

# Recomendações para o Tratamento e Seguimento de Doentes com Febre Q



## Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Patients with Q Fever

Cláudio NUNES-SILVA<sup>1,2</sup>, Rafael ROCHA<sup>1,2</sup>, António MARTINS<sup>1,2</sup>, Lúcia RIBEIRO<sup>1,2</sup>, João NUAKE<sup>1,2</sup>, Margarida TAVARES<sup>1,2,3</sup>, António SARMENTO<sup>1,2,4</sup>, Filipa CEIA<sup>1,2</sup>, Cândida ABREU<sup>1,2,4</sup>  
*Acta Med Port* 2022 Jun;**35(6):494-503** • <https://doi.org/10.20344/amp.18007>

### RESUMO

A febre Q (do inglês *query fever*) é uma zoonose de distribuição mundial transmitida por uma bactéria intracelular Gram negativo, *Coxiella burnetii*. Os ruminantes domésticos são os principais reservatórios implicados na transmissão da doença ao ser humano. Em Portugal continental, esta doença é endémica, com o maior número de casos notificados nas regiões Centro e Sul. A doença causada por *C. burnetii* é complexa e polimórfica, podendo manifestar-se sob uma forma aguda autolimitada do tipo gripal, com um curso ligeiro a moderado e prognóstico benigno, e/ou sob uma forma persistente, geralmente localizada e de evolução grave ou potencialmente fatal. Pode ocorrer em casos isolados ou em contexto de surtos, alguns com importantes implicações em saúde pública, como o verificado na Holanda em 2007 - 2010. Dada a complexidade e espectro clínico da febre Q, não existe um consenso universal sobre a melhor forma de tratamento, gestão e seguimento destes doentes. Este protocolo é uma sugestão de tratamento e seguimento dos doentes com febre Q, compilando a informação de estudos e opiniões de peritos internacionais e a experiência dos autores. Pretende-se assim uniformizar a gestão destes doentes tendo em conta não só o espectro das suas manifestações clínicas, mas também os fatores de risco do hospedeiro, por forma a reduzir morbimortalidade que a doença possa causar.

**Palavras-chave:** *Coxiella burnetii*; Febre Q/tratamento farmacológico; Resultado do Tratamento

### ABSTRACT

Q fever (or query fever) is a zoonotic infectious disease with worldwide distribution transmitted by an intracellular Gram-negative bacterium, *Coxiella burnetii*. The most common identified sources of human infection are farm animals, such as sheep, goats and cattle. The disease is endemic in mainland Portugal, with most cases notified in the central and southern regions. Q fever is a complex and pleomorphic disease, with those affected presenting with a wide range of manifestations from acute self-limited flu-like symptoms with good prognosis to persistent localized forms that may harbor a poor prognosis. Cases might occur in an isolated fashion or following outbreaks with great public health repercussion, as seen recently in the Netherlands from 2007 to 2010. Given the complexity of this infection, there is no universal consensus to date on the best strategy to manage Q fever patients. These guidelines provide recommendations regarding the treatment and follow-up of these patients, based on studies, on the author's experience and on the opinion of international experts. The aim is to harmonize the management of these patients taking into account not only the clinical manifestations but also the risk factors of the host in order to reduce disease-associated morbidity and mortality.

**Keywords:** *Coxiella burnetii*; Q Fever/drug therapy; Treatment Outcome

### INTRODUÇÃO

A febre Q (do inglês *query fever*) é uma zoonose de distribuição mundial, tendo os primeiros casos sido reportados em trabalhadores de um matadouro em 1935, em Queensland, Austrália.<sup>1</sup> É causada por uma bactéria intracelular Gram negativo, *Coxiella burnetii*. A doença tem origem nos animais, afetando sobretudo mamíferos. Os ruminantes domésticos (isto é, gado bovino, caprino e ovino) são os principais reservatórios implicados na transmissão da doença ao ser humano. Nos animais, a infeção por *Coxiella burnetii* é quase sempre assintomática, o que dificulta a identificação dos animais afetados e, quando sintomática, manifesta-se sobretudo sob a forma de complicações obstétricas.<sup>1,2</sup> Por este motivo, a transmissão da doença ao homem ocorre maioritariamente na altura dos partos dos animais, com elevada carga bacteriana eliminada através da placenta. O parto é, portanto, um período de maior risco

de contaminação ambiental e, conseqüentemente, de risco para a saúde pública. A transmissão aos seres humanos ocorre maioritariamente através da inalação de partículas transportadas pelo ar contaminadas com partículas esporo-like (SLP – *spore-like particles*) desta bactéria, que podem persistir no ambiente, viáveis e infetantes, durante vários meses. Atendendo à sua forma de disseminação, à sua elevada capacidade de transmissibilidade e ao seu potencial de induzir morbidade significativa, *Coxiella burnetii* é considerado um agente de bioterrorismo de categoria B,<sup>1-3</sup> segundo uma classificação criada pelos Centers for Disease Control and Prevention que organiza os agentes biológicos passíveis de serem utilizados como armas biológicas em três categorias (A, B e C). Na categoria B estão incluídos os agentes que são moderadamente fáceis de disseminar, causam morbidade moderada e baixa mortalidade, que

1. Serviço de Doenças Infecciosas. Centro Hospitalar e Universitário de São João. Porto, Portugal.

2. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto, Portugal.

3. EPI Unit. Instituto de Saúde Pública. Universidade do Porto. Porto, Portugal.

4. I3S Instituto de Investigação e Inovação em Saúde. Universidade do Porto. Porto, Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Cláudio Nunes-Silva. [claudio.j.n.silva@gmail.com](mailto:claudio.j.n.silva@gmail.com)

**Recebido/Received:** 29/01/2022 - **Aceite/Accepted:** 18/04/2022 - **Publicado/Published:** 01/06/2022

Copyright © Ordem dos Médicos 2022



implicam uma melhoria específica da capacidade de diagnóstico e aumento da vigilância, como é o caso da *Coxiella burnetii*, agente da febre Q.

Em Portugal, os primeiros registos de casos de infeção por *Coxiella burnetii* surgiram em meados do século XX, tendo a febre Q passado a integrar a lista das Doenças de Declaração Obrigatória (DDO) da Direção Geral da Saúde (DGS) em 1999.<sup>2</sup> Esta doença é considerada endémica no continente, com o maior número de casos notificados nas regiões Centro e Sul. Apesar dos dados oficiais apontarem para uma baixa incidência (0,11 casos por 105 habitantes em 2008), esta é uma doença largamente subnotificada.<sup>3</sup> Num trabalho realizado pelo Centro de Estudos de Vetores e Doenças Infeciosas Doutor Francisco Cambournac (CEVDI) do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge em colaboração com a DGS entre 2004 e 2009, foi possível demonstrar que o número de casos com confirmação laboratorial ultrapassou em mais do dobro as notificações clínicas registadas no sistema DDO em igual período de tempo.<sup>3</sup> Acresce ainda a circunstância da infeção poder passar despercebida, quer por ocorrer de forma assintomática quer pela inespecificidade do quadro clínico e insuficiente exploração do contexto epidemiológico.

A doença causada por *C. burnetii* é complexa e polimórfica, podendo manifestar-se sob uma forma aguda autolimitada, com um curso ligeiro a moderado e prognóstico benigno, e/ou sob uma forma persistente, geralmente localizada e de evolução grave ou potencialmente fatal. Pode ocorrer em casos isolados ou em contexto de surtos, alguns com importantes implicações em saúde pública, como o verificado recentemente na Holanda entre 2007 e 2010.<sup>1</sup>

Dada a complexidade e espetro clínico da febre Q, não existe um consenso universal sobre a melhor forma de tratamento, gestão e seguimento dos doentes com doença primária ou localizada persistente.

Dependendo das manifestações clínicas e de fatores inerentes ao doente (como por exemplo, certas comorbilidades), cada caso requer um tratamento e seguimento particulares. Em relação à infeção primária, por exemplo, o principal fator a ter em conta após o diagnóstico prende-se com o rastreio de fatores de risco potenciais para uma evolução para doença localizada persistente (com consequente desenvolvimento de complicações e alta morbimortalidade) que justifique a colocação de antibioterapia profilática combinada por um período de tempo variável.<sup>1,4,5</sup> Já no que diz respeito à doença localizada persistente, como a endocardite e as infeções vasculares, para além da necessidade de tratamento antibiótico combinado e prolongado é muitas vezes necessário tratamento cirúrgico para que a erradicação do foco de infeção e o sucesso terapêutico sejam conseguidos. As situações particulares das grávidas e das crianças requerem também uma escolha de antibioterapia específica que seja capaz de erradicar a infeção sem causar toxicidade farmacológica ou teratogenicidade.<sup>5,6</sup>

O seguinte protocolo pretende tentar uniformizar e simplificar a abordagem e tratamento dos casos de febre Q, tendo em conta não só as suas manifestações primárias e

de localização persistente, mas também os fatores de risco do hospedeiro que requeiram particular atenção no seu seguimento e tratamento, por forma a reduzir morbimortalidade associada à doença.

## MÉTODOS

O presente protocolo constitui uma revisão da informação disponível até à data acerca do tratamento e gestão clínica de doentes com febre Q, reunindo consensos de peritos internacionais, estudos, revisões de literatura e a própria opinião dos autores de acordo com a sua prática médica e experiência na gestão destes doentes em áreas onde não existe evidência sobre a melhor abordagem. Assenta numa revisão bibliográfica por pesquisa na MEDLINE (National Library of Medicine, Bethesda, Estados Unidos da América), tendo sido utilizado o termo MeSH “Q fever”, com inclusão de publicações na língua inglesa sem restrição temporal. Desta pesquisa inicial resultaram 1493 artigos com resumo e texto completo disponíveis, sendo que 1403 foram excluídos com base no título e 49 com base no resumo. Dos 41 selecionados para leitura integral, 26 foram excluídos por pouca qualidade ou por não cumprirem o objetivo dos autores. Dos 15 artigos incluídos, três dizem respeito a revisões narrativas de literatura, três a séries de relatos de casos, três a estudos de coorte prospetivos, dois a normas/consensos, dois a estudos retrospectivos caso-controlo, um a uma meta-análise e um a um estudo transversal. Fez-se ainda pesquisa manual de referências bibliográficas, tendo sido incluídas quatro referências adicionais: duas na língua portuguesa (lista de doenças de notificação obrigatória da DGS e um boletim epidemiológico do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge) e duas na língua inglesa (um consenso da American Academy of Pediatrics relativo ao uso de doxiciclina em crianças com idade abaixo dos oito anos, e uma revisão de literatura da plataforma *online* UpToDate®). Foram também revistos os resumos das características dos medicamentos (RCM) dos fármacos utilizados no tratamento da febre Q na grávida.

## 1. FEBRE Q PRIMÁRIA

A suspeita clínica de febre Q primária implica rastreio serológico em todos os doentes que se apresentem com sintomas consistentes com infeção aguda, nomeadamente síndrome gripal com história de febre prolongada, hepatite, pneumonia atípica, e com fatores de risco epidemiológico para a doença. Deve ser efetuada serologia para febre Q em todas as grávidas com contexto epidemiológico de risco para infeção por *Coxiella burnetii* que se apresentem com febre ou complicações obstétricas de etiologia desconhecida.<sup>1</sup> O diagnóstico serológico de febre Q aguda é feito na presença de título de anticorpo da classe IgG anti-fase II  $\geq 200$  e/ou da classe IgM anti-fase II  $\geq 50$ , ou, em alternativa, se for demonstrado um aumento em quatro vezes do título de IgG anti-fase II entre amostras colhidas na fase aguda e de convalescença (i.e., colhidas com intervalo de três a seis semanas).<sup>1,5,7</sup> Toda a amostra de sangue para diagnóstico e monitorização serológica dos doentes de febre Q

deve ser enviada para o laboratório de referência em Portugal, o Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA).

### 1.1. Quais os doentes que devem ser tratados com antibiótico?

- Doentes sintomáticos, uma vez que o tratamento diminui a duração de sintomas e reduz o risco de progressão para complicações. O tratamento é mais eficaz se iniciado nos primeiros três dias de sintomas<sup>1,5,8</sup>;
- Todas as grávidas com evidência de infeção, mesmo que assintomática. Esta população apresenta uma maior probabilidade de doença assintomática, maior risco de evolução para infeção com focalização persistente e complicações obstétricas, incluindo morte fetal. Nas grávidas, mesmo que assintomáticas, deve ser efetuado rastreio serológico naquelas com contexto epidemiológico de maior risco (e preferencialmente no primeiro trimestre). As grávidas com evidência serológica de doença prévia (isto é, com título de IgG detetável, mas  $\leq 200$  e sem presença de anticorpos da classe IgM e IgA) não devem ser tratadas.<sup>1,5,8</sup>

### 1.2. Que avaliação de rotina pré-tratamento deve ser feita?

Após decisão de tratamento da infeção primária por *C. burnetii*, o esquema de antibioterapia, duração de tratamento e sua monitorização são determinados pela presença ou ausência de fatores de risco de evolução para infeção persistente. De facto, vários estudos demonstram que doentes com valvulopatia, cardiomiopatia, aneurisma em território vascular (sobretudo da artéria aorta abdominal) e/ou presença de anticorpos anti-fosfolipídicos apresentam um maior risco de evolução para doença localizada persistente.<sup>1,5,6</sup> Assim, recomenda-se que (Fig. 1):

- Sejam pedidos níveis de anticardiolipinas (aCL) em todos os doentes<sup>8-10</sup>;
- Seja feito um ecocardiograma transtorácico em todos os doentes. Deve ainda ser pedido um ecocardiograma transesofágico sempre que o transtorácico for inconclusivo, ou no caso em que este é negativo mas os doentes apresentem maior risco de evolução para endocardite (título de aCL  $> 60$  GPL, sobretudo em homens com idade superior a 40 anos).<sup>1,5,9</sup> Num estudo de Million *et al* foi demonstrado que os níveis de aCL eram significativamente mais altos em doentes com valvulopatia (sendo, portanto, atualmente considerado um biomarcador de valvulopatia e fator preditor independente de progressão para endocardite)<sup>8-10</sup>;
- Seja feito um exame de imagem abdominal (preferencialmente tomografia computadorizada, sendo a ecografia uma alternativa se o primeiro método de imagem estiver contraindicado) para rastreio de aneurisma da artéria aorta abdominal em doentes de alto risco (maiores de 65 anos, fumadores e/ou

com história familiar de aneurisma). A presença de enxertos/próteses e/ou de aneurismas em território vascular é considerada fator de risco *major* para infeção localizada a nível vascular, sendo a aorta abdominal a localização mais frequente.<sup>8</sup> Na presença de aneurisma recomenda-se prosseguir estudo com tomografia por emissão de positrões com desoxiglicose marcada pelo 18-flúor (18 F-FDG PET/TC) para rastreio de sinais precoces de infeção vascular.<sup>1,5,8</sup>

### 1.3. Que esquema de antibioterapia deve ser selecionado e quanto tempo tratar?

#### 1.3.1. Adultos (excluindo grávidas)

Na ausência dos fatores de risco abaixo listados, recomenda-se, nos adultos, o seguinte esquema de tratamento (Tabela 1):

- Primeira linha: doxiciclina oral (100 mg *bid*) durante 14 dias<sup>1,5,8</sup>;
- Alternativas: minociclina (100 mg *bid*), trimetoprim/sulfametoxazole (160/800 *bid*), claritromicina (500 mg *bid*) ou ciprofloxacina (500 mg *bid*) durante 14 dias.<sup>1,5,8</sup>

De forma a reduzir o risco de progressão para doença localizada persistente recomenda-se tratamento prolongado combinado (profilaxia antibiótica) durante 12 meses nos doentes com os seguintes fatores de risco<sup>1,5,8,11</sup>:

- História de febre reumática;
- Próteses valvulares;
- Estenose ou regurgitação de grau  $\geq 2$ ;
- Prolapso da válvula mitral;
- Espessamento valvular;
- Válvula aórtica bicúspide;
- Cardiomiopatia congénita;
- Aneurisma aórtico ou prótese/enxerto em território vascular.

O tratamento antibiótico combinado deve ser feito com doxiciclina 100 mg *bid* e hidroxicloroquina 600 mg/dia (em toma única ou dividida em três tomas diárias) durante um mínimo de 12 meses, de acordo com a evolução clínica e serológica (ver ponto 1.4. e Tabela 1).<sup>1,8,10,11</sup> A combinação com a hidroxicloroquina aumenta a atividade bactericida da doxiciclina ao aumentar o valor do pH no interior do fagossoma.<sup>1,5,8</sup>

A redução do risco de evolução para infeção persistente com o uso de antibioterapia combinada e prolongada é sustentada por vários estudos observacionais. Por exemplo, numa coorte francesa de 31 doentes com febre Q aguda e valvulopatia, a profilaxia antibiótica com 12 meses de doxiciclina e hidroxicloroquina preveniu a evolução para endocardite em 18 doentes que completaram este esquema antibiótico. Os 13 doentes que não completaram tratamento evoluíram para endocardite.<sup>8,10</sup> Numa outra coorte holandesa que incluiu 16 doentes com febre Q aguda e indicação para tratamento profilático, oito doentes receberam tratamento antibiótico combinado e não progrediram para

Tabela 1 – Tratamento: febre Q primária e formas de doença localizada persistente

População	Proposta de tratamento
<b>Febre Q primária</b>	
<b>Adultos (excluindo grávidas)</b>	
<b>Sem fatores de risco</b>	<b>Primeira linha:</b> doxiciclina oral (100 mg <i>bid</i> ) durante 14 dias <sup>1,5</sup> <b>Alternativas:</b> minociclina (100 mg <i>bid</i> ), trimetoprim/sulfametoxazole (160/800 <i>bid</i> ), claritromicina (500 mg <i>bid</i> ), ciprofloxacina (500 mg <i>bid</i> ) durante 14 dias <sup>1,5,8</sup>
<b>Com fatores de risco<sup>a</sup></b>	Doxiciclina 100 mg <i>bid</i> e hidroxicloroquina 600 mg/dia (em toma única ou dividida em três tomas diárias) durante um mínimo de 12 meses, de acordo com a evolução clínica e serológica <sup>10,11</sup>
<b>Idade pediátrica</b>	
<b>Sem fatores de risco</b>	<b>Primeira linha:</b> doxiciclina <sup>b</sup> (se ≤ 45 kg na dose 2,2 mg/kg <i>bid</i> , máximo (máx.) 200 mg/d, se > 45 kg 100 mg <i>bid</i> ) durante 14 dias <sup>1,12,13</sup> <b>Alternativas:</b> trimetoprim/sulfametoxazole 8 - 12 mg/kg/d (baseado no componente trimetoprim, máx. 320 mg/dia) dividido em duas doses (12/12h). Se doxiciclina e trimetoprim/sulfametoxazole contraindicados, ponderar uso de macrólidos (como a claritromicina, 1 - 2 mg/kg/d) durante 14 dias <sup>1,5,8,12</sup>
<b>Com fatores de risco<sup>a,c</sup></b>	Doxiciclina (se ≤ 45 kg na dose 2,2 mg/kg <i>bid</i> , máx. 200 mg/d, se > 45 kg 100 mg <i>bid</i> ) e hidroxicloroquina <sup>d</sup> 3,25 mg/kg <i>tid</i> (máx. 200 mg <i>tid</i> ) durante um mínimo de 12 meses, de acordo com a evolução clínica e serológica <sup>12</sup>
<b>Grávidas</b>	
<b>Sem outros fatores de risco</b>	<b>Primeira linha:</b> trimetoprim/sulfametoxazole (160/800 <i>bid</i> ) até ao final do sétimo mês da gravidez <sup>e,1,5,8,14</sup> <b>Alternativa:</b> doxiciclina <sup>f</sup> oral (100 mg <i>bid</i> ) durante 14 dias <sup>1,5,8,14</sup>
<b>Com outros fatores de risco<sup>a</sup></b>	Trimetoprim/sulfametoxazole (160/800 <i>bid</i> ) durante a gravidez com alteração do esquema de tratamento para doxiciclina 100 mg <i>bid</i> e hidroxicloroquina 600 mg/dia (em toma única ou dividida em três tomas diárias) após o parto, que devem ser continuados durante, pelo menos, 12 meses de acordo com a evolução clínica e serológica (opinião dos autores)
<b>Doença localizada persistente<sup>g</sup></b>	
<b>Adultos</b>	Doxiciclina oral (100 mg <i>bid</i> ) e hidroxicloroquina 600 mg/dia (dose única ou dividida em três doses diárias) durante 18 - 24 meses <sup>h,1,5,8</sup>
<b>Crianças</b>	Doxiciclina (se ≤ 45 kg 2,2 mg/kg <i>bid</i> , máx. 200 mg/d; se > 45 kg 100 mg <i>bid</i> ) e hidroxicloroquina 3,25 mg/kg <i>tid</i> (máx. 200 mg <i>tid</i> ) 18 - 24 meses <sup>h,i,1,8,12,13</sup>
<b>Grávidas</b>	Trimetoprim/sulfametoxazole (160/800 <i>bid</i> ) durante a gravidez com alteração do esquema de tratamento para doxiciclina 100 mg <i>bid</i> e hidroxicloroquina 600 mg/dia (em toma única ou dividida em três tomas diárias) após o parto, que deve ser mantido durante 18 a 24 meses <sup>g,1,14</sup>

<sup>a</sup>: Fatores de risco de progressão para doença localizada persistente: história de febre reumática, presença de próteses valvulares, estenose ou regurgitação de grau ≥ 2, prolapso da válvula mitral, espessamento valvular, válvula aórtica bicúspide, cardiomiopatia congénita, aneurisma aórtico ou prótese/enxerto em território vascular

<sup>b</sup>: Ponderando o risco-benefício, a Sociedade Americana de Pediatria recomenda o uso de doxiciclina em crianças de todas as idades se por um período de tempo ≤ 21 dias, sobretudo se com clínica grave de febre Q aguda (por exemplo, pneumonia) com necessidade de internamento<sup>8,13</sup>

<sup>c</sup>: Não existem linhas de orientação nacionais ou internacionais específicas para o tratamento da febre Q na população pediátrica. Dada a potencial evolução para formas localizadas persistentes, recomenda-se o tratamento combinado com doxiciclina e hidroxicloroquina durante 12 meses nas crianças com idade igual ou superior a oito anos de idade que apresentem pelo menos um dos fatores de risco listados. A evidência é ainda menos robusta quando se considera a população com menos de oito anos de idade.<sup>12</sup>

<sup>d</sup>: Dose de hidroxicloroquina extrapolada a partir de dados sobre doses terapêuticas (em mg/kg) usadas no tratamento da malária, artrite reumatóide juvenil e lúpus eritematoso sistémico pediátricos

<sup>e</sup>: O trimetoprim/sulfametoxazole deve ser descontinuado no final do sétimo mês de gravidez pelos riscos fetais e perinatais (querníctero/ encefalopatia bilirrubínica) do seu uso próximo do termo da gravidez.<sup>1,5,8,14</sup> Quando o tratamento se inicia no primeiro trimestre, deve ser prescrito concomitantemente ácido fólico.<sup>1,8,14</sup>

<sup>f</sup>: Em caso de reação alérgica grave ao trimetoprim/sulfametoxazole, a maioria dos autores recomenda o uso de doxiciclina uma vez que os dados são insuficientes para recomendar outros fármacos dado o alto risco de complicações obstétricas e fetais na febre Q. Quando comparada com outras tetraciclina, a doxiciclina apresenta menos efeitos adversos na gravidez.<sup>1,5,8,14</sup>

<sup>g</sup>: O tempo de tratamento da doença localizada persistente depende do local da infeção e da evolução serológica com o tratamento (consultar texto para uma explicação mais detalhada)

<sup>h</sup>: Na impossibilidade de usar um ou os dois antibióticos do esquema de antibioterapia combinada de primeira linha, recomenda-se discussão conjunta com equipa de Infecçologia, podendo utilizar-se, como alternativa, outros antibióticos em diferentes combinações, como trimetoprim/sulfametoxazole, ciprofloxacina, rifampicina, claritromicina e azitromicina

<sup>i</sup>: Nas crianças com idade inferior a 8 anos, ponderar risco-benefício caso-a-caso: a maioria dos peritos prefere o uso de doxiciclina (em comparação com outros agentes alternativos) uma vez que regimes antibióticos contendo doxiciclina são superiores e o risco de morbimortalidade de febre Q com doença localizada persistente é elevado<sup>12,13</sup>

infeção com focalização persistente, oito não receberam profilaxia tendo três destes desenvolvido endocardite.<sup>8,11</sup>

### 1.3.2. População pediátrica

Nas crianças, recomenda-se que a primeira linha de tratamento seja também com doxiciclina (se ≤ 45 kg na dose 2.2 mg/kg *bid*, máximo 200 mg/d, se > 45 kg 100 mg *bid*) ou, em alternativa, com trimetoprim/sulfametoxazole (8

- 12 mg/kg/d baseado no componente trimetoprim, máximo 320 mg/dia) durante 14 dias (Tabela 1).<sup>1,12,13</sup> Se doxiciclina e trimetoprim/sulfametoxazole forem contraindicados, deve ser ponderado o uso de macrólidos (como a claritromicina, 1 - 2 mg/kg/dia) durante 14 dias.<sup>1,5,8,12</sup> Considerando o risco-benefício, a Sociedade Americana de Pediatria recomenda o uso de doxiciclina em crianças de todas as idades se por um período de tempo ≤ 21 dias, sobretudo se com clínica

grave de febre Q aguda (por exemplo, pneumonia) com necessidade de internamento.<sup>8,13</sup>

Não existem linhas de orientação nacionais ou internacionais específicas para o tratamento da febre Q na população pediátrica com fatores de risco de progressão para doença localizada persistente. A opinião de peritos recomenda o tratamento combinado com doxiciclina e hidroxiquina (3.25 mg/kg *tid*, máximo 200 mg *tid*) durante 12 meses nas crianças com idade igual ou superior a 8 anos que apresentem pelo menos um dos fatores de risco listados no ponto 1.3.1. A evidência é ainda menos robusta quando se considera a população com menos de 8 anos de idade. Algumas das recomendações foram extrapoladas a partir de uma série de 13 casos de tratamento em crianças com endocardite aguda, em que 11 foram tratadas com doxiciclina e hidroxiquina numa mediana de 18 meses.<sup>12</sup>

### 1.3.3. Grávidas

Todas as grávidas devem ser tratadas para febre Q aguda mesmo que assintomáticas.<sup>1,5</sup> O tratamento de primeira linha é com trimetoprim/sulfametoxazole (160/800 *bid*) até ao final do sétimo mês da gravidez, momento em que este deve ser descontinuado pelos riscos fetais e perinatais (querníctero/ encefalopatia bilirrubínica) do seu uso próximo do termo da gravidez (Tabela 1).<sup>1,5,8,14</sup> Estudos retrospectivos demonstraram que o tratamento prolongado com trimetoprim/sulfametoxazole reduziu o risco de placentite, complicações obstétricas/fetais e de evolução para focalização persistente na grávida.<sup>15,16</sup> Quando o tratamento se inicia no primeiro trimestre, deve ser prescrito concomitantemente ácido fólico.<sup>1,8,14</sup>

Em caso de reação alérgica grave ao trimetoprim/sulfametoxazole, a maioria dos autores recomenda o uso de doxiciclina, na dose de 100 mg *bid* durante 14 dias, uma vez que os dados são insuficientes para recomendar outros fármacos dado o alto risco de complicações obstétricas e fetais na febre Q. Quando comparada com outras tetraciclina, a doxiciclina apresenta menos efeitos adversos na gravidez.<sup>1,5,8,14</sup>

Nas grávidas com pelo menos um dos fatores de risco listados no ponto 1.3.1., os autores recomendam tratamento com trimetoprim/sulfametoxazole (Tabela 1) durante a gravidez com alteração do esquema de tratamento para doxiciclina e hidroxiquina após o parto, que deve ser mantido durante, pelo menos, 12 meses de acordo com a evolução clínica e serológica (ver ponto 1.4.). Esta recomendação é feita com base na extrapolação das recomen-

dações feitas para a população adulta não grávida com fatores de risco para doença localizada persistente.

## 1.4. Como fazer a monitorização durante e após o tratamento dos doentes com febre Q aguda?

### 1.4.1. Doentes elegíveis para tratamento curto com antibiótico durante 14 dias

Deve ser feita avaliação clínica, analítica e serológica aos três e seis meses após conclusão do tratamento, com o objetivo de diagnosticar precocemente uma evolução para infeção persistente (Fig. 1, Tabela 2). A investigação subsequente depende dos resultados serológicos<sup>1,5,8</sup>:

- Se IgG anti-fase I para *Coxiella burnetii* se mantiver < 800: não é necessária investigação adicional e o doente pode ter alta da consulta<sup>1,8</sup>;
- Se IgG anti-fase I para *Coxiella burnetii*  $\geq$  800 aos três ou aos seis meses: deve ser repetido ecocardiograma (preferencialmente transesofágico) e teste de reação de polimerase em cadeia (PCR) sérica para *C. burnetii*. Se o ecocardiograma não evidenciar alterações sugestivas de endocardite infecciosa ou alterações estruturais cardíacas, deve ser feita avaliação adicional com 18 F-FDG PET/TC para avaliar presença de foco de infeção persistente.<sup>1,8</sup>

### 1.4.2. Situações com maior risco de evolução para doença localizada persistente

Nos doentes com os fatores de risco presentes no ponto 1.3.1. e que são elegíveis para tratamento prolongado com doxiciclina e hidroxiquina durante, pelo menos, 12 meses, recomenda-se uma avaliação clínica (incluindo monitorização de potenciais efeitos adversos decorrentes do tratamento), analítica (incluindo doseamento do título de anticardiolipinas) e serológica durante e após o tratamento, conforme é apresentado na Tabela 3.<sup>1,5,17</sup>

Durante o tratamento, a avaliação clínica deve incluir a monitorização de efeitos adversos que possam ocorrer em consequência da antibioterapia, nomeadamente:

- depósitos na córnea e retinopatia com a hidroxiquina, aconselhando-se avaliação oftalmológica de seis em seis meses<sup>1,8</sup>;
- fotossensibilidade com a doxiciclina, pelo que se deve recomendar uso de protetor solar e evicção de exposição solar durante o tratamento.<sup>1,8</sup>
- no que diz respeito à monitorização serológica, se o tratamento for eficaz é expectável uma descida

**Tabela 2** – Estratégia de seguimento dos doentes após conclusão do tratamento com doxiciclina durante 14 dias. Deve manter-se avaliação aos três e seis meses após conclusão do tratamento antibiótico.

Monitorização	Ao diagnóstico	Meses após fim de tratamento	
		3	6
Clinica	x	x	x
Análises (inc biomarcador aCL)	x	x	x
Microbiologia (serologia fase I e II)	x	x	x

aCL: anticardiolipinas, inc: incluindo

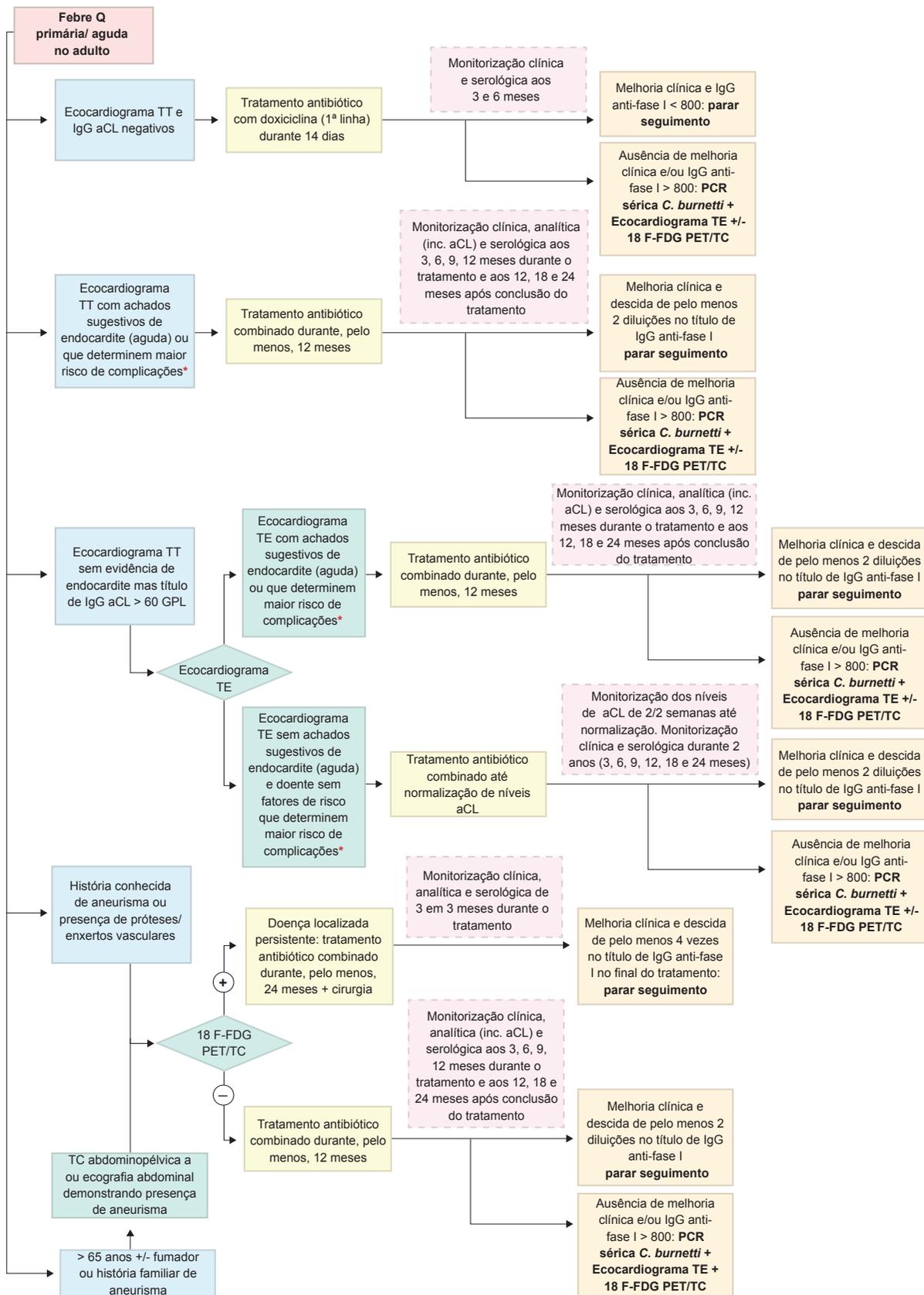


Figura 1 – Algoritmo de avaliação, tratamento e seguimento dos doentes adultos com febre Q primária/ aguda

Todos os doentes com febre Q primária/aguda devem ter uma avaliação inicial com ecocardiograma transtorácico e doseamento de título de anticardiolipina. As situações particulares relativas ao tratamento e seguimento na grávida e nas crianças não se encontram representadas neste algoritmo, podendo ser encontradas no texto e devendo ser sempre discutidas caso-a-caso em equipa multidisciplinar, que inclua Infeciologia, Obstetrícia e/ou Pediatria.

\*: Condições que determinam maior risco de complicações/evolução para endocardite persistente: história de febre reumática, presença de próteses valvulares, estenose ou regurgitação de grau ≥ 2, prolapso da válvula mitral, espessamento valvular, válvula aórtica bicúspide, cardiomiopatia congénita.

18 F-FDG PET/TC: tomografia por emissão de positões com desoxiglicose marcada pelo 18-flúor; aCL: anticardiolipinas; inc: incluindo; PCR: técnica de reação de polimerase em cadeia; TC: tomografia computadorizada; TE: transestófico; TT: transtorácico

de pelo menos duas diluições do título de IgG anti-fase I aos 12 meses após o início do tratamento.<sup>1</sup> Se em qualquer momento, durante o seguimento, o título de IgG anti-fase I aumentar para valores  $\geq$  800, recomenda-se a repetição de ecocardiograma (preferencialmente transesofágico) e teste de PCR sérica para *C. burnetii*. Se o ecocardiograma for negativo, deve ser feita avaliação adicional com 18 F-FDG PET/TC para identificar a presença de foco de infeção persistente.<sup>1,5,8</sup>

### 1.5. Como tratar e monitorizar os doentes com febre Q aguda e títulos elevados de anticardiolipinas (aCL) na ausência de outros fatores de risco para infeção localizada persistente?

Os estudos demonstram que os níveis de aCL são significativamente mais altos em doentes com valvulopatia, constituindo um fator preditor independente de progressão para endocardite.<sup>1,9,10</sup> Numa revisão de 2017 de Eldin C *et al*, os autores recomendam a realização de ecocardiograma transesofágico sempre que o transtorácico for negativo nos homens com idade superior a 40 anos e com título de aCL  $>$  60 GPL (i.e. com maior risco de progressão para endocardite).<sup>1,8</sup> Se o ecocardiograma transesofágico demonstrar, neste grupo de doentes, achados sugestivos de endocardite ou alterações estruturais que configurem um maior risco de evolução para infeção persistente (ver 1.3.1.), os autores sugerem tratamento prolongado com doxiciclina e hidroxicroquina. Caso o ecocardiograma transesofágico seja negativo, sugerem monitorização serológica durante dois anos (aos três, seis, nove, 12, 18 e 24 meses após o diagnóstico).<sup>1</sup>

No entanto, estudos subsequentes demonstram que títulos elevados de aCL constituem não só um fator preditor de progressão para endocardite, como também são significativamente mais elevados em doentes com manifestações de hepatite, trombose, colecistite alitiásica, meningite e síndrome hemafagocítica.<sup>17</sup> Raoult D *et al* sugerem ainda que esta zoonose possa ser um fator desencadeador de doença hepática autoimune subsequente em doentes com manifestações de hepatite e presença de títulos elevados de anticorpos anti-fosfolipídicos (incluindo anticardiolipinas) ou de outros marcadores de autoimunidade.<sup>1,17</sup>

É ainda hoje controverso como tratar os doentes com títulos elevados de aCL ( $>$  60 GPL) na ausência de outros fatores de risco que justifiquem terapia antibiótica combina-

da e prolongada.

Nestes doentes, sugere-se o tratamento com doxiciclina e hidroxicroquina até à normalização dos níveis de aCL.<sup>8</sup> Para além da avaliação clínica, recomendamos:

- monitorização dos níveis de aCL de duas em duas semanas até à sua normalização;
- e
- monitorização serológica durante dois anos (aos três, seis, nove, 12, 18 e 24 meses).

Se durante a avaliação serológica, o título de IgG anti-fase I aumentar para valores iguais ou superiores a 800, sugere-se a repetição de ecocardiograma (preferencialmente transesofágico) e PCR sérica para *C. burnetii*.<sup>1</sup> Se o ecocardiograma for negativo, deve ser feita avaliação adicional com 18 F-FDG PET/TC para excluir a presença de foco de infeção persistente.<sup>1,5,8</sup>

## 2. DOENÇA LOCALIZADA PERSISTENTE

A doença localizada persistente por *Coxiella burnetii* pode manifestar-se sob a forma de endocardite, infeção endovascular (aneurisma vascular e/ou infeção de prótese/enxerto vascular), infeção osteoarticular (osteomielite/artrite ou infeção de prótese articular), cujos critérios de diagnóstico podem ser encontrados na Tabela 4 adaptada de Eldin C *et al*.<sup>1</sup>

### 2.1. Quais os esquemas de tratamento recomendados na população não grávida?

Nos adultos e nas crianças com idade igual ou superior a oito anos, com evidência de doença localizada persistente, recomenda-se o tratamento com doxiciclina oral e hidroxicroquina durante 18 a 24 meses (Tabela 1),<sup>1,5,8</sup> com a seguinte posologia:

- adultos: doxiciclina oral (100 mg *bid*) e hidroxicroquina 600 mg/dia (dose única ou dividida em três doses diárias) durante 18 a 24 meses<sup>1,5,8</sup>;
- crianças com idade igual ou superior a oito anos: doxiciclina (se  $\leq$  45 kg 2,2 mg/kg *bid*, máximo 200 mg/d; se  $>$  45 kg 100 mg *bid*) e hidroxicroquina (600 mg/dia) 18 - 24 meses.<sup>1,8,12,13</sup>

Nas crianças com idade inferior a oito anos, deve ser ponderado o risco-benefício caso-a-caso: a maioria dos peritos prefere o uso de doxiciclina (em comparação com outros agentes alternativos), uma vez que regimes antibióticos contendo doxiciclina são superiores e o risco de morbimortalidade de febre Q com doença localizada

**Tabela 3** – Estratégia de seguimento dos doentes durante os 12 meses de tratamento combinado com hidroxicroquina e doxiciclina, e após a sua conclusão. Deve manter-se avaliação aos 12, 18 e 24 meses após conclusão do tratamento antibiótico.

Monitorização	Ao diagnóstico	Meses após início de tratamento				Meses após conclusão de tratamento		
		3	6	9	12	12	18	24
Clínica (inc efeitos adversos)	x	x	x	x	x	x	x	x
Análises (inc aCL)	x	x	x	x	x	x	x	x
Microbiologia (serologia fase I e II)	x	x	x	x	x	x	x	x
Avaliação OFT <sup>a</sup>			x		x			

<sup>a</sup>: A avaliação oftalmológica deve ser feita a cada seis meses durante o tratamento com hidroxicroquina.  
aCL: anticardiolipinas; inc: incluindo; OFT: oftalmológica

Tabela 4 – Critérios definidores de doença localizada persistente por *Eldin C et al*<sup>1</sup> (primeira secção)

Critério	Definição
<b>Endocardite</b>	
Definitivo	Válvula cardíaca positiva por cultura, PCR ou imunohistoquímica
	<u>Microbiologia</u> cultura ou PCR positivos no sangue ou êmbolo <b>OU</b> serologia com título IgG I $\geq 6\ 400$ mg/dL
<i>Major</i>	<u>Evidência de envolvimento endocárdico</u> ecocardiograma positivo para EI: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ massa intracardíaca oscilante numa válvula ou estruturas de suporte, no trajeto de fluxos regurgitantes, ou em materiais implantados na ausência de uma explicação anatómica alternativa</li> <li>▪ abscesso, deiscência de novo de uma prótese valvular, regurgitação valvular de novo fixação valvular ou aneurisma micótico detetado por 18 F-FDG PET/TC</li> </ul>
<i>Minor</i>	Predisposição cardíaca (conhecida ou diagnosticada de novo por ecocardiograma) Febre ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ) Fenómenos vasculares Fenómenos imunológicos (glomerulonefrite, nódulos de Osler, manchas de Roth, fator reumatóide) Evidência serológica: IgG I $\geq 800$ e $\leq 6400$ mg/dL
Diagnóstico definitivo: (i) 1 critério definitivo, (ii) 2 critérios <i>major</i> , (iii) 1 critério <i>major</i> + 3 <i>minor</i> (incluindo 1 microbiológico e 1 condição cardíaca predisponente)	
Diagnóstico possível: (i) 1 critério <i>major</i> + 2 <i>minor</i> (incluindo 1 microbiológico e 1 condição cardíaca predisponente) ou (ii) 3 critérios <i>minor</i> (incluindo 1 microbiológico e 1 condição cardíaca predisponente)	
<b>Infeção vascular</b>	
Definitivo	Amostra arterial (prótese ou aneurisma) ou de abscesso peri-arterial ou de espondilodiscite com ligação à aorta positiva por cultura, PCR ou imunohistoquímica
	<u>Microbiologia</u> cultura ou PCR positivos no sangue ou êmbolo <b>OU</b> serologia com título IgG I $\geq 6400$ mg/dL
<i>Major</i>	<u>Evidência de envolvimento vascular</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ em TC: aneurisma ou prótese vascular <b>E</b> abscesso peri-arterial, fístula ou espondilodiscite</li> <li>▪ em 18 F-FDG PET/TC: marcação específica de um aneurisma ou prótese vascular</li> </ul>
<i>Minor</i>	Predisposição vascular (aneurisma ou prótese vascular) Febre ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ) Embolização Evidência serológica: IgG I $\geq 800$ e $\leq 6400$ mg/dL
Diagnóstico definitivo: (i) 1 critério definitivo, (ii) 2 critérios <i>major</i> , (iii) 1 critério <i>major</i> + 2 <i>minor</i> (incluindo 1 microbiológico e 1 condição cardíaca predisponente)	
Diagnóstico possível: predisposição vascular, evidência serológica e febre ou embolização	

persistente é elevado (i.e., benefício de uso de doxiciclina superior ao risco).<sup>12,13</sup>

Nas impossibilidade de usar um ou os dois antibióticos do esquema de antibioterapia combinada de primeira linha, recomenda-se discussão conjunta com equipa de Doenças Infeciosas, podendo utilizar-se, como alternativa, outros antibióticos em diferentes combinações, como: trimetoprim/sulfametoxazole, ciprofloxacina, rifampicina, claritromicina e azitromicina.

## 2.2. Qual o esquema de tratamento recomendado nas grávidas?

Nas grávidas, os autores sugerem o tratamento com trimetoprim/sulfametoxazole (160/800 *bid*) durante a gravidez com alteração do esquema para doxiciclina e hidróxido-cloroquina após o parto, que deve ser mantido durante 18 a 24 meses, dependendo da localização do foco de infeção (Tabela 1).<sup>1,14</sup>

## 2.3. Por quanto tempo deve ser feito o tratamento antibiótico?

O tempo de tratamento da doença localizada persistente depende do local da infeção, sugerindo-se:

- Endocardite de válvula nativa 18 meses e de válvula protésica 24 meses;
- Infeção vascular (aneurisma ou prótese/enxerto) 24 meses.

O tratamento antibiótico combinado com cirurgia melhora significativamente o prognóstico destes doentes.<sup>1</sup> Numa série de casos de doentes com infeção vascular, a cirurgia foi associada a melhoria do prognóstico clínico e do perfil serológico: em 66 doentes seguidos durante 2,5 anos após o diagnóstico, 18% morreram, sendo a taxa de fatalidade de 6,5% naqueles submetidos a cirurgia em comparação com 28,6% nos doentes tratados de forma conservadora.<sup>18</sup> O tratamento cirúrgico combinado com antibioterapia está também associado a uma descida mais rápida de IgG anti-fase I para valores inferiores a 800<sup>1,8,18;</sup>

Tabela 4 – Critérios definidores de doença localizada persistente por *Eldin C et al*<sup>1</sup> (secção final)

Critério	Definição
<b>Infeção de prótese articular</b>	
Definitivo	Biópsia de amostra peri-prótésica ou aspirado de líquido articular positivos por cultura, PCR ou imunohistoquímica
Major	<u>Microbiologia</u> cultura ou PCR positivos no sangue <b>OU</b> serologia com título IgG I ≥ 6400 mg/dL <u>Evidência de envolvimento protésico</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ coleção da prótese</li> <li>▪ 18 F-FDG PET/TC ou <i>leucoscan</i> com demonstração de foco hipermetabólico consistente com infeção</li> </ul>
	Presença de prótese articular (critério indispensável) Febre > 38 °C Dor articular Evidência serológica: IgG I ≥ 800 e ≤ 6400 mg/dL
Minor	Presença de prótese articular (critério indispensável) Febre > 38 °C Dor articular Evidência serológica: IgG I ≥ 800 e ≤ 6400 mg/dL
Diagnóstico definitivo: (i) 1 critério definitivo, (ii) 2 critérios <i>major</i> , (iii) 1 critério <i>major</i> + 3 <i>minor</i> (incluindo 1 microbiológico e presença de prótese articular)	
Diagnóstico possível: (i) 1 critério <i>major</i> + 2 <i>minor</i> (incluindo 1 microbiológico e presença de prótese articular) ou (ii) 3 critérios <i>minor</i> (incluindo 1 microbiológico e 1 presença de prótese articular)	
<b>Osteomielite/ artrite</b>	
Definitivo	Biópsia de osso, sinovial ou aspirado de líquido articular positivos por cultura, PCR ou imunohistoquímica
Major	<u>Microbiologia</u> cultura ou PCR positivos no sangue <b>OU</b> serologia com título IgG I ≥ 800 mg/dL <u>Evidência de envolvimento ósseo/articular</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ clínica de artrite, osteomielite ou tenosinovite</li> <li>▪ TC ou RM: com evidência de osteomielite, artrite</li> <li>▪ 18 F-FDG PET/TC ou <i>leucoscan</i>: captação osteoarticular</li> </ul>
	Febre > 38 °C Mono ou poli-artralgia Evidência serológica: IgG I ≥ 400 e ≤ 800 mg/dL
Minor	Febre > 38 °C Mono ou poli-artralgia Evidência serológica: IgG I ≥ 400 e ≤ 800 mg/dL
Diagnóstico definitivo: (i) 1 critério definitivo, (ii) 2 critérios <i>major</i> , (iii) 1 critério <i>major</i> + 3 <i>minor</i> (incluindo 1 microbiológico)	
Diagnóstico possível: (i) 1 critério <i>major</i> + 2 <i>minor</i> ou (ii) 3 critérios <i>minor</i>	

18 F-FDG PET/TC: tomografia por emissão de positrões com desoxiglicose marcada pelo 18-flúor; EI: endocardite infecciosa; PCR: técnica de reação de polimerase em cadeia; TC: tomografia computadorizada; RM: ressonância magnética

- Osteomielite/artrite 18 meses.

#### 2.4. Como fazer a monitorização durante e após o tratamento dos doentes com febre Q localizada persistente?

Durante o tratamento com doxiciclina e hidroxiquina deve ser feita monitorização clínica, incluindo avaliação oftalmológica de seis em seis meses durante o tratamento para excluir toxicidade decorrente do uso prolongado de hidroxiquina. A monitorização serológica deve ser feita de três em três meses durante o tratamento. A descida do título de anticorpos IgG anti-fase I durante o tratamento é lenta. Os anticorpos da classe IgM são os primeiros a desaparecer, seguidos da classe IgA. Anticorpos da classe IgG podem permanecer positivos durante muitos anos.<sup>19</sup> O tratamento antibiótico pode ser terminado com segurança apenas quando o doente tiver completado os tempos de tratamento mínimos acima recomendados (i.e., 18 - 24 meses, dependendo da localização da infeção) e o título de IgG anti-fase I tiver descido pelo menos quatro vezes. Se a última condição não se verificar, deve averiguar-se a adesão e prolongar o tratamento e respetiva monitorização serológica até que tal aconteça.<sup>1,5,8</sup>

#### CONCLUSÃO

O tratamento e seguimento de casos de febre Q são questões complexas, e devem ter em conta não só as manifestações primárias da doença, mas também a sua localização persistente, e os fatores de risco individuais do hospedeiro que possam potenciar o desenvolvimento de complicações. Em relação à infeção primária ou aguda, devem ser rastreados os fatores de risco para evitar a evolução do doente para doença localizada persistente que justifique a colocação de antibioterapia profilática combinada por um período de tempo variável. Para que o sucesso terapêutico seja conseguido na doença localizada persistente, como a endocardite e infeções vasculares, para além da necessidade de tratamento antibiótico combinado e prolongado é muitas vezes necessário tratamento cirúrgico. Em particular, o tratamento de grávidas e crianças exige a escolha de esquemas de antibioterapia específicos, capazes de erradicar a infeção com o mínimo de toxicidade farmacológica possível. A literatura existente sobre este tema encontra-se dispersa, baseando-se sobretudo em trabalhos de dois centros europeus, e não existe, tanto quanto é do nosso conhecimento, nenhuma fonte bibliográfica que reúna a melhor evidência na abordagem destes doentes. A febre

Q, é uma doença endémica em Portugal pelo que, dada a morbimortalidade que pode causar, é fundamental uma tentativa de uniformização do seu tratamento e gestão clínica de uma forma simples e sistematizada.

### CONTRIBUTO DOS AUTORES

CNS; RR; AM, LR, FC, CA: contribuição intelectual substancial direta no desenho e elaboração do artigo. Participação na escrita do manuscrito, na revisão dos rascunhos e na revisão crítica do conteúdo.

JN, MT, AS, FC, CA: Participação na revisão dos rascunhos e na revisão crítica do conteúdo e sua aprovação da versão final.

### PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos

pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial actualizada em 2013.

### CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

### CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não terem qualquer conflito de interesse relativamente ao presente artigo.

### FONTES DE FINANCIAMENTO

Os autores declaram não ter recebido subsídios, bolsas ou qualquer outra forma de financiamento para a elaboração do artigo.

### REFERÊNCIAS

- Eldin C, Mélenotte C, Mediannikov O, Ghigo E, Million M, Edouard S, et al. From Q fever to *Coxiella burnetii* infection: a paradigm change. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30:115-90.
- Direção-Geral da Saúde. Doenças de notificação obrigatória. [consultado 2021 ago 01]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/ficheiros-de-upload-2013/sinave-lista-de-ddo-pdf.aspx>.
- Santos AS. Febre Q: do diagnóstico à investigação ecoepidemiológica de *Coxiella burnetii* no contexto da infeção humana. 2016. [consultado 2021 ago 01]. Disponível em: [http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/3226/1/Boletim\\_Epidemiologico\\_Observacoes\\_N14\\_2015\\_artigo5.pdf](http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/3226/1/Boletim_Epidemiologico_Observacoes_N14_2015_artigo5.pdf).
- Million M, Bardin N, Bessis S, Nouiak N, Douliery C, Edouard S, et al. Thrombosis and antiphospholipid antibody syndrome during acute Q fever: a cross-sectional study. *Medicine.* 2017;96:e7578.
- Anderson A, Bijlmer H, Fournier PE, Graves S, Hartzell J, Kersh GJ, et al. Diagnosis and management of Q fever— United States: recommendations from CDC and the Q Fever Working group. *MMWR Recomm Rep.* 2013;62:1–30.
- Kampschreur LM, Wegdam-Blans M, Wever PC, Renders N, Delsing CE, Sprong T, et al. Chronic Q fever diagnosis - consensus guideline versus expert opinion. *Emerg Infect Dis.* 2015;21:1183-8.
- Chang K, Yan JJ, Lee HC, Liu KH, Lee NY, Ko WC. Acute hepatitis with or without jaundice: a predominant presentation of acute Q fever in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2004;37:103-8.
- Raoult D. Treatment and prevention of Q fever. In: Uptodate [consultado 2021 dez 05]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-q-fever>.
- Million M, Walter G, Bardin N, Camoin L, Giorgi R, Bongrand P, et al. Immunoglobulin G anticardiolipin antibodies and progression to Q fever endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2013;57:57-64.
- Million M, Walter G, Thuny F, Habib G, Raoult D. Evolution from acute Q fever to endocarditis is associated with underlying valvulopathy and age and can be prevented by prolonged antibiotic treatment. *Clin Infect Dis.* 2013;57:836-44.
- Keijmel SP, Krijger E, Delsing CE, Sprong T, Nabuurs-Franssen MH, Bleeker-Rovers CP. Differentiation of acute Q fever from other infections in patients presenting to hospitals, the Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2015;21:1348-56.
- Cherry CC, Kersh GJ. Pediatric Q fever. *Curr Infect Dis Rep.* 2020;22:10.
- American Academy of Pediatrics. Q fever. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, editors. *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases.* Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2012. p 599-600.
- Ghanem-Zoubi N, Paul M. Q fever during pregnancy: a narrative review. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26:864-70.
- Carcopino X, Raoult D, Bretelle F, Boubli L, Stein A. Managing Q fever during pregnancy: the benefits of long-term cotrimoxazole therapy. *Clin Infect Dis.* 2007;45:548-55.
- Million M, Roblot F, Carles D, D'Amato F, Protopopescu C, Carrieri MP, et al. Reevaluation of the risk of fetal death and malformation after Q fever. *Clin Infect Dis.* 2014;59:256-60.
- Melenotte C, Protopopescu C, Million M, Edouard S, Carrieri MP, Eldin C, et al. Clinical features and complications of *Coxiella burnetii* infections from the French national reference center for Q fever. *JAMA Netw Open.* 2018;1:e181580.
- Botelho-Nevers E, Fournier PE, Richet H, Fenollar F, Lepidi H, Foucault C, et al. *Coxiella burnetii* infection of aortic aneurysms or vascular grafts: report of 30 new cases and evaluation of outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26:635-40.
- Kampschreur LM, Oosterheert JJ, Koop AM, Wegdam-Blans MC, Delsing CE, Bleeker-Rovers CP, et al. Microbiological challenges in the diagnosis of chronic Q fever. *Clin Vaccine Immunol.* 2012;19:787-90.