



GOVERNO DO ESTADO
DO ESPÍRITO SANTO
Secretaria da Saúde

Nota Técnica 09/2024 - SESA/NEVE

FEBRE MACULOSA BRASILEIRA

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

1 Objetivos:

- Atualização da nota técnica 02/2023;
- Reforçar o início do tratamento em tempo 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



GOVERNO DO ESTADO
DO ESPÍRITO SANTO
Secretaria da Saúde

No Brasil, os principais vetores são os carrapatos do gênero *Amblyomma*, tais como *Amblyomma sculptum*, *Amblyomma aureolatum* e *Amblyomma ovale*. Entretanto, potencialmente, qualquer espécie de carrapato pode ser reservatório de *Rickettsia* spp. Os equídeos, roedores, como a capivara (*Hydrochaeris hydrochaeris*), e marsupiais, como o gambá (*Didelphis* spp.), servem como reservatórios para a bactéria e têm importante participação no ciclo de transmissão da febre maculosa. Estudos recentes apontam o envolvimento desses animais como amplificadores de *Rickettsia* spp., assim como transportadores de carrapatos potencialmente infectados.

2.3- Modo de transmissão

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

Nos carrapatos, a perpetuação da *Rickettsia* spp. é possibilitada por meio da transmissão vertical (transovariana), da transmissão estágio-estádio (transestadial) ou da transmissão através da cópula, além da contaminação durante alimentação em mamífero infectado 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

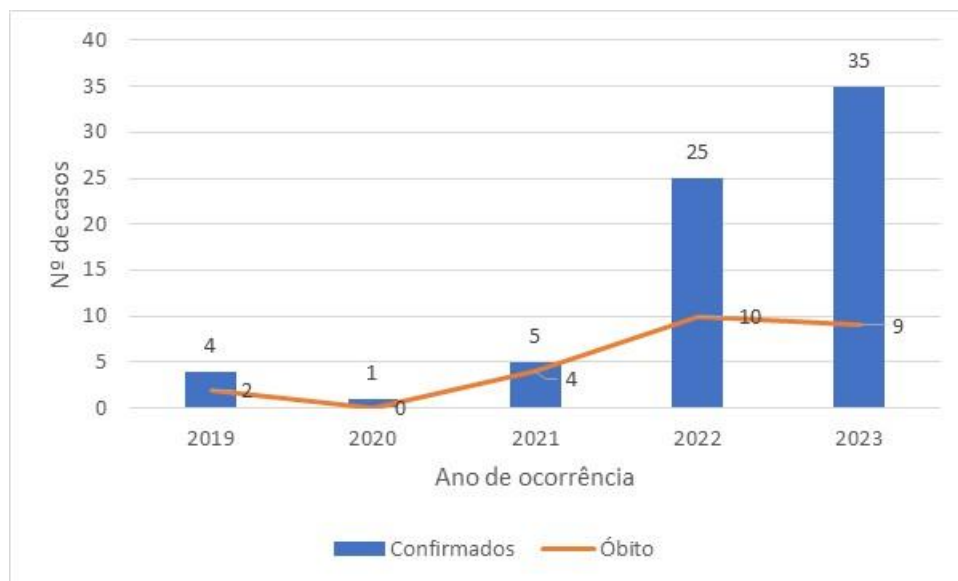
A FMB tem sido registrada durante todo o ano e em todas as regiões do país, com maior concentração nas regiões Sudeste e Sul e maior incidência no período de primavera/verão, com picos de casos entre o final de setembro e dezembro. Os ambientes onde ocorrem as infecções variam segundo a região, mas áreas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



GOVERNO DO ESTADO
DO ESPÍRITO SANTO
Secretaria da Saúde

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 70 casos confirmados e 25 óbitos, o que representa uma letalidade de 35,7%.



Fonte: SINAN, GAL e e-SUS/VS.

Figura 1. Casos e óbitos confirmados de febre maculosa no estado do Espírito Santo, Brasil, 2019 a 2023.

Em 2023 foram confirmados 35 casos de FM no Estado: 11 casos na Regional São Mateus, 07 na Regional Vitória, 04 na Regional Cachoeiro de Itapemirim e 13 caso na Regional Colatina.

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.

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



GOVERNO DO ESTADO
DO ESPÍRITO SANTO
Secretaria da Saúde

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. Nessa 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. Nesses, 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. **A confirmação do caso se baseia na elevação de, pelo menos, quatro vezes o valor do título de anticorpos OU na conversão de Não reagente para Reagente com título de pelo menos 1:128.**

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.



GOVERNO DO ESTADO
DO ESPÍRITO SANTO
Secretaria da Saúde

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.

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 classificação e encerramento do caso;
- 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 (S2) de soro;
- III. O PCR com resultado “não detectável” não descarta o caso suspeito, excetuando os casos de óbitos, sendo imprescindível a coleta da segunda amostra para descarte do caso.

Continua sendo desafio para a vigilância da doença a coleta da segunda amostra, para análise de possível soroconversão, 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 láctica (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 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 conseqüente 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 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.

O tratamento com antibióticos deve ser iniciado na suspeição 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. |
| 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. |



2.7.1 Critérios para utilização da doxiciclina 100mg (Solução Injetável; Uso Parental)

Em geral serão passíveis de tratamento com doxiciclina injetável:

- Indivíduos que apresentem febre de início súbito, cefaleia, mialgia e que tenha relatado história de picada de carrapatos e/ou contato com animais domésticos e/ou silvestres e/ou ter frequentado área sabidamente de transmissão de febre maculosa nos últimos 15 dias e tenham sido obrigatoriamente hospitalizados por um ou mais dos critérios abaixo:
 - Apresentem ou evoluam com disfunções orgânicas clínicas e/ou laboratoriais – incluindo-se trombocitopenia, icterícia, alterações hemodinâmicas, cardíacas, renais e/ou neurológicas – compatíveis com formas graves de febre maculosa; e/ou
 - Apresentem ou evoluam com manifestações hemorrágicas; e/ou
 - Não apresentem condições clínicas e/ou funcionais – incluindo presença de vômitos e/ou diarreia - para utilização de doxiciclina por via oral; e/ou
 - Apresentem piora clínica em vigência do tratamento com doxiciclina por via oral.

Pacientes que tenham sido inicialmente tratados com doxiciclina por via parenteral em regime hospitalar e que apresentem evolução clínica e laboratorial favorável e, a critério médico rigoroso, tenham condições de alta hospitalar, poderão ter a conclusão do restante do tratamento antimicrobiano específico ambulatorialmente com doxiciclina por via oral.

3 Vigilância Epidemiológica

3.1 - Definições de Casos Suspeitos, Confirmados e Descartados

3.1.1 Definição de Caso Suspeito



GOVERNO DO ESTADO
DO ESPÍRITO SANTO
Secretaria da Saúde

Indivíduo que apresente febre de moderada a alta, cefaleia, 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, cefaleia, 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.
- Imunohistoquímica reagente para antígenos específicos de *Rickettsia* sp.
- Técnicas de biologia molecular (PCR), grupo febre maculosa detectável.
- Isolamento em cultura do agente etiológico

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;



GOVERNO DO ESTADO
DO ESPÍRITO SANTO
Secretaria da Saúde

- 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 *Rickettsia* spp. 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.*

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 tratar de casos de evolução rápida e semelhantes, inicialmente, a tantas outras doenças, 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

As localidades confirmadas como locais prováveis de infecção devem ser sinalizadas, a fim de que os transeuntes fiquem atentos às áreas com circulação de capivaras e com presença de carrapatos.

Vitória, 17 de junho de 2024.

Karina Bertazo Del Carro

Referência Técnica em Zoonoses/NEVE/SESA

Milena Boldrini da Silva

Referência Técnica em Zoonoses/NEVE/SESA

Raphael Lubiana Zanotti

Referência Técnica em Zoonoses/NEVE/SESA

Fabiana Marques Dias e Silva

Chefe do Núcleo Especial de Vigilância Epidemiológica

Juliano Mosa Mação

Gerente de Vigilância em Saúde

Documento original assinado eletronicamente, conforme MP 2200-2/2001, art. 10, § 2º, por:

KARINA BERTAZO DEL CARRO

BIOLOGO - DT
NEVE - SESA - GOVES
assinado em 17/06/2024 16:11:29 -03:00

RAPHAEL LUBIANA ZANOTTI

MEDICO
NEVE - SESA - GOVES
assinado em 18/06/2024 16:34:55 -03:00

JULIANO MOSA MAÇÃO

GERENTE QCE-03
GEVS - SESA - GOVES
assinado em 18/06/2024 10:54:15 -03:00

MILENA BOLDRINI DA SILVA

ENFERMEIRO - QSS
NEVE - SESA - GOVES
assinado em 17/06/2024 16:12:54 -03:00

FABIANA MARQUES DIAS E SILVA

CHEFE NUCLEO ESPECIAL QCE-04
NEVE - SESA - GOVES
assinado em 18/06/2024 13:52:49 -03:00



INFORMAÇÕES DO DOCUMENTO

Documento capturado em 18/06/2024 16:34:55 (HORÁRIO DE BRASÍLIA - UTC-3)
por KARINA BERTAZO DEL CARRO (BIOLOGO - DT - NEVE - SESA - GOVES)
Valor Legal: ORIGINAL | Natureza: DOCUMENTO NATO-DIGITAL

A disponibilidade do documento pode ser conferida pelo link: <https://e-docs.es.gov.br/d/2024-JH9C6C>