



SECRETARIA DA SAÚDE DE GUARULHOS
DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE
DIVISÃO TÉCNICA DE EPIDEMIOLOGIA E CONTROLE DE DOENÇAS
Rua: Íris, 320 – Sala 78 – Tel: 2472-5013 / 2472-5075

FEBRE MACULOSA - DIAGNÓSTICO E MANEJO CLÍNICO

ATUALIZADO

29/06/2023



SECRETARIA DA SAÚDE DE GUARULHOS
DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE
DIVISÃO TÉCNICA DE EPIDEMIOLOGIA E CONTROLE DE DOENÇAS
Rua: Íris, 320 – Sala 78 – Tel: 2472-5013 / 2472-5075

Técnica Responsável: Dra. Daniella Teixeira Bezerra

Responsável pela Divisão Técnica de Epidemiologia e Controle de Doenças:
Patrícia Rosa da Silva.

Diretora do Departamento de Vigilância em Saúde: Valeska Aubin Zanetti Mion.

Secretário de Saúde: Ricardo Rui

1- Introdução

A febre maculosa (FM) é uma doença infecciosa de caráter zoonótico causada por bactérias do gênero *Rickettsia*, bactéria Gram-negativa intracelular obrigatória, transmitidas por carrapatos. Apresenta-se como uma enfermidade febril aguda com evolução variável, podendo manifestar-se em quadros leves ou formas graves com manifestações ictero-hemorrágicas. A evolução é determinada pela patogenicidade da espécie de *Rickettsia* envolvida, pela rapidez na instituição de tratamento adequado e por fatores inerentes ao indivíduo. A suscetibilidade é universal e a imunidade adquirida possivelmente é duradoura contra reinfecção.

A febre maculosa brasileira é causada pelas *Rickettsia rickettsii* e *Rickettsia parkeri* cepa Mata Atlântica, sendo a primeira mais frequente e endêmica na Região Sudeste, onde as taxas de letalidade passam de 50%. Os vetores incriminados na transmissão da febre maculosa transmitida pela *Rickettsia rickettsii* são o *Amblyomma aureolatum* na Região Metropolitana de São Paulo, e o *Amblyomma sculptum* no restante da Região Sudeste. Quanto à sazonalidade, verifica-se que o mês de maior incidência é em outubro, período no qual se observa maior densidade de ninfas de carrapatos, podendo variar de região para região.

Todo caso suspeito de febre maculosa requer notificação compulsória e investigação por se tratar de doença grave. Um caso, dependendo do local, pode significar a existência de um surto, o que impõe a adoção imediata de medidas de controle. A notificação da febre maculosa deve ser registrada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), por meio do preenchimento da Ficha de Investigação da Febre Maculosa. Deve-se iniciar a investigação imediatamente após a notificação para permitir que as medidas de controle e prevenção de novos casos possam ser adotadas em tempo oportuno e definir o local provável onde ocorreu a infecção.

2- Aspectos epidemiológicos da FM no Brasil

Os primeiros casos da doença da FM no Brasil datam de 1929 e década de 30 para os estados de São Paulo e Minas Gerais, respectivamente.

Capivaras, assim como os equinos, são os hospedeiros preferenciais de *A. sculptum*, agindo como fonte alimentar para todos os estágios de vida do ixodídeo. Além disso, a capivara atua como hospedeiro amplificador de *R. rickettsii* nas populações de *A. sculptum*. Sendo assim, FMB transmitida por *A. sculptum* está intimamente ligada a áreas de mata ciliar com a presença de capivaras e locais de pasto sujo contendo cavalos (*Equus caballus*), na sua maioria no bioma Cerrado e áreas degradadas da Mata Atlântica.

Atualmente, no Brasil, são reconhecidos três perfis ecoepidemiológicos associados às riquetsioses do grupo febre maculosa:

	Agente etiológico	Carrapato vetor	Sazonalidade	Animais hospedeiros	Fator exposicional	Acometimento (sexo)
FM região Sudeste do BR	<i>R. rickettsii</i>	<i>Amblyomma sculptum</i> (carrapato estrela)	Entre os meses de junho e novembro	Animais domésticos e silvestres, como capivaras, cavalos	Atividades em áreas rurais	Mais frequente no sexo masculino (>70%)
FM região metropolitana de SP (áreas urbanas que tem divisa com fragmentos de Mata Atlântica)	<i>R. rickettsii</i>	<i>Amblyomma aureolatum</i>	Sem padrão de sazonalidade específico	cães e gatos com acesso à Mata Atlântica parasitados por <i>A. aureolatum</i> , levando-os ao domicílio e peridomicílio	contato prévio como animais domésticos (principalmente cães)	semelhante nos dois sexos, porém há uma parcela significativa em crianças (inclusive bebês), estando fortemente relacionado à transmissão intradomiciliar.
FM área de Mata Atlântica nas regiões Sul, Sudeste e Nordeste do BR	<i>Rickettsia</i> sp. cepa Mata Atlântica	<i>Amblyomma ovale</i>	Sem padrão de sazonalidade específico	cães e gatos com acesso à Mata Atlântica parasitados por <i>A. aureolatum</i> , levando-os ao domicílio e peridomicílio	atividades diversas em áreas preservadas de Mata Atlântica ou no domicílio/peridomicílio	

3 - Aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento

Considera-se que, em geral, a transmissão da riquetsia seja viável a partir de seis a dez horas de parasitismo por um carrapato infectado. No entanto, esse período pode ser potencialmente menor, a depender do estado de ativação das

riquétsias presentes na glândula salivar do carrapato vetor. Após a infecção a partir da picada por um carrapato infectado, **o período de incubação**, em geral, pode variar de 2 a 14 dias. A suscetibilidade à infecção pela *Rickettsia rickettsii* é universal, e considera-se que a imunidade adquirida pós-infecção seja duradoura.

Na FMB observa-se um perfil clínico variável durante a progressão da infecção e evolução da doença, com sinais e sintomas inicialmente leves e inespecíficos (por exemplo, síndrome febril inespecífica, síndrome febril exantemática), mas com potencial de rápida progressão para formas graves (por exemplo, como síndrome febril hemorrágica, síndrome febril ictero-hemorrágica) associadas a disfunções orgânicas e, frequentemente relacionadas a elevado risco de óbito.

Considerando que a *Rickettsia rickettsii* apresenta virulência e a característica biológica de infectar e causar lesão endotelial levando à potencial quadro de vasculite disseminada, um amplo espectro de manifestações clínicas e grande número de disfunções orgânicas são frequentemente observados variando de lesões cutâneas (exantema, petéquias e sufusões hemorrágicas) a alterações cardíacas, pulmonares, renais e neurológicas.

Após o período de incubação (2-14 dias), indivíduos infectados geralmente se apresentam com manifestação clínica inicial de febre, habitualmente elevada e de início súbito, associada a cefaleia holocraniana de forte intensidade, mialgia generalizada, artralgia, prostração, náusea e vômitos.

O exantema surge mais frequentemente, após o terceiro dia de evolução, sendo comumente observado a partir do quinto dia após o início dos sintomas. A apresentação típica do exantema é de padrão maculopapular, não pruriginoso, com lesões variando entre 1 e 5 mm, acometendo inicialmente as extremidades (punhos e tornozelos, palmas das mãos e planta dos pés). Com a progressão da doença se observa a disseminação centrípeta do exantema, passando então a acometer braços e pernas e, posteriormente, tronco e face. Além da expansão das áreas acometidas, com o avanço da infecção, observa-se a alteração do padrão inicialmente maculopapular para exantema petequial, purpúrico, sobretudo nas formas graves da doença, sugerindo maior e mais extenso acometimento endotelial. Em quadros mais severos, a confluência das lesões petequiais pode levar a extensas equimoses e sufusões hemorrágicas. Necrose cutânea, algumas vezes disseminada, é frequentemente observada e gangrena de extremidades (por exemplo em artelhos e orelhas) ocorre em estágios mais avançados da FMB em um número reduzido de pacientes. Em alguns pacientes o exantema pode se apresentar com distribuição atípica e menos intenso, podendo inclusive estar ausente em alguns casos, sobretudo naqueles que apresentem rápida progressão da doença, nas formas fulminantes da infecção pela *R. rickettsii*, em que a evolução para óbito se dá até o sexto dia após o início dos sintomas.

Nos quadros clínicos mais graves, já em fases mais avançadas da FMB, frequentemente após o quinto dia após início dos sintomas, são comuns insuficiência renal oligúrica, insuficiência respiratória, manifestações neurológicas, hemorragias (epistaxe, gengivorragia, hematúria, enterorragia, hemoptise e em sistema nervoso

central), icterícia, arritmias cardíacas, alterações hemodinâmicas (hipotensão e choque).

Entre as alterações cardiopulmonares, são frequentemente observados miocardite, pneumonite, edema agudo de pulmão, hemorragia pulmonar alveolar e síndrome da angústia respiratória do adulto.

Edema cerebral, meningite, encefalite, meningoencefalite, hemorragias em sistema nervoso central são frequentemente observados em pacientes com FMB e se manifestam clinicamente com cefaleia holocraniana intensa, alterações comportamentais, torpor, convulsões e coma.

A letalidade observada na febre maculosa causada pela *R. rickettsii* apresenta variações entre as diversas séries de casos publicadas, sendo particularmente elevada na FMB, com taxas superiores à 50% em alguns estados brasileiros. Adicionalmente, foram observados como fatores de pior prognóstico para a doença: faixa etária de idosos, sexo masculino, raça negra, antecedente de alcoolismo, ausências de exantema e ausência do relato de parasitismo, sendo os dois últimos potencialmente associados à menor suspeita clínica e, conseqüentemente, ao início tardio do tratamento específico.

Clinicamente, esplenomegalia, hepatomegalia, icterícia, insuficiência renal e, sobretudo, alterações neurológicas (estupor, crises convulsivas, coma) são importantes marcadores de gravidade e mais frequentes em pacientes que evoluem para óbito na FMB.

4 - Alterações Laboratoriais

Nos estágios iniciais da doença, as alterações laboratoriais, geralmente inespecíficas, podem estar ausentes ou serem muito pouco significativas.

O hemograma, sobretudo nas fases iniciais da doença, apresenta contagem de leucócitos geralmente dentro da normalidade ou, eventualmente, diminuída, sendo frequente a presença de desvio à esquerda. Leucocitose, quando presente, é observada sobretudo em casos de maior gravidade. Trombocitopenia está na maioria dos pacientes, sendo mais exuberante nas fases avançadas da doença.

Nas fases mais avançadas da FMB, são comumente observadas elevações dos níveis séricos ureia, creatinina, bilirrubinas, enzimas hepáticas (aspartato aminotransferase e alanino aminotransferase), creatinoquinase e desidrogenase láctica, sendo mais significativas em casos de maior gravidade.

A hiponatremia é o principal distúrbio eletrolítico na FMB. Hipoalbuminemia e alterações das provas de coagulação são frequentes. Hipoxemia e acidose metabólica são alterações gasométricas comuns em pacientes nas fases avançadas da doença e com maior perfil de gravidade.

Na análise do líquido cefalorraquidiano podem ser encontradas alterações inespecíficas, com pleocitose leve à moderada, mais frequentemente com predomínio linfomonocitário e níveis variáveis de proteinorraquia.

Radiologicamente, diversas alterações variando de infiltrados intersticiais, derrame pleural a padrões com acometimento alveolar difuso.

5 - Diagnóstico Sorológico

A reação de imunofluorescência indireta (IFI) realizada em amostras pareadas de soro – fase aguda e fase de convalescença é o método laboratorial considerado “padrão-ouro” para diagnóstico sorológico das riquetsioses.

Para fins de confirmação laboratorial da doença, a detecção de anticorpos da classe IgM, ainda que possa sugerir infecção recente por *Rickettsia*, deve ser interpretada com cautela, sempre considerando se a apresentação clínica e o contexto epidemiológico do paciente sob avaliação são consonantes com a hipótese diagnóstica de FMB. Já que os anticorpos IgM para FM podem apresentar reação cruzada com outras doenças (dengue, leptospirose, entre outras).

Para investigação de casos suspeitos de FMB e outras riquetsioses, preconiza-se a detecção de anticorpos IgG pela técnica de IFI em amostras pareadas, a primeira colhida precocemente, logo na suspeita, e a segunda amostra colhida na fase de convalescença, idealmente, no mínimo, 14 dias após a coleta da primeira amostra.

Em decorrência das limitações relacionadas à sensibilidade e à especificidade da IgM para o diagnóstico das riquetsioses e da necessidade de coleta de amostras pareadas para detecção de IgG, o início do tratamento de casos suspeitos não deve ser condicionado à confirmação laboratorial pela técnica de IFI.

São considerados casos confirmados de FMB pacientes que apresentam pela IFI elevação dos títulos de anticorpos da classe IgG – maior ou igual a quatro vezes – nas amostras pareadas.

Diante da possibilidade de retardo na cinética de anticorpos, eventualmente, o surgimento da soroconversão pode ocorrer mais tardiamente. Assim, diante de um caso clínico-epidemiológico compatível, recomenda-se fortemente que uma terceira amostra seja coletada 14 dias após a segunda. Essa recomendação deve ser reforçada, por exemplo, diante de um paciente cujo tratamento com antibioticoterapia específica foi instituído precocemente.

6 - Métodos diretos

1- Isolamento viral

Por permitir a identificação da espécie envolvida, o isolamento da riquetsia é considerado “padrão-ouro” para a definição da espécie causadora da doença. A técnica apresenta maior aplicabilidade para a investigação de casos graves da doença, sobretudo na fase aguda da doença, quando, geralmente, não se observam títulos detectáveis de anticorpos circulantes. Quando positivo, o resultado do isolamento é conclusivo. Entretanto, quando negativo possui limitado valor preditivo negativo em decorrência dos inúmeros fatores que podem interferir na técnica, como o uso de antibiótico antes da coleta do material a ser analisado, as condições de coleta, cuidados no armazenamento e no transporte da amostra.

2- PCR

Atualmente, além de garantir mais sensibilidade e especificidade, a PCR vem sendo de grande utilidade para investigação de casos suspeitos de FMB com evolução fatal, sobretudo nas fases agudas da doença, momento em que as técnicas sorológicas ainda apresentam baixa sensibilidade devido aos baixos títulos de anticorpos. A detecção de riquetsias pela técnica de PCR pode ser realizada a partir de sangue (coágulo sanguíneo), fragmentos de pele (coletados por biópsia) e vísceras (coletados durante exame necroscópico ou viscerotomia). Porém é preciso lembrar que um resultado de PCR não detectável não descarta o caso, este deve continuar sendo investigado.

3- Imuno-histoquímica

Na técnica de imuno-histoquímica são utilizados anticorpos policlonais ou monoclonais específicos anti-*R.rickettsii*, podendo ser analisados fragmentos de diversos órgãos e tecidos, incluindo pele, pulmões, coração, fígado, baço, rins e cérebro.

A imuno-histoquímica vem se mostrando importante ferramenta para diagnóstico laboratorial de casos suspeitos com evolução para óbito. No entanto, seu uso ainda é restrito, uma vez que a técnica vem sendo realizada apenas em alguns laboratórios de referência.

7 - Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico oportuno é muito difícil, principalmente durante os primeiros dias de doença, quando as manifestações clínicas também podem sugerir leptospirose, dengue, hepatite viral, Salmonelose, meningoencefalite, malária e pneumonia por *Mycoplasma pneumoniae*.

Com o surgimento do exantema, os diagnósticos diferenciais são meningococemia, sepse por estafilococos e por Gram-negativos, viroses exantemáticas (enteroviroses, mononucleose infecciosa, rubéola, sarampo), outras riquetsioses do grupo do tifo, erliquiose, borrelioses (doença de Lyme), febre purpúrica brasileira, farmacodermia, doenças reumatológicas (como lúpus), entre outras.

Embora o exantema seja um importante e fundamental achado clínico, sua presença não deve ser considerada a única condição para fortalecer a suspeita diagnóstica.

8 - Tratamento

É preconizado que o tratamento antimicrobiano específico deve ser imediatamente iniciado frente a qualquer caso suspeito de febre maculosa brasileira e outras riquetsioses. Considera-se que o tratamento apropriado, precoce e oportuno –

idealmente antes do quinto dia de doença – figura como principal medida de impacto para redução do risco de progressão para formas graves e diminuição da letalidade potencialmente associada à doença. A indicação de antibioticoterapia deve ser fundamentada na avaliação criteriosa do quadro clínico conjuntamente a possíveis antecedentes epidemiológicos potencialmente de risco de exposição e parasitismo por carrapatos. Adicionalmente, para o início do tratamento, cabe ressaltar que o exantema, sinal clínico característico da FMB, pode não estar presente (ou ser percebido) nos primeiros dias da doença. Por esse motivo, a sua ausência não permite em hipótese alguma descartar a possibilidade de infecção pela *R. rickettsii* e, portanto, não pode respaldar a opção pelo adiamento do tratamento antimicrobiano específico. Vale mencionar que, não raramente, o parasitismo por carrapatos pode passar despercebido pelo paciente e, portanto, a ausência do relato de exposição/picada prévia por carrapato não exclui o risco de infecção e, conseqüentemente, não descarta a necessidade de introdução de tratamento frente a pacientes que tenham frequentado áreas com potencial risco de exposição.

Até momento, considera-se que as únicas drogas com eficácias reconhecidas para o tratamento das infecções causadas pela *R. rickettsii* sejam a doxiciclina e o cloranfenicol. A doxiciclina é considerada a droga de escolha para tratamento de todo caso suspeito de infecção pela *R. rickettsii*, incluindo a FMB e a febre das Montanhas Rochosas, inclusive para faixa etária pediátrica. No Brasil, o cloranfenicol vem sendo mais comumente utilizado para o tratamento de gestantes com suspeita de febre maculosa.

A doxiciclina deve ser administrada na dose de 100 mg a cada 12 horas para adultos, e 2,2 mg/kg a cada 12 horas para crianças com peso inferior a 45 kg. Para o cloranfenicol, a dose recomendada para adultos é 500 mg a 1 g a cada 6 horas; no caso de crianças, a dose total diária varia de 50 a 100 mg/kg/dia, dividida em 4 doses diárias (6/6 horas). O tratamento deve ser mantido por, pelo menos, três dias após o desaparecimento da febre e a melhora clínica. Em geral, o tempo total de tratamento é de sete dias, podendo ser estendido nos casos de maior gravidade. Para casos graves, em situação hospitalar, com a impossibilidade da utilização de comprimidos de doxiciclina, recentemente o Ministério da Saúde disponibilizou na rede a doxiciclina 100mg, para administração endovenosa. Para seu uso, deve-se seguir as recomendações da Nota Técnica no 97/2022-CGZV/DEIDT/SVS/MS (0029554811). Na ausência da doxiciclina para administração endovenosa, temos a opção do tratamento antimicrobiano específico com cloranfenicol parenteral.

Pacientes com suspeita de FMB sem sinais clínicos e laboratoriais de gravidade são passíveis de tratamento ambulatorial, sob antibioticoterapia oral, desde que seja viável o monitoramento do caso até que ocorra a melhora clínica e o desaparecimento da febre. Nas infecções pela *R. rickettsii*, espera-se que a febre regrida, geralmente, em 24 a 48 horas após o início da antibioticoterapia específica. Em tais situações o tratamento antimicrobiano deverá ser mantido por, pelo menos, dois ou três dias adicionais após do desaparecimento da febre. No entanto, nas situações em que o tratamento antimicrobiano específico é iniciado mais tardiamente,



SECRETARIA DA SAÚDE DE GUARULHOS
DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE
DIVISÃO TÉCNICA DE EPIDEMIOLOGIA E CONTROLE DE DOENÇAS
Rua: Íris, 320 – Sala 78 – Tel: 2472-5013 / 2472-5075

sobretudo após o quarto dia do início dos sintomas, o desaparecimento da febre tende a ser tardio.

Tendo em vista o potencial de rápida progressão da FMB para formas graves e fulminantes, pacientes que apresentem na suspeita sinais de gravidade ou evoluam durante o tratamento com deterioração clínica – incluindo vômitos, petéquias e outras manifestações hemorrágicas, icterícia, alterações hemodinâmicas, oligúria, queixas respiratórias, sinais de acometimento neurológicos – e/ou laboratoriais – trombocitopenia, alterações de testes de coagulação, alterações de função renal, acidose, distúrbios hidroeletrólíticos, hipoxemia, elevação dos níveis de bilirrubinas séricas – devem ser tratados sob regime hospitalar.

Não existem evidências que sustentem o uso de imunoterapia e indicação de intervenções como diálise precoce e procedimentos transfusionais profiláticos. Reposição volêmica com hidratação parenteral deve ser realizada conforme protocolos vigentes de manejo de pacientes críticos, sendo necessário, no entanto, evitar a ocorrência de complicações como hipervolemia e congestão pulmonar.

Não se recomenda antibioticoterapia profilática para indivíduos com história de exposição e/ou picada de carrapatos, ainda que o parasitismo tenha ocorrido em áreas sabidamente de transmissão da doença. Nessas situações, preconiza-se que a pessoa exposta seja devidamente informada quanto aos sinais e sintomas sugestivos da doença e do período de incubação máximo, além de ser orientado que, frente ao aparecimento de febre, isolada ou acompanhada de outras manifestações clínicas, procure por atendimento médico e refira sobre a ocorrência de parasitismo ou do risco de ter sido parasitado.

Referências:

- 1- Guia de Vigilância em Saúde- MS, 5ª edição, 2021.
- 2- NOTA TÉCNICA- Nº 114/2022- CGZV/DEIDT/SVS/MS- orientações sobre a FM devido o período de sazonalidade da doença no Brasil. 2022.
- 3- Febre Maculosa- aspectos epidemiológicos, clínicos e ambientais- MS, 2022.