

# BMJ Best Practice

## Tularemia

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Resumo</b>                          | <b>3</b>  |
| <b>Fundamentos</b>                     | <b>4</b>  |
| Definição                              | 4         |
| Epidemiologia                          | 4         |
| Etiologia                              | 4         |
| Fisiopatologia                         | 4         |
| Classificação                          | 4         |
| <b>Prevenção</b>                       | <b>6</b>  |
| Prevenção primária                     | 6         |
| <b>Diagnóstico</b>                     | <b>7</b>  |
| Caso clínico                           | 7         |
| Abordagem passo a passo do diagnóstico | 7         |
| Fatores de risco                       | 9         |
| Anamnese e exame físico                | 10        |
| Exames diagnóstico                     | 11        |
| Diagnóstico diferencial                | 12        |
| <b>Tratamento</b>                      | <b>14</b> |
| Abordagem passo a passo do tratamento  | 14        |
| Visão geral do tratamento              | 15        |
| Opções de tratamento                   | 16        |
| <b>Acompanhamento</b>                  | <b>18</b> |
| Recomendações                          | 18        |
| Complicações                           | 18        |
| Prognóstico                            | 19        |
| <b>Diretrizes</b>                      | <b>20</b> |
| Diretrizes de diagnóstico              | 20        |
| Diretrizes de tratamento               | 20        |
| <b>Recursos online</b>                 | <b>22</b> |
| <b>Referências</b>                     | <b>23</b> |
| <b>Imagens</b>                         | <b>25</b> |
| <b>Aviso legal</b>                     | <b>26</b> |

## Resumo

- ◇ Transmitida por carrapatos, picadas de moscas, contato direto com animais infectados ou pele de animais, ou inalação de aerossóis ao realizar trabalhos em ambiente externo, onde vivem animais infectados.
- ◇ Classificada em 7 formas distintas, cada uma com uma síndrome clínica diferente.
- ◇ O diagnóstico requer um alto índice de suspeita decorrente do quadro clínico, embora possa ser confirmado somente por teste sorológico.
- ◇ O tratamento antibiótico com aminoglicosídeos ou ciprofloxacino é a principal base da terapia em todos os pacientes, independentemente da síndrome clínica. Pode-se também usar a doxiciclina.
- ◇ O prognóstico após o tratamento é excelente.

## Definição

Uma doença infecciosa causada pela bactéria Gram-negativas *Francisella tularensis*. Transmitida por carrapatos, picadas de moscas ou contato direto com animais infectados ou pele de animais. Também pode ser transmitida pela inalação de aerossóis ao realizar trabalhos em ambiente externo (por exemplo, aparar a grama), onde vivem animais infectados.

## Epidemiologia

Existem poucos dados epidemiológicos disponíveis; no entanto, várias centenas de casos de tularemia são relatados nos EUA a cada ano, com uma aparente diminuição nos casos em 2016 (230 casos em comparação com 314 casos em 2015, uma incidência anual de 0.07 casos por 100,000 pessoas). Ocorre mais comumente em homens, possivelmente devido a uma maior chance de exposição por paisagismo ou caça. Embora ocorra em pessoas de todas as idades, é mais comum em crianças.[13] [14]

A infecção ocorre predominantemente no hemisfério norte, mas a razão disso é desconhecida.

A tularemia existe de forma endêmica na maioria dos países europeus.[15] Na Finlândia e na Suécia, surtos abrangendo centenas de casos são registrados pelo menos uma vez por década. Em outras áreas, surtos de tal magnitude ocorrem apenas ocasionalmente.

## Etiologia

Causada pelo coccobacilo Gram-negativo, aeróbio, altamente infeccioso *Francisella tularensis*, o qual tem 3 subespécies. É um agente de biodefesa de categoria A devido à sua transformação em arma durante a Guerra Fria e ao seu uso potencial como agente inalatório de bioterrorismo.

É transmitido por carrapatos (carrapato de veados *Ixodes scapularis*, carrapato de cães *Dermacentor variabilis*, carrapato de madeira *D. andersoni* e carrapato-estrela *Amblyomma americanum*), picadas de moscas ou contato direto com animais infectados por inalação ou exposição através de uma ruptura da pele ou membrana mucosa. O contato com pele animal (por exemplo, esfolas ou preparação de carcaças) de coelhos, camundongos, ratos-silvestres, esquilos ou castores pode causar inoculação cutânea direta. A pneumonia tularêmica inalatória pode ocorrer em pessoas que trabalham em ambientes externos em áreas habitadas por animais infectados.[1] [9] [4] [5]

## Fisiopatologia

Nos primeiros dias da infecção, a multiplicação intracelular das bactérias no local de inoculação resulta em uma pápula dolorosa. Isso é seguido pela disseminação linfangítica que causa linfadenopatia localizada dos nódulos de drenagem, frequentemente acompanhada por uma bacteremia transitória. Granulomas caseosos podem ser observados nos locais de infecção. A bactéria contém endotoxina, e o choque endotóxico pode ser uma manifestação da infecção.[12] O período de incubação da infecção geralmente é de alguns dias a 1 semana.

## Classificação

## Classificação clínica

Existem sete síndromes clínicas distintas, dependendo do local de entrada da bactéria.

Tularemia ulceroglandular:

- Apresentação mais comum (30%-40% dos casos)[1]
- Geralmente relatada após picada de um animal ou carrapato, ou após contato com animais
- Manifesta linfadenopatia sensível à palpação localizada e unilateral
- O local da úlcera onde o organismo foi inoculado (por picada de carrapato ou mosca, ou por contato direto com um animal infectado) é distal em relação aos linfonodos de drenagem que estão aumentados e se inicia com uma pápula dolorosa antes de sofrer ulceração.[1] [2] [3] [4] [5]

Tularemia glandular:

- Semelhante à tularemia ulceroglandular, exceto pela ausência de uma lesão cutânea visível
- Acredita-se que a disseminação ocorra via corrente sanguínea e sistema linfático.

Tularemia pneumônica:

- Decorrente da inalação de bactérias presentes no ar
- Manifesta febre, tosse não produtiva e pleurisia
- A radiografia torácica pode mostrar infiltrados subsegmentais e lobares; pode ser acompanhada por derrames pleurais exsudativos.[3] [6] [7] [8] [9] [10]

Tularemia faríngea:

- Pode ocorrer após ingestão de carne ou água contaminada
- Manifesta faringite exsudativa ou amigdalite.

Tularemia oculoglandular:

- Conjuntivite unilateral secundária à inoculação direta no olho (por exemplo, por um dedo contaminado)
- Frequentemente acompanhada por linfadenopatia submandibular, cervical ou pré-auricular.

Tularemia tifoide:

- Possivelmente decorrente da disseminação séptica do organismo
- Sem lesões cutâneas ou linfadenopatia, mas com diarreia
- Pode ser acompanhada por icterícia e colestase, e por hepatoesplenomegalia em apresentações crônicas.

Meningite tularêmica ou abscesso cerebral:

- Apresentação rara de tularemia, com sintomas de cefaleia aguda, rigidez no pescoço, febre e sinais de Brudzinski e Kernig
- o líquido cefalorraquidiano (LCR) mostra células mononucleares predominantes com proteína elevada e baixa glicose.[8] [11]

## Prevenção primária

As medidas de prevenção incluem uso de roupas de proteção ao manusear animais possivelmente infectados (ou não manuseá-los de forma alguma), não aparar a grama sobre áreas com gramados habitados por animais possivelmente infectados, evitar picadas de carrapato (ou remover os carrapatos imediatamente), evitar água contaminada, cozinhar totalmente a carne de animais selvagens e usar repelente de insetos em regiões endêmicas.

Deve-se considerar a profilaxia pós-exposição, para casos de exposição acidental de equipes de laboratório, iniciando a antibioticoterapia profilática dentro de 24 horas. A doxiciclina (100 mg por via oral, duas vezes por dia, durante 14 dias) é o agente preferido, mas o ciprofloxacino (500 mg por via oral, duas vezes por dia, durante 14 dias) é uma alternativa adequada. Se for provável que a exposição não tenha ocorrido em laboratório, pode bastar uma maior vigilância (por exemplo, medição diária da temperatura corporal durante 14 dias).<sup>[17]</sup>

[CDC: tularemia: managing potential laboratory exposures to *Francisella tularensis*]

Uma vacina está disponível em alguns países para militares que trabalham com *Francisella tularensis*.<sup>[18]</sup>

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um homem de 60 anos de idade é hospitalizado com uma história de 10 dias de dispneia por esforço, calafrios, mialgia, cefaleia, febre e sudorese noturna. Ele trabalha em uma fazenda e tem contato diário com coelhos, cavalos, cordeiros, perus e galinhas. No exame físico, sua temperatura é de 38.5 °C (101.3 °F), o pulso é de 75 bpm, a frequência respiratória é de 22 respirações por minuto, e a pressão arterial é de 100/80 mmHg. A radiografia torácica demonstra uma área de condensação nos lobos direito e esquerdo superiores e um pequeno derrame pleural à esquerda.

### Caso clínico #2

Um menino de 16 anos de idade com história de convulsões foi observado com uma história de 1 dia de febre, rinorreia e fadiga. Ele foi tratado com amoxicilina/ácido clavulânico para sinusite presumida, mas foi hospitalizado mais tarde no mesmo dia após uma convulsão tônico-clônica. Notou-se uma paroníquia no dedo médio direito, a qual foi drenada, e ele recebeu alta com prescrição de dicloxacilina. Três dias mais tarde, ele voltou a ser hospitalizado com febre e dor axilar e no dedo médio direito. No exame físico, sua temperatura é de 38.5 °C (101.5 °F), o pulso é de 116 bpm, a frequência respiratória é de 24 respirações por minuto, e a pressão arterial é de 122/76 mmHg. Um nódulo palpável grande e sensível à palpação foi encontrado na axila direita. O paciente recentemente caçou coelhos e também sofreu um arranhão de gato e picadas de mosquito, mas não há exposição conhecida a carrapato.[2]

## Outras apresentações

As manifestações sistêmicas geralmente são abruptas no início. Os sinais e sintomas dependem do órgão afetado, que, por sua vez, depende do local de entrada da bactéria. Embora a tularemia ulceroglandular (linfadenopatia sensível à palpação localizada e unilateral com úlcera no local da inoculação) seja a apresentação mais comum,[1] [2] [3] [4] [5] outras apresentações menos comuns incluem tularemia glandular (semelhante à apresentação ulceroglandular, mas sem uma lesão cutânea visível), tularemia pneumônica (tosse não produtiva, pleurisia, derrames pleurais exsudativos),[3] [6] [7] [8] [9] tularemia faríngea (faringite exsudativa ou amigdalite), tularemia oculoglandular (conjuntivite unilateral na maioria dos casos, frequentemente acompanhada por linfadenopatia submandibular, cervical ou pré-auricular), tularemia tifoide (diarreia, icterícia, colestase, hepatoesplenomegalia) ou, raramente, meningite e abscesso cerebral (rigidez no pescoço, cefaleia aguda).[8] [11] A bactéria contém endotoxina, e o choque endotóxico pode ser uma manifestação da infecção.[12] Pode ocorrer infecção assintomática, mas não há dados sobre tal incidência.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico requer um alto índice de suspeita, pois o quadro clínico (exceto para doença ulceroglandular) é relativamente inespecífico e a própria doença é rara. Cultura, reação em cadeia da polimerase e teste sorológico são todos úteis para um diagnóstico laboratorial. A tularemia é uma doença relatada em alguns países.



## Quadro clínico

Metade de todos os casos de tularemia ocorre em adultos, e um terço dos casos ocorre em crianças abaixo dos 4 anos de idade.<sup>[12]</sup> É mais comum na primavera e no verão, pois é uma doença frequentemente transmitida por carrapatos, e ocorre quando a exposição ao carrapato atinge a intensidade máxima.<sup>[12]</sup> A infecção ocorre predominantemente no hemisfério norte.

Os pacientes podem apresentar uma história de picada de carrapato, picadas de moscas ou contato direto com animais infectados ou peles de animais. Uma história de trabalho em ambientes externos ou a aparição de gramados em áreas onde vivem animais infectados também podem ser observadas.

Todas as formas de tularemia são acompanhadas por sintomas sistêmicos, incluindo calafrios, cefaleia, mal-estar, mialgia, anorexia e fadiga. Febre, com um déficit de pulso-temperatura, é observada em metade dos casos, cedendo apenas após vários dias e com uma alta chance de recidiva.<sup>[12]</sup> Além disso, sinais e sintomas mais específicos também serão observados dependendo do tipo de tularemia.

Tularemia ulceroglandular:

- A apresentação mais comum, geralmente relatada após o manuseio de animais ou após uma picada de carrapato ou de um animal
- Manifesta linfadenopatia sensível à palpação localizada e unilateral
- Uma úlcera dolorosa onde o organismo foi inoculado (por um carrapato ou picada de mosca, ou por contato direto com um animal infectado) é encontrada na posição distal em relação aos linfonodos de drenagem que estão aumentados e se inicia com uma pápula dolorosa antes de sofrer ulceração.<sup>[1] [2] [3] [4] [5]</sup>

Tularemia glandular:

- Semelhante à tularemia ulceroglandular, exceto pela ausência de uma lesão cutânea visível
- Acredita-se que a disseminação ocorra via corrente sanguínea e sistema linfático.

Tularemia pneumônica:

- A disseminação ocorre por via aérea
- Manifesta tosse não produtiva, dispneia, estertores à ausculta e pleurisia.<sup>[3] [6] [7] [8] [9]</sup>

Tularemia faríngea:

- Pode ocorrer após ingestão de carne ou água contaminada
- Apresenta faringite e inflamação das amígdalas e/ou faringe.

Tularemia oculoglandular:

- Conjuntivite unilateral secundária à inoculação direta no olho (por exemplo, por um dedo contaminado)
- Frequentemente acompanhada por fotofobia e linfadenopatia submandibular, cervical ou pré-auricular.

Tularemia tifoide:

- Possivelmente decorrente da disseminação séptica do organismo
- Sem lesões cutâneas ou linfadenopatia, mas com diarreia



- Pode ser acompanhada por icterícia e colestase, e por hepatoesplenomegalia em apresentações crônicas.

Meningite tularêmica ou abscesso cerebral:

- Apresentação rara de tularemia, com sintomas de cefaleia aguda, rigidez no pescoço, febre e sinais de Brudzinski e Kernig.[8] [11]

## Investigações laboratoriais

O teste sorológico que utiliza ensaio imunoenzimático (EIE) ou ensaio de imunofluorescência é diagnóstico de tularemia. O laboratório de microbiologia clínica deve ser notificado se houver suspeita de tularemia, para que precauções adequadas possam ser tomadas. Um aumento de 4 vezes no título de anticorpos contra *Francisella tularensis* entre soros na fase convalescente e aguda é considerado diagnóstico.[16] Esse aumento diagnóstico no título de anticorpo geralmente ocorre 2 a 4 semanas após o início dos sintomas. Um título de anticorpos do soro elevado único é favorável do diagnóstico; no entanto, um título de anticorpos único deve ser confirmado por testes sorológicos ou isolamento do organismo numa amostra clínica.[16]

Hemocultura, culturas de espécime e reação em cadeia da polimerase para *F. tularensis* devem ser solicitadas com base no quadro clínico. Embora hemoculturas modernas (não radiométricas) detectem bactérias, esse é um teste insensível, pois a bacteremia é apenas transitória.[12] A reação em cadeia da polimerase do swab da úlcera ou do aspirado de linfonodo parece ser um teste mais sensível, embora a experiência em seu uso seja limitada.[12] A *F. tularensis* também pode ser cultivada a partir de espécimes clínicos (sangue, aspirado de linfonodos) usando meios especiais. A cultura deve ser realizada em condições de nível 3 de biossegurança devido ao risco de infecção para os técnicos do laboratório.

A radiografia torácica é solicitada em casos suspeitos de tularemia pneumônica (indicada por sintomas e sinais respiratórios) e pode mostrar infiltrados subsegmentais e lobares ou derrames pleurais exsudativos.[3] [6] [7] [8] [9] [10]

O líquido cefalorraquidiano (LCR) mostra células mononucleares predominantes com proteína elevada e baixa glicose em pacientes com meningite tularêmica.[8] [11] A punção lombar é solicitada apenas para pacientes que apresentam sinais e sintomas de meningite.

A histopatologia deve ser solicitada após os exames iniciais; no entanto, ela é limitada pelo fato de os granulomas caseosos não serem específicos da tularemia, pois podem ser observados em outras infecções e doenças inflamatórias. Apesar disso, ela é útil para excluir outras infecções e doenças inflamatórias.

Os métodos atuais de teste de antígeno na urina provaram ser insensíveis para detecção de *F. tularensis*, e são necessárias investigações adicionais antes de estabelecê-los como ferramenta diagnóstica.

## Fatores de risco

### Fortes

**exposição ao carrapato**

- O carrapato de cães *Dermacentor variabilis*, o carrapato de veados *Ixodes scapularis*, o carrapato de madeira *D. andersoni* e o carrapato estrela solitária *Amblyomma americanum*, presentes nos estados do leste dos EUA, são vetores para a disseminação da tularemia.[12] [16]

**exposição à picada de mosca**

- Pode ser adquirida a partir a picada de moscas, por exemplo, na Califórnia, em Nevada e em Utah, no Oeste dos EUA.[12]

**contato com animais infectados**

- Contato com a pele de animais infectados (por exemplo, em caçadores que esfolam coelhos)[1] [2]

**trabalho em ambientes externos onde vivem animais infectados**

- A pneumonia tularêmica inalatória foi relatada em pessoas que trabalham em ambientes externos em áreas habitadas por animais infectados.[6]

## Anamnese e exame físico

### Principais fatores de diagnóstico

**presença de fatores de risco (comum)**

- Os principais fatores de risco incluem picadas de moscas ou carrapatos, contato com a pele de animais infectados (por exemplo, caçadores que esfolam coelhos) ou trabalho em ambientes externos onde vivem animais infectados.

**primavera ou verão (comum)**

- Mais comum na primavera e no verão, pois pode ser uma doença transmitida por carrapato, e ocorre quando a exposição ao carrapato atinge a intensidade máxima.[12]

**febre (comum)**

- Febre, com um déficit de pulso-temperatura, é observada em metade dos casos, cedendo apenas após vários dias e com uma alta chance de uma recidiva.[12]

**linfadenopatia unilateral localizada (comum)**

- A tularemia ulceroglandular e glandular manifesta-se com linfadenopatia sensível à palpação localizada e unilateral.

[Fig-1]

**úlceras cutâneas dolorosas (comum)**

- Na forma ulceroglandular, uma úlcera dolorosa onde o organismo foi inoculado (por um carrapato ou picada de mosca, ou por contato direto com um animal infectado) é encontrada na posição distal em relação aos linfonodos de drenagem que estão aumentados e se inicia com uma pápula dolorosa antes de sofrer ulceração.[1] [2] [3] [4] [5]

**conjuntivite unilateral (comum)**

- Observada na tularemia oculoglandular.

## Outros fatores de diagnóstico

### estertores (comum)

- Detectados na ausculta com tularemia pneumônica.

### tosse não produtiva/dispneia (comum)

- Observada na tularemia pneumônica. A dispneia ocorre ao esforço físico.

### sintomas de toxicidade sistêmica (comum)

- Todas as formas de tularemia são acompanhadas por sintomas sistêmicos inespecíficos, como calafrios, cefaleia, mal-estar, mialgia, anorexia e fadiga.

### faringite (comum)

- Observada na tularemia faríngea. Associada a amígdalas e/ou faringe vermelhas e inflamadas.

### fotofobia (comum)

- Ocorre na tularemia oculoglandular.

### icterícia, hepatoesplenomegalia, diarreia (incomum)

- Observada na tularemia tifoide.
- A icterícia é frequentemente acompanhada por colestase.

### sinal de Brudzinski/Kernig positivo, rigidez no pescoço (incomum)

- Observada na meningite tularêmica.

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

| Exame  | Resultado  |
|--|--|
| <b>sorologia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico para tularemia. Pode-se usar um imunoensaio enzimático (EIE) ou ensaio de imunofluorescência (AIF).<sup>[16]</sup></li> <li>• O aumento no título de anticorpos geralmente ocorre 2 a 4 semanas após o início dos sintomas.</li> </ul>                 | <b>aumento de 4 vezes dos anticorpos contra Francisella tularensis entre soros na fase convalescente e aguda</b> |
| <b>hemocultura</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Embora hemoculturas modernas (não radiométricas) detectem bactérias, esse é um teste insensível, pois a bacteremia é apenas transitória.<sup>[12]</sup></li> </ul>   | <b>positiva para Francisella tularensis</b>  |
| <b>cultura de espécime</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode ser colhida de espécimes clínicos (sangue, aspirado de linfonodos) usando meios especiais.</li> <li>• A cultura deve ser realizada em condições de nível 3 de biossegurança devido ao risco de infecção para os técnicos do laboratório.</li> </ul> | <b>positiva para Francisella tularensis</b>  |

| Exame  | Resultado   |
|--|---|
| <b>reação em cadeia da polimerase do swab da úlcera ou do aspirado de linfonodo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A experiência no uso da reação em cadeia da polimerase é limitada, mas parece ser uma técnica sensível.<sup>[12]</sup></li> </ul> | <b>amplificação positiva para DNA de Francisella tularensis</b> |

### Exames a serem considerados

| Exame   | Resultado   |
|---|---|
| <b>radiografia torácica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Solicitada quando há suspeita de tularemia pneumônica.</li> </ul>  | <b>condensações lobares e segmentares</b>   |
| <b>punção lombar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A punção lombar é solicitada apenas para pacientes que apresentam sinais e sintomas de meningite.</li> </ul>  | <b>o líquido cefalorraquidiano (LCR) mostra células mononucleares predominantes, proteína elevada e baixa glicose</b> |
| <b>histopatologia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A histopatologia deve ser solicitada; porém, o exame é limitado pelo fato de os granulomas caseosos não serem específicos da tularemia, uma vez que podem ser observados em outras infecções e doenças inflamatórias.</li> </ul> | <b>granulomas caseosos no tecido envolvido</b>  |

### Novos exames

| Exame  | Resultado   |
|--|---|
| <b>detecção do antígeno na urina</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os métodos atuais de teste de antígeno na urina provaram ser insensíveis para detecção de F tularensis, e são necessárias investigações adicionais antes de estabelecê-los como ferramenta diagnóstica.</li> </ul> | <b>teste de antígeno positivo para Francisella tularensis</b> |

## Diagnóstico diferencial

| Doença                                | Sinais/sintomas de diferenciação  | Exames de diferenciação  |
|---------------------------------------|---|--|
| <b>Bacteremia tularêmica</b>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Não há sinais ou sintomas de diferenciação.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cultura positiva para Francisella tularensis.</li> </ul>                        |
| <b>Doença por arranhadura do gato</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Linfadenopatia localizada com um arranhão.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Sorologia positiva para Bartonella henselae.</li> </ul>                         |
| <b>Toxoplasmose</b>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Linfadenopatia bilateral e febre.</li> </ul>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Sorologia de imunoglobulina M (IgM) positiva para Toxoplasma gondii.</li> </ul> |

| Doença   | Sinais/sintomas de diferenciação  | Exames de diferenciação   |
|--|---|---|
| <b>Infeções micobacterianas não tuberculosas</b>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfadenopatia submandibular unilateral.</li> </ul>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biópsia excisional do gânglio e cultura do Mycobacterium.</li> </ul>   |
| <b>Mononucleose infecciosa</b>                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfadenopatia difusa.</li> </ul>                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teste monospot positivo.</li> </ul>  |
| <b>Praga</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfadenopatia unilateral.</li> </ul>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cultura positiva para Yersinia pestis.</li> </ul>  |
| <b>Infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfadenopatia difusa.</li> </ul>                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sorologia positiva para HIV.</li> </ul>  |
| <b>Pneumonia adquirida na comunidade</b>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Não há sinais ou sintomas de diferenciação.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• As culturas de escarro e hemocultura podem diagnosticar algumas causas comuns.</li> <li>• Meios especiais e antígeno na urina são úteis para o diagnóstico de pneumonia por Legionella.</li> <li>• Reação em cadeia da polimerase, detecção do antígeno e cultura de secreções respiratórias são testes úteis para pneumonia devido às etiologias virais.</li> </ul> |
| <b>Faringite por estreptococos</b>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Faringite exsudativa.</li> </ul>                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• As culturas bacterianas de swab da garganta e o teste rápido para estreptococo do grupo A (Streptococcus pyogenes) seriam positivos na maioria dos casos.</li> </ul>   |
| <b>Conjuntivite</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Não há sinais ou sintomas de diferenciação.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• As causas virais e bacterianas da conjuntivite podem ser determinadas por meio de culturas, e o gênero Acanthamoeba pode ser identificado por sua aparência microscópica característica.</li> </ul>  |

## Abordagem passo a passo do tratamento

A antibioticoterapia com agentes ativos contra *Francisella tularensis* é o pilar de tratamento em todos os pacientes, independentemente da manifestação clínica. A drenagem cirúrgica dos linfonodos aumentados também pode ser necessária. Práticas de isolamento padrão devem ser seguidas.

A hospitalização e a administração de antibióticos parenterais são necessárias para pacientes com suspeita de tularemia com síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), com bacteremia ou com as formas pneumônica/tifoide.

### Antibioticoterapia

O padrão ouro para terapia é um aminoglicosídeo (estreptomicina ou gentamicina). Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA recomendam estreptomicina como medicamento de primeira escolha com base na experiência e eficácia, sendo a gentamicina uma alternativa aceitável.<sup>[16]</sup> A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a gentamicina como medicamento de primeira escolha, por ser mais amplamente disponível, sendo a estreptomicina uma alternativa, se disponível.<sup>[17]</sup> A escolha do agente, em última análise, depende das orientações locais e da disponibilidade desses medicamentos.

As fluoroquinolonas (por exemplo, o ciprofloxacino) parecem ser eficazes nos casos mais leves de tularemia, embora a experiência no seu uso seja limitada.<sup>[16] [19]</sup>

A terapia parenteral com um aminoglicosídeo deve ser administrada em qualquer paciente considerado com uma infecção grave o suficiente para precisar de hospitalização. A terapia oral com fluoroquinolona é aconselhada somente para tratamento ambulatorial de casos mais leves.<sup>[5] [12]</sup>

As tetraciclinas e o cloranfenicol são apenas bacteriostáticos, e após a cessação da terapia ocorreram recidivas. A doxiciclina é uma opção de agente secundário em relação à fluoroquinolona ou ao aminoglicosídeo. O cloranfenicol não é mais recomendado devido ao seu perfil de efeitos adversos. A maioria dos isolados clínicos da *F. tularensis* testados foi resistente a cefalosporinas de terceira geração e imipeném/cilastatina, e também foi observada resistência a macrolídeos, como eritromicina.<sup>[12]</sup>

Recomenda-se um ciclo de, pelo menos, 10 dias de tratamento para os aminoglicosídeos. Deve-se administrar o ciprofloxacino por 10-14 dias. As tetraciclinas são bacteriostáticas, sendo necessários ciclos de tratamento mais longos, de 14-21 dias. Em infecções mais graves, o período de tratamento pode ser mais longo e depende da resposta clínica.<sup>[16] [17]</sup> A recidiva pode ocorrer e deve ser tratada com uma terapia adicional de 7 a 14 dias.

Embora haja pouca experiência para fornecer orientação, a meningite tularêmica deve ser tratada com uma combinação de ciprofloxacino e um aminoglicosídeo.

Gestantes são tratadas da mesma forma que pacientes não gestantes, pois os benefícios superam os riscos associados ao uso destes medicamentos na gravidez. As crianças são tratadas da mesma forma que os adultos.

### Drenagem cirúrgica

A drenagem cirúrgica dos linfonodos aumentados na tularemia ulceroglandular geralmente é necessária para alívio sintomático.<sup>[12]</sup>

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. ( ver [Aviso legal](#) )

| <b>Agudo</b>  |                |  | <b>( resumo )</b> |
|---|----------------|--|-------------------|
| <b>tularemia: sem meningite</b>   |                |  |                   |
| <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="width: 10px; height: 10px; background-color: #ccc; margin-right: 5px;"></div> <b>forma ulceroglandular</b> </div> | <b>1a</b>      | <b>aminoglicosídeo ou ciprofloxacino</b>           |                   |
|   | <b>2a</b>      | <b>doxiciclina</b>                                 |                   |
|   | <b>adjunto</b> | <b>drenagem cirúrgica</b>                          |                   |
| <b>meningite tularêmica</b>   |                |  |                   |
|   | <b>1a</b>      | <b>aminoglicosídeo associado ao ciprofloxacino</b> |                   |



# Opções de tratamento

## Agudo

tularemia: sem meningite

### 1a aminoglicosídeo ou ciprofloxacino

#### Opções primárias

» **estreptomicina**: crianças: 15 mg/kg por via intramuscular a cada 12 horas, máximo 2 g/dia; adultos: 1 g por via intramuscular a cada 12 horas

#### OU

» **gentamicina**: crianças: 2.5 mg/kg por via intravenosa/intramuscular a cada 8 horas; adultos: 5 mg/kg por via intravenosa/intramuscular uma vez ao dia

#### Opções secundárias

» **ciprofloxacino**: crianças: 15 mg/kg por via intravenosa/oral a cada 12 horas, máximo de 800 mg/dia; adultos: 400 mg por via intravenosa a cada 12 horas, ou 500 mg por via oral duas vezes ao dia

» Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) recomendam estreptomicina como medicamento de primeira escolha com base na experiência e eficácia, sendo a gentamicina uma alternativa aceitável.<sup>[16]</sup> A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a gentamicina como medicamento de primeira escolha, por ser mais amplamente disponível, sendo a estreptomicina uma alternativa, se disponível.<sup>[17]</sup> A escolha do agente, em última análise, depende das orientações locais e da disponibilidade desses medicamentos.

» As fluoroquinolonas (por exemplo, o ciprofloxacino) parecem ser eficazes nos casos mais leves de tularemia, embora a experiência no seu uso seja limitada.<sup>[5] [12]</sup>

» Ciclo de tratamento: pelo menos 10 dias (aminoglicosídeos); 10-14 dias (ciprofloxacino); ciclos mais longos podem ser necessários em casos de infecção grave, dependendo da resposta clínica. A recidiva pode ocorrer e deve ser tratada com uma terapia adicional de 7 a 14 dias.

### 2a doxiciclina

## Agudo

### Opções primárias

» **doxiciclina**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 100 mg por via intravenosa/oral a cada 12 horas

» A doxiciclina é uma terapia menos preferida que os aminoglicosídeos ou as fluoroquinolonas, pois é bacteriostática em relação à tularemia, com um possível problema de recidiva após a cessação da terapia.[16]

» Ciclo de tratamento: pelo menos 14 dias (normalmente, 14-21 dias). A recidiva pode ocorrer e deve ser tratada com uma terapia adicional de 7 a 14 dias.

■ **forma ulceroglandular**

**adjunto**

### drenagem cirúrgica

» A drenagem cirúrgica dos linfonodos aumentados na tularemia ulceroglandular geralmente é necessária para alívio sintomático.[12]

## meningite tularêmica

1a

### aminoglicosídeo associado ao ciprofloxacino

#### Opções primárias

» **estreptomicina**: crianças: 15 mg/kg por via intramuscular a cada 12 horas, máximo 2 g/dia; adultos: 1 g por via intramuscular a cada 12 horas

**-ou-**

» **gentamicina**: crianças: 2.5 mg/kg por via intravenosa/intramuscular a cada 8 horas; adultos: 5 mg/kg por via intravenosa/intramuscular uma vez ao dia

**--E--**

» **ciprofloxacino**: crianças: 15 mg/kg por via intravenosa/oral a cada 12 horas, máximo de 800 mg/dia; adultos: 400 mg por via intravenosa a cada 12 horas, ou 500 mg por via oral duas vezes ao dia

» Embora haja pouca experiência para fornecer orientação, a meningite tularêmica deve ser tratada com uma combinação de ciprofloxacino e um aminoglicosídeo.

» Ciclo de tratamento: pelo menos 10-14 dias, mas depende da resposta clínica.

## Recomendações

### Monitoramento

### Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser alertados sobre os riscos da antibioticoterapia (como a nefrotoxicidade e a ototoxicidade dos aminoglicosídeos, as toxicidades para o sistema nervoso central [SNC] e para as cartilagens das quinolonas e o risco de diarreia associada a antibióticos e de reações alérgicas em relação a todos os antibióticos) e sobre o risco de recidiva ao final da terapia.

[CDC: tularemia]

## Complicações

| Complicações   | Período de execução | Probabilidade |
|--|---------------------|---------------|
| <b>supuração de linfonodos</b>   | <b>curto prazo</b>  | <b>alta</b>   |
| Pode exigir drenagem cirúrgica, pois os gânglios podem estar doloridos e podem não remitir sem que haja intervenção.               |                     |               |
| <b>endocardite</b>   | <b>curto prazo</b>  | <b>baixa</b>  |
| Complicações muito raras decorrentes da bacteremia com doença aguda.<br>Com a antibioticoterapia moderna, quase nunca é observada. |                     |               |
| <b>hepatite</b>  | <b>curto prazo</b>  | <b>baixa</b>  |
| Pode ser observada agudamente com uma doença grave.<br>É necessário apenas terapia de suporte.                                     |                     |               |
| <b>insuficiência renal</b>   | <b>curto prazo</b>  | <b>baixa</b>  |
| Uma complicação da doença aguda grave.<br>É necessário apenas terapia de suporte.  |                     |               |
| <b>síndrome de alfa-gal</b>  | <b>curto prazo</b>  | <b>baixa</b>  |

| Complicações   | Período de execução | Probabilidade |
|--|---------------------|---------------|
| <p>Uma alergia a carne vermelha de mamíferos que pode ocorrer após uma picada de carrapato devido à transmissão de galactose-alfa-1,3-galactose (alfa-gal), uma molécula de açúcar que também é encontrada na carne vermelha. Algumas pessoas têm uma forte resposta de anticorpos IgE à alfa-gal, resultando em uma reação alérgica de início tardio ou anafilaxia. Está associada a picadas do carrapato-estrela nos EUA, mas foi relatada em outros países, como Austrália, Europa e Ásia, devido a picadas de outros tipos de carrapatos. O único tratamento é evitar o consumo de carne vermelha.[20] [21] Em uma clínica dos Estados Unidos, alergias à carne vermelha causadas por picadas de carrapatos foram a causa mais comum de anafilaxia, respondendo por 33% dos casos.[22]</p> |                     |               |
| <b>fadiga persistente</b>  | <b>longo prazo</b>  | <b>alta</b>   |
| <p>Pode durar de semanas a meses após a doença aguda.</p> <p>Nenhuma terapia específica é necessária.</p>  |                     |               |
| <b>osteomielite</b>  | <b>longo prazo</b>  | <b>baixa</b>  |
| <p>Raramente observada com a antibioticoterapia moderna.</p> <p>Tratada com ciclos prolongados de antibióticos.</p>  |                     |               |

## Prognóstico

O prognóstico após o tratamento é excelente, principalmente se for utilizado aminoglicosídeo ou ciprofloxacino, pois estes agentes são associados ao índice de recidiva mais baixo.[5] [12]

## Diretrizes de diagnóstico

### Internacional

#### WHO guidelines on tularaemia

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2007

### América do Norte

#### Tickborne diseases of the United States: a reference manual for health care providers

**Publicado por:** Centers for Disease Control and Prevention

**Última publicação em:**  
2018

#### Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections

**Publicado por:** Infectious Diseases Society of America

**Última publicação em:**  
2014

### Oceania

#### Tularaemia laboratory case definition

**Publicado por:** Department of Health Australia

**Última publicação em:**  
2017

## Diretrizes de tratamento

### Internacional

#### WHO guidelines on tularaemia

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2007

### América do Norte

#### Tickborne diseases of the United States: a reference manual for health care providers

**Publicado por:** Centers for Disease Control and Prevention

**Última publicação em:**  
2018

## América do Norte

### Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections

**Publicado por:** Infectious Diseases Society of America

**Última publicação em:**  
2014

## Recursos online

1. [CDC: tularemia: managing potential laboratory exposures to Francisella tularensis](#) (*external link*)
2. [CDC: tularemia](#) (*external link*)



## Artigos principais

- Johansson A, Berglund L, Gothefors L, et al. Ciprofloxacin for treatment of tularemia in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:449-453. [Resumo](#)
- Feldman KA, Ensore RE, Lathrop SL, et al. An outbreak of primary pneumonic tularemia on Martha's Vineyard. *N Engl J Med*. 2001;345:1601-1606. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Penn RL. *Francisella tularensis*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 8th ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 2015.
- Pedati C, House J, Hancock-Allen J, et al. Notes from the field: increase in human cases of tularemia - Colorado, Nebraska, South Dakota, and Wyoming, January-September 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64:1317-1318. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- World Health Organization (WHO). WHO Guidelines on tularaemia. 2007 [internet publication]. [Texto completo](#)

## Referências

- Guffey MB, Dalzell A, Kelly DR, et al. Ulceroglandular tularemia in a nonendemic area. *South Med J*. 2007;100:304-308. [Resumo](#)
- Weiner E, Stryjewski G, Eppes S. Variable presentation of the cause of lymphadenopathy in two children. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:972-973,982. [Resumo](#)
- Hornick R. Tularemia revisited. *N Engl J Med*. 2001;345:1637-1639. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Arav-Boger R. Cat-bite tularemia in a seventeen-year-old girl treated with ciprofloxacin. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:583-584. [Resumo](#)
- Johansson A, Berglund L, Gothefors L, et al. Ciprofloxacin for treatment of tularemia in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:449-453. [Resumo](#)
- Bellido-Casado J, Perez-Castrillon JL, Bachiller-Luque P, et al. Report on five cases of tularaemic pneumonia in a tularaemia outbreak in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000;19:218-220. [Resumo](#)
- Feldman KA, Ensore RE, Lathrop SL, et al. An outbreak of primary pneumonic tularemia on Martha's Vineyard. *N Engl J Med*. 2001;345:1601-1606. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Rodgers BL, Duffield RP, Taylor T, et al. Tularemic meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:439-441. [Resumo](#)
- Case Records of the Massachusetts General Hospital. A 25-year-old woman with fever and abnormal liver function. *N Engl J Med*. 2001;345:201-205. [Resumo](#)

10. Thomas LD, Schaffner W. Tularemia pneumonia. *Infect Dis Clin North Am*. 2010;24:43-55. [Resumo](#)
11. van de Beek D, Steckelberg JM, Marshall WF, et al. Tularemia with brain abscesses. *Neurology*. 2007;68:531. [Resumo](#)
12. Penn RL. *Francisella tularensis*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 8th ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 2015.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Tularemia - statistics. January 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
14. Pedati C, House J, Hancock-Allen J, et al. Notes from the field: increase in human cases of tularemia - Colorado, Nebraska, South Dakota, and Wyoming, January-September 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64:1317-1318. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Tärnvik A, Priebe HS, Grunow R. Tularaemia in Europe: an epidemiological overview. *Scand J Infect Dis*. 2004;36:350-355. [Resumo](#)
16. Centers for Disease Control and Prevention. Tickborne diseases of the United States: a reference manual for health care providers, fifth edition. 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
17. World Health Organization (WHO). WHO Guidelines on tularaemia. 2007 [internet publication]. [Texto completo](#)
18. Mulligan MJ, Stapleton JT, Keitel WA, et al. Tularemia vaccine: safety, reactogenicity, "Take" skin reactions, and antibody responses following vaccination with a new lot of the *Francisella tularensis* live vaccine strain - a phase 2 randomized clinical trial. *Vaccine*. 2017 Aug 24;35(36):4730-4737. [Resumo](#)
19. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014;59:e10-e52. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Khoury JK, Khoury NC, Schaefer D, et al. A tick-acquired red meat allergy. *Am J Emerg Med*. 2018 Feb;36(2):341.e1-341.e3. [Resumo](#)
21. van Nunen SA. Tick-induced allergies: mammalian meat allergy and tick anaphylaxis. *Med J Aust*. 2018 Apr 16;208(7):316-321. [Resumo](#)
22. Pattanaik D, Lieberman P, Lieberman J, et al. "The changing face of anaphylaxis in adults and adolescents". *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018 Jul 20. pii: S1081-1206(18)30580-5. [Resumo](#)

## Imagens



*Figura 1: Tularemia ulceroglandular do membro inferior decorrente de uma picada de carrapato; a úlcera sobre a patela e a linfadenopatia ascendente são evidentes*

*Cortesia de Barry Farr, MD, MPH*

## 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](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **William A. Petri, Jr., MD, PhD, FACP**

---

Wade Hampton Frost Professor of Epidemiology

Professor of Medicine, Microbiology, and Pathology, Chief, Division of Infectious Diseases and International Health, University of Virginia, Charlottesville, VA

DIVULGAÇÕES: WAP declares that he has no competing interests.

### // Colegas revisores:

#### **Christopher Huston, MD**

---

Assistant Professor of Medicine

Division of Infectious Diseases, University of Vermont College of Medicine, Burlington, VT

DIVULGAÇÕES: CH declares that he has no competing interests.

#### **Beth Kirkpatrick, MD**

---

Assistant Professor

Infectious Diseases, University of Vermont College of Medicine, Burlington, VT

DIVULGAÇÕES: BK declares that she has no competing interests.