

Como diagnosticar a febre escaro-nodular em doentes com febre e exantema: um estudo prospetivo

How to diagnose mediterranean spotted fever in patients with fever and rash: a prospective study

Tiago Tribolet de Abreu*, Rita de Sousa**, Carla Pinto***, Fátima Bacellar§

Resumo

Introdução: A febre escaro-nodular tem uma incidência elevada em Portugal, especialmente no Alentejo, onde a taxa de letalidade pode atingir os 4,5%. Apesar do seu diagnóstico ser clínico, desconhece-se o valor preditivo dos sinais e sintomas que constituem a sua apresentação habitual.

Objectivos: Identificar características clínico-laboratoriais, passíveis de se obterem no serviço de urgência, que se correlacionem, em doentes com febre e exantema, com o diagnóstico definitivo de rickettsiose.

Métodos: Realizámos um estudo prospetivo, entre 1 de Janeiro e 31 de Dezembro de 2002, em que foram incluídos todos os doentes internados com febre e exantema. A estes doentes, para além de uma avaliação clínico-laboratorial inicial no serviço de urgência, foi também feita uma avaliação dos diagnósticos de rickettsiose, borreliose, ehrlichiose, infecção por EBV, infecção aguda por VIH, echovirose, coxsackievirose, febre tifóide, leptospirose, sífilis, febre reumática, endocardite, lúpus. Utilizando o método de qui-quadrado (ou método de Fisher, quando necessário), foi avaliada a correlação entre as variáveis clínico-laboratoriais obtidas no serviço de urgência e a probabilidade de o doente ter o diagnóstico definitivo de rickettsiose, em comparação com os restantes diagnósticos. Utilizámos a regressão logística para avaliação do valor preditivo das variáveis com correlação estatisticamente significativa.

Resultados: Durante o ano de 2002, foram internados no nosso hospital 55 doentes com febre e exantema, sendo o diagnóstico definitivo de rickettsiose em 44. A idade média foi de 60,7 anos, e 46,7% eram do sexo masculino. Das características avaliadas, só o diagnóstico clínico, na admissão, de febre escaro-nodular se correlacionou de forma estatisticamente significativa com um diagnóstico definitivo de rickettsiose ($p=0,008$).

Conclusões: Neste estudo, apenas o diagnóstico clínico, na admissão, de febre escaro-nodular se correlacionou de forma estatisticamente significativa com esse diagnóstico definitivo

(odds ratio 10,7). A semana do internamento teve uma correlação com significado estatístico limite (odds ratio 4,0).

Palavras chave: febre botonosa, febre escaro-nodular, *Rickettsia conorii*, *Rickettsia israeli*, diagnóstico, febre, exantema.

Abstract

Background: Mediterranean spotted fever (MSF) has a high incidence in Portugal, especially in the Alentejo region, where its mortality can reach 4.5%. Although diagnosis is clinical, the predictive value of the associated signs and symptoms is unknown.

Objectives: To identify clinical and laboratory features, possible to obtain in the Emergency Room, that correlate with a diagnosis of MSF, in patients with fever and rash.

Methods: A prospective study was conducted, between 1st January and 31st December 2002, that included all patients admitted with fever and rash. A clinical and laboratory evaluation was performed, along with serological screening for *Rickettsia*, *Borrelia*, *Ehrlichia*, Epstein Barr, HIV, Echo, Coxsackie, *Salmonella*, *Leptospira*, *Treponema*, Rheumatic fever, endocarditis and lupus. The correlation between the clinical and laboratory data and a definitive diagnosis of Rickettsiosis was studied using the Chi-square (or Fisher, when necessary) test. Logistic regression was used to study the predictive value of the variables with a statistically significant correlation.

Results: 55 patients were admitted with fever and rash, in whom MSF was confirmed in 44. The mean age was 60.7 years and 46.7% were male. Only an admission diagnosis of MSF had a statistically significant correlation with that same definitive diagnosis ($p=0.008$).

Conclusions: In this study, only an admission diagnosis of MSF had a statistically significant correlation with that same definitive diagnosis (odds ratio 10.7). The week of admission had a weak statistical significance ($p=0.049$, and odds ratio 4.0).

Key words: boutonneuse fever, mediterranean spotted fever, *Rickettsia conorii*, *Rickettsia israeli*, diagnosis, fever, rash.

*Assistente Eventual de Medicina Interna, Serviço de Medicina 2, Hospital do Espírito Santo-Évora.

**Assistente de Investigação, Centro de Estudos de Vectores e Doenças Infecciosas/Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

***Interna do Internato Complementar de Medicina Interna, Serviço de Medicina 1, Hospital do Espírito Santo-Évora.

§Investigadora Principal, Centro de Estudos de Vectores e Doenças Infecciosas/Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

Trabalho realizado no Hospital do Espírito Santo-Évora.

Recebido para publicação a 06.07.05

Aceite para publicação 21.08.06

Introdução

A infecção por bactérias do complexo *Rickettsia conorii* é responsável por um quadro clínico que, em Portugal, tem a denominação habitual de febre escaro-nodular, tendo a sua primeira descrição sido feita por Ricardo Jorge.^{1,2} No entanto, a sua denominação internacional é de febre botonosa (“fièvre boutonneuse”), embora em Inglês se encontre com frequência a denominação de “mediterranean spotted fever”.

A febre escaro-nodular, endémica em Portugal, tem a maior taxa de incidência na região do Alentejo (31,4/10⁵ habitantes), onde a taxa de letalidade pode atingir os 4,5%.³

Considera-se que o diagnóstico da febre escaro-nodular é clínico,⁴ mas não existem estudos prospectivos nesta área, apenas retrospectivos,^{5,6,7,8,9} pelo que não é possível determinar o valor preditivo diagnóstico dos vários sinais e sintomas.

Perante esta incidência e letalidade previamente referidos, torna-se importante a capacidade de diagnosticar correctamente doentes com febre e exantema como tendo febre escaro-nodular, com o objectivo de iniciar atempadamente a terapêutica específica e, assim, diminuir a letalidade.

Neste contexto, foi objectivo deste estudo determinar características clínico-laboratoriais, possíveis de se obterem no serviço de urgência, que se correlacionem com o diagnóstico de febre escaro-nodular, em doentes com febre e exantema.

Material e métodos

Realizámos um estudo prospectivo, observacional, entre 1 Janeiro e 31 de Dezembro de 2002.

Durante 2001, o estudo foi desenhado e foi pedida e obtida autorização para a sua realização pelo Conselho de Administração, direcção do Serviço de Urgência e do Serviço de Patologia Clínica, e Conselho de Ética do Hospital. Foi depois apresentado aos médicos dos serviços de Medicina Interna do Hospital, da Unidade de Cuidados Intensivos e do Serviço de Urgência, e técnicos do Serviço de Patologia Clínica.

Foi solicitado o consentimento informado a todos os doentes.

População

Foram incluídos todos os doentes internados no nosso hospital, com febre e exantema, no período entre 1 de Janeiro e 31 de Dezembro de 2002.

Os doentes foram seleccionados a partir de 3 fon-

tes complementares: médico que avalia o doente no Serviço de Urgência, registo dos doentes no Serviço de Patologia Clínica, e revisão semanal (pelos investigadores) dos doentes internados nas enfermarias de Medicina Interna.

Foram excluídos os doentes com diagnóstico clínico de febre e exantema por erisipela ou outra celulite dos membros inferiores.

Dados avaliados

O doente era avaliado pelo médico do Serviço de Urgência, que pedia a avaliação analítica inicial. Este pedido era enviado para o Serviço de Patologia Clínica acompanhado de uma folha do Protocolo do estudo. O técnico do Serviço de Patologia Clínica, para além de colher sangue para a avaliação analítica solicitada, executava também colheita para a primeira avaliação analítica do estudo e marcava uma nova colheita, para 4 semanas mais tarde. Os investigadores avaliavam posteriormente o doente na enfermaria, colhiam dados clínicos e realizavam biopsia de pele. A biopsia de pele foi realizada com a utilização do sistema “Biopsy punch”, diâmetro 3 mm, dos Laboratórios Farmacêuticos Stiefel, Lda.

Foram avaliados dados clínicos:

- Epidemiológicos: sexo, idade, concelho de residência, habitação em ambiente urbano/rural, ser caçador ou pescador, ter cães próprios, profissão (rural, pastor, outra), diagnóstico prévio de febre escaro-nodular;
- Sintomas/sinais: semana de início da doença, ter verificado carraça ou outro artrópode no corpo no mês prévio, ter iniciado novo fármaco no mês prévio; ter escara, prurido, petéquias, artrite;
- Características do exantema: tipo (central/ periférico, morbiliforme/ escarlatiniforme, maculopapular/ vesiculobolhoso/ urticariforme/ purpúrico/ nodular/ descamativo), inclusão de palmas/plantas;

Foram registados dados laboratoriais no serviço de urgência: níveis séricos de alanina transaminase, plaquetas, eosinófilos, proteína C reactiva, desidrogenase láctica.

Diagnóstico

Foram pesquisados os diagnósticos alternativos de infecção por *Borrelia*, *Ehrlichia*, vírus de Epstein Barr, Vírus da Imunodeficiência Humana, *echovirus*, *coxsackievirus*, *Leptospirae*, *Treponema pallidum*, bem como febre tifóide, lúpus, endocardite bacteriana e febre reumática.

QUADRO I**Diagnóstico definitivo (n=55)**

Diagnóstico definitivo	Número de doentes
Febre escaro-nodular	44
Leptospirose	3
Púrpura/vasculite	2
Toxidermia	1
Endocardite bacteriana	1
Sem diagnóstico	4

O diagnóstico de infecção por estirpes do complexo *Rickettsia conorii* foi confirmado, de acordo com técnicas previamente descritas,¹⁰ por:

- Serologia em duas amostras, uma colhida em fase aguda e outra em convalescença, pela técnica de imunofluorescência indirecta;
- Isolamento em cultura celular a partir de sangue total heparinizado;
- Extracção de DNA a partir de sangue, soro e biopsias de pele, com detecção do genoma rickettsiano pela técnica de PCR (polymerase chain reaction).

Métodos estatísticos

O programa *Statistical Package for the Social Sciences* (versão 11.5) foi usado como base de dados. Foi usado o teste de qui-quadrado (ou Fisher, quando necessário), sempre “two-sided”, para avaliar a relação entre a variável dependente “diagnóstico definitivo febre escaro-nodular” e as restantes variáveis. As variáveis com correlação com significado estatístico foram incorporadas num modelo de regressão logística.

Resultados

Durante o período de Janeiro a Dezembro de 2002, foram internados 55 doentes com febre e exantema no nosso hospital.

A idade média foi de 60,7 anos (com desvio padrão de 17,8 anos), sendo 46,7% do sexo masculino.

Em 44 doentes (80%) foi confirmado o diagnóstico de febre escaro-nodular. O diagnóstico foi confirmado apenas por serologia

em 20 doentes. Em 24 doentes, para além da confirmação por serologia, houve também isolamento em cultura ou detecção do genoma rickettsiano por PCR. Nestes 24 doentes foi possível diferenciar as estirpes do complexo *Rickettsia conorii*: estirpe *Rickettsia conorii* Malish em 9 doentes e estirpe *Israeli tick typhus* nos restantes 15 doentes.

Os diagnósticos dos 11 doentes com febre e exantema, mas sem febre escaro-nodular, estão referidos na *Quadro I*.

Nenhum doente tinha diagnóstico prévio de febre escaro-nodular. A distribuição das variáveis epidemiológicas e clínicas estudadas encontra-se na *Fig. 1 e Quadros II e III*.

A correlação das variáveis avaliadas com o diagnóstico definitivo de febre escaro-nodular encontra-se representada no *Quadro IV*.

As variáveis que se correlacionaram, pelo método de qui-quadrado (ou Fisher) de forma estatisticamente significativa com o diagnóstico definitivo de febre

QUADRO II**Distribuição dos doentes pelos Concelhos de residência (p=0,891)**

Concelho de residência	Febre escaro-nodular		Total
	Não	Sim	
Alandroal	2	4	6
Arraiolos	0	2	2
Borba	0	1	1
Estremoz	0	3	3
Évora	3	10	13
Montemor-o-Novo	1	4	5
Mora	0	1	1
Mourão	1	1	2
Portel	2	2	4
Redondo	1	3	4
Reguengos de Monsaraz	1	5	6
Vendas Novas	0	1	1
Viana do Alentejo	0	3	3
Vila Viçosa	0	1	1
Outros	0	3	3
Total	11	44	55

QUADRO III

Distribuição dos doentes por profissão (p=0,895)

Profissão	Febre escaro-nodular		Total
	Não	Sim	
Desconhecida	1	4	4
Agricultor	2	2	6
Pastor	0	1	1
Outra prof de campo	2	3	12
Outra prof não-campo	6	10	32
Total	11	44	55

escaro-nodular, foram incorporadas num modelo de regressão logística, cujos resultados estão representados no *Quadro V*. O modelo classificou correctamente o diagnóstico definitivo dos doentes em 83,64% dos casos.

Discussão

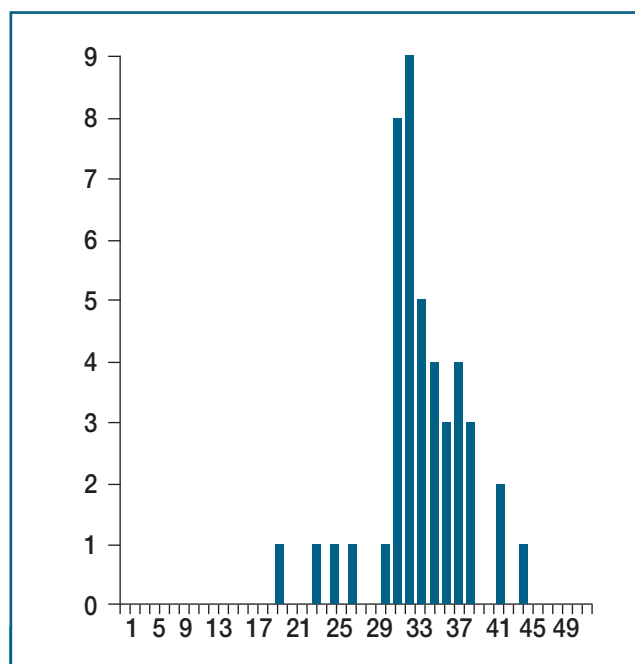
Neste trabalho, só o diagnóstico clínico, na admissão, de febre escaro-nodular se correlacionou de

forma significativa com esse mesmo diagnóstico definitivo (odds ratio 10 e p=0,008). Ser internado nas semanas 30 a 40 do ano em estudo teve um grau de significância limite (p=0,049). Todas as restantes variáveis não se correlacionaram, de forma estatisticamente significativa, com o diagnóstico definitivo de febre escaro-nodular.

A distribuição dos casos pelas semanas do ano, representada na *Fig. 1*, revelou uma concentração de casos nas semanas 29 a 37 (15 de Julho a 15 de Setembro), sem qualquer caso antes de 6 de Maio ou depois de 27 de Outubro. Estes resultados estão de acordo com a sazonalidade descrita para esta patologia.³

Em relação à distribuição dos doentes por Concelho de residência (*Quadro II*), o escasso número de doentes impediu uma análise estatística dos resultados. Considerámos a população residente em cada concelho, de acordo com os dados do Census 2001 do Instituto Nacional de Estatística, e calculámos as taxas de incidência de febre escaro-nodular, por concelho, no ano de 2002 (*Fig. 2*). Apesar de não fazer parte dos objectivos deste trabalho, verificámos uma maior incidência nos concelhos mais a Sul e a Este.

Avaliámos os grupos profissionais dos doentes, separando-os entre profissões “de campo” (agricultor, pastor ou outras profissões que decorrem em ambiente rural) e profissões “não-campo”, que decorrem fora desse ambiente. Não encontramos correlação com significado estatístico entre esses dois grupos e o diagnóstico de febre escaro-nodular.



Distribuição dos internamentos por febre e exantema (em ordenadas) pelas 52 semanas do ano (em abcissas).

FIG. 1



Taxas de incidência por concelho, no ano de 2002.

FIG. 2

QUADRO IV

Método de qui-quadrado (ou Fisher) para correlação das variáveis independentes com o diagnóstico definitivo de febre escaro-nodular (FEN)

Variável independente	Outro diagnóstico	FEN	Valor de p (significativo se <0,05)
Feminino	7	22	0,510
Masculino	4	22	
Urbano	2	15	0,579
Rural	8	25	
Desconhecido	1	4	
Caçador	0	4	0,573
Não	11	40	
Pescador	1	5	1,0
Não	10	39	
Tem cães	4	31	0,076
Não	7	13	
Semana 30-40	5	7	0,049
Não	6	37	
Carraça	0	4	0,573
Não	11	40	
Outro artrópode	0	2	1,0
Não	11	42	
Novo fármaco	1	5	1,0
Não	10	39	
Escara	5	24	0,739
Não	6	20	
Prurido	3	8	0,674
Não	8	36	
Petéquias	0	1	1,0
Não	11	43	
Artrite	1	3	1,0
Não	10	41	
Exantema central	1	12	0,421
Periférico	6	21	
Desconhecido	4	11	
Exantema morbiliforme	9	41	0,453
Escarlatiniforme	1	2	
Desconhecido	1	1	

Todas as variáveis laboratoriais são as resultantes da avaliação à entrada no hospital.
 FEN: febre escaro-nodular; AST: alanina transaminase; PCR: proteína C reactiva
 LDH: desidrogenase láctica
 Diagnóstico clínico: diagnóstico de admissão colocado pelo médico que interna o doente.

continua na página seguinte

Para além do desenho prospectivo, que julgamos inédito na área do diagnóstico da febre escaro-nodular, procurámos minimizar eventuais fontes de erro neste trabalho. As diversas fontes de selecção dos doentes (médico do Serviço de Urgência, técnicos do Laboratório de Patologia Clínica, médicos dos Serviços de Medicina Interna, revisão das enfermarias pelos investigadores) permitem-nos considerar improvável que algum doente internado com febre e exantema não tenha sido incluído no estudo. Por outro lado, a forma sistemática como o diagnóstico de febre escaro-nodular foi confirmado (serologia, isolamento ou detecção do agente) também evitou erros de diagnóstico.

A grande limitação deste trabalho consiste na sua dimensão: 55 doentes com febre e exantema, nos quais se confirmou o diagnóstico de febre escaro-nodular em 44. Esta pequena dimensão poderá ser responsável pela falta de significado estatístico de correlação entre as variáveis estudadas e o diagnóstico final de febre escaro-nodular.

Apesar desta limitação e ausência de correlação com significado estatístico, algumas variáveis merecem uma avaliação mais pormenorizada.

Todos os 4 doentes que praticavam a caça e 5 dos 6 doentes que praticavam a pesca tiveram o diagnóstico definitivo de febre escaro-nodular.

Todos os 4 doentes que verificaram a presença de uma carraça no seu corpo no mês que precedeu o internamento, bem como os 2 doentes que verificaram a presença de outro artrópode

QUADRO IV

continuação

Variável independente	Outro diagnóstico	FEN	Valor de p (significativo se <0,05)
Palmas/plantas	4	29	0,094
Não	7	15	
Aumento AST	5	24	0,739
Não	6	20	
Plaquetas < 50.000	1	1	0,363
Não	10	43	
Eosinofilia	2	2	0,175
Não	9	42	
PCR >10mg/dl	8	31	0,492
Não	2	12	
Desconhecido	1	1	
Aumento LDH	5	33	0,076
Não	6	11	
Diagnóstico clínico FEN	6	41	0,005
Outro diagnóstico clínico	5	3	

nesse período, tiveram a confirmação do diagnóstico de febre escaro-nodular.

Desta forma, pensamos que a ausência de significado estatístico da correlação destas 4 variáveis se deve ao pequeno número de doentes envolvidos. São variáveis a considerar na prática clínica e a ter em conta em futuros trabalhos nesta área.

A sensibilidade da presença de escara em doentes com febre escaro-nodular é baixa.³ Foi, porém, surpreendente a sua falta de especificidade para o diagnóstico de febre escaro-nodular: 5 dos 29 doentes com lesões caracterizadas como escara não tinham esse diagnóstico (leptospirose 1 doente, sem diagnóstico definitivo 4 doentes).

Outra característica clínica considerada de interes-

QUADRO V

Modelo de regressão logística com as variáveis independentes “diagnóstico clínico” e “semana de internamento”

Variável	Coefficiente de regressão	Odds Ratio	Valor de p
Diagnóstico clínico	2,367	10,66	0,008
Semana de internamento	1,394	4,03	0,089

se diagnóstico nestes doentes⁴ é o facto do exantema atingir a palma das mãos e a planta dos pés. No entanto, neste estudo, 4 dos 33 doentes em que o exantema teve essa distribuição tiveram outro diagnóstico definitivo (leptospirose 1 doente, toxidermia 1 doente) ou não tiveram diagnóstico definitivo.

O facto de, na ausência de variáveis clínicas e laboratoriais que se correlacionassem significativamente com o diagnóstico definitivo de febre escaro-nodular, os médicos que admitiram os doentes terem sido capazes de colocar um diagnóstico clínico correcto pode ter várias interpretações:

1. existem variáveis que se correlacionam com o diagnóstico de febre escaro-nodular, mas o tamanho insuficiente da

amostra impediu a sua identificação;

2. embora não haja variáveis que, individualmente, se correlacionem com o diagnóstico de febre escaro-nodular, há diversas variáveis que, agrupadas em conjunto, se correlacionam com esse diagnóstico;

3. há outras variáveis, clínicas e/ou laboratoriais, não incluídas neste estudo, que são valorizadas pelos médicos que admitem os doentes e formulam o diagnóstico clínico de admissão, e que se correlacionam com o diagnóstico de febre escaro-nodular.

As variáveis estudadas neste trabalho foram escolhidas de acordo com os sintomas e sinais e alterações laboratoriais descritas como típicas de febre escaro-nodular. Incorporámos também, quando do desenho do estudo, a nossa experiência pessoal e dos nossos colegas. Desta forma, achamos pouco provável a 3ª interpretação.

A avaliação das várias variáveis, em conjunto, por regressão logística, não encontrou significado estatístico de conjuntos de variáveis, pelo que pensamos ser também improvável a 2ª interpretação.

Consideramos como interpretação mais provável a 1ª. Desta forma, com um maior número de doentes será possível confirmar

(ou não) o valor do diagnóstico clínico e semana de internamento, bem como de outras variáveis como ser caçador, pescador, ter tido carraça ou outro artrópode no corpo, ter escara ou a inclusão das palmas das mãos e plantas dos pés pelo exantema.

Nesta sequência, pensamos ser útil a futura realização de trabalhos nesta área, de preferência por períodos de tempo superiores (3 anos) e multicêntricos, incorporando um maior número de doentes (200 a 300 doentes).

Conclusões

Respondendo aos objectivos do trabalho, podemos concluir que, neste estudo, o diagnóstico clínico de febre escaro-nodular, na admissão, se correlacionou com esse diagnóstico definitivo, com um odds ratio de 10,7. Ser internado nas semanas 30 a 40 do ano do estudo também se correlacionou, com significado estatístico limite ($p=0,049$), com o diagnóstico de febre escaro-nodular, com um odds ratio de 4,0. ■

Agradecimentos

A todos os médicos que trabalham no Serviço de Urgência, Serviço de Medicina 1 e Serviço de Medicina 2.

A todos os médicos e técnicos do Serviço de Patologia Clínica, cuja disponibilidade para o trabalho extra necessário para a realização deste trabalho foi condição *sine qua non* para a sua execução.

A todos os doentes cuja disponibilidade foi sempre total, quando confrontados com a solicitação de colaboração num trabalho com o objectivo de obter conclusões que permitam benefícios a doentes futuros.

Bibliografia

1. Jorge R. La fièvre exanthématique (fièvre escharo-nodulaire) et son apparition au Portugal. Lisboa Médica 1930; 7: 433-454.
2. Jorge R. A propos de la denomination de la fièvre exanthématique (fièvre escharo-nodulaire). Presse Med 1930; 1: 1549.
3. Sousa R, Nóbrega SD, Bacellar F, Torgal J. Sobre a realidade da febre escaro-nodular em Portugal. Acta Médica Portuguesa 2003; 16: 480-486.
4. Carmo G. Febre escaro-nodular ou febre exantemática mediterrânica. In: Antunes F, Forte M, Eds. Cadernos de Doenças Infecciosas, volume III. Lisboa, 1994, Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Faculdade de Medicina de Lisboa, 1-6.
5. Carmo G, Caixeiro IS, Ava AS, Paiva JED. Febre escaro-nodular: actualização teórica e análise retrospectiva de 231 casos. Rev Port Doenças Infecciosas 1981; 4: 13-25.
6. Proença RM, Vieira JM, Dias AJ. Febre escaro-nodular : a propósito de um

inquérito epidemiológico e clínico. O Médico 1974 ; 71 : 7-12.

7. Tavares L, Botas J, Antunes F, Araújo FC. A febre escaro-nodular em Portugal: análise estatístico-epidemiológica nos últimos 30 anos (1955-1984). O Médico 1985; 113: 838-840.

8. Maltez F, Machado J, Morgado A, Proença R. Febre escaro-nodular: casuística de 10 anos (1977-1986). Estudo clínico e epidemiológico de 247 casos. O Médico 1991; 20: 459-464.

9. Letaief A, Souissi J, Trabelsi H, Ghannem H, Jemni L. Evaluation of clinical diagnosis scores for Boutonneuse fever. Ann N Y Acad Sci 2003; 990: 327-330.

10. Sousa R, Barata C, Vitorino L, Santos-Silva M, Carrapato C, Torgal J, Walker D, Bacellar F. Rickettsia sibirica isolation from a patient and detection in ticks, Portugal. Emerg Infect Dis 2006; 12: 1103-1108.