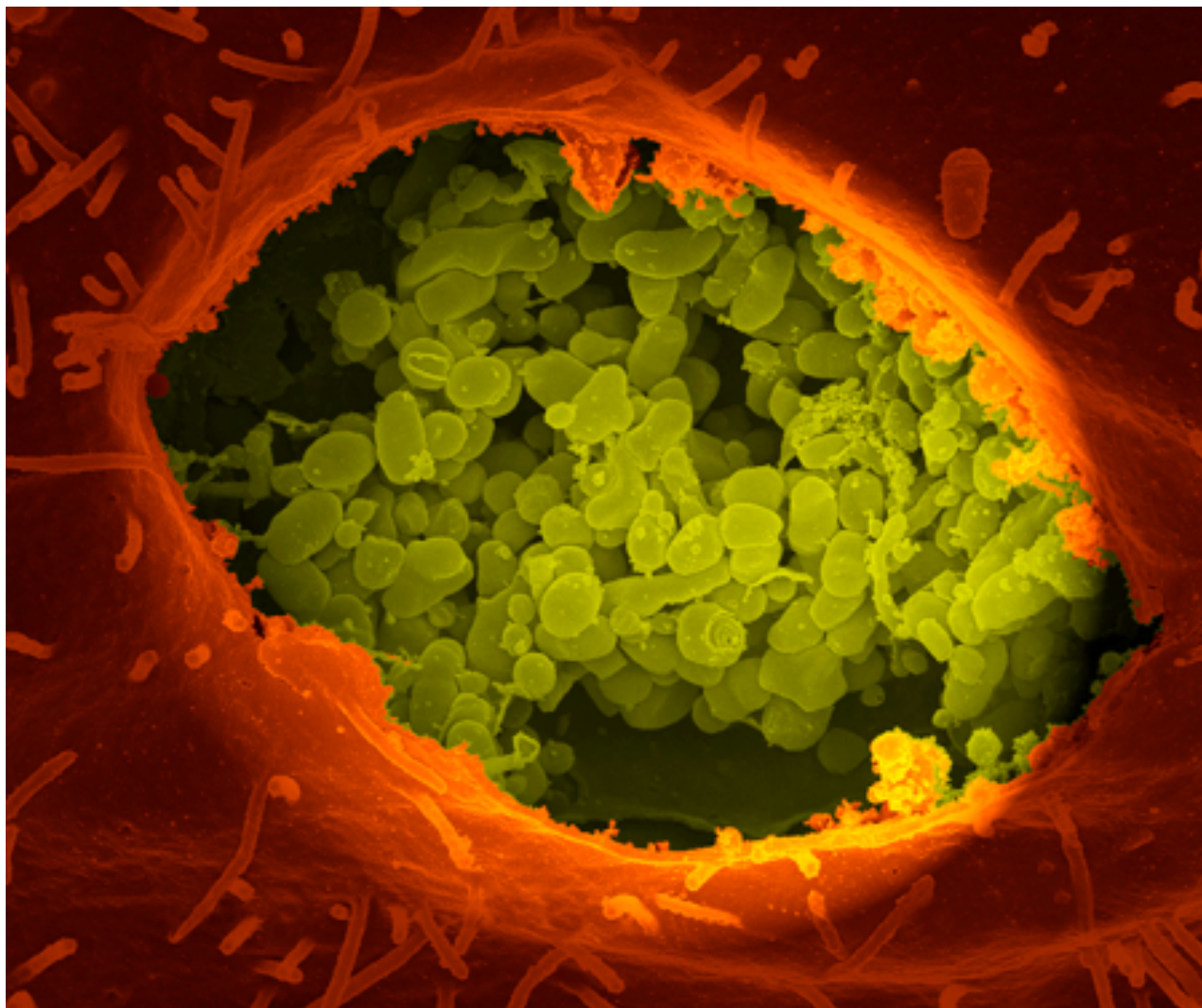


Figura 2: Coxiella burnetii no vacúolo. Um corte seco de uma célula Vero expondo o conteúdo de um vacúolo, onde cresce Coxiella burnetii

National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); National Institutes of Health (NIH)

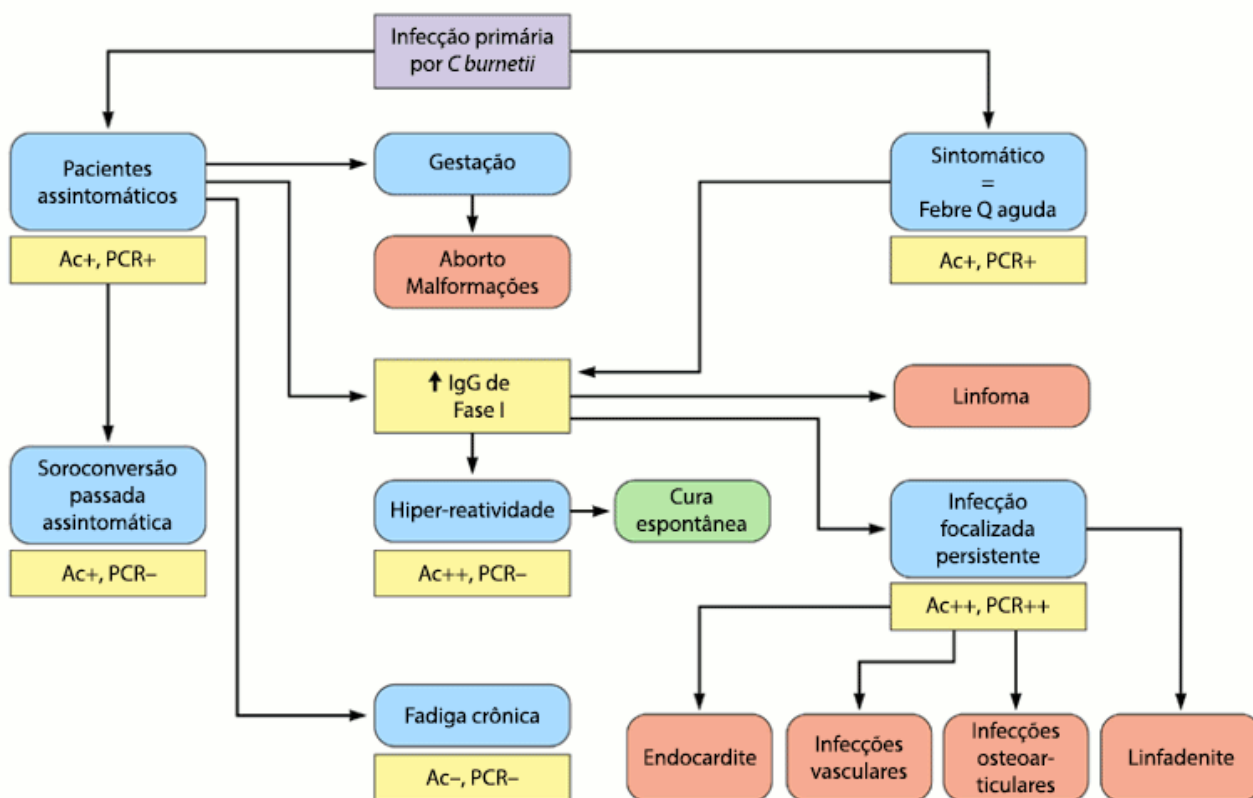


Figura 3: História natural de *Coxiella burnetii* e resultados sorológicos/reacção em cadeia da polimerase. Ac +: positiva para anticorpos contra *C burnetii*, Ac++: fortemente negativa para anticorpos contra *C burnetii*, Ac-: negativa para anticorpos contra *C burnetii*, PCR+: positiva para reacção em cadeia da polimerase para *C burnetii*, PCR++: reacção em cadeia da polimerase fortemente positiva para *C burnetii*, PCR-: reacção em cadeia da polimerase negativa para *C burnetii*

Eldin C, et al. Clin Microbiol Rev 2017; usado com permissão

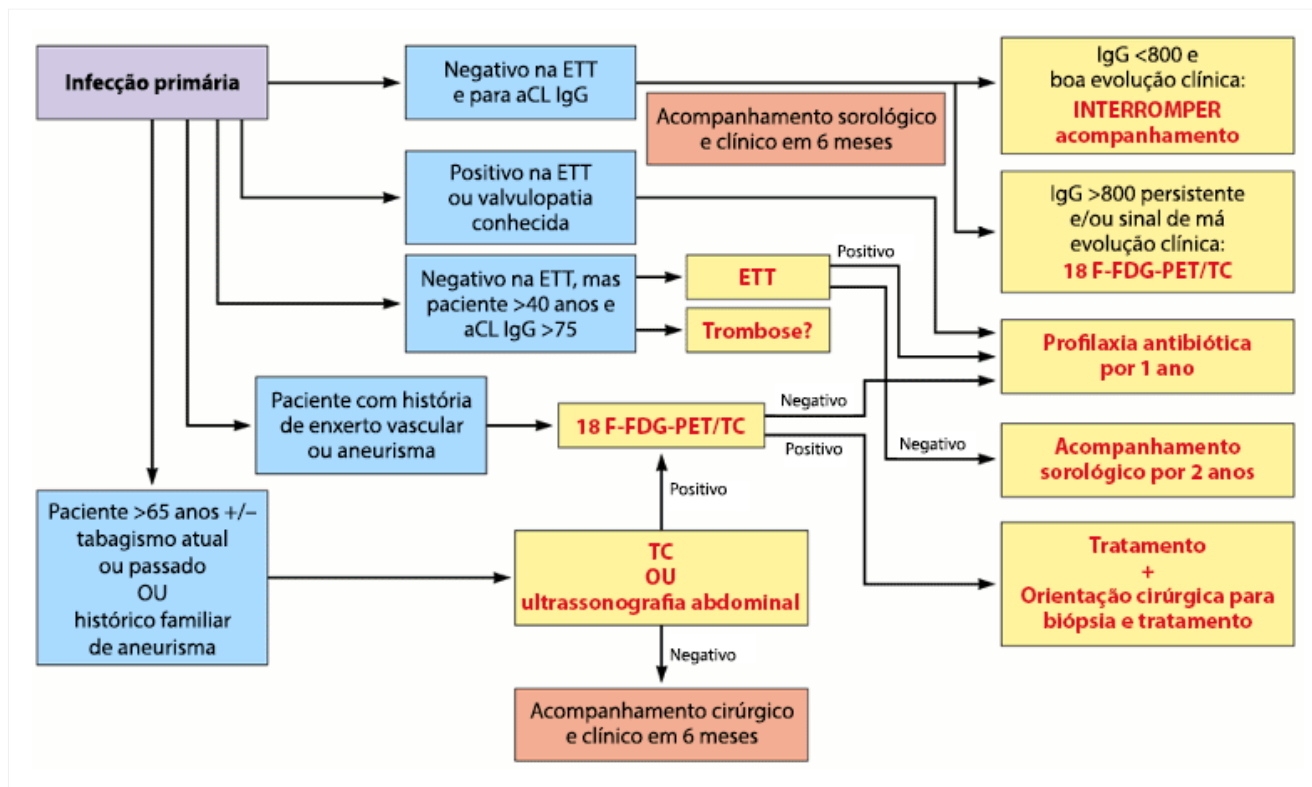


Figura 4: Algoritmo para o diagnóstico e manejo da infecção por *C. burnetii*. ETT: ecocardiografia transtorácica; anticorpos IgG anticardiolipina (aCL); PET/TC com 18-FDG: PET com 18-fluordesoxiglucose combinada com TC

Eldin C, et al. Clin Microbiol Rev 2017; usado com permissão

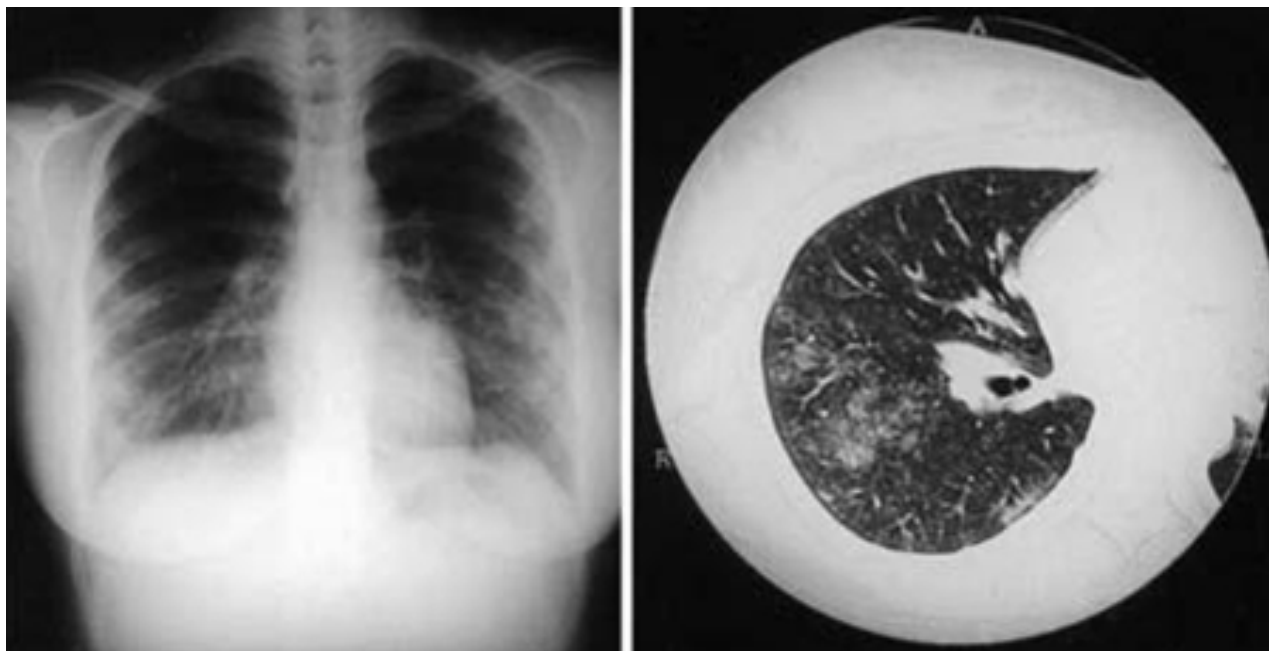


Figura 5: Pneumonia por Coxiella burnetii. Radiografia torácica e tomografia computadorizada (TC) de uma mulher de 21 anos de idade com pneumonia por Coxiella burnetii; a radiografia torácica exibe múltiplas áreas de condensação suave bilaterais nos campos pulmonares médios e inferiores; a tomografia computadorizada (TC) exibe nódulos centrolobulares pouco definidos e consolidação do espaço aéreo

Okimoto N, et al. Respirology. 2004;9:278-282; used with permission of John Wiley & Sons Ltd

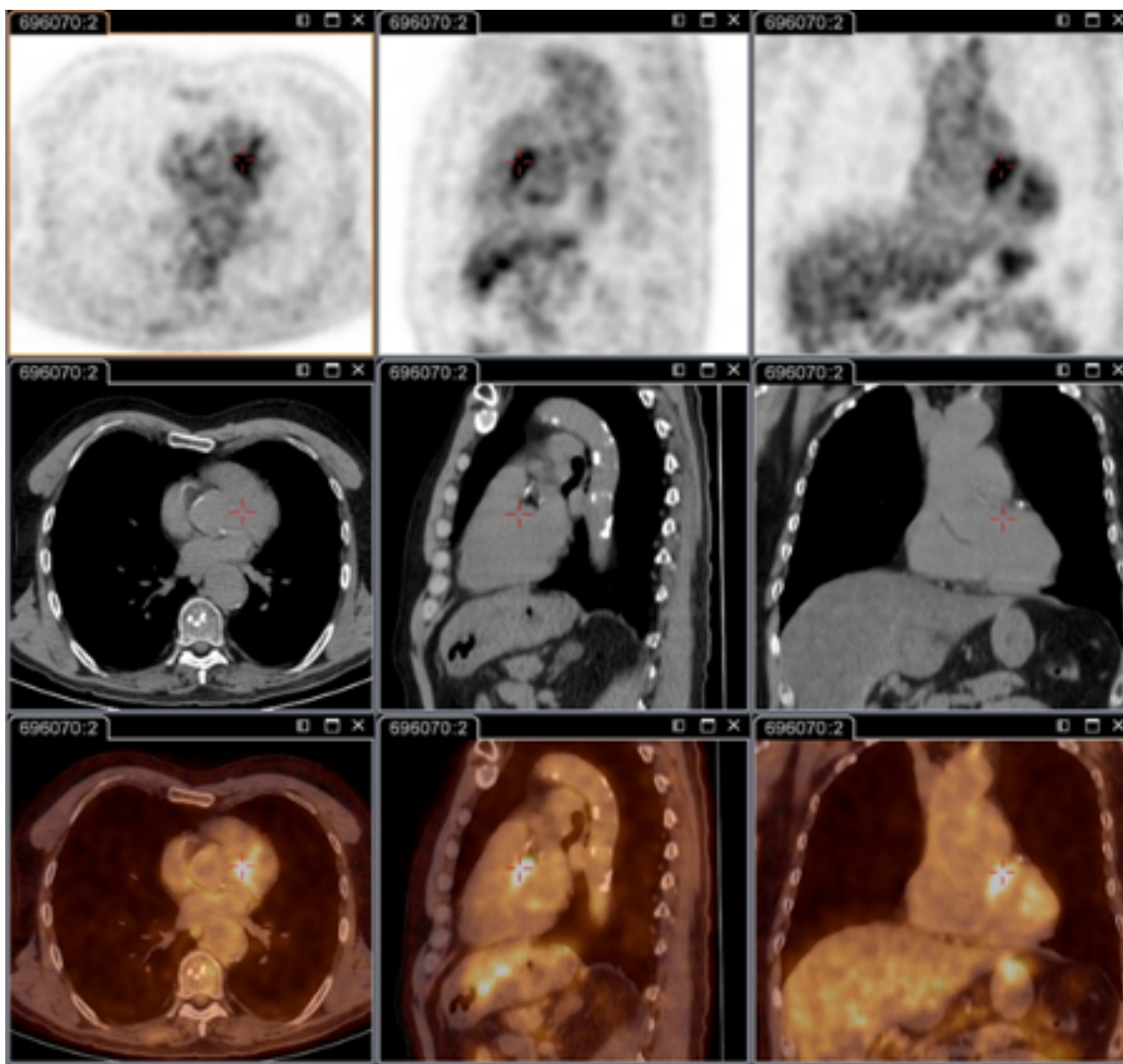


Figura 6: Endocardite por febre Q diagnosticada na PET: PET/TC com 18-fluordesoxiglucose. Neste paciente assintomático com história de valva cardíaca e sorologia elevada, a PET permitiu diagnosticar endocardite aórtica na valva nativa com aneurismas micóticos da aorta torácica e lombar

Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection (obtido consentimento do paciente)

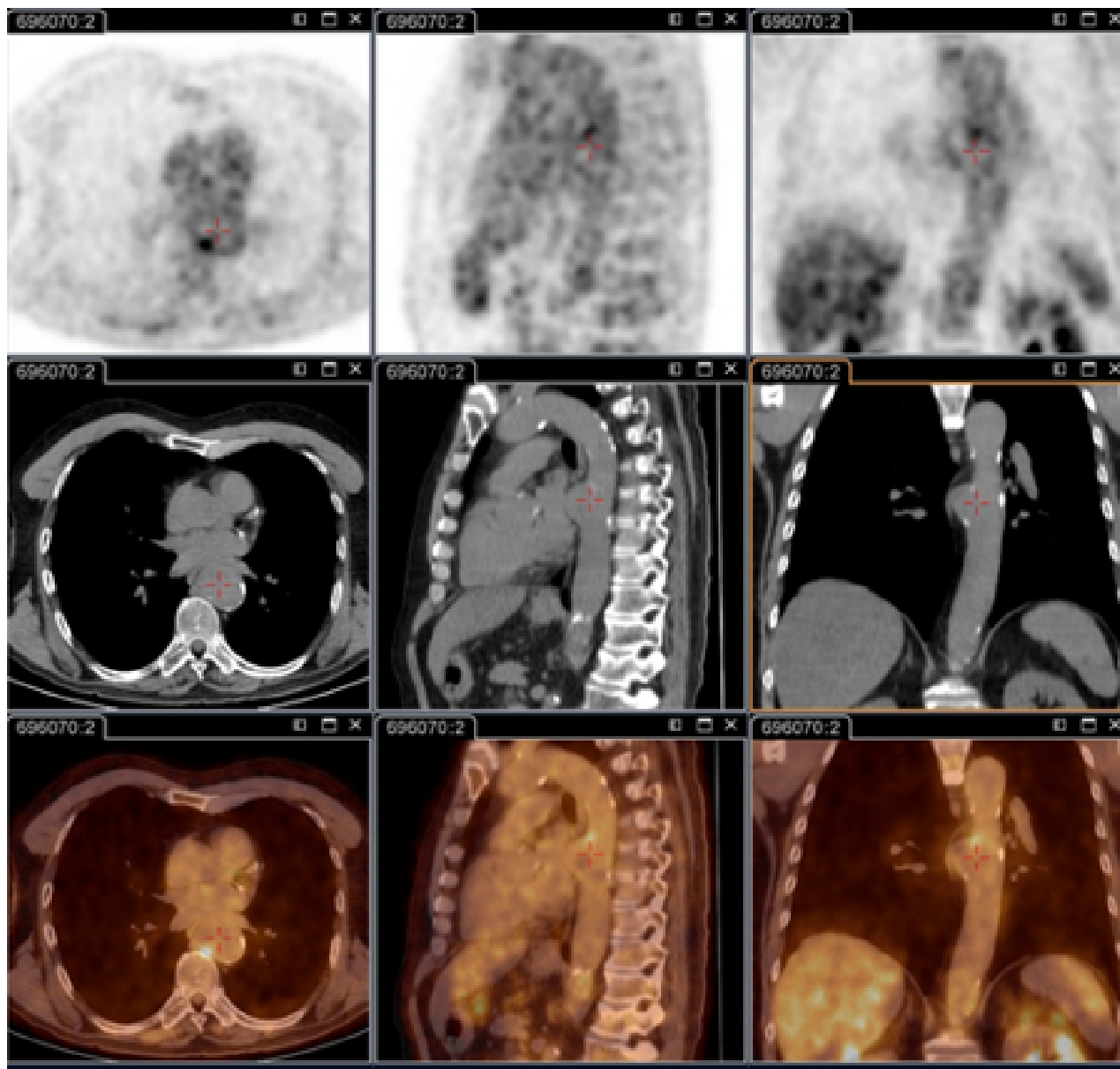


Figura 7: Aneurisma micótico na aorta torácica da febre Q diagnosticado na PET: PET/TC com 18-fluordesoxilglucose. Neste paciente assintomático com história de valva cardíaca e sorologia elevada, a PET permitiu diagnosticar endocardite aórtica na valva nativa com aneurismas micóticos da aorta torácica e lombar

Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection (obtido consentimento do paciente)

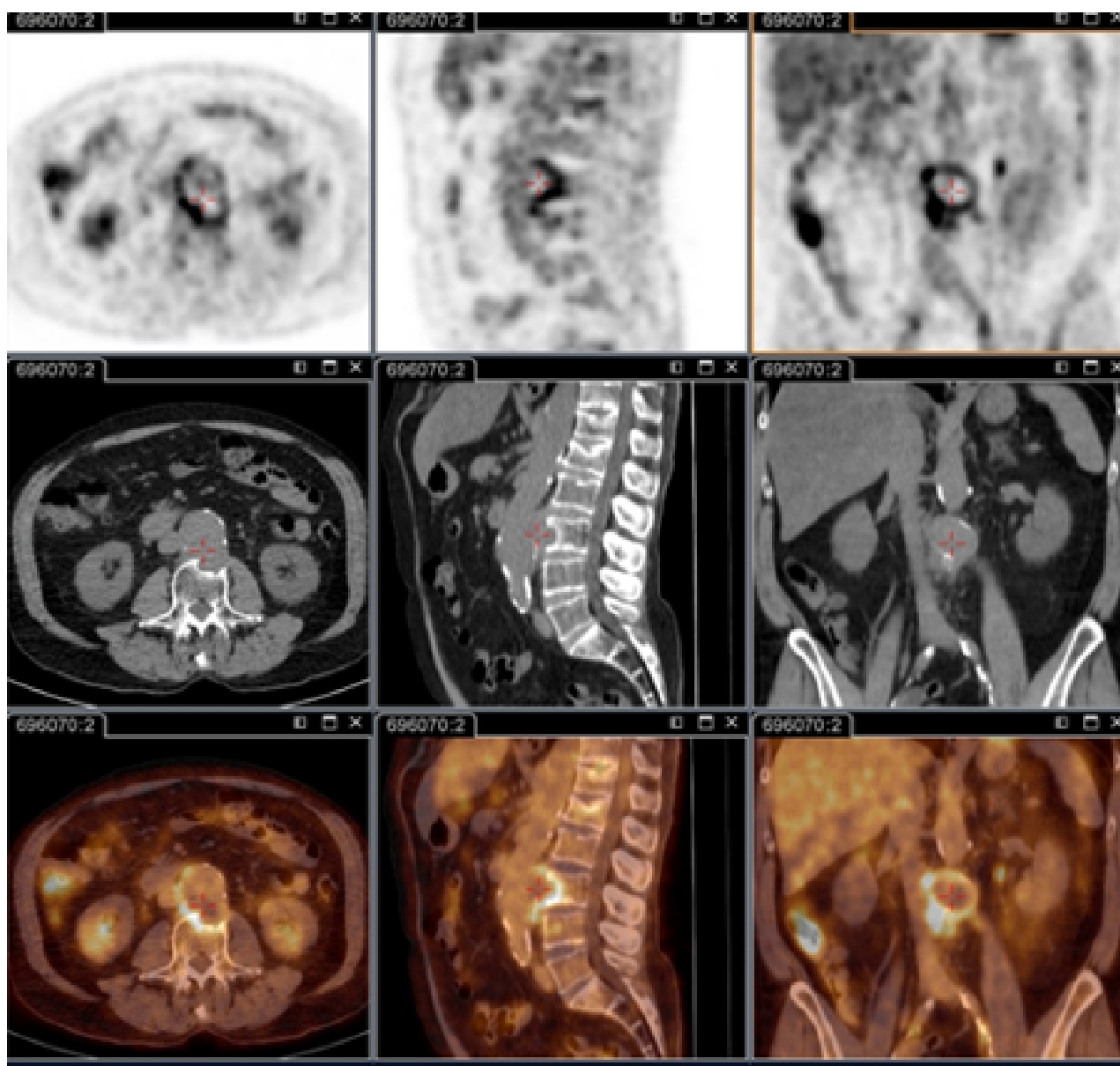


Figura 8: Aneurisma micótico na aorta lombar da febre Q diagnosticado na PET: PET/TC com 18-fluordesoxiglucose. Neste paciente assintomático com história de valva cardíaca e sorologia elevada, a PET permitiu diagnosticar endocardite aórtica na valva nativa com aneurismas micóticos da aorta torácica e lombar

Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection (obtido consentimento do paciente)

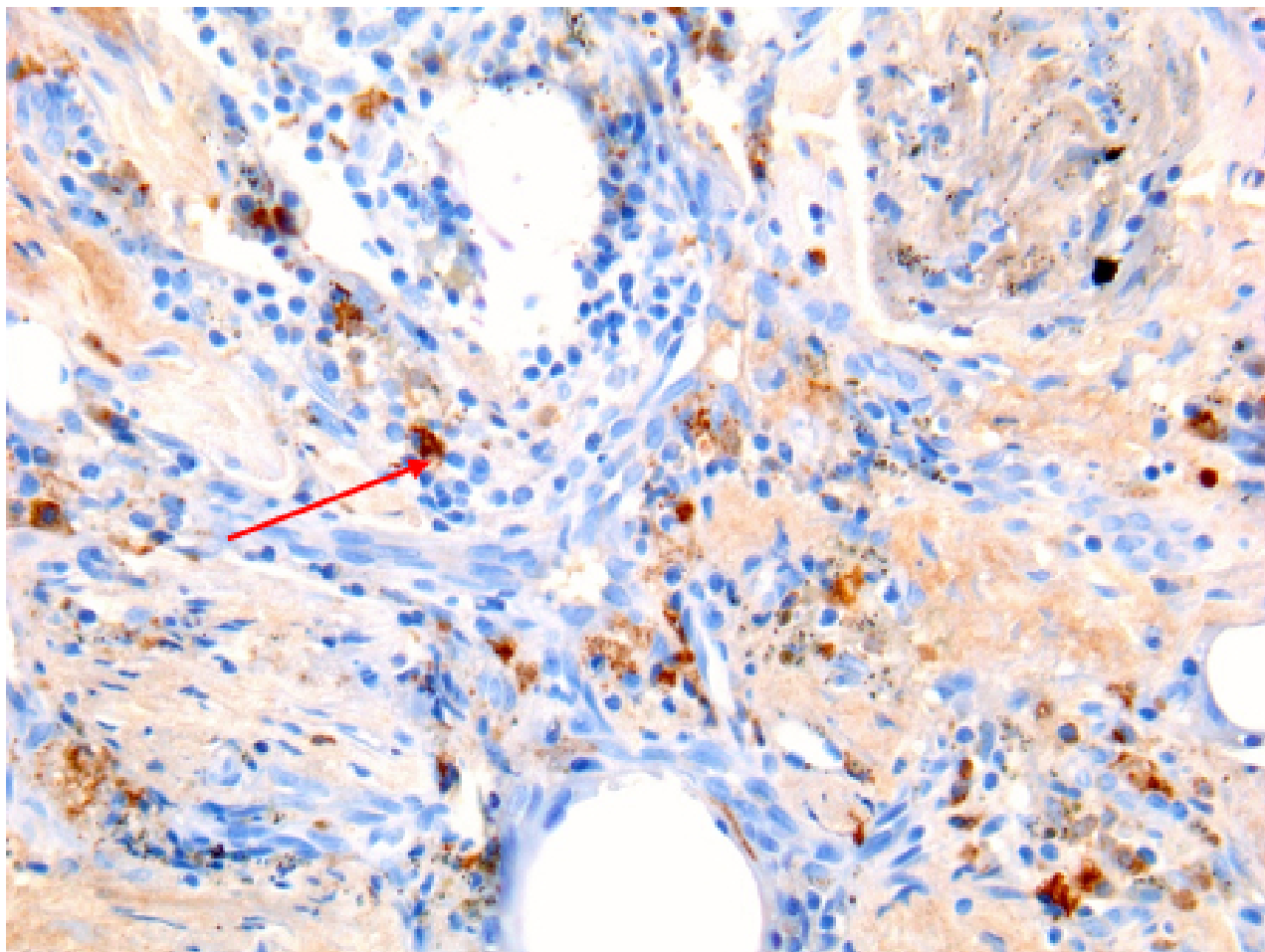


Figura 9: Osteíte por Coxiella burnetii: imuno-histoquímica: a coloração marrom identifica bactérias em monócitos/macrófagos.

Hubert Lepidi, Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection

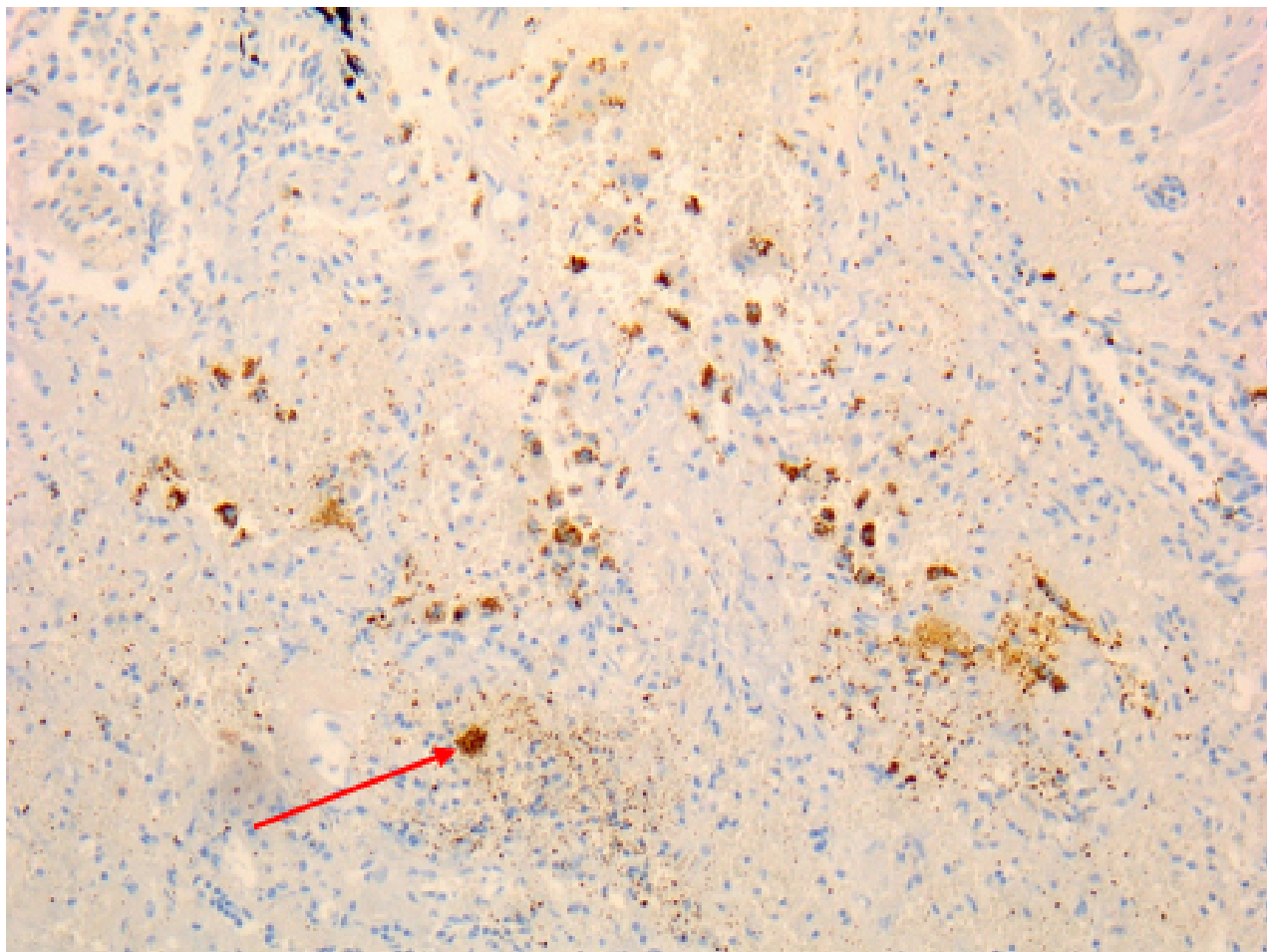


Figura 10: Fibrose pulmonar por *Coxiella burnetii*: imuno-histoquímica; a coloração marrom identifica bactérias em monócitos/macrófagos.

Hubert Lepidi, Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection

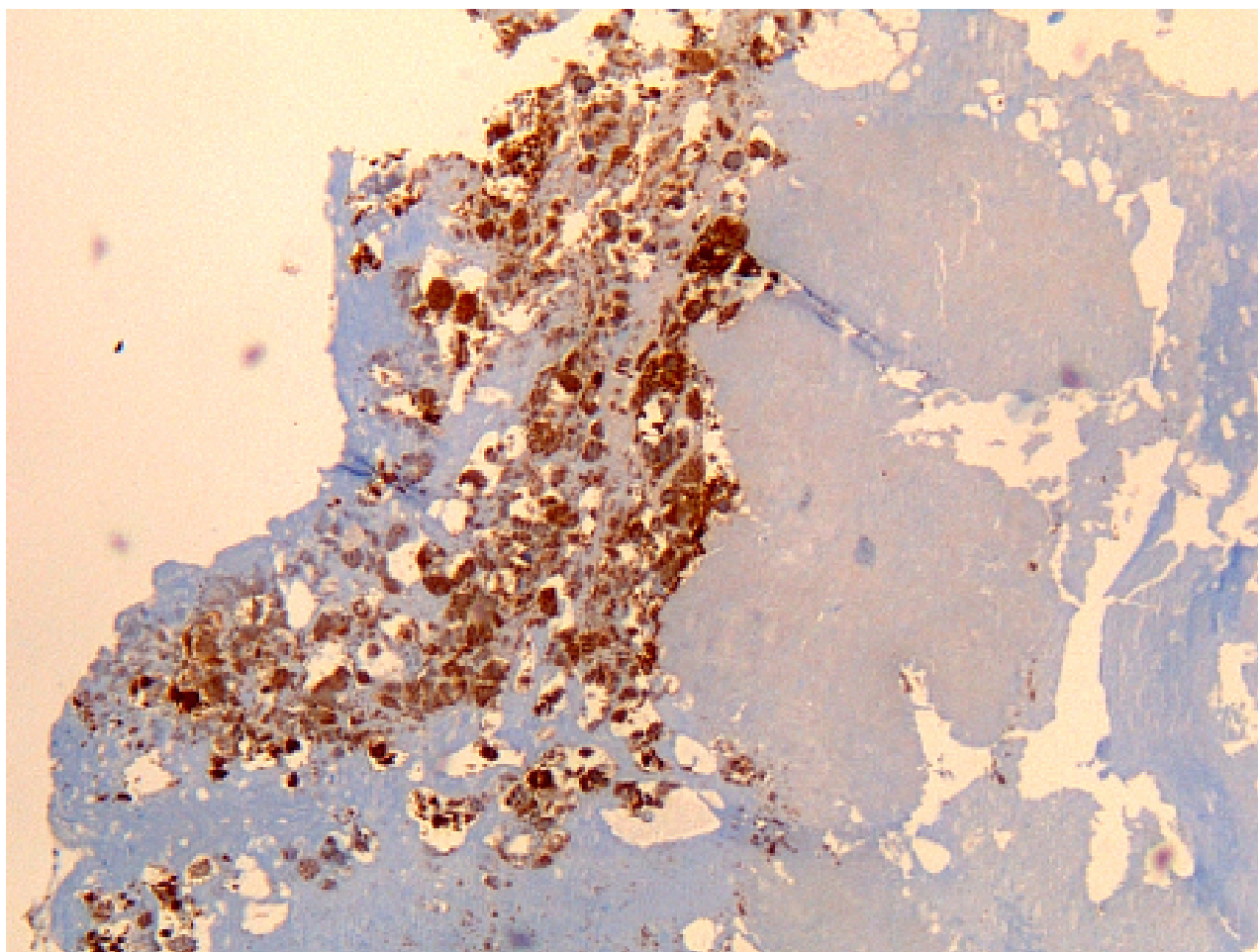


Figura 11: Endocardite por Coxiella burnetii: imuno-histoquímica. Observe o baixo nível de inflamação. A coloração marrom identifica bactérias em monócitos/macrófagos dentro. Geralmente a vegetação está ausente

Hubert Lepidi, Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection

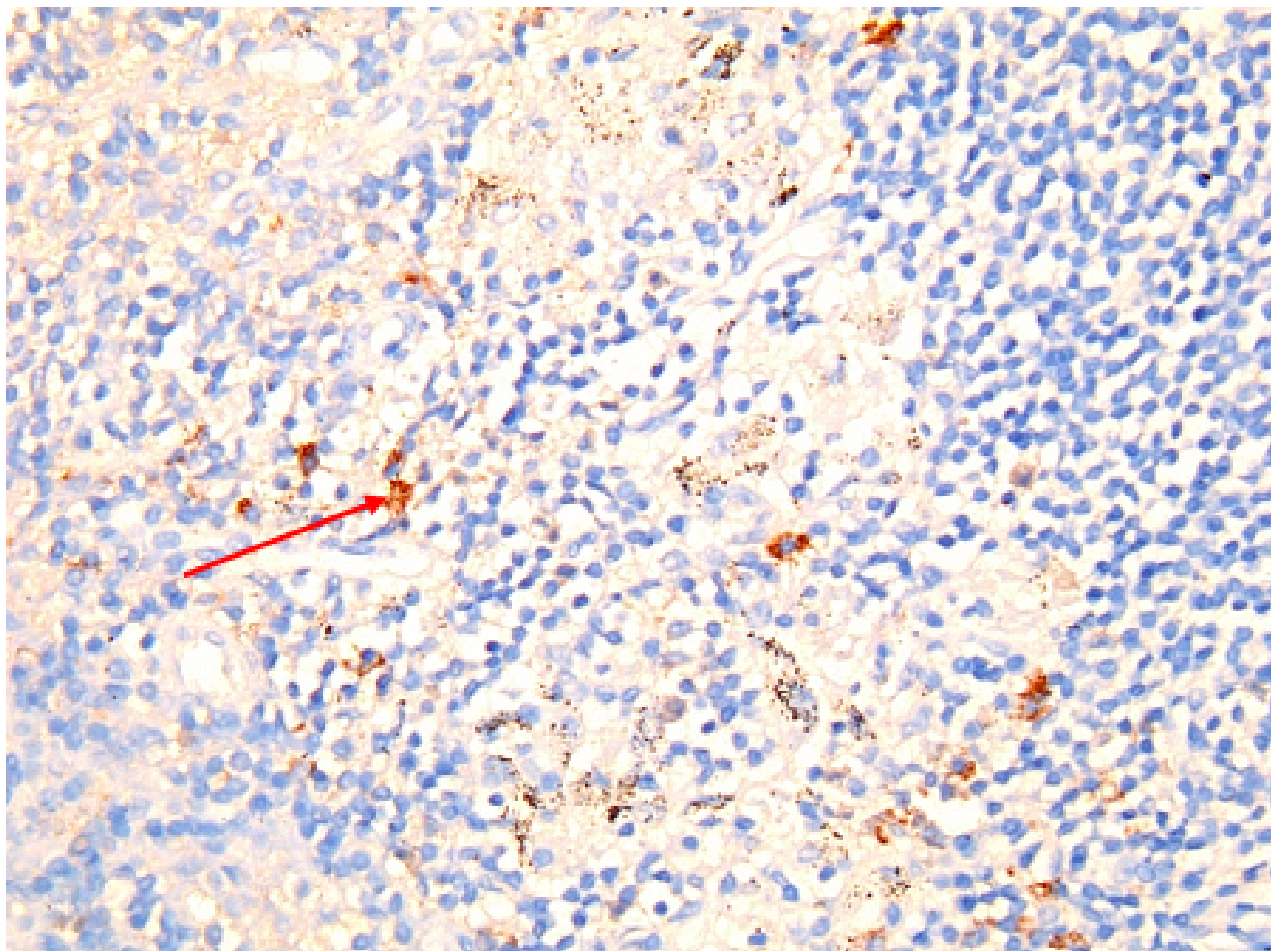


Figura 12: Linfadenite crônica por Coxiella burnetii: imuno-histoquímica. Observe a célula infectada isolada (monócitos/macrófagos) no linfonodo. A coloração marrom identifica bactérias em monócitos/macrófagos

Hubert Lepidi, Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection

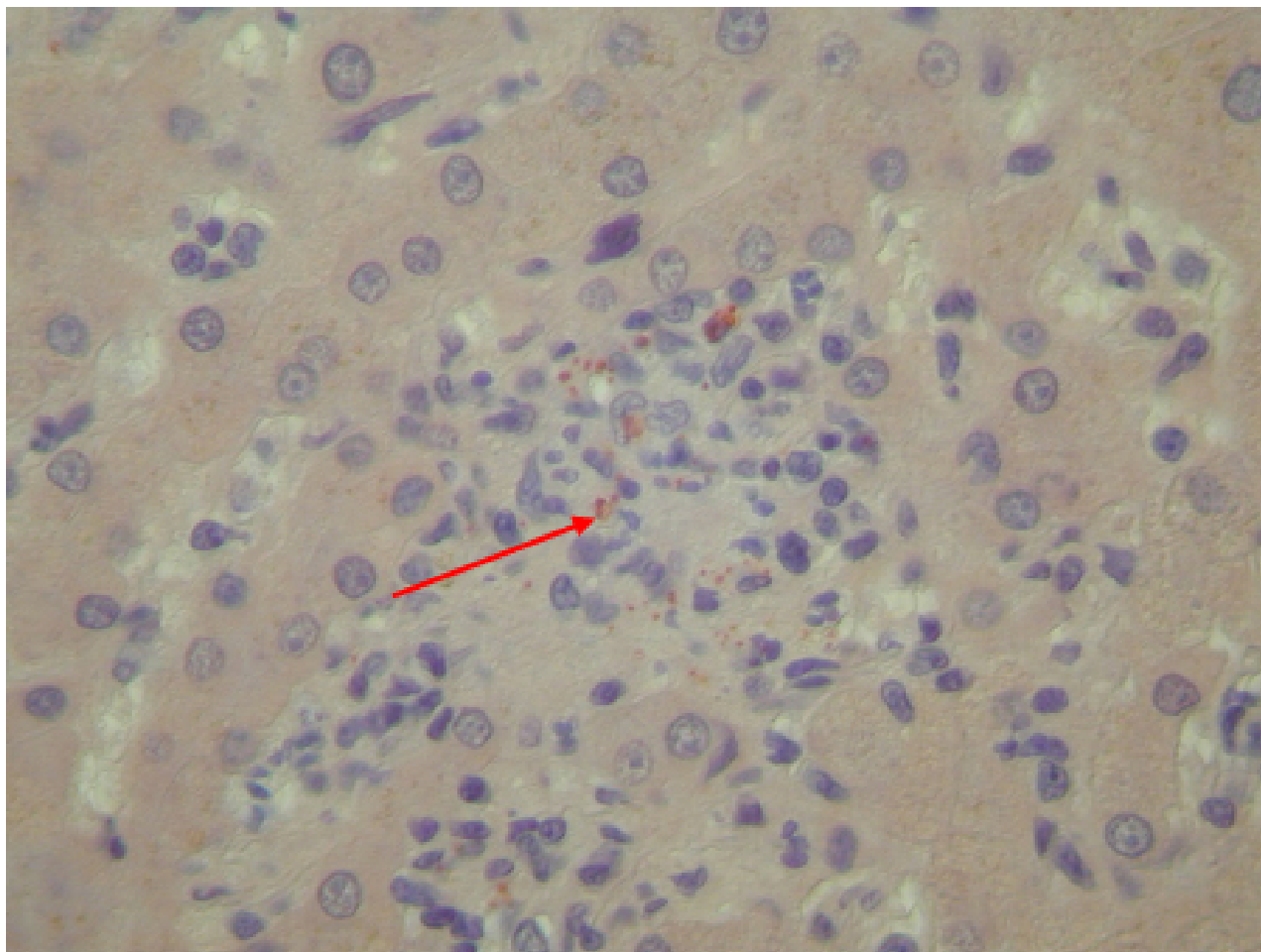


Figura 13: Hepatite crônica por Coxiella burnetii de um paciente com endocardite: imuno-histoquímica. Observe a ausência de granuloma em forma de "donut" observada na febre Q aguda. A coloração marrom identifica bactérias em monócitos/macrófagos

Hubert Lepidi, Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection

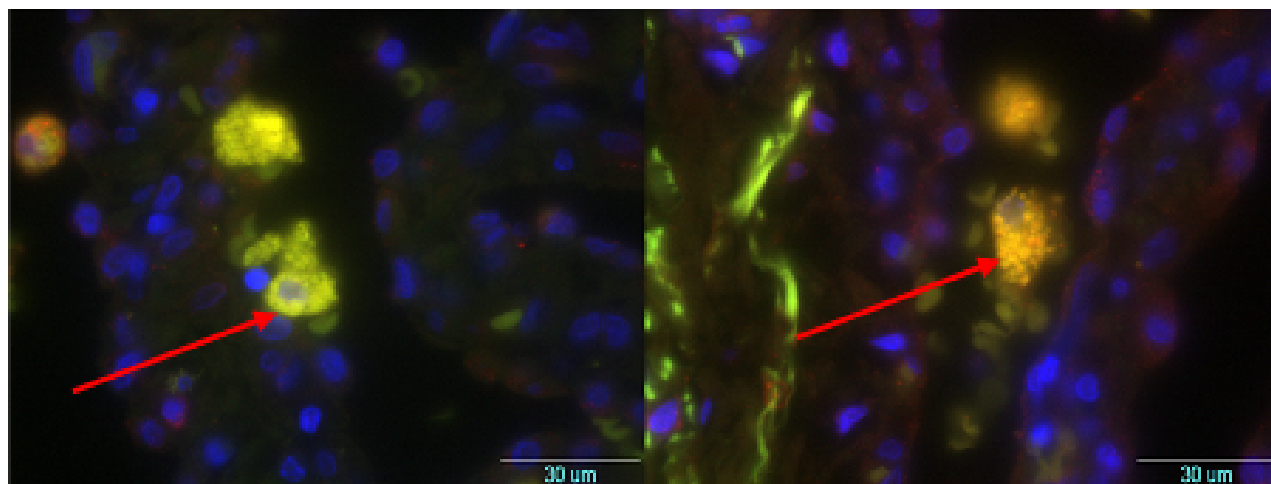


Figura 14: Pseudotumor pulmonar por *Coxiella burnetii*: hibridização *in situ* fluorescente (FISH). Vermelho: imunofluorescência (IF). Verde: FISH com sonda rRNA 16S específica. Amarelo: colocação de IF e FISH confirma a presença de bactérias no citoplasma de 2 células em um pseudotumor pulmonar

Gilles Audoly, Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Joshua Hartzell, MD, MS-HPed, FACP, FIDSA

Division of Infectious Diseases

Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, MD

DIVULGAÇÕES: JH declares he has no competing interests. The opinions or assertions contained herein are the private ones of the reviewer and are not to be construed as official or reflecting the views of the Department of Defense, the Uniformed Services University of the Health Sciences, or any other agency of the US Government.

// Reconhecimentos:

Dr Joshua Hartzell would like to gratefully acknowledge Dr Matthieu Million, Professor Didier Raoult, and Dr Nilmarie Guzman, previous contributors to this monograph. MM and DR are authors of several references used in this monograph. NG declares that she has no competing interests.

// Colegas revisores:

Jennifer McQuiston, DVM, MS, DACVPM

Epidemiology Team

Rickettsial Zoonoses Branch, National Center for Zoonotic Vectorborne and Enteric Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA

DIVULGAÇÕES: JM declares that she has no competing interests.

Dimitrios Chatzidimitriou, MD, PhD

Clinical Microbiologist

National Influenza Center, Second Department of Microbiology, Aristotle University of Thessaloniki Medical School, Thessaloniki, Greece

DIVULGAÇÕES: DC declares that he has no competing interests.