



GOVERNO DO ESTADO
DO ESPÍRITO SANTO
Secretaria da Saúde

Nota Técnica 01/2022- SESA/NEVE FEBRE MACULOSA BRASILEIRA

Atualização, Diagnóstico e Tratamento da Febre Maculosa Brasileira no Estado do Espírito Santo

1 Objetivos:

- Atualização da nota técnica 01/2021;
- Promover o tratamento oportuno;
- Estimular o diagnóstico efetivo, com coleta da primeira amostra de soro nos primeiros dias da doença (fase aguda) e a segunda amostra de 14 a 21 dias após a primeira coleta;
- Incentivar a notificação imediata de casos suspeitos e encerramento das fichas de notificação.

2 Características ou Dados Relevantes do Objeto

A Febre Maculosa Brasileira (FMB) é uma zoonose de caráter emergente, causada pela bactéria *Rickettsia rickettsii* do Grupo da Febre Maculosa (GFM), destacando-se pela sua alta letalidade. É uma doença infecciosa febril aguda, transmitida por carrapatos, de gravidade variável, que pode cursar com formas leves e atípicas até formas graves.

2.1 - Agente etiológico

Bactéria gram-negativa intracelular obrigatória: *Rickettsia rickettsii*.

2.2 - Vetores e reservatórios

No Brasil, os principais vetores e reservatórios são os carrapatos do gênero *Amblyomma*, tais como *A. sculptum*, *A. aureolatum* e *A. ovale*. Entretanto, potencialmente, qualquer espécie de carrapato pode ser reservatório de riquetsia.

2.3- Modo de transmissão

Nos humanos, a febre maculosa é adquirida pela picada do carrapato infectado com riquetsia, e a transmissão geralmente ocorre quando o artrópode permanece aderido ao hospedeiro. A doença não é transmitida de pessoa a pessoa.



GOVERNO DO ESTADO
DO ESPÍRITO SANTO
Secretaria da Saúde

Nos carrapatos, a perpetuação das riquetsias é possibilitada por meio da transmissão vertical (transovariana), da transmissão estádio-estádio (transestadial) ou da transmissão através da cópula, além da possibilidade de alimentação simultânea de carrapatos infectados com não infectados em animais com suficiente riquetsemia. Os carrapatos permanecem infectados durante toda a vida, em geral de 18 a 36 meses.

2.2 - Período de Incubação

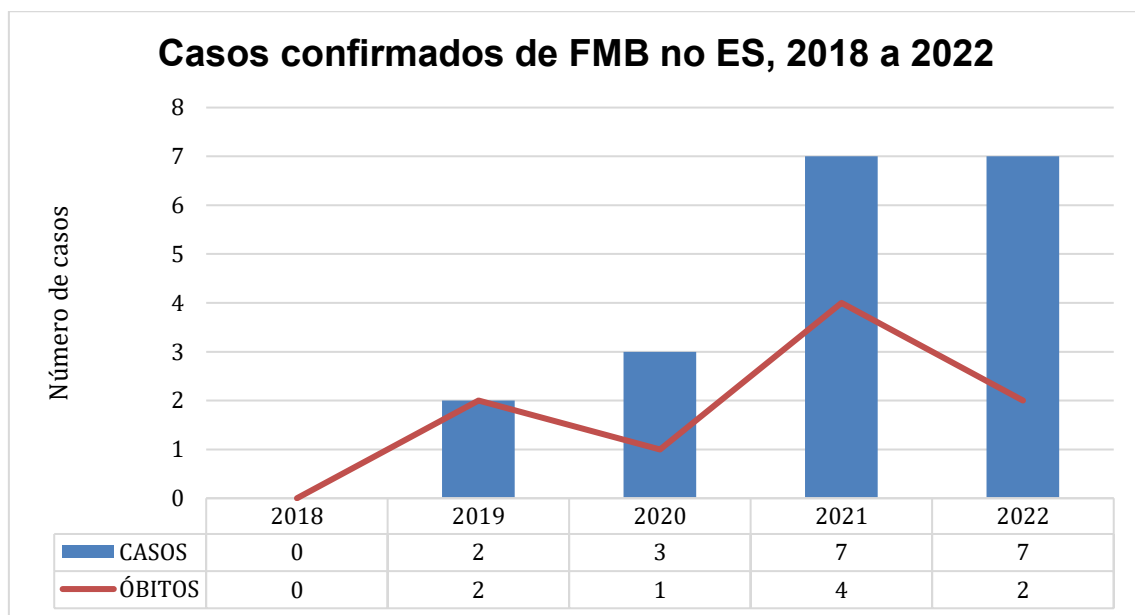
De 2 a 14 dias.

2.3 – Epidemiologia

A FMB tem sido registrada durante todo o ano e em todas as regiões do país, com maior concentração nas regiões Sudeste e Sul e maior incidência no período de primavera/verão, com picos de casos entre o final de setembro e dezembro. Os ambientes onde ocorrem as infecções variam segundo a região, mas áreas rurais e urbanas agregam a grande maioria dos casos.

A doença acomete, predominantemente, a população economicamente adulta (20-49 anos), principalmente homens, que relatam exposição aos carrapatos, animais domésticos e/ou silvestres, ou frequentam ambientes de mata, rio ou cachoeira.

Nos últimos 5 anos, o ES notificou 19 casos confirmados e 09 óbitos, o que representa uma letalidade de 47%.



* Dados compilados até a SE 39 de 2022. Fonte: SINAN, GAL e eSUS/VS



GOVERNO DO ESTADO
DO ESPÍRITO SANTO
Secretaria da Saúde

2.4 - Manifestações clínicas

Por ser uma doença sistêmica, a febre maculosa pode apresentar um curso clínico variável, desde quadros clássicos a formas atípicas sem exantema.

Início costuma ser abrupto com sintomas inespecíficos: febre, em geral alta; cefaléia; mialgia intensa; mal-estar generalizado; náuseas; vômitos. Entre o 2º e o 6º dia da doença surge o exantema máculo-papular, de evolução centrípeta e predomínio nos membros inferiores, podendo acometer região palmar e plantar (em 50 a 80% dos pacientes).

Embora seja o sinal clínico mais importante, **o exantema pode estar ausente**, o que pode dificultar e/ou retardar o diagnóstico e o tratamento, determinando uma maior letalidade. Nos casos graves, o exantema vai se transformando em petequial e, depois, em hemorrágico, constituído principalmente por equimoses ou sufusões.

No paciente não tratado, as equimoses tendem à confluência, podendo evoluir para necrose, principalmente em extremidades. Nos casos graves, é comum a presença de:

- Edema de membros inferiores;
- Hepatoesplenomegalia;
- Manifestações renais com azotemia pré-renal caracterizada por oligúria e insuficiência renal aguda;
- Manifestações gastrointestinais, como náusea, vômito, dor abdominal e diarreia;
- Manifestações pulmonares: tosse, infiltrado alveolar com pneumonia intersticial e derrame pleural;
- Manifestações neurológicas: déficit neurológico, meningite e/ou meningoencefalite com líquido claro;
- Manifestações hemorrágicas, como petéquias e sangramento muco-cutâneo, digestivo e pulmonar.

Se não tratado, o paciente pode evoluir para um estágio de torpor e confusão mental, com frequentes alterações psicomotoras, chegando ao coma profundo. Icterícia e convulsões podem ocorrer em fase mais avançada da doença. Nesta forma, a letalidade, pode chegar a 80%.

Casos de uma febre maculosa com evolução clínica mais branda estão sendo associados às infecções pela *Rickettsia sp.* cepa Mata Atlântica. Nestes, têm-se observado características clínicas de uma doença febril e exantemática, associadas à escara de inoculação (lesão onde o carrapato ficou aderido).



2.5 - Diagnóstico laboratorial

2.5.1 Exames específicos

Reação de imunofluorescência indireta (RIFI): Método sorológico mais utilizado para o diagnóstico das riquetsioses (**padrão ouro**).

Deve-se coletar a primeira amostra de soro nos primeiros dias da doença (fase aguda) e a segunda amostra de 14 a 21 dias após a primeira coleta.

Quadro 1. Interpretação dos resultados laboratoriais obtidos através da RIFI.

Primeira amostra ^a	Segunda amostra ^b	Interpretação e comentário
Não reagente	Não reagente	Descartado
Não reagente	64	Verificar possibilidade de surgimento/aumento tardio de anticorpos ^c
Não reagente	128	Confirmado
64	64	Verificar possibilidade de surgimento/aumento tardio de anticorpos ^c
128	256	Verificar possibilidade de surgimento/aumento tardio de anticorpos ^c
128	512	Confirmado
256	512	Verificar possibilidade de surgimento/aumento tardio de anticorpos ^c
256	1.024	Confirmado

a Primeira amostra colhida no início dos sintomas.

b Segunda amostra de 14 a 21 dias após a primeira coleta.

c Diante da possibilidade de retardo na cinética de anticorpos, eventualmente, o surgimento da soroconversão pode ocorrer mais tardiamente. Assim, diante de um caso que apresente características clínicas e epidemiológicas compatíveis, recomenda-se fortemente que uma terceira amostra seja coletada 14 dias após a segunda. Esta recomendação deve ser reforçada, por exemplo, diante de um paciente cujo tratamento com antibioticoterapia específica foi instituída precocemente.



GOVERNO DO ESTADO
DO ESPÍRITO SANTO
Secretaria da Saúde

O laboratório credenciado para o envio de amostras clínicas é o LACEN-ES. As amostras deverão ser encaminhadas juntamente com a ficha de investigação de Febre Maculosa / Rickettsioses (e-SUS/VS), cadastro impresso do GAL e listagem GAL de exames encaminhados.

Notas:

- I. É obrigatória a coleta da 2ª amostra para que a análise seja processada;
- II. Os tubos contendo as amostras biológicas e as fichas do e-SUS/VS devem estar devidamente identificadas com a data de coleta para a 1ª amostra (S1) e 2ª amostra (S 2) de soro.

Continua sendo desafio para a vigilância da doença a coleta da segunda amostra, sem a qual não se processa a primeira, não sendo possível, portanto, o encerramento do caso. Deve-se haver um grande esforço dos profissionais de saúde, responsáveis pelo atendimento e coleta da primeira amostra, em orientar o paciente com suspeita da doença sobre a importância de se procurar o serviço de saúde para coleta da segunda amostra, ou realizar a 2ª coleta quando o paciente ainda estiver internado.

No caso em que o paciente evolua para o óbito ainda sem confirmação diagnóstica, é conveniente o encaminhamento do corpo para autópsia, sinalizando a hipótese clínica, permitindo a coleta de amostra de tecido para investigação e conclusão do caso.

Pesquisa direta

Imunohistoquímica: amostras de tecidos obtidas em biópsia de lesões de pele de pacientes infectados.

Técnicas de biologia molecular: reação em cadeia da polimerase (PCR).

Isolamento: isolamento do agente etiológico a partir do sangue ou fragmentos de tecidos ou órgãos.

2.5.2 Exames inespecíficos e complementares

Hemograma: anemia e a plaquetopenia são achados comuns e auxiliam na suspeita diagnóstica. Os leucócitos podem apresentar desvio à esquerda.

Enzimas: Creatinoquinase (CK), desidrogenase lática (LDH), aminotransferases (ALT/TGP e AST/TGO) e bilirrubinas estão geralmente aumentadas.



2.6 - Diagnóstico diferencial

O diagnóstico precoce é muito difícil, principalmente durante os primeiros dias de doença, quando as manifestações clínicas também podem sugerir: leptospirose, dengue, hepatite viral, salmonelose, dentre outros.

Com o surgimento do exantema, os diagnósticos diferenciais mais relevantes são: meningococemia, sepse por estafilococos e por gram negativos, viroses exantemáticas (enteroviroses, mononucleose infecciosa, rubéola, sarampo), 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.**

Dessa forma, além da capacidade de reconhecimento de sinais e sintomas que potencialmente podem estar associados à febre maculosa, deve ser reforçada a necessidade de se conhecer as situações epidemiológicas de risco ou identificar o parasitismo pelo carrapato vetor:

- Residir ou ter frequentado áreas sabidamente de transmissão;
- Residir ou ter frequentado áreas urbanas periurbanas ou rurais, com presença de vegetação (pastos ou matas, próximas a coleções hídricas ou capivaras e cavalos).

IMPORTANTE:

Ainda que não haja relato de parasitismo, pacientes que apresentem quadro clínico compatível com a doença e refiram o histórico de residir, ou ter frequentado nos últimos 15 dias, áreas com características ambientais que apresentem situações de risco de exposição/contato com carrapatos devem ser considerados casos suspeitos de Febre Maculosa Brasileira.

2.7 - Tratamento

O sucesso do tratamento, com consequente redução da letalidade potencialmente associada à FMB, está diretamente relacionado à precocidade de sua introdução e à especificidade do antimicrobiano prescrito. Atualmente, as evidências clínicas, microbiológicas e epidemiológicas estabelecem que a doxiciclina é o antimicrobiano de escolha para terapêutica de todos os casos suspeitos de infecção pela *Rickettsia rickettsii* e de outras riquetsioses, **independentemente da faixa etária** e da gravidade da doença. Na impossibilidade de utilização da doxiciclina, preconiza-se o cloranfenicol como droga alternativa.

Em geral, quando a terapêutica apropriada é iniciada nos primeiros 5 dias da doença, a febre tende a desaparecer entre 24 e 72 horas após o início da terapia e



GOVERNO DO ESTADO
DO ESPÍRITO SANTO
Secretaria da Saúde

a evolução tende a ser benigna. A terapêutica é empregada rotineiramente por um período de 7 dias, devendo ser mantida (prolongada, se for o caso) por 3 dias após o término da febre.

A partir da suspeita de febre maculosa, a terapêutica com antibióticos deve ser iniciada imediatamente, não se devendo esperar a confirmação laboratorial do caso.

Não é recomendada a antibioticoterapia profilática para indivíduos assintomáticos que tenham sido recentemente picados por carrapatos, uma vez que dados da literatura apontam que tal conduta poderia, dentre outras consequências, prolongar o período de incubação da doença.

Quadro 2: Esquema de tratamento da Febre Maculosa Brasileira

Adultos	
Doxiciclina	100 mg de 12 em 12 horas, por via oral ou endovenosa, a depender da gravidade do caso, o tempo de tratamento padrão é de 7 dias, mas pode ser optado por uma duração que inclua 3 dias adicionais após o término da febre. Sempre que possível a doxiciclina deve ser priorizada.
Cloranfenicol	500 mg de 6 em 6 horas, por via oral, o tempo de tratamento padrão é de 7 dias, mas pode ser optado por uma duração que inclua 3 dias adicionais após o término da febre. Em casos graves, recomenda-se 1,0 g (um grama), por via endovenosa, a cada 6 horas, até a recuperação da consciência e melhora do quadro clínico geral, mantendo-se o medicamento por mais de 7 dias, por via oral, na dose de 500 mg, de 6 em 6 horas.
Crianças	
Doxiciclina	Para crianças com peso inferior a 45 kg, a dose recomendada é 2,2 mg/kg de 12 em 12 horas, por via oral ou endovenosa, a depender da gravidade do caso, o tempo de tratamento padrão é de 7 dias, mas pode ser optado por uma duração que inclua 3 dias adicionais após o término da febre. Sempre que possível seu uso deve ser priorizado.



GOVERNO DO ESTADO
DO ESPÍRITO SANTO
Secretaria da Saúde

Cloranfenicol	50 a 100 mg/kg/dia, de 6 em 6 horas, nunca ultrapassando 2,0 g por dia, por via oral ou endovenosa, dependendo das condições do paciente. O tempo de tratamento padrão é de 7 dias, mas pode ser optado por uma duração que inclua 3 dias adicionais após o término da febre.
---------------	---

3 Vigilância Epidemiológica

3.1 - Definições de Casos Suspeitos, Confirmados e Descartados

3.1.1 Definição de Caso Suspeito

Indivíduo que apresente febre de moderada a alta, cefaléia, mialgia e história de picada de carrapatos e/ou tenha frequentado área sabidamente de transmissão da Febre Maculosa nos últimos 15 dias; ou - Indivíduo que apresente febre de início súbito, mialgia, cefaléia, seguido de aparecimento de exantema máculo-papular entre 2 a 5 dias dos sintomas e/ou manifestações hemorrágicas.

A notificação de casos suspeitos de Febre Maculosa deve ser realizada de forma imediata, em conformidade com a Portaria nº1061 de 18 de maio de 2020, a partir do momento da suspeição da doença.

3.1.2 Definição de Caso Confirmado

Critério laboratorial: quando o paciente apresenta quadro clínico compatível com a doença e preenche pelo menos um dos seguintes critérios:

- Rifi – quando houver soroconversão dos títulos de Rifi IgG, entendida como:
 - primeira amostra de soro (fase aguda) não reagente e segunda amostra (colhida 14 a 21 dias após) com título ≥ 128 ; ou
 - aumento de, no mínimo, quatro vezes os títulos obtidos em duas amostras de soro, coletadas com intervalo de 14 a 21 dias.
- Imuno-histoquímica reagente para antígenos específicos de *Rickettsia* sp.
- Técnicas de biologia molecular (PCR), grupo febre maculosa detectável.
- Isolamento em cultura do agente etiológico



GOVERNO DO ESTADO
DO ESPÍRITO SANTO
Secretaria da Saúde

Critério clínico-epidemiológico: Todo caso suspeito, associado a antecedentes epidemiológicos (descritos na definição de caso suspeito), que tenha vínculo ecoepidemiológico* com o Local Provável de Infecção (LPI) de casos confirmados laboratorialmente e que:

- Não tenha coletado material para exames laboratoriais específicos, OU;
- Tenha resultado não reagente na Rifi IgG com amostra única coletada antes do 7º dia de doença, OU;
- Tenha uma amostra única coletada em qualquer dia de doença com Rifi IgG reagente (com Título ≥ 128) ou indeterminado, OU;
- Tenha apenas duas amostras, coletadas com intervalo de 14 a 21 entre primeira e segunda amostras, mas sem aumento de títulos maior ou igual a quatro vezes, OU;
- A investigação ambiental oportuna do LPI detecte a circulação de riquétsia patogênica em vetores.

* *Define-se como vínculo ecoepidemiológico, ter frequentado nos últimos 15 dias anteriores ao início dos sintomas o mesmo LPI de casos confirmados laboratorialmente.*

OBS: Enfatizamos que seja utilizado preferencialmente o critério laboratorial para classificação do caso.

3.1.3 Definição de Caso Descartado

Caso suspeito com diagnóstico confirmado para outra doença, OU sem dados suficientes para a classificação como confirmado.

3.2 - Ações de educação em saúde

É de suma importância o repasse das informações. Por se tratarem de casos raros da doença, são difíceis de serem reconhecidos precocemente. Entretanto, o diagnóstico, mesmo que tardio, permite o reconhecimento precoce de novos casos na mesma região. Ações ambientais e educacionais especiais também podem ser adotadas a partir de casos índices.

A notificação sistemática de casos, por outro lado, permite a tomada de ações específicas, planejamento de estoque e distribuição de insumos para o tratamento e educação continuada para profissionais de saúde e população em geral, nas áreas endêmicas.



GOVERNO DO ESTADO
DO ESPÍRITO SANTO
Secretaria da Saúde

Grupo Técnico das Zoonoses, NEVE/SESA:

Karina Bertazo Del Carro – Bióloga/Doutora em Doenças Infecciosas

Milena Boldrini da Silva – Enfermeira/Especialista em Saúde Coletiva

Raphael Lubiana Zanotti – Médico Infectologista/Mestre em Doenças Infecciosas

Romeu de Podestá Júnior – Médico Veterinário/Doutor em Medicina Veterinária

Eida Maria Borges Gonsalves – Chefe Núcleo Especial de Vigilância Epidemiológica

Orlei Amaral Cardoso – Gerente de Vigilância em Saúde