

CASO ÍNDICE DE BABESIOSE HUMANA NO RIO DE JANEIRO, BRASIL

Nicolau Maués SERRA-FREIRE¹

RESUMO: É relatada a evolução de um caso de babesiose humana com diagnósticos não conclusivos no intercurso da doença com quadro recorrente. Diagnosticada a infecção por *Babesia microti*, o tratamento foi eficaz até ser suspenso por conta da evolução de micose na paciente, o que propiciou o agravamento da babesiose que induziu a morte da paciente. É preciso maior atenção com as doenças parasitárias de baixa incidência, ou pouca virulência, ou grande tolerância do humano.

Palavras-chave: babesiose humana; evolução de caso; micose

CASE INDEX OF HUMAN BABESIOSIS IN RIO DE JANEIRO, BRAZIL

ABSTRACT: It is reported the evolution of a case of human babesiosis with inconclusive diagnoses in intercourse with recurrent disease framework. Diagnosed infection with *Babesia microti*, treatment was effective until suspended on account of the evolution of ringworm in the patient which led to the worsening of babesiosis, which induced the death of the patient. It takes more attention to the low incidence of parasitic diseases, or low virulence, or high tolerance of the human.

Keywords: human babesiosis, case evolution; ringworm

INTRODUÇÃO

A infecção por babesia induz uma protozoonose ainda incomum no Brasil. A doença pode ser observada em portadores assintomáticos, diagnosticada em rastreamento sorológico (YOSHINARI *et al.*, 2003), ou se manifestar com espectro clínico que varia de quadro inespecífico, como febre, calafrios, cefaléia, mialgia, náuseas e vômitos (SERRA-FREIRE, 2005), a uma forma mais grave com intensa hemólise intervascular, anemia diseritroietica, coagulação intravascular disseminada,

¹ BMV, MSc, PhD, Pós-Doc., Pesquisador no Instituto Oswaldo Cruz, Bolsista de produtividade científica do CNPq, Professor na UNIABEU e UNIG.

hipotensão, síndrome de angústia respiratória do adulto, insuficiência renal, coma e evolução letal (BRASSEUR, 2001). O primeiro caso confirmado de infecção humana foi diagnosticado em 1957, na Iugoslávia, embora existam descrições citomorfológicas sugestivas de infecção humana pelo parasita desde 1904 (PESSOA & MARTINS, 1982). No Brasil, o primeiro caso registrado em publicação científica foi de ALECRIM *et al.* (1983), e há um trabalho apresentado em congresso sobre babesiose humana com morte, em São Paulo (FERREIRA & SERRA-FREIRE, 1996).

A *Babesia divergens*, parasito de bovinos, é o agente etiológico mais frequentemente incriminado nos 29 casos descritos na Europa, e a ausência de baço é apontada como principal fator de risco associado à infecção por babesia. *Babesia microti* é parasito de roedores, e o principal agente da babesiose humano nos Estados Unidos da América, nas centenas de casos já publicados sobre o assunto. Nos EUA a esplenectomia, a idade avançada e os estados de imunossupressão, inclusive por HIV (vírus da imunodeficiência adquirida), são os principais fatores de risco associados à infecção. Já foram descritos poucos casos de transmissão de babesia por hemotransfusão (PEREIRA *et al.*, 2011).

As babesiae são hemoprotozoários com ciclo digênicos, em que os hospedeiros invertebrados, onde há o ciclo sexuado, são Ixodidae (carrapatos duros), e o hospedeiro vertebrado é mamífero Eutéria, ou Metatéria, raramente o humano. Para as espécies de que se conhece o ciclo vital, são descritos como carrapatos vetores os gêneros: *Amblyomma*, *Anocentor*, *Boophilus*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Ixodes* e *Rhipicephalus* (KREIER, 1994). Alguns destes gêneros vêm sendo identificados em parasitismo humano (LOULY *et al.*, 2006; DANTAS-TORRES *et al.*, 2006; SERRA-FREIRE, 2009; SERRA-FREIRE *et al.*, 2011). Na literatura são encontrados registros de babesiose humana na África do Sul, China, Egito e Tailândia, relacionando diferentes espécies de babesias (CIMERMAN, CIMERMAN, 1999). Na Polônia há um registro de infecção humana por *B. microti*, em que é levantada a possibilidade do parasitismo ter-se iniciado no Brasil. Assim, a observação de um caso de parasitismo humano por *B. microti* comprovado por isolamento do bioagente em camundongo deve ser registrado, sendo importante para a compreensão da distribuição mundial da protozoose, e para ressaltar a possibilidade etiológica da infecção no diagnóstico diferencial nos casos de febre de origem obscura, de anemia hemolítica e de comprometimento pulmonar, no crescente

número de pacientes imunocomprometidos. Outras doenças com carrapatos vetores têm sido assinaladas no Brasil (GONÇALVES *et al.*, 1981; SEXTON *et al.*, 1993) e países limítrofes (VENZAL *et al.*, 2003). No mundo tem sido observado aumento do número de casos de doenças humanas envolvendo carrapatos (KJEMTRUP, CONRAD, 2000); entre 2005 e 2010 foram registrados mais de 1.400 casos de babesiose humana nos Estado Unidos das Américas; na Europa, a babesiose humana é mais rara, porém mais letal, causada pela *B. divergens*, parasita de bovinos (HOMER *et al.*, 2000; KJEMTRUP, CONRAD, 2000; MELIANI *et al.*, 2006; WORMSER *et al.*, 2006). No Brasil o número de casos de ixodidose humana está com tendência crescente (SERRA-FREIRE, 2010; SERRA-FREIRE *et al.*, 2011), acompanhado pelos registros de ocorrências de doenças com agentes vetorados por carrapatos (CALIC *et al.*, 2004).

RELATO DE CASO

Pessoa com as iniciais do nome DHBB, feminina, branca, nascida no Rio de Janeiro em 1931, viúva, mãe de dois filhos, foi esplenectomizada e diagnosticada como portadora de linfoma não Hodgkin de baixo grau de malignidade em junho de 1990. Foi submetida a oito ciclos de quimioterapia antineoplásica sistêmica, CHOP (administração de Rituximab junto com ciclofosfamida, adriamicina, vincristina e prednisona), sem apresentar complicações terapêuticas ou necessitar hemotransfusão, atingindo a remissão completa da doença e necessitando apenas acompanhamento ambulatorial.

A paciente residia em bairro de intensa urbanização, em cercanias de um rio e de uma praça, na qual periodicamente cavalos (*Equus caballus* L.) e cabras (*Capra hircus* L.) são utilizados no lazer de crianças. No cotidiano se restringia a cuidar de uma residência, estando assintomática, com capacidade funcional própria da sua faixa etária, e sem outros aspectos relevantes em sua história clínica.

Em janeiro de 1995 foi submetida a exame radiológico do tórax tendo sido observado discreto derrame pleural à direita; nenhum outro sintoma foi percebido, tendo sido confirmada a ausência de atividade de linfoma não Hodgkin. Encaminhada para investigação de etiologia cardiorespiratória retornou com resultado inconclusivo.

Iniciou quadro de febre, tosse improdutiva, cansaço e dispnéia, aumento do volume do derrame pleural em outubro/1995, tendo sido realizado toracocentese e biopsia pleural, que evidenciaram derrame exudativo e pleurite inespecífica, sem reconhecimento do agente etiológico, ou identificação de lesões granulomatosas ou evidência de infiltração linfomatosa. Foi concentrada a atenção na investigação de febre de origem obscura sem chegar a conclusão. O quadro evoluiu com dor pleurítica, derrame pleural bilateral com predomínio do hemitórax direito, anemia, hematócrito Ht = 29,8%, hemoglobina Hb = 9,9 mg/dl, velocidade de hemossedimentação = VHS, e lactato desidrogenase = LDH elevados, com discreta linfadenomegalia visualizados na tomografia computadorizada da região superior do abdome.

O quadro da paciente foi considerado como secundário a atividade da recaída do Linfoma não Hodgkin, pelo que se iniciou quimioterapia antineoplásica sistêmica com cladribine, em infusão contínua em 24 horas por sete dias. No quarto dia da infusão medicamentosa, que estava sendo bem tolerada, a paciente piorou da anemia (Ht = 23,7%; Hb = 8,2 mg/dl); foi tratada com reposição diária de 4×10^6 unidades de eritropoetina subcutânea, sem transfusão de sangue.

Sinais de icterícia foram detectados com bilirrubina total (BbT = 4,0mg/dl), bilirrubina direta (BbD = 1,7mg/dl) e bilirrubina indireta (BbI 2,3mg/dl), colúria e hemoglobinúria. O teste de antiglobulina direta ou teste de Coombs direto era positivo, assim o quadro foi interpretado como de anemia hemolítica autoimune secundária a atividade do linfoma. Assim se iniciou o segundo ciclo de cladribine, e no terceiro dia da infusão do medicamento, a paciente desenvolveu edema dos MMII, febre, piora significativa da anemia com necessidade de hemotransfusão. Houve piora do derrame pleural, sendo necessária a drenagem de 1.000ml de derrame pleural exudativo, o que provocou a melhora clínica e motivou a alta hospitalar apenas com a recomendação do uso de eritropoietina diária subcutânea, e trimetropin mais sulfametoxazol oral.

Uma semana após a alta hospitalar, a paciente foi reinternada no setor de emergência em franca insuficiência respiratória, com volumoso derrame pleural, sendo novamente submetida a toracocentese com drenagem de 1.500 ml de derrame exudativo, para alívio da paciente. Foi comprovado que a anemia era grave (Ht = 16%) e o teste de Coombs, direto positivo, pelo que foi considerada a possibilidade

de tuberculose pleural, dando início ao tratamento empírico com esquema RIP. Este tratamento foi iniciado com vincristina endovenosa (1 mg no primeiro dia), com ciclofosfamida = 200mg, e prednisoma = 60mg, via oral por cinco dias. Houve grande melhora clínica da paciente em 24 horas, com elevação dos níveis de Ht = 36% e Hb = 12,4g/dl com intensa policromatofilia, anisopoiquilocitose e macrocitose. No quarto dia do uso da terapêutica houve episódio agudo de intensa hemólise, dispneia e volumoso derrame pleural. Como alternativa, foi iniciada antibioticoterapia, reposição de GM-CSF (Molgramostim Recombinante) subcutânea diária, e de duas unidades de concentrado de eritrócitos.

A paciente ficou estabilizada do quadro clínico por 10 dias, quando entrou em novo episódio de hemólise com grande piora, baixando o hematócrito Ht = 16%, Hb = 7,3 mg/dl, porém foram observados estranhos valores nos índices hematimétricos.

Novo tratamento quimioterápico antineoplásico sistêmico foi iniciado para a anemia hemolítica pela persistência do teste de Coombs positivo, com uso de idarrubicina, vincristina, ciclofosfamida e dexametasona. Em 24 horas a paciente melhorou clinicamente com evolução do hematócrito para Ht = 40%, hemoglobina Hb = 16mg/dl, macrocitose, policromasia, índice de icterícia BbT = 22,3mg/dl, desidrogenase láctica = LDH acumulada quatro vezes o valor de referência. Permaneceu assintomática por um dia até novo episódio de hemólise intravascular com queda do hematócrito Ht = 14%, e intensa dispneia. O quadro evoluiu para forma grave com dispneia de decúbito, sudorese fria e profusa, hipocorada, hipo-hidratada, ictérica, fácies toxêmica e *livedo reticularis*, oligúria, colúria e hemoglobinúria, severa anemia (Ht = 14%), macrocitose, volume globular médio VGM = 140, teste de Coombs direto negativo, e também negativo para pesquisa de autoanticorpos e crioglobulina. A eletroforese de proteínas totais demonstrava hipogamaglobulinemia, e contagem baixa de CD4. Novamente foram observados estranhos índices hematimétricos como concentração de hemoglobina globular média CHCM superior a 50, e incompatibilidade entre Ht e Hb. Foi solicitada a colaboração do Laboratório de Referência Nacional para Vetores das Riquetsioses/Fiocruz RJ para tentar chegar ao diagnóstico conclusivo do caso.

O estudo radiológico do tórax processado no leito a 45° evidenciava SARA (síndrome da angústia respiratória adquirida) e derrame pleural à direita. Não era possível tratamento com imunoglobulinas ou de férese (separação entre o plasma e

os outros elementos do sangue). A microscopia de esfregaço de sangue periférico corado permitiu verificar intensa anisopoiquilocitose, macrocitose, esferocitose, a presença de esquizócitos (*%ghost cells+*), eritrócitos com intenso pontilhado basófilo, policromatofilia e presença de eritroblastos, granulações grosseiras dos neutrófilos, discreta trombocitopenia com plaquetas que se dispõem em grumos. Em cerca de 2% dos eritrócitos, e predominantemente naqueles com halo central pálido, foram observadas estruturas intracitoplasmáticas isoladas, ou dimétricas, trimétricas, tetramétricas em cruz de malta, com formas alongadas de 1,5 a 2,5 μ m, às vezes em forma de anel, reconhecidos como piroplasmas, de acordo com CANNING *et al.* (1976). Também foi observada a presença dos hemoprotozoários em múltiplos focos no mesmo eritrócito.

A medula óssea estava em condição hipocelular com predomínio maciço do setor eritroide sobre todos os demais elementos medulares observados. O índice de parasitismo do setor eritroide era de 40%, com grande quantidade de agente identificado a *Babesia microti* (Piroplasmida: Babesiidae); não foram encontrados babesídeos no interior de células do setor granulócítico-monocítico ou em histiócitos.

Foi suspenso o tratamento para tuberculose e retirada progressivamente a corticoterapia. A paciente passou a ser tratada com clindamicina 600mg, endovenosa, e quinino 650 mg por via oral, quatro vezes ao dia. Com uma semana de tratamento a melhora clínica era evidente com Ht = 35% e índice de parasitemia no sangue periférico de 0,02%. Recebeu alta hospitalar com prescrição de clindamicina e quinino oral. Em casa desenvolveu monilíase e diarreia tendo procurado serviço médico que prescreveu fluconazol e suspendeu o tratamento para babesiose pela suposição de haver colite pseudomembranosa.

Três semanas após a suspensão do tratamento contra babesia a paciente retornou ao hospital com quadro gravíssimo de anemia hemolítica intravascular, febre, prostração, intensa depressão, edema dos apêndices pélvicos, dificuldade respiratória e incapacidade motora de deambulação. Estava marcadamente icterica, com bilirrubina total em 22,3 mg/dl, Ht = 14%, com parasitemia por babesia em 8%, e derrame pleural volumoso. Foi tentado o tratamento com pentamidina 4mg/kg p.v./dia via endovenosa, e suporte hemoterápico, tendo sido constatada a não elevação do hematócrito, mas comprovado crescimento da parasitemia para 20%. No 16º o tratamento foi modificado para uso de azitromicina 500mg de 12 em 12 horas, e

quinino 650mg de seis em seis horas por via oral, mais clindamicina 600mg de seis em seis horas por via endovenosa, e transfusão de troca. O quadro se estabilizou por 13 dias até apresentar novo episódio de hemólise que induziu o óbito da paciente.

Este caso foi apresentado como nota prévia em um encontro bienal de pesquisas da Fundação Oswaldo Cruz, e agora, concluída a identificação do agente após passagem em roedor em laboratório, está sendo apresentado para publicação como uma nota de pesquisa. No estado da Bahia foram notificados seis casos humanos suspeitos da doença, respectivamente, em 2011 (01 caso), 2012 (02 casos) e 2013 (03 casos), todos investigados pela vigilância epidemiológica estadual, municipal e regional, e descartados por critério laboratorial pelo Lacen/BA e Fiocruz/RJ. Portanto, até o momento, não existem casos confirmados de babesiose humana na Bahia (BAHIA, 2013).

CONCLUSÃO

A baixa incidência de casos, ou a pouca patogenicidade das babesias para os humanos, ou sensibilidade dos humanos para os babesídeos não os coloca entre as suspeitas diagnósticas, assim, os procedimentos para diagnóstico e tratamento dos casos podem não ser eficientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALECRIM, I., PINTO, B., ÁVILA, T., COSTA, R., PESSOA, I. (1983). Registro do primeiro caso de infecção humana por *Babesia* spp. no Brasil. *Revista de Patologia Tropical*, v. 12, pp. 11-29.

BAHIA, CRMV (2013). Babesiose Humana: Posição do Conselho Regional de Medicina Veterinária da Bahia sobre o surto de babesiose humana na Bahia. Notícias, disponível em 18 de julho de 2013 em www.crmv.ba.org.br/conteudo_site.php?news_not_pk=301, acessado em 12.12.13.

BRASSEUR, P. (2001). Babesiose humana In De Carli, G.A. Parasitologia Clínica: Seleção de Métodos e Técnicas para Diagnóstico das Parasitoses Humanas. Ed.

Atheneu, cap. 16, pp. 345-350.

CALIC, S. B., GALVÃO, M. A. M., BACELLAR, F., ROCHA, C. M. B. M., MAFRA, C. L., LEITE, R., WALKER, D. H. (2004). Human Ehrlichiose in Brazil: first suspect cases. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 8, n. 3, pp. 259-262.

CANNING, E, RILCK, U., KENDRIC, R., MONK, J. B. (1976) Morphology of Piroplasma in abnormal hosts and the Identification of Piroplasma of man. *Jour Tropical Medicine et Hygiene*, v. 79, pp. 5-8.

CIMERMAN, B., CIMERMAN, S. (1999). *Parasitologia Humana*. Ed. Atheneu, 375pp.

COSTA, S. C. G., SERRA-FREIRE, N. M., FRANCO, S. (2000). Incidência de babesiose humana no Brasil. *Anais da II Bienal de Pesquisa da Fiocruz*, p. 960.

DANTAS-TORRES, F., FIGUEREDO, L. A., BRANDÃO-FILHO, S. P. (2006). *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: Ixodidae), the Brown dog tick, parasitizing humans in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 39, n. 1, pp. 64-67.

FERREIRA, M. S., SERRA-FREIRE, N. M. (1996). Um caso fatal de babesiose humana em São Paulo, Brasil. *I Ciclo de Produção Científica do Curso de Medicina Veterinária*, p. 6.

GONÇALVES, A. J. R., LOPES, P. F. A., MELO, J. P. C., PEREIRA, A. A., PINTO, A. M. M., LAZERA, M. S., SOUZA, M. L. S., TEIXEIRA, C. R., TEIXEIRA, J. C., DUARTE, F. (1981). Rickettsioses . a propósito de quatro casos diagnosticados no Rio de Janeiro de Febre Maculosa Brasileira. *Folha Médica*, v. 82, pp.127-134.

HOLMER, M. J., Aguilar-Delfin, I., Telford, S. R., Krause, P. J., Persing, D. H. (2000). Babesiosis. *Clinical Microbiology Review*, v. 13, n. 3, pp. 451-459.

KJEMTRUP, A. M., CONRAD, P. A. (2000). Human babesiosis: na emerging tick-borne disease. *International Journal for Parasitology*, v. 30, n. 11-12, pp. 1323-1337.

KREIER, J. (1994). Parasitic Protozoan, vol. 8, Academic Press, 294pp.

LOULY, C. C. B., FONSECA, I. N., OLIVEIRA, V. F., BORGES, L. M. F. (2006) Ocorrência de *Rhipicephalus sanguineus* em trabalhadores de Clínicas Veterinárias e Canis, no Município de Goiânia, GO. *Ciência Animal Brasileira*, v. 7, n. 1, pp. 103-106.

MELIANI, P., KHABITI, S., RANDAZOO, S., GORENFLOT, A., MARCHOU, B. (2006). Babésioses humanas. *Médecine et Maladies Infectieuses*, v. 36, n. 10, pp. 499-504, 2006.

PEREIRA, B. I., NAZARETH, C., MALCATA, L., ALVES, H., FERNÁNDEZ, J. R., SARGENTO, C., CUNHA, C. S. S. (2011). Infecções parasitárias transmitidas por

transusão de sangue: Qual o Risco nos Países Não Endêmicos? *Acta Médica Portuguesa*, v.24, pp. 897-906.

PESSOA, S., MARTINS, A. V. (1982). *Parasitologia Médica* São Paulo 11^a ed. Ed. Guanabara Koogan, 332pp.

SERRA-FREIRE, N. M. (2005). *Babesiose Animal e Humana*. In Coura, J. R. *Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias*, cap. 73, vol. I, Ed., Guanabara Koogan Ltda., pp. 905-913.

SERRA-FREIRE, N.M. (2009). Parasitismo humano por carrapatos: a necessidade de transformação do paradigma diagnóstico. *Revista Vetores & Pragas*, 12(22):23-27.

SERRA-FREIRE, Nicolau Maués (2010). Occurrence of ticks (Acari: Ixodidae) on human hosts, in three municipalities in the State of Pará, Brazil. *Brazilian Journal of Veterinary Parasitology Research*, v. 19 n. 3, pp. 141-147.

SERRA-FREIRE, N. M., SENA, L. M. M., BORSOI, A. B. P. (2011). Parasitismo humano por carrapatos na Mata Atlântica, Rio de Janeiro, Brasil. *Revista EntomoBrasilis*, v. 4, n. 2, pp. 67-72.

SEXTON, D. J., MUNIZ, M., COREY, G. R., BREITSCHWERDT, E. B., HEGARTY, B. C., DUMLER, S. J., WALKER, D. H., PEÇANHA, P. M., DIEZTE, R. (1993). Brazilian spotted fever in Espírito Santo, Brazil: description of a focus of infection in a new endemic region. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 49, pp. 222-226.

VENZAL, J. M., GUGLIELMONE, A. A., ESTRADA-PENA, A., CABRERA, P. A., CASTRO, O. (2003). Ticks (Ixodida: Ixodidae) parasitising humans in Uruguay. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, v. 97, pp. 769-772.

WORMSER, G. P.; DATTWYLER, R. J., SHAPIRO, E. D., HALPERIN, J. J., STEERE, A. C., KLEMPNER, M. S., KRAUSE, P. J., BAKKEN, J. S., STRLE, F., STANEK, G., BOCKENSTEDT, L., FISH, D., DUMLER, J. S., NADELMAN, R. B. (2006). The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, v. 43, n. 9, pp. 1089-1134.

YOSHINARI, N. H., ABRÃO, M. G., BONOLDI, V. L. N., SOARES, C. O., MADRUGA, C. R., SCOFIELD, A., MASSARD, C. L., FONSECA, A. H. (2003). Coexistence of antibodies to Tick-borne Agents of Babesiosis and Lyme Borreliosis in patients from Cotia County, State of São Paulo, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 98,

pp. 311-318.

Recebido em 11 de fevereiro de 2014.

Aceito em 31 de março de 2014.