

# SOBRE A REALIDADE DA FEBRE ESCARO-NODULAR EM PORTUGAL

RITA DE SOUSA, SÓNIA DÓRIA NÓBREGA, FÁTIMA BACELLAR, JORGE TORGAL

Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. CEVDI Águas de Moura.

Centro Regional de Lisboa de Francisco Gentil. Faculdade de Ciências Médicas. Lisboa.

## RESUMO/SUMMARY

A febre escaro-nodular (FEN) é uma doença endémica em Portugal e os agentes etiológicos responsáveis por esta patologia são duas estirpes do complexo *R. conorii*: *R. conorii* Malish e *Israeli tick typhus*. *Rhipicephalus sanguineus* é o principal vector e reservatório da *Rickettsia conorii*. A FEN caracteriza-se clinicamente como uma doença exantemática, com um processo de vasculite generalizado. Apesar de a maioria dos casos apresentar uma evolução benigna, nos últimos anos verificou-se, em alguns distritos, um aumento do número de casos graves e do número de óbitos ocorridos por esta patologia. A taxa de incidência de 1989 a 2000 em Portugal foi de 9.8/10<sup>5</sup> habitantes, uma das mais altas face a outros países da bacia do Mediterrâneo. A região do Alentejo foi a que apresentou a taxa de incidência mais elevada (31.4/10<sup>5</sup> hab). Por distrito, Bragança é o que apareceu com maior número de casos por habitantes (62.5/10<sup>5</sup> hab). É uma doença com uma distribuição homogénea relativamente aos sexos. O grupo etário mais afectado foi o dos 1-4 anos de idade, com uma taxa de incidência específica de 60 casos por 100 000 habitantes. Em relação às taxas de mortalidade por distrito, verificou-se que o distrito de Beja foi o que apresentou a taxa mais elevada (2.0/10<sup>5</sup> hab.) e que no ano de 1997 essa taxa foi superior à média anual deste distrito, atingindo os 7.6 óbitos por 100 000 habitantes. Apesar de ser uma doença de declaração obrigatória, continua-se a subestimar a sua verdadeira incidência devido à elevada subnotificação.

*Palavras chave:* Febre escaro-nodular, *Rickettsia conorii*, Incidência, Mortalidade

## EPIDEMIOLOGIC FEATURES OF MEDITERRANEAN SPOTTED FEVER IN PORTUGAL

Mediterranean spotted fever (MSF) is a tick-borne rickettsial disease. It is endemic in Portugal and Ricardo Jorge recognized it in 1930.

*Rhipicephalus sanguineus* is the main vector and reservoir of the disease. In Portugal the etiologic agents are two strains of *Rickettsia conorii* complex: *R. conorii* Malish and "Israeli tick typhus". MSF is clinically characterized by a vasculitis process with the classical clinical triad of fever, rash, and lesion at the site of tick bite.

Although the majority MSF cases are considered benign, last years some districts presented more severe cases than expected.

The reported incidence of MSF in Portugal for 1989 to 2000 was 9.8/10<sup>5</sup> inhabitants, the highest incidence compared to other mediterranean countries. Alentejo was the region who presents the highest incidence with 31/10<sup>5</sup> inhabitants. Nevertheless, Bragança was the district which appears with greater number of cases, 62/10<sup>5</sup> inhabitants.

The highest annual incidence rate reported was among children, peaking in those 1-4 years of age with 60.2/10<sup>5</sup> inhabitants. Observation of mortality rates have shown that Beja district have the highest mortality rates for MSF in Portugal, but in 1997 in this district, mortality have unexpected values with 7.6 deaths per 100 000 inhabitants have occurred. Although is an obligatory notifiable disease, high number of underreported cases are detected.

*Key Words:* Mediterranean spotted fever, *Rickettsia conorii*, Incidence, Mortality.

## INTRODUÇÃO

Em Portugal, das rickettsioses conhecidas estão descritas o tifo epidémico, o tifo murino ou endémico e a febre botonosa também conhecida por febre escaro-nodular de Ricardo Jorge (FEN). A febre Q, referida por tradição como uma rickettsiose, está actualmente fora deste grupo, uma vez que o seu agente etiológico *Coxiella burnetti*, está classificado filogeneticamente no grupo das  $\gamma$ -proteobactérias, enquanto as verdadeiras rickettsias são  $\alpha$ -proteobactérias<sup>1</sup>.

Contudo, a FEN, doença de declaração obrigatória, com uma média de 928 casos por ano, é a única rickettsiose com significado em termos de Saúde Pública<sup>2</sup>. É uma doença endémica em Portugal, caracterizada por uma sazonalidade estival e foi reconhecida pela primeira vez como entidade nosológica por Ricardo Jorge em 1930<sup>3</sup>.

Esta patologia, considerada uma doença benigna e na maior parte dos casos tratada em ambulatório, mostrou nos últimos anos um aumento do número de casos graves e consequentemente do número de óbitos<sup>4</sup>.

Este trabalho teve como objectivo fazer uma breve revisão da epidemiologia, clínica e terapêutica da doença de acordo com os conhecimentos actuais e uma análise dos padrões de incidência e mortalidade no nosso País nos últimos 12 anos do século XX.

### Etiologia da doença

*Rickettsia conorii* é o agente etiológico da febre escaro-nodular. É uma bactéria gram-negativa, intracelular obrigatória, apresenta uma forma cocobacilar (0,3-0,5 mm x 1-2 mm) e multiplica-se por divisão binária<sup>5,6</sup>. As células endoteliais do hospedeiro vertebrado são o seu alvo preferencial<sup>6</sup>.

O género *Rickettsia* divide-se taxonomicamente em dois grupos distintos: o grupo do tifo, com duas espécies de rickettsias patogénicas para o homem, *Rickettsia prowazeki* e *R. typhi*, agentes do tifo epidémico e tifo endémico, respectivamente, e o grupo das febres exantemáticas<sup>7,8</sup>. O grupo das febres exantemáticas, onde se encontra a espécie *R. conorii*, engloba a maioria das espécies de rickettsias transmitidas por ixodídeos ou carraças, que podem ser ou não patogénicas para o Homem. São consideradas rickettsias patogénicas para o Homem, aquelas que foram isoladas ou detectadas por amplificação de DNA em amostras humanas (Quadro I).

Quadro I - *Rickettsias* do grupo das febres exantemáticas patogénicas para o homem

Agente etiológico	Doença	Artrópode Vector (s)	Distribuição geográfica
<i>R. rickettsii</i>	Febre das Montanhas Rochosas	<i>Dermacentor</i> spp., <i>Amblyoma</i> spp., <i>Rhipicephalus</i> spp.	Continente americano
<b>Complexo <i>R. conorii</i></b>			
<i>R. conorii sensu stricto</i>	Febre botonosa	<i>Rhipicephalus</i> spp., <i>Haemaphysalis</i> spp.	Países do Mediterrâneo, Norte África, Mar Negro, Índia
<i>Astrakhan fever rickettsia</i>	Febre de Astrakan	<i>Rhipicephalus pumilo</i>	Astrakan (Rússia)
<i>Israeli tick typhus</i>	Febre botonosa de Israel	<i>Rhipicephalus</i> spp.	Israel, Portugal
<i>R. sibirica</i>	Tifo siberiano	<i>Dermacentor</i> spp., <i>Haemaphysalis</i> spp.	Norte da China, Paquistão, ex. URSS
<i>R. australis</i>	Tifo da carraça de Queensland	<i>Ixodes holocyclus</i>	Austrália
<i>R. honei</i>	Febre botonosa das ilhas Flinders	<i>Aponoma</i> sp., <i>Ixodes</i> sp.	Ilhas Flinders (Tasmânia)
<i>R. japonica</i>	Febre exantemática oriental	<i>Haemaphysalis</i> sp., <i>Dermacentor</i> sp.	Japão
<i>R. africae</i>	Febre da carraça africana	<i>Amblyomma</i> sp.	Sudeste Africano
<i>R. mongolotimonae</i>	Sem nome definido	<i>Hyalomma asiaticum</i>	Mongólia, França
<i>R. slovaca</i>	"TIBOLA"	<i>Dermacentor marginatus</i>	Portugal, Espanha França, Suíça, Eslováquia, Arménia, Rússia
<i>R. helvetica</i>	Perimicardite crónica	<i>Ixodes ricinus</i>	Portugal, França, Suíça, Suécia
<i>R. akari</i>	Rickettsiose vesicular	<i>Liponyssoides sanguineus</i>	EUA, Ucrânia, Croácia, Coreia
<i>R. felis</i>	<i>California flea rickettsiosis</i>	<i>Ctenocephalides felis</i>	EUA (Califórnia, Texas, Oklahama), Brasil

Adaptado de Raoult & Roux, 1997

De particular interesse destacamos a sombreado no quadro I, o complexo *R. conorii*, onde se encontram as estirpes de rickettsias que causam a FEN. Estas estirpes isoladas em diferentes regiões geográficas, apesar de apresentarem algumas diferenças fenotípicas e genotípicas relativamente às estirpes padrão, são consideradas como uma única espécie. Assim, o complexo *R. conorii* compreende as estirpes padrão, nomeadamente a marroquina (ou Casablanca) e a 7# (Malish), consideradas no quadro I como *R. conorii sensu stricto*, e outras como a *Astrakhan fever rickettsia* e *Israeli tick typhus*. Estão ainda aí incluídas outras estirpes que foram apenas isoladas de carraças.

Em Portugal, existem duas estirpes deste complexo responsáveis por causar a FEN. A estirpe *R. conorii* Malish, isolada a partir de amostras humanas e do vector a carraça do cão *Rhipicephalus sanguineus*, e a estirpe *Israeli tick typhus*, só isolada a partir de amostras humanas<sup>9</sup>. A estirpe *Israeli tick typhus* isolada em 1997, só havia sido isolada anteriormente em Israel<sup>1,10,11</sup>.

### Epizootologia

Com excepção da *R. akari* e da *R. felis*, que são transmitidas respectivamente por ácaros gamasídeos e pulgas, todas as outras espécies de rickettsias do grupo das febres exantemáticas são transmitidas exclusivamente por

ixodídeos. Na área do Mediterrâneo, Norte de África, ex-USSR e Índia, o ixodídeo *R. sanguineus*, família *Ixodidae*, é o principal vector e reservatório de *R. conorii*<sup>1,12,13</sup>.

Este ixodídeo, designado em Portugal por carraça do cão é o vector mais importante sob o ponto de vista epidemiológico da FEN.

Apesar da FEN ser uma doença com características estacionais, as condições climáticas em algumas regiões do nosso país permitem que o vector se mantenha activo todo o ano e possa transmitir o agente mesmo fora desta época<sup>14,15</sup>.

### Transmissão ao homem

*R. conorii* é transmitida ao homem pela picada da carraça infectada, enquanto esta efectua a sua refeição sanguínea, ou através da contaminação das mucosas com macerados de ixodídeos infectados. Considera-se no entanto que através da picada, para haver transmissão efectiva do agente infeccioso ao homem, são precisas entre 6-20 horas de parasitação pelo artrópode<sup>16</sup>. Qualquer estágio (larva, ninfa, adulto) do *R. sanguineus* pode parasitar o homem, mas o período de incubação da doença e o ciclo biológico do vector, indicam que as ninfas são o estágio responsável pelo maior número de casos de FEN nos meses de Agosto e Setembro<sup>16-19</sup>.

### Patogenia e manifestações clínicas

A FEN caracteriza-se clinicamente como uma doença exantemática, com um processo de vasculite generalizada, resultado da destruição das células endoteliais dos vasos sanguíneos pelas rickettsias<sup>20</sup>. Apresenta um conjunto de sinais e sintomas bem definidos, como febre, exantema e escara de inoculação<sup>4,15</sup>. A escara de inoculação, resultado da lesão traumática causada pela introdução do aparelho bucal do ixodídeo e pelas lesões celulares causadas pelas rickettsias, está presente em 30 a 70% dos casos<sup>21,22,23</sup>. Contudo, alguns estudos referem que na infecção pela estirpe *Israeli tick typhus* só 3% dos casos apresentam escara e as manifestações clínicas são menos exuberantes comparativamente à estirpe *R. conorii* Malish<sup>1,24,25</sup>. Frequentemente, a infecção por aquela estirpe evolui de forma grave, envolvendo falência multiorgânica, um curso imprevisível e quase sempre fatal<sup>25-27</sup>.

Alguns autores sugerem que as formas graves de doença podem ter origem nas diferenças de virulência das estirpes do complexo *Rickettsia conorii*<sup>24,28,29,30</sup>. Contudo, ainda não foi devidamente esclarecido se há de facto na realidade estirpes mais virulentas ou se estas formas graves de doença estarão associadas a factores inerentes ao

doente, e/ou à dificuldade de um diagnóstico clínico e à consequente administração tardia da terapêutica<sup>25,31-35</sup>.

### Diagnóstico

O diagnóstico da FEN é habitualmente clínico. Contudo em Portugal, segundo a Circular Normativa nº3/DSIA de 1999 da DGS, os casos suspeitos devem ter confirmação laboratorial. A circular descreve ainda que o diagnóstico clínico de FEN baseia-se na *observação de febre de início súbito, artralguas e mialgias, com aparecimento de uma erupção maculopapulosa não pruriginosa, afectando geralmente as regiões palmar e plantar dos membros entre o 3.º e 5.º dia. Escara de inoculação acompanhada de linfadenopatia regional*.

A existência de um contexto epidemiológico compatível é importante, devendo ter-se em consideração a época do ano, o contacto com animais, as actividades ao ar livre, a actividade profissional, as viagens, entre outros.

Os métodos mais específicos no diagnóstico laboratorial de uma infecção aguda por rickettsias, são aqueles que detectam directamente as rickettsias tais como: o isolamento do agente e/ou imunodeteção em biópsias de pele e técnicas de detecção de amplificação de DNA. Estas técnicas são realizadas apenas em laboratórios especializados com normas de segurança estritas.

Os métodos indirectos de detecção como o diagnóstico serológico são em geral os mais utilizados. No diagnóstico laboratorial, a prova de Weil-Felix foi um dos primeiros testes a ser usado no diagnóstico das rickettsioses<sup>36</sup>. Esta prova baseia-se na reacção de aglutinação das células totais de *Proteus spp* com os soros de doentes com anticorpos contra rickettsias<sup>37,38</sup>. Esta técnica, apesar de ainda hoje ser utilizada, está ultrapassada e é considerada obsoleta pela sua falta de sensibilidade e especificidade<sup>38,39</sup>.

Actualmente, a técnica mais utilizada é a imunofluorescência indirecta (IFA) recomendada pelo grupo de trabalho das rickettsioses da Organização Mundial de Saúde<sup>40</sup>.

### Terapêutica

Desde o aparecimento das tetraciclinas e do cloranfenicol que se dispôs de uma terapêutica específica e eficaz para as rickettsioses<sup>41-44</sup>. Estes dois grupos de antibióticos, usados desde há algumas décadas, continuam actualmente a ser os antibióticos de primeira linha. Contudo, outros antibióticos surgiram e mostraram ser uma alternativa eficaz, nomeadamente, o grupo de fármacos das fluoroquinolonas e alguns macrólidos como a josamicina e claritromicina<sup>45-47</sup>. As associações sulfonamídicas (cotrimoxazol) que segundo alguns auto-

res, representavam uma boa opção terapêutica no tratamento da febre escaro-nodular, são actualmente postas em causa<sup>21,48,49</sup>. Num trabalho publicado por alguns autores sobre a susceptibilidade das rickettsias a estes compostos mostra-se que *R. conorii* não é susceptível às associações sulfunamídicas e que este tipo de compostos pode mesmo ter um efeito prejudicial no debelar da infecção<sup>50-52</sup>.

**Prevenção e Controlo**

Uma vez que a febre escaro-nodular é uma zoonose cujos vectores e reservatórios circulam livres na natureza, a sua erradicação é praticamente impossível. Há no entanto alguns aspectos profiláticos que podem reduzir a transmissão da doença e que passam pelo controlo e detecção atempada do vector, tanto nos animais domésticos como no Homem.

Por outro lado, tal como outras doenças de declaração obrigatória, a vigilância epidemiológica através da notificação é essencial para o conhecimento da evolução do número de casos de doença, permitindo a adopção de medidas preventivas e de controlo pelas autoridades de saúde quando se justifique.

**MATERIAL E MÉTODOS**

Foi realizado um estudo descritivo, de todos os casos e dos óbitos de FEN notificados em Portugal no período de 1989 a 2000.

A recolha dos casos notificados pelas doenças de declaração obrigatória (DDO's) foi realizada no Departamento de Epidemiologia da Direcção Geral da Saúde. Os dados relativos aos óbitos foram obtidos através das publicações oficiais do Instituto Nacional de Estatística (INE).

Foi também recolhida informação da base de dados dos Grupos de Diagnóstico Homogêneo (GDH's) do Instituto de Gestão Informática e Financeira da Saúde (IGIF), que disponibilizou os internamentos por rickettsioses segundo o distrito de residência do doente.

As variáveis em estudo foram: ano da ocorrência de FEN; distrito de residência; sexo e idade.

A análise estatística foi feita através da determinação das taxas de incidência e mortalidade brutas, específicas por grupo etário e padronizadas para a idade pelo método directo, usando a população padrão europeia.

**RESULTADOS**

**Taxas de incidência por região geográfica**

A taxa de incidência nacional é de 9,8/10<sup>5</sup> habitantes.

Na análise das taxas de incidência brutas por região geográfica de 1989-2000, verificou-se que o Alentejo é a

região com a taxa de incidência mais elevada (31,9/10<sup>5</sup> habitantes). A seguir, encontrou-se a região Centro (20,4/10<sup>5</sup> habitantes) com uma taxa de incidência ainda acima da taxa de Portugal continental. O Algarve (9,5/10<sup>5</sup> habitantes), a região Norte (5,6/10<sup>5</sup> habitantes) e a região de Lisboa e Vale do Tejo (3,1/10<sup>5</sup> habitantes), apresentaram taxas abaixo da taxa de incidência nacional (Figura 1).

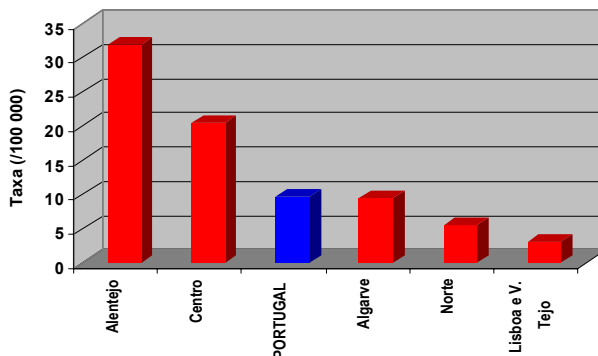


Fig. 1 - Taxas de incidência brutas de FEN, por região 1989-2000

**Taxas de incidência por distrito**

No cálculo das taxas de incidência por distrito, constatou-se que Bragança é o distrito com a taxa de incidência mais elevada, 60,5/10<sup>5</sup> habitantes. Logo a seguir, encontrou-se o distrito de Beja com 48,5/10<sup>5</sup> hab., o distrito de Coimbra com 39,5/10<sup>5</sup> hab e o distrito de Castelo Branco com 31,0/10<sup>5</sup> hab. Com uma taxa de incidência ainda superior à taxa nacional encontraram-se os distritos da Guarda (29,2/10<sup>5</sup> hab.), Viseu (21,4/10<sup>5</sup> hab.), Leiria (17,7/10<sup>5</sup> hab.), Vila Real (15,5/10<sup>5</sup> hab.), Évora (24,0/10<sup>5</sup> hab.) e Portalegre (21,3/10<sup>5</sup> hab.). A taxa de incidência mais baixa no País, verificou-se no distrito de Braga (0,4/10<sup>5</sup> hab) (Figura 2).

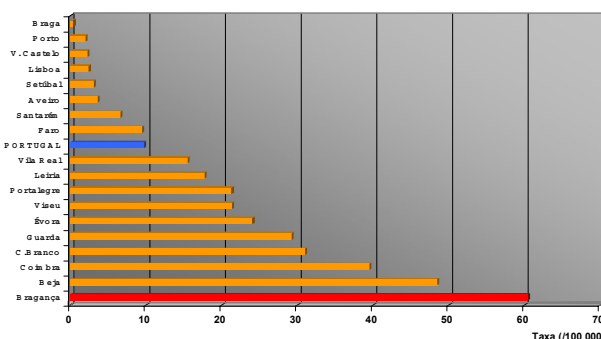


Fig. 2 - Taxas de incidência brutas de FEN, por distrito de 1989-2000

**Taxas de incidência por sexo e grupo etário**

A distribuição das taxas de incidência específicas por grupo etário e por sexo mostrou uma maior incidência da febre escaro-nodular nas crianças, em especial no grupo etário dos 1-4 anos de idade ( $60/10^5$  hab.). Neste grupo etário a taxa foi ligeiramente superior para o sexo masculino. Em relação às crianças dos outros grupos etários, no grupo <1 ano a incidência foi superior no sexo feminino com cerca de  $20/10^5$  hab, e no dos 5-14 anos aconteceu o inverso com  $12-15/10^5$  habitantes. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas para o sexo em nenhum grupo etário.

Em relação aos distritos Bragança e Beja os dois com maior taxa de incidência, a distribuição por grupo etário foi semelhante ao padrão nacional (Figura 3).

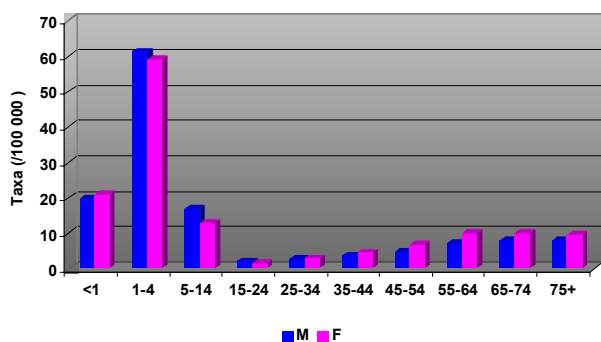


Fig. 3 - Taxas de incidência específicas por grupo etário e por sexo em Portugal de 1989-2000

**Letalidade e Mortalidade**

Apesar de estarem descritas formas graves de FEN, nos últimos anos o número destas formas aumentou e no final da década de noventa a taxa de letalidade no nosso País alcançou o valor máximo de 2.8 % em 1999 (Figura 4).

Contudo, deve chamar-se a atenção para os erros que se podem inferir quando se analisam as taxas de letalidade ( $n.^o$  óbitos/ $n.^o$  casos declarados). Verificou-se através da

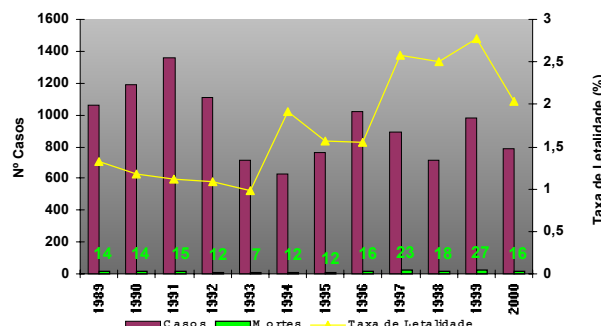


Fig. 4 - Taxa de letalidade em Portugal de 1989-2000.

consulta dos GDH que em alguns distritos, o número de internados por esta patologia, na maior parte dos anos, foi superior ao número de casos declarados no próprio distrito. Sabendo que a maior parte dos casos de FEN é tratada em ambulatório, e que nem todos os casos internados foram declarados, apercebe-se uma elevada subnotificação e uma taxa de letalidade pouco fiável.

Por este facto optou-se pelo cálculo da taxa de mortalidade ( $n.^o$  óbitos/população) por distrito.

A observação das taxas de mortalidade por distritos mostrou que os valores de Beja ( $2,0/10^5$  hab.) são bastante elevados relativamente à média nacional ( $0,17/10^5$  hab.) e pelo contrário, Bragança, apesar de ter uma taxa de incidência elevada por FEN, apresentou uma taxa de mortalidade de  $0,18/10^5$  habitantes (Figura 5).

Da análise dos GDH, com as reservas necessárias aos erros de codificação que possam estar associados a esta base de dados, verificou-se que de 1993 a 1999 só ocorreram seis internamentos por esta patologia em Bragança.

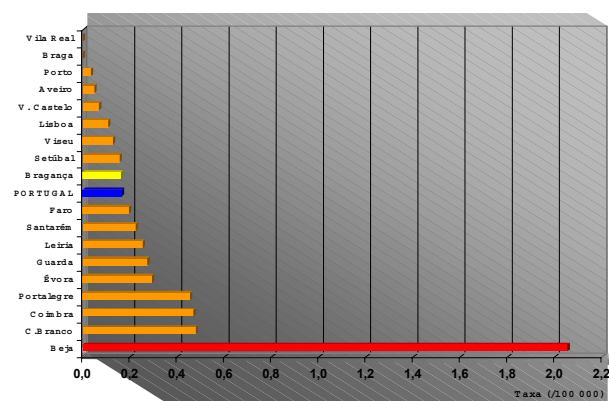


Fig. 5: Taxas de Mortalidade por Distrito 1989-2000.

Este facto pode também justificar o reduzido número de óbitos neste distrito, concretamente três óbitos num período de dez anos.

Castelo Branco, Portalegre e Coimbra apresentaram taxas de mortalidade ainda acima dos  $0,3/10^5$  hab, contudo bastante inferiores à taxa de Beja.

A evolução das taxas de mortalidade por distrito mostrou ainda que Beja, apesar de habitualmente ter taxas de mortalidade superiores ao resto do País (variando entre os  $0,6-1,8/10^5$  hab), teve em 1997 uma taxa de  $7,6/10^5$  habitantes, que saiu do padrão habitual de mortalidade neste distrito (Figura 6).

O grupo etário com maior taxa de óbitos é o dos + 75 anos. Apesar da taxa de incidência da FEN ser mais elevada nas crianças, é nos idosos que esta patologia se torna mais grave.



### Sazonalidade

A FEN, apesar de poder ocorrer todo o ano, é caracterizada por uma sazonalidade estival. Os meses que apresentam o maior número de casos notificados, são os meses de Julho, Agosto e Setembro, atingindo o número máximo de casos declarados em Agosto.

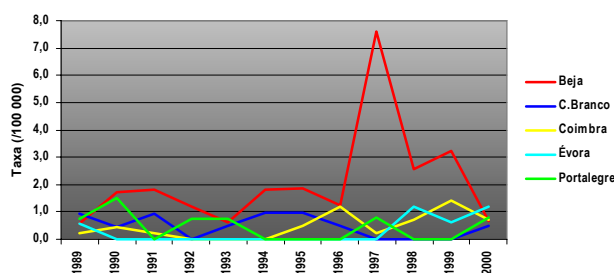


Fig. 6: Evolução das taxas de mortalidade em 5 distritos 1989-2000.

Verificou-se que Bragança e Beja, os dois distritos com maior taxa de incidência por FEN, apresentaram também o maior número de casos no mês de Agosto. Contudo, no distrito de Beja a percentagem de casos no mês de Julho é em geral superior à do mês de Setembro, enquanto que em Bragança na maior parte dos anos sucede o inverso. Este acontecimento pode estar correlacionado com as condições climáticas e a sua influência no ciclo do ixodídeo<sup>53,54</sup>.

### DISCUSSÃO

A FEN é uma realidade epidemiológica relevante em Portugal. Entre 1989 a 2000 apresentou uma taxa de incidência média de  $9,8/10^5$  habitantes, uma das mais elevadas face aos países da bacia do Mediterrâneo. Mesmo em Israel, em que a taxa de incidência aumentou de  $0,7$  para  $10,3/10^5$  habitantes no período de 1971-1980, nos anos subsequentes (1980-1998) teve um decréscimo das taxas para  $0,9/10^5$  habitantes<sup>11</sup>.

Neste estudo constatou-se que a distribuição do número de casos de FEN nos diferentes distritos de Portugal não é homogênea. É curioso verificar que distritos tão afastados geograficamente, como Bragança, Beja e Coimbra foram aqueles que apresentaram as taxas de incidência mais elevadas. Por outro lado, os distritos limítrofes não apresentaram valores tão elevados como seria de esperar, se tivermos em conta o vector e os factores climáticos. Num trabalho apresentado por Sousa et al, os autores mostraram que os factores climáticos, nomeadamente a temperatura e a humidade relativa, influenciam o ciclo de vida do vector, a sua actividade e consequentemente o número de casos de FEN. Contudo, constataram também que apesar da humidade relativa apresentar valores médi-

os semelhantes entre Beja e Bragança, estes dois distritos apresentam um padrão de temperaturas médias diferentes<sup>53</sup>. O facto do vector se manter activo em diferentes condições climáticas, nomeadamente com temperaturas médias diferentes, pode estar relacionado com a característica do *R. sanguineus* ser uma carraça com uma grande adaptabilidade a diferentes condições de temperatura. Por outro lado, para além dos factores climáticos, a prevalência de infecção dos ixodídeos e a disponibilidade de hospedeiros que permitem a refeição sanguínea, são também importantes no número de casos de FEN e podem condicionar as diferentes taxas de incidência nos diferentes distritos<sup>54</sup>.

O grupo etário mais atingido por esta patologia foi o de 1-4 anos de idade, não havendo diferenças estatisticamente significativas relativamente ao sexo. O facto das crianças manterem uma relação muito mais estreita com os animais domésticos, como o cão, de poderem estar mais em contacto com o solo, por *gatinharem*, ou brincarem sentadas em locais onde hajam carraças torna-as num grupo particularmente vulnerável. Por outro lado, admitindo que a notificação da doença é provavelmente mais efectiva por parte dos pediatras, do que por médicos de outras especialidades, pode ser também um factor a contribuir para as diferenças encontradas nos diferentes grupos etários.

Em relação à taxa de mortalidade, ao longo dos doze anos estudados, verificou-se que o distrito de Beja apresenta a taxa de mortalidade por FEN mais elevada do País, seguida dos distritos de Castelo Branco, Portalegre e Coimbra. Ao contrário do que sucedeu em Beja, Bragança que foi o distrito com maior taxa de incidência por esta patologia, apresentou valores quase nulos de mortalidade. Uma vez que a idade é factor de risco para a morte por FEN, analisaram-se os grupos etários afectados nos diferentes distritos onde a taxa de mortalidade é mais elevada. Contudo, na análise da estrutura etária da população atingida por esta patologia nos diversos distritos não se encontraram na globalidade diferenças estatisticamente significativas que justifiquem a diferença no número de óbitos particularmente em relação a Bragança. A dificuldade de interpretação dos dados disponíveis, pode estar relacionado com o viés introduzido pela elevada subnotificação detectada nesta patologia. Além da base de dados dos GDH através da qual se detectou uma elevada subnotificação entre casos declarados e os internados, um trabalho realizado no Centro de Estudos de Vectores e Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Saúde (Laboratório de referência no diagnóstico de rickettsioses), constatou-se que em média, por ano, só

14,4% dos casos de pedidos de análise, com diagnóstico clínico de FEN e serologia positiva para *R. conorii* são notificados. Se assumirmos que os casos identificados no CEVDI são representativos dos casos de da doença no nosso país, podemos estimar que existem sete vezes mais casos por ano do que os 1000 que são, em média, declarados.

Conclui-se assim que a verdadeira incidência desta doença continua a ser desconhecida. A subnotificação contribui para a dificuldade de caracterização desta afecção e o seu impacte na população portuguesa, dificulta a vigilância epidemiológica e pode impedir a implementação de medidas de prevenção efectivas desta patologia no nosso país.

#### AGRADECIMENTOS

À Direcção Geral de Saúde (DGS) e ao Instituto de Gestão Informática e Financeira da Saúde (IGIF) pela disponibilização dos dados

#### BIBLIOGRAFIA

1. RAOULT D, ROUX V: Rickettsiosis as paradigms of new or emerging infectious diseases. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 694-719
2. DGCSP - Serviço de Informação de Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória 1989 - 1998. Ministério da Saúde, Direcção Geral da Saúde, Lisboa, Portugal
3. JORGE R: La fièvre exanthématique (fièvre escharo-nodulaire) et son apparition au Portugal. *Lisboa Médica* 1930; 74: 33-454.
4. OLIVEIRA J, CÔRTE-REAL R: Rickettsioses em Portugal. *Acta Médica Portuguesa* 1999; 12: 313-321
5. ANDERSON DR, HOPPS HE, BARILE MF, BERNHEIM BC: Comparison of the ultrastructure of several rickettsiae, ornithosis virus, and Mycoplasma in tissue culture. *J Bacteriol* 1965; 90: 1387-1404
6. WEISS E: Growth and physiology of Rickettsiae. *Bacteriol Rev* 1973; 37 (3): 259-283
7. WEISS E, MOULDER JW, ORDER I. RICKETTSIALES. In: N. R. Krieg and J.G. Holt., editors. *Bergey's Manual of systematic Bacteriology*. Baltimore: Williams and Wilkins 1984: 711-717
8. FOURNIER PE, ROUX V, RAOULT D: Phylogenetic analysis of spotted fever group rickettsiae by study of the outer surface protein rompA. *Int J Syst Bacteriol* 1998; 48: 839-849
9. BACELLAR FC, BEATI L, FRANÇA A, POÇAS J, REGNERY R, FILIPE AR: Israeli spotted fever Rickettsia (*Rickettsia conorii* complex) associated with human diseases in Portugal. *Emerg Infect Dis* 1999; 5(6): 835-836
10. GOLDWASSER RA, KLINGBERG W, STEIMAN Y, SWARTZ TA: The Isolation of strains of rickettsiae of the spotted fever group in Israel and their differentiation from another members of the group by immunofluorescence methods. *Scand J Infect Dis* 1974; 6: 53-62
11. AHARONOWITZ G, KOTON S, SEGAL S, ANIS E, GREEN MS: Epidemiological Characteristics of Spotted Fever in Israel Over 26 Years. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1321-2
12. REHACEK J, TARASEVICH IV: Acari- Borne Rickettsiae & Rickettsioses in Euroasia. Veda publishing House. Bratislava. 1988. 1: 1-343
13. Kazar and Toman editors: Spotted fever group rickettsiae. Proceedings of Vth International symposium on: Rickettsiae and Rickettsial Diseases: 1996 Sep; Bratislava. Bratislava: Slovak Academy of Sciences. 1996
14. CAEIRO V: As Carraças em Portugal: Seus Hospedeiros Domésticos e Silvestres. Ciclos Vitais, Preferências de Vegetação e de Clima. *Med Vet* 1992; 28:7-25
15. SOUSA R: Sobre a realidade epidemiológica da febre escaro-nodular. factores de risco de Morrer em doentes do distrito de Beja (dissertação) Lisboa. Universidade Nova de Lisboa, 2002
16. GILOT B, LAFORGE ML, PICHOT J, RAOULT D: Relationships Between the Rhipicephalus sanguineus Complex Ecology and Mediterranean Spotted Fever Epidemiology in France. *Eur J Epidemiol* 1990; 6(4): 357-362
17. DUPONT HT, RAOULT D: Épidémiologie de la Fièvre Boutonneuse Méditerranéenne en France. *Med Mal Infect* 1992; 23: 485-490
18. HERRERO-HERRERO JI, RUIZ-BELTRÁN R, MARTÍN-SANCHEZ AM, GARCIA EJ: Mediterranean Spotted Fever in Salamanca, Spain. Epidemiological Study in Patients and Serosurvey in Animals and Healthy Human Population. *Acta Trop* 1989; 46: 335-350
19. WALKER DH, FISHBEIN DB: Epidemiology of Rickettsial diseases. *Eur J Epidemiol* 1991; 7: 237-245
20. WALKER DH, MATTERN WD: Rickettsial vasculitis. *Am Heart J* 1980; 100: 896-906
21. CARMO G, CAIXEIRO IS, UVA AS, PAIVA JD: Febre Escaro-Nodular. Actualização Teórica e Análise Retrospectiva de 231 Casos. *Rev Port Doenças Infecciosas* 1981; 4(1): 13-28
22. MALTEZ F, MACHADO J, MORGADO A, PROENÇA R: Febre escaro-nodular: Casuística de 10 anos (1977-1986). Estudo clínico-epidemiológico de 247 casos. *O Médico* 1989; 120: 459-464
23. RIBEIRO A, PEREIRA AA, CARMONA H, BOAVENTURA JL: Febre escaro-nodular: Doença benigna? *Rev Port Doenças Infecciosas* 1999; 1(22): 17-21
24. MORAIS JA, BACELLAR F, FRANCA S, FILIPE AR, AZEVEDO F: Isolamento e caracterização de *Rickettsia conorii* num caso clínico fulminante, sem escara de inoculação nem exantema. *Rev Port Doenças Infecciosas*, 1996; 1-2: 110-116
25. YAGUPSKY P, WOLACH B: Fatal Israeli spotted fever in children. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 850-853
26. GROSS EM, YAGUPSKY P: Israeli rickettsial spotted fever in Children. A review of 54 cases. *Acta Trop* 1987; 44: 91-96
27. REGEV-YOCHAY G, SEGAL E, RUBINSTEIN, E: Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Deficiency: Possible Determinant for a Fulminant Course of Israeli Spotted Fever. *IMAJ* 2000; 2: 781-782
28. PRICE WH: A quantitative analysis of the factors involved in the variations in virulence of rickettsiae. *Science* 1953; 118: 49-52
29. MCDADE, JE. Evidence supporting the hypothesis that rickettsial virulence factors determine the severity of spotted fever and typhus group infections. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 590: 20-6
30. KEMPER C A, SPIVACK A P, DERESINSKI, SC: Atypical papulovesicular rash due to infection with *Rickettsia conorii*. *Clin*

- Infec Dis 1992; 15: 591-594
31. SEXTON J, COREY GR: Rocky mountain "Spotless" and "Almost spotless" Fever: A wolf in Sheep's clothing. Clin Infect Dis 1992;15: 439-48
32. KIRKLAND BK, WILKINSON WE, SEXTON DJ: Therapeutic Delay and Mortality in Cases of Rocky Mountain Spotted Fever. Clin Infec Dis 1995; 20: 1118-21
33. Lancet (editorial). Bitten, hot, and mostly spotty. Lancet 1991; 337: 143-144
34. DALTON MJ, CLARCK MJ, HOLMAN RC, KREBS JW, FISHBEIN DB, OLSON JG, CHILDS JE: National surveillance for Rocky Mountain Spotted Fever, 1981-1992: Epidemiologic Summary and Evaluation of Risk Factors For Fatal Outcome. Am J Trop Med Hyg 1995; 52(5): 405-413
35. RAOULT D, ZUCHELLI P, WEILLER P, SAN MARCO J, GALLAIS H, CASANOVA P: Incidence, clinical observations and risk factors in the severe form of mediterranean spotted fever among patients admitted to hospital in Marseilles 1983-1984. J Infect Dis 1986; 12: 111-116
36. WEIL E, FELIX A: Zur Serologischen Diagnose des Fleckfiebers. Wiener Klinische Wochenschrift 1916; 29(2): 33-35
37. RAOULT D, DASH G: Immunoblot cross-reactions among Rickettsia, Proteus spp. and Legionella spp. In Patients with Mediterranean spotted fever. FEMS Immunol Med Microbiol 1995;11:13-18
38. BACELLAR FC, FILIPE AR: Actuais metodologias aplicadas no diagnóstico laboratorial de rickettsioses. Rev Port Doenç Infec (Aceite para publicação)
39. RAOULT D, ROUSSEAU B, TOGA B, GALLAIS P, DE MICO AND CASANOVA P: Serological Diagnosis of Mediterranean boutonuse fever. Pathol Biol 1984; 32: 791-794
40. WHO/ OMS. Laboratory diagnosis of Rickettsial Diseases. Bull WHO 1988; 66(3): 283-420
41. NEVES C: Sobre a Febre escaro-nodular. Med Comtemp 1932; 50 (39): 295-296
42. CUTILEIRO J: Considerações Acerca do Tratamento das Rickettsioses Exantemáticas pela Aureomicina. J Soc Cienc Med Lisboa 1950;114 (5):179-192
43. GAC P, ARQUIE, E: Considerations epidemiologiques sur la fievre exanthematique boutonuse mediterrannee deuxieme note. Bul Soc Pathologie Exotique 1966; 59(6): 949-953
44. NINA C: Terramicina no tratamento da febre escaro-nodular. Bol Clin Hosp Civis Lisboa 1951; 15; 720-729
45. RAOULT D, P. ROUSSELLIER, TAMALET: In vitro evaluation of Josammycin, spiramycin and erythromycin against Rickettsia rickettsii, and R. conorii. Antimicrob Chemother 1988; 32: 255-256
46. JABARIT-ALDIGHIERI N, TORRES H, RAOULT D: Susceptibility of *Rickettsia conorii*, *R.rickettsii*, and *Coxiella burnetii* to CI960 (PD 127,391), PD 131,628, pefloxacin, ofloxacin and ciprofloxacin. Antimicrob Agents Chemother. 1992; 36: 2529-2532
47. MAURIN M, RAOULT D: Bacteriostatic and bactericidal activity of levofloxacin against *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia conorii*, "Israeli spotted fever group rickettsia" and "*Coxiella burnetii*". J. Antimicrob. Chemother 1997; 39: 725-730
48. BOURGEADE A, PASTOR MJ, RAOULT D: Notes sur la fievre boutonuse méditerranéenne (a propos de 40 cas recents a Marseille). Bull Soc Path Exot 1979; 72: 308-314
49. MARCOS F, TURABIAN JL, MOREIRAS JI, GORGOLAS P, DURAN A: Febre botonosa mediterránea. Trimetoprim-sulfametoxazol tratamento de elección. Med Clin 1983; 81: 236.
50. RAOULT D: Antibiotic susceptibility of Rickettsia and treatment of rickettsiosis. Eur J Epidemiol 1989; 5(4): 432-435
51. RUIZ BELTRAN R, HERRERO HERRERO JI: Deleterious effect of trimetoprim- sulfamethoxazol in Mediterranean Spotted Fever (letter). Antimicrob. Agents Chemother 1992; 36: 1342-1344
52. RAOULTD AND BROUQUIP editors. Antimicrobial therapy of rickettsial diseases. In: Proceedings of International symposium on: Rickettsiae and Rickettsial Diseases at the turn of the third millenium. Marseille. ELSEVIER 1999
53. SOUSA R, NOGUEIRA P, PIRES H, FILIPE AR, TORGAL J: Mediterranean spotted fever in Portugal: Influence of climatic factors. Conferência Internacional sobre alterações climáticas. Bases científicas e implicações económicas e políticas. Lisboa, 3-4 Novembro 2000
54. RAOULT D, TISSOL DUPONT H, CARACO P, BROUQUI P, DRANCOURT M, CHARREL C: Mediterranean Spotted Fever in Marseille: Descriptive Epidemiology and Climatic Factors Influence. Eur J Epidemiol 1992; 8(2): 192-197