

## INVESTIGAÇÕES SOBRE A FEBRE "Q" EM SÃO PAULO<sup>o</sup>

### I — Estudo sorológico em operários de um frigorífico

HELVÉCIO BRANDÃO \*

LUIZ A. RIBEIRO DO VALE \*\*

e

DÁCIO DE ALMEIDA CHRISTOVÃO \*\*\*

### I N T R O D U Ç Ã O

Êste trabalho tem por finalidade apresentar os resultados preliminares obtidos em estudos sobre a febre "Q", entidade nosológica ainda não descrita na América do Sul. Chegamos a uma evidência sorológica da sua ocorrência, com êste esperamos despertar o interêsse dos médicos, de outros pesquisadores e da saúde pública sobre o problema.

### RESUMO HISTÓRICO

Esta riquetsiose foi descrita pela primeira vez como infecção humana por Derrick em 1937<sup>9</sup> como doença infecciosa afetando trabalhadores de matadouros e granjas em Queensland, Austrália. Êle conseguiu reproduzir a doença experimentalmente em cobaias, inoculando-lhes o sangue de doentes. Como nenhum microorganismo fôsse demonstrado, tudo levava à hipótese de uma infecção a vírus. Fígados de cobaias infectados foram estudados por Burnet, que conseguiu evidenciar a presença de riquetsias em passagens subseqüentes em camundongos<sup>3</sup>, a qual foi denominada *Rickettsia burneti* por Derrick<sup>10</sup> e atualmente *Coxiella burneti* por Bengtson<sup>2</sup>.

Nos Estados Unidos em 1938, Davis e Cox<sup>7</sup> isolaram um agente filtrável de carrapatos (*Dermacentor andersoni*) coletados em Nine Mile Creek, próximo a Missoula, Montana.

---

Recebido para publicação em 26 de maio de 1953.

<sup>o</sup> Trabalho da Cadeira de Microbiologia e Imunologia da Faculdade de Higiene e Saúde Pública (Prof. Lucas de Assumpção) da Universidade de São Paulo. Apresentado em forma de nota ao Departamento de Higiene e Medicina Tropical da Associação Paulista de Medicina, em 4 de setembro de 1951.

\* e \*\*\* Assistentes da Cadeira de Microbiologia e Imunologia da Faculdade de Higiene e Saúde Pública.

\*\* Chefe da Seção de Riquetsias do Instituto Butantã.

Este agente foi inoculado em cobaias e camundongos, que se mostraram suscetíveis, tendo, entre outros fatos, sido verificado tratar-se de um organismo pleomórfico, Gram-negativo, semelhante às riquetsias, ocorrendo intra e extracelularmente nos tecidos infectados dos animais. Devido a uma infecção acidental de laboratório, sua capacidade patogênica foi demonstrada e, mais tarde, pela semelhança do quadro clínico com os casos da Austrália e por provas de imunidade cruzada, a identidade das duas doenças foi provada, concluindo-se que a amostra isolada em Montana pertencia à mesma espécie que a *C. burneti*<sup>4</sup>.

Em 1940, um surto de pneumonite ocorreu em um dos edifícios do National Institute of Health, em Bethesda, Maryland, EE. UU., estudado por Hornibrook e Nelson<sup>11</sup>, com a conclusão de se tratar da febre "Q", cujo quadro clínico ficou enriquecido, com a verificação de um tipo de infiltração pulmonar revelado pelos raios X, assim como de outras características clínicas, mostrando-se semelhante ao síndrome denominado pneumonia atípica a vírus. Outra importante verificação foi a de que as infecções se deram por transmissão aérea, através das vias respiratórias.

Até 1941, se bem que outros casos tivessem sido assinalados nos EE. UU., sob o ponto de vista epidemiológico, o problema parecia se restringir ao continente australiano.

Em 1944, Caminopétros isolou um agente infeccioso, mais tarde identificado como *C. burneti*, de um caso da chamada "gripe balcânica", que afetara principalmente as tropas alemãs durante a ocupação da Grécia<sup>5</sup>.

Durante o segundo conflito mundial, nos anos de 1944-45, ela assumiu importância militar no teatro de operações do Mediterrâneo, tendo sido estudada em seus característicos epidemiológicos e etiológicos pelas autoridades americanas, Robbins e colaboradores<sup>20 e 21</sup>.

Após a guerra, em 1946, um surto de febre "Q" ocorreu em Amarilo, Texas, entre manipuladores de carne e trabalhadores de matadouro. Houve 55 casos e 2 mortes entre 136 empregados dos estabelecimentos. Estudos epidemiológicos revelaram que a fonte mais provável de infecção era o gado<sup>23</sup>. Aspectos clínicos e radiológicos deste surto foram estudados por Irons e Hooper<sup>15</sup>, estudos sorológicos por Irons, Murphy e Wolfe<sup>16</sup>, o isolamento e a identificação do agente etiológico por Cox, Tesar e Irons<sup>6</sup>.

Em extensos trabalhos levados a efeito, principalmente na área de Los Angeles, por Huebner, Jellison, Beck, Parker, Shepard<sup>13</sup>, idem<sup>14</sup>, assim como Lennette, Clark e Dean<sup>18</sup>, idem<sup>17</sup>, importantes feições epidemiológicas foram evidenciadas. Estes trabalhos, iniciados em 1947, vieram demonstrar em primeiro lugar que a febre "Q" era endêmica no sul da Califórnia.

Ficou também demonstrado que o fator mais importante na disseminação da doença era a associação do homem com o gado infectado, bovino, ovino e caprino. Aquêles cuja ocupação os expunha à presença do gado, os moradores próximos das granjas, das fazendas e os que faziam uso do leite cru. Consti-

tuindo Los Angeles um grande centro de concentração de gado, assim como uma das maiores reuniões de indústrias de produtos derivados, provávelmente constituirá por muito tempo um problema de saúde pública, até que medidas de contrôlo realmente efetivas sejam desenvolvidas<sup>12</sup>. O isolamento de riquetsias do leite cru por Huebner<sup>13</sup>, assim como das secreções e excreções animais, da poeira do meio ambiente, e também do ar, próximo ao gado<sup>8 e 19</sup>, vieram substanciar o modo de disseminação da doença dos animais ao homem. A porta de entrada da infecção dar-se-ia certamente através da inalação ou ingestão das riquetsias<sup>17</sup>. Os trabalhos realizados na Califórnia são verdadeiramente esplêndidos, abrangendo todos os aspectos importantes do problema. São séries de trabalhos completos dirigidos por pesquisadores da nomeada de Huebner, Lennette e seus colaboradores, os quais deverão ser consultados pelos interessados. Nêles podemos apreciar a complexidade de fatores epidemiológicos em causa, tornando o estudo desta entidade muito atraente.

Sua distribuição geográfica tem-se estendido a vários pontos do globo, sendo, até o presente, encontrada na Austrália, EE. UU., México, Inglaterra, França, Espanha, Portugal, Iugoslávia, Grécia, Rumânia, Suíça, Itália, Alemanha, Israel e também na África.

#### MATERIAIS E MÉTODOS USADOS

Conforme afirmamos inicialmente, a finalidade dêste primeiro trabalho seria a demonstração da possível existência da febre "Q" entre nós.

Devemos confessar que, por razões várias acima da nossa vontade, não nos foi possível atacar o problema como queríamos. Apesar disto, conseguimos resultados que evidenciaram a existência do problema, ao qual esperamos poder dispensar doravante a atenção que merece.

Ocupar-nos-emos, portanto, apenas do inquérito sorológico que fizemos num dos frigoríficos da Capital, ficando para publicações ulteriores os trabalhos relativos aos outros aspectos epidemiológicos da doença.

O inquérito sorológico tem grande valor, pela existência de anticorpos fixadores de complemento, persistentes em alto título por alguns meses e demonstrados em quantidades significantes, mesmo vários anos após a infecção, sendo estas reações altamente específicas<sup>22</sup>.

Operários manipuladores de carne de um frigorífico foram escolhidos para o nosso primeiro inquérito.

#### TÉCNICA USADA

Foi utilizada a técnica de Bengtson<sup>1</sup>, usando-se antígeno fornecido pelos Laboratórios Lederle.

Inicialmente 473 sôros foram estudados, todos de operários manipuladores de carnes. Os sôros eram submetidos à reação, na diluição 1:4 e todos os po-

sitivos eram estudados nos seus títulos finais. Obtivemos os seguintes resultados:

Total de sôros	Negativos	Positivos			Anti-complementares
		Títulos			
		1/4	1/8	1/16	
473	462	5	2	1	3

Como vemos, 97,67% dos sôros foram negativos, 0,63% anticomplementares e 1,69% positivos.

Como se tratava das primeiras pesquisas desta infec o, fomos extremamente cuidadosos, repetindo em uma segunda amostra de sôro, obtida aproximadamente duas semanas após, as rea o es, tendo também usado um antígeno contr le, preparado de vitelinas normais. Os resultados foram confirmados e os contrôles negativos.

Ainda como contr le, decidimos estudar também nesta primeira fase, 170 sôros de operários de uma fábrica de vidro, exatamente nas mesmas condi o es de técnica do primeiro.

Os resultados foram os seguintes:

Total de sôros	Negativos	Positivos		Anti-complementares
		Títulos		
		1/4	1/8	
170	165	1	1	3

Portanto, 97,05% dos sôros foram negativos, 1,76% anticomplementares e 1,17% positivos.

Não houve diferença significativa entre os dois grupos, o que aliás não traz nenhuma influência sôbre êste trabalho, em sua fase inicial, visando apenas demonstrar a possível existência da doença.

Fato de grande interêsse foi o de um de nós (H. B.), tendo ido para os EE. UU. nesta altura das pesquisas, ter tido a oportunidade de levar alguns sôros positivos e negativos (colhidos em uma terceira vez), os quais foram repetidos no Departamento de Microbiologia da Harvard School of Public Health por extremo interêsse e bondade dos Drs. John C. Snyder e Edward S. Murray. Rea o es de fixa o do complemento foram repetidas com antígenos de tifo epid mico, febre "Q" e "rickettsialpox".

Os resultados foram os seguintes: houve confirma o dos nossos resultados de maneira absoluta, todos os positivos foram confirmados, assim como os ne-

gativos. Dois dos positivos o foram em título a 1:40, considerado por aquelas autoridades no assunto como significante. Êstes dois sôros foram positivos a 1:32, pela nossa técnica. Um dêstes sôros é de uma novilha, que faz parte de um outro grupo de estudos a ser apresentado futuramente. O resultado foi aqui incluído para dar ênfase às nossas conclusões. Um outro sôro positivo nosso, em baixo título, se mostrou lá apenas positivo para o antígeno de tifo epidêmico a 1:5, sendo certamente uma reação cruzada, de grupo. Trata-se de um emigrante austríaco, que poderia ter tido o tifo clássico no seu país de origem.

Os outros títulos obtidos, mais baixos, são considerados pelas autoridades como no limite da significância.

#### CONCLUSÃO

Com êstes resultados, podemos concluir por uma evidência sorológica da existência da febre "Q" entre nós.

Esperamos com êle despertar o interêsse de outros investigadores, da classe médica, assim como da Saúde Pública sôbre o problema.

#### R E S U M O

Êste trabalho foi elaborado com o objetivo de demonstrar a possível existência da febre "Q" em São Paulo.

Abrange apenas a fase preliminar, que consiste num inquérito sorológico levado a efeito num dos frigoríficos da Capital.

Um total de 643 sôros, compreendendo 473 de operários manipuladores de carne e 170 de empregados de uma fábrica de vidro, foram submetidos à reação de fixação de complemento segundo a técnica de Bengtson, usando-se antígeno fornecido pelos Laboratórios Lederle.

Obtivemos sôros positivos em baixo título e outros positivos em títulos altos.

Nossos resultados foram confirmados nos laboratórios de Microbiologia da Harvard School of Public Health, onde dois sôros positivos a 1:40 foram considerados de valor significante.

Ali, as reações foram repetidas não só com antígeno de febre "Q", mas também com tifo epidêmico e "ricketsialpox".

Com isto, pensamos poder concluir por uma evidência sorológica da existência da febre "Q" entre nós.

Outras fases do nosso trabalho, ora em andamento, serão dadas a conhecer oportunamente.

#### SUMMARY

This work has been planned having in mind the possible demonstration of the existence of "Q" fever in São Paulo.

It deals only with the preliminary phase of our work, which is a serological survey made mainly among slaughter and packing house workers.

It has been extended much further but we feel that only these results hereto presented are sufficient to arouse interest on the subject.

A total of 643 sera were submitted to complement fixation tests in accordance with Bengtson technique, using "Q" fever antigens, supplied by Lederle Laboratories.

We have had some positive tests with low titers and a few with high ones.

All the positive tests were repeated using normal yolk-sac antigens, these precautions being taken due to the fact this is a new problem, thus eliminating all possible causes of faulty technique.

A very important event was the fact that, one of us (H. B.), at this phase of the work, having gone to the U.S., had the opportunity to see some of the positive sera and some of the negative, being repeated at the Department of Microbiology, Harvard School of Public Health, by extreme interest and kindness of Drs. John C. Snyder and Edward S. Murray.

We noticed a perfect confirmation of results, except in one case, the positivity of which was due to epidemic typhus antibodies most surely.

Two sera were positive at 1:40 titer, which should be regarded as significant.

The other positive sera are at the border-line of significance.

We think we can conclude for a serological evidence of the existence of "Q" fever among us.

Other phases of our work will be presented in the near future.

\* \* \* \*

#### AGRADECIMENTOS

Nossos agradecimento são extensivos aos Drs. Hilary Koprowski, dos Laboratórios Lederle, Pearl River, New York, John C. Snyder e Edward S. Murray, da Harvard School of Public Health e Prof. Lucas de Assumpção, pela colaboração prestada.

Agradecemos também à Srta. Nilce Schmidt Nunes pelo seu auxílio técnico.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Bengtson, I. A.: Complement fixation in "Q" fever. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. **46**:665-668, 1941-b.
2. Bengtson, J. A.: Bergey's manual of determinative bacteriology. 6th. ed.
3. Burnet, F. M. & Freeman, M.: Experimental studies on the virus of "Q" fever M. J. Australia, **2**:299-305, 1937.

4. Burnet, F. M. & Freeman, M.: A comparative study of rickettsial strains from an infection of ticks in Montana (United States of America) and from "Q" fever. *M. J. Australia*, 2:887-891, 1939.
5. Caminopétros, J.: La broncho-pneumonie épidémique hiverno-printanière, humaine et animale (chèvre, mouton), Fièvre "Q" des Balkans à *Rickettsia burneti* var. caprina: les caractères particuliers de l'infection animale. *Ann. Inst. Pasteur*, 77: 750-756, 1949.
6. Cox, H. R.; Tesar, W. C. & Irons, J. V.: "Q" fever in the U.S. II. Isolation and identification of *Rickettsias* in an outbreak among stock handlers and slaughterhouse workers. *J.A.M.A.*, 133:820-821, March 22, 1947.
7. Davis, G. E. & Cox, H. R.: A filter-passing infectious agent isolated from ticks. I. Isolation from *Dermacentor andersoni*, reactions in animals, and filtrations experiments. *Pub. Health Rep.*, 53:2259-2267, 1938.
8. DeLay, P. D.; Lennette, E. H. & DeOme, K. B.: "Q" fever in California. II. Recovery of *Coxiella burneti* from naturally-infected air-borne dust. *J. Immunol.*, 65:211-220, 1950.
9. Derrick, E. H.: "Q" fever, a new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation. *M. J. Australia*, 2:281-299, 1937.
10. ———. *Rickettsia burneti*: the cause of "Q" fever. *M. J. Australia*, 1:14, 1939.
11. Hornibrook, J. W. & Nelson, K. R.: An institutional outbreak of pneumonitis. I. Epidemiological and clinical studies. *Pub. Health Rep.*, 55:1936-1944, 1940.
12. Huebner, R. J. & Bell, J. A.: "Q" fever studies in southern California. *J.A.M.A.*, 145:301-305, Feb. 3, 1951.
13. Huebner, R. J.; Jellison, W. L.; Beck, M. D.; Parker, R. R. & Shepard, C. C.: "Q" fever studies in southern California. I. Recovery of *Rickettsia burneti* from raw milk. *Pub. Health Rep.*, 63:214-222, 1948.
14. Huebner, R. J.; Jellison, W. L.; Beck, M. D. & Wilcox, F. P.: "Q" fever studies in southern California. III. Effects of pasteurization on survival of *Coxiella burneti* in naturally infected milk. *Pub. Health Rep.*, 64:499-511, 1949.
15. Irons, J. V. & Hooper, J. M.: "Q" fever in the U.S. II. Clinical data on an outbreak among stock handlers and slaughterhouse workers. *J.A.M.A.*, 133:815-818, March 22, 1947.
16. Irons, J. V.; Murphy, J. N. & Wolfe, D. M.: "Q" fever in the U.S. III. Serological observations in an outbreak among stock handlers and slaughterhouse workers. *J.A.M.A.*, 133:819-820, March 22, 1947.
17. Lennette, E. H. & Clark, W. H.: Observations on the epidemiology of "Q" fever in northern California. *J.A.M.A.*, 145:306-309, Feb. 3, 1951.
18. Lennette, E. H.; Clark, W. H. & Dean, B. H.: Sheep and goats in the epidemiology of "Q" fever in northern California. *Am. J. Trop. Med.*, 29:527-541, 1949.
19. Lennette, E. H. & Welsh, H. H.: "Q" fever in California. X. Recovery of *Coxiella burneti* from the air of premises harboring infected goats. *Am. J. Hyg.*, 54: 44-49, 1951.
20. Robbins, F. C.; Gauld, R. L., & Warner, F. B.: "Q" fever in the Mediterranean area: report of its occurrence in Allied troops. II. Epidemiology. *Am. J. Hyg.*, 44:23-50, 1946.

21. Robbins, F. C.; Rustigian, R.; Snyder, M. J. & Smadel, J. E.: "Q" fever in the Mediterranean area: report of its occurrence in Allied troops. III. The etiological agent. *Am. J. Hyg.*, 44:51-63, 1946.
22. Smadel, J. E.: "Q" fever. In Rivers, T. M. *Viral and rickettsial infections of man*. Philadelphia, Lippincott, 1948. p. 529-538.
23. Topping, N. H.; Shepard, C. C. & Irons, J. V.: "Q" fever in the United States. I. Epidemiological studies of an outbreak among stock handlers and slaughterhouse workers. *J.A.M.A.*, 133:813-815, March 22, 1947.