

Informe técnico

Informe Técnico sobre Febre Maculosa Brasileira

Informe Técnico sobre Febre Maculosa Brasileira

Brazilian Spotted Fever Technical Report

Adriano PinterI; Cristina Sabboll; Ruth LeitellI; Roberta SpinolalIII; Rodrigo AngeramiIV

I Departamento de Laboratórios Especializados. Superintendência de Controle de Endemias, Secretaria de Estado da Saúde, SP/Brasil. II Departamento de Assistência Técnica aos Municípios. Superintendência de Controle de Endemias, Secretaria de Estado da Saúde, SP/Brasil. III Divisão de Zoonozes. Centro de Vigilância Epidemiológica, Coordenadoria de Controle de Doenças, Secretaria de Estado da Saúde, SP/Brasil. IV Núcleo de Vigilância Epidemiológica, Seção de Epidemiologia Hospitalar, Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), SP/Brasil.

1. DOENÇAS VINCULADAS A CARRAPATOS

No Brasil, as bactérias do gênero *Rickettsia* são os únicos agentes patogênicos transmitidos por carrapatos reconhecidos atualmente por acometerem o ser humano; muito embora outros agentes patogênicos, tais como os protozoários *Babesia* e *Rangelia* e as bactérias *Ehrlichia* e *Anaplasma*, sejam identificados em território brasileiro, suas ocorrências aparentemente estão restritas a animais domésticos e silvestres.

No que tange às borrelíias, incluindo-se a *Borrelia burgdorferi*, agente etiológico da doença de Lyme, frequentemente reportada em países do hemisfério norte, à luz dos dados disponíveis atualmente não há identificação direta comprovada ou isolamento de tais agentes em humanos, sendo que os carrapatos vetores de *B. Burgdorferi* são carrapatos do grupo *Ixodes ricinus*, não havendo relação entre esse bioagente e carrapatos do gênero *Amblyomma*. Portanto, a doença de Lyme não é considerada uma doença de ocorrência autóctone no estado de São Paulo.

No estado de São Paulo, há duas doenças distintas causadas por bactérias do gênero *Rickettsia*: a febre maculosa causada pela bactéria *Rickettsia rickettsii*, tradicionalmente conhecida por febre maculosa brasileira, e a febre maculosa causada pela bactéria *Rickettsia parkeri*.

A doença causada por *R. rickettsii* pode se apresentar com dois perfis ecoepidemiológicos distintos. Na Região Metropolitana de São Paulo (RMSP), área de Mata Atlântica de altitude já muito fragmentada, a riquetsia é transmitida pelo carrapato *Amblyomma aureolatum*. Nessa região, não se observa uma sazonalidade definida, a

infecção frequentemente ocorre dentro do domicílio e há importante acometimento de crianças pequenas.

Por outro lado, em municípios do interior do estado de São Paulo, a febre maculosa está associada ao carrapato *Amblyomma sculptum*, popularmente chamado “carrapato-estrela”, ocorre geralmente em áreas silvestres (mata, beira de rios), durante a prática de atividades de lazer (ecoturismo, turismo rural, pesca, parques públicos, campos universitários) ou laborais (sobretudo agropecuárias), acomete principalmente homens em idade produtiva. Além disso, em área de *A. sculptum*, a transmissão geralmente ocorre pelas formas imaturas do carrapato, que predominam nos meses mais frios, determinando a sazonalidade da doença nessa região. A febre maculosa causada por *R. rickettsii*, independentemente do local de ocorrência e do vetor incriminado, apresenta-se com o mesmo perfil clínico e laboratorial, incluindo elevada morbi-letalidade.

A febre maculosa causada pela bactéria *R. parkeri* é considerada riquetsiose emergente, menos compreendida epidemiologicamente e menos reconhecida por profissionais da saúde. Desde os primeiros casos, com transmissão em áreas de Mata Atlântica da Serra do Mar e litoral, vem mostrando-se doença mais branda, sem a ocorrência associada de óbitos e clinicamente com a presença de uma escara de inoculação como principal marcador clínico. No entanto, os casos notificados são raros, o que prejudica a descrição mais precisa de todos os seus aspectos clínicos e epidemiológicos.

2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para Rickettsia rickettsii:

No início dos sintomas, a suspeição é bastante difícil. Dada a inespecificidade das manifestações clínicas na fase inicial, prodrômica, a febre maculosa pode ser confundida com inúmeras outras doenças, muitas das quais de maior incidência, incluindo-se dengue, leptospirose, hepatite viral, doença meningocócica, meningoencefalite ou mesmo doenças virais ou bacterianas inespecíficas. Nesse contexto, para que seja possível a suspeita precoce – para fins de início de tratamento precoce, idealmente até o terceiro dia de doença após início dos sintomas – tão importante quanto a avaliação clínica é o reconhecimento das potenciais exposições de risco de parasitismo e infecção.

Na presença de exantema, pode haver suspeita de outras doenças exantemáticas, como dengue, zika, rubéola, sarampo, enterovirose, lues secundária etc., além de

reações alérgicas. O exantema da febre maculosa pode não ocorrer em todos os casos e, mesmo quando ocorre, isso ocorre entre 3 a 5 dias depois do início dos sintomas, período posterior ao ideal para início do tratamento.

Nas formas mais graves, com manifestações hemorrágicas e/ou icterícia, o quadro pode se confundir com leptospirose, doença meningocócica, sepse por outras bactérias, malária grave, febre tifoide, febre hemorrágica da dengue e febre amarela.

Para *Rickettsia parkeri*

De modo geral, confunde-se com outras doenças febris agudas. Os casos em geral não apresentam as manifestações hemorrágicas e demais complicações encontradas na febre maculosa brasileira causada por *R. rickettsii*. A escara de inoculação pode ser confundida com picada de insetos ou pequenos ferimentos com infecção secundária. A escara em geral demora em torno de um mês para ser completamente resolvida. Pode haver ainda, na presença de hipersensibilidade local, confusão com o eritema *migrans* (lesão em forma de alvo), descrita na fase aguda da doença de Lyme, causada por *Borrelia burgdorferi* e com ocorrência não reconhecida no Brasil. Outra característica marcante da febre maculosa por *R. parkeri* é o aumento de linfonodos regionais relacionados ao local da escara de inoculação (linfadenopatia satélite).

3. QUADRO CLÍNICO

Para *Rickettsia rickettsii*

A doença apresenta como manifestações clínicas iniciais febre elevada, mialgia e cefaleia. O exantema (importante sinal clínico diagnóstico) ocorre em 60 a 70% dos casos, mais frequentemente entre o terceiro e quinto dia após o início da febre. Geralmente, o exantema, de padrão maculopapular, começa em extremidades, punhos e tornozelos, disseminando-se posteriormente com padrão centrípeto para todo o corpo, incluindo tronco e face. Com a progressão da doença, o exantema, inicialmente maculopapular, evolui para padrão petequial, com potencial ocorrência de equimoses e sufusões hemorrágicas. No entanto, há formas atípicas, notadamente quando há rápida evolução para manifestações graves sistêmicas, em que o exantema pode não estar presente.

Muitas vezes a hipótese diagnóstica só é feita depois do aparecimento do exantema, o que implica em reconhecimento e início de tratamento tardios, contribuindo dessa maneira para maior potencial de letalidade.

Outras manifestações bastante frequentes são o edema de mãos e pés, que pode se generalizar, diarreia e vômitos.

A doença causa sepse com hipotensão e choque, icterícia, insuficiência respiratória aguda e comprometimento pulmonar, comprometimento renal com insuficiência renal aguda, diátese hemorrágica, comprometimento neurológico (com meningite e/ou encefalite). Essas alterações são marcadores de gravidade e mau prognóstico, incluindo óbito.

As sequelas, quando ocorrem, são neurológicas e/ou decorrentes de alterações vasculares importantes, que podem levar a necrose (principalmente de extremidades) e, em alguns casos, necessidade de amputação ou enxerto.

Nos casos que evoluem para óbito, este geralmente ocorre entre o quinto e o décimo quinto dias depois do início dos sintomas.

Para *Rickettsia parkeri*

Considera-se que a febre maculosa por *R. parkeri*, via de regra, não evolua para óbito. Também não são observados os sinais e sintomas que indicam maior gravidade, como petéquias, necrose de extremidades, manifestações neurológicas, acometimento pulmonar, alterações cardiovasculares e disfunção renal. Existem relatos de ocorrência de exantema, mas sem caracterização típica. Na febre maculosa por *R. parkeri* são raros os casos que demandam internação. Não há relato de óbitos decorrentes da infecção por *R. parkeri*.

Quadro 1. Quadro clínico da febre maculosa brasileira (FMB)

Quadro clínico	Descrição
Início	Pode ser gradual ou abrupto, com sinais e sintomas inespecíficos, comuns a diversas enfermidades infecciosas. A ausência de história de contato com carrapatos poderá retardar o diagnóstico de FMB.
Febre	É o sinal mais precoce, estando presente desde o início do quadro na maioria dos pacientes, acima de 38,5°C.
Cefaleia	Também de aparecimento precoce, é frequentemente severa.
Inapetência, astenia, prostração	Inapetência, astenia e prostração são frequentes e se agravam com a evolução do quadro.
Mialgia/artralgia	A mialgia está presente de forma generalizada desde o início do quadro, mais intensa em membros inferiores. Menos frequente é a queixa de artralgia.
Edemas	Edema de extremidades pode ser uma manifestação precoce, e pode preceder a instalação de anasarca.
Náuseas e vômitos	Embora não muito comum, pode ocorrer náuseas com ou sem vômitos, com redução da ingestão de líquidos e alimentos.
Exantema/petéquias	O exantema é importante marcador clínico da doença, mas pode estar ausente e retardar a suspeita de FMB. Surge entre o segundo e sexto dia da doença e geralmente é maculopapular, de evolução centripeta. Inicia em punhos e tornozelos, progride para plantas dos pés e palmas das mãos, disseminando-se centripetamente com acometimento de todo o corpo.
	Nos casos graves, vai se tornando petequial/purpúrico
	Depois se torna hemorrágico (equimoses e sufusões).
	As equimoses tendem a confluir, e podem evoluir para necrose e gangrena principalmente em extremidades.
Dor abdominal	Geralmente severa, ocorre especialmente em crianças. Seu aparecimento antes do exantema pode levar ao diagnóstico de abdome agudo, simulando outras doenças como apendicite aguda, colecistite ou quadro de suboclusão intestinal.
Alterações oculares	Congestão e hiperemia conjuntival.
Alterações neurológicas	Confusão mental e sinais neurológicos focais.
	O envolvimento neurológico está associado com o aumento da mortalidade ou de sequelas (encefalopatia, ataxia, cegueira).
	Casos mais graves podem evoluir com crises convulsivas.
	Coma é um dos fatores preditivos de letalidade.
Alterações respiratórias	Pode ocorrer tosse, edema pulmonar não cardiogênico, pneumonite, hemorragia pulmonar, insuficiência respiratória aguda e Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto (SARA).
Alterações cardiovasculares	Miocardite, arritmias cardíacas, taquicardia, hipotensão arterial, pulsos finos, perfusão periférica lentificada e choque.
Alterações gastrointestinais e hepáticas	Diarreia
	Icterícia
	Hepatoesplenomegalia
	Icterícia e hepatomegalia são mais frequentes nos casos fatais.
Alterações renais	Insuficiência renal pode ocorrer nos casos mais graves, e é decorrente de necrose tubular aguda com oligúria e aumento dos níveis de ureia e creatinina.
Manifestações hemorrágicas	Outras manifestações hemorrágicas, além de petéquias, variam de epistaxe, gengivorragia, hematúria, hematêmese e hemoptise.

Fonte: A Febre Maculosa Brasileira na Região Metropolitana de São Paulo. Boletim Epidemiológico Paulista (BEPA) Volume 13, nº 151 de julho de 2016.

4. EXAMES LABORATORIAIS

Não há, nos registros disponíveis, número suficiente de casos que permitam descrever o perfil laboratorial potencialmente relacionado à febre maculosa causada por *R. parkeri*.

4.1 Exames inespecíficos

Alguns resultados de exames laboratoriais podem ser observados e, em algum grau, contribuir para o diagnóstico clínico da febre maculosa causado por *R. rickettsii*. No entanto, os achados laboratoriais, mesmo nas formas mais graves da doença, são considerados inespecíficos e são frequentemente observados em pacientes acometidos por outras doenças e agravos.

Quadro 2. Exames laboratoriais inespecíficos na febre maculosa brasileira

Hemograma: alterações podem aparecer precocemente na evolução clínica	
Eritrócitos	Anemia aparece em 5% a 30%. Valores de Hematócrito se encontram normais ou diminuídos, diferentemente de outros agravos nos quais existe disfunção endotelial com aumento da permeabilidade vascular.
Leucócitos	Contagem geralmente normal ou diminuída, Presença de formas imaturas (desvio à esquerda) e linfopenia.
Plaquetas	Trombocitopenia ocorre na maioria dos casos e alterações no Tempo de Tromboplastina Parcial ativada (TTPa) e Tempo e Atividade de Protrombina (TAP).
Bioquímica: os achados geralmente aparecem mais tardiamente na evolução clínica	
Hepática	Elevação sérica das transaminases (ALT/TGP e AST/TGO) e de bilirubinas.
Osteomuscular	Aumento de creatinoquinase (CK/CPK) e desidrogenase láctica (LDH/DHL), relacionadas com a rabdomiólise.
Renal	Elevação dos níveis séricos de ureia e creatinina, nos casos graves da doença, com Insuficiência Renal Aguda (IRA) decorrente de Necrose Tubular Aguda (NTA) e oligúria.
Eletrolítica	A Hiponatremia é o distúrbio mais comum
Líquor: os achados estão associados a quadros com envolvimento neurológico	
	O exame do LCR mostra pleocitose linfocítica com proteínas elevadas (em um terço dos casos) e glicose normal, podendo apresentar alterações inespecíficas, como predomínio linfomonocitário e níveis variáveis de proteinorraquia e glicorraquia. OBS: Casos de alterações líquóricas com predomínio de neutrófilos e hipoglicorraquia já foram descritos, tornando importante estar atento para o diagnóstico diferencial com meningites bacterianas de outra etiologia, sobretudo aquelas causadas pelo meningococo.
Exames de imagem:	
Torácico	As manifestações radiológicas, nos casos graves, são: infiltrado intersticial, derrame pleural e alveolar.

Fonte: A Febre Maculosa Brasileira na Região Metropolitana de São Paulo. Boletim Epidemiológico Paulista (BEPa) Volume 13, nº 151 de julho de 2016

Vale ressaltar que nenhum dos exames laboratoriais inespecíficos permitem confirmar a hipótese diagnóstica de febre maculosa. Para essa finalidade são necessários exames específicos para detecção da infecção pelas riquetsias.

4.2 Exames específicos

Os resultados dos exames sorológicos específicos apresentados a seguir não diferenciam a infecção por *R. rickettsii* daquela causada por *R. parkeri*.

a) Reação de imunofluorescência indireta (RIFI)

É o método considerado “padrão ouro” para o diagnóstico sorológico das riquetsioses e o único disponível para confirmação de casos que não evoluíram de forma extremamente grave ou óbito.

A confirmação diagnóstica se baseia na detecção de anticorpos IgG com aumento de quatro vezes o título (ou duas vezes na diluição) entre duas amostras pareadas, sendo a primeira coletada logo na suspeita e a segunda, depois de 14 dias ou mais.

A detecção de anticorpos IgM, embora mais precoce, é considerada pouco sensível e potencialmente muito inespecífica. Era utilizada para confirmação de casos que tinham evoluído a óbito antes de se poder detectar o aumento de 4 vezes no título de IgG. Também é possível confirmar o caso se o exame for não reagente (títulos inferiores a 64) na primeira amostra e positivo (títulos ≥ 128) na segunda amostra. Com o desenvolvimento do exame de reação em cadeia de polimerase (PCR) para riquetsia, a detecção de IgM passou a ser uma ferramenta laboratorial secundária.

Como no grupo da febre maculosa estão incluídas riquetsias com diferentes potenciais patogênicos para o ser humano (*R. rickettsii*, *R. Parkeri* etc.), a interpretação do resultado deve ser feita, como se preconiza para qualquer exame laboratorial, dentro do contexto clínico-epidemiológico do caso.

Uma vez que a soroconversão, em alguns pacientes, pode ocorrer mais tardiamente, é fortemente recomendado que se realize coleta de uma terceira amostra (14 dias após a segunda) nos casos em que a clínica e a epidemiologia sejam compatíveis com febre maculosa e os resultados laboratoriais indiquem produção de anticorpos anti-riquetsia, mas sem o aumento esperado entre as duas amostras.

Há menção na literatura de que os anticorpos específicos podem ser detectados até quatro anos após a infecção. Por isso, na impossibilidade de se coletar a segunda ou a terceira amostras dentro do prazo recomendado, ainda assim poderá ser feita a coleta mais tardiamente, buscando a elucidação definitiva do caso.

É importante lembrar que a febre maculosa não é uma doença de incidência elevada, principalmente quando comparada com outras doenças infecciosas, como dengue. Mesmo nos municípios em que ocorre, não é em toda a extensão do território que há risco. Felizmente, dada a elevadíssima letalidade (comparável à do Ebola). Por isso, é preciso cuidado ao interpretar os resultados sorológicos na ausência de sinais e sintomas compatíveis com a doença. A possibilidade de falso positivo fica muito elevada nessa situação. O que não é um erro, mas sim uma característica dos exames em geral.

Quadro 3. Interpretação dos exames sorológicos (IgG, RIFI) na febre maculosa brasileira

1ª amostra	2ª amostra	Interpretação/comentário
<64	<64	Descartada infecção por riquétsia do GFM
	64	Continuar investigação laboratorial, realizando coleta de 3ª amostra
	>64	Confirmada infecção por riquétsia do GFM
64	64 ou 128	Continuar investigação laboratorial, realizando coleta de 3ª amostra
	>128	Confirmada infecção por riquétsia do GFM
128	128 ou 256	Continuar investigação laboratorial, realizando coleta de 3ª amostra
	>256	Confirmada infecção por riquétsia do GFM
256	256 ou 516	Continuar investigação laboratorial, realizando coleta de 3ª amostra
	>516	Confirmada infecção por riquétsia do GFM

Fonte: A Febre Maculosa Brasileira na Região Metropolitana de São Paulo. Boletim Epidemiológico Paulista (BEPA) Volume 13, nº 151 de julho de 2016

Embora alguns laboratórios utilizem ainda a reação de Weil-Felix como triagem, atualmente ela não é considerada técnica para confirmação diagnóstica da febre maculosa. Para fins de confirmação laboratorial de casos suspeitos de febre maculosa brasileira e outras riquetsioses, o exame sorológico aceito pelo sistema de vigilância é a RIFI realizada em laboratório de referência (Instituto Adolfo Lutz).

b) Imuno-histoquímica (IHQ)

É um método de detecção de antígenos de riquetsias presentes em células endoteliais de amostras de tecido fixadas em formalina 10% e incluídas em parafina. O resultado positivo indica presença de antígenos de riquetsia do grupo da febre maculosa e a interpretação deve ser feita dentro do contexto clínico-epidemiológico do caso.

Essa reação pode ser realizada em tecidos obtidos nas fases iniciais da doença (por biópsia) ou em casos fatais (material de necropsia ou de biópsia *postmortem*). Apresenta alta especificidade e sensibilidade para diagnóstico de riquetsiose. Não diferencia a *R. rickettsii* da *R. parkeri*.

c) Reação em cadeia de polimerase (PCR)

É um método baseado na detecção do DNA da riquetsia em amostras de soro e/ou coágulo sanguíneo e/ou fragmento de pele de paciente. O resultado positivo indica positividade para *Rickettsia* sp. A riquetsia é uma bactéria intracelular obrigatória e normalmente não está presente no soro dos pacientes. Por isso, resultados negativos não afastam a hipótese diagnóstica. Para se obter maior sensibilidade, o IAL só realiza, na rotina, a partir de amostras biológicas obtidas de casos que evoluíram para óbito, quando lesões celulares graves proporcionam a liberação de riquetsias na corrente sanguínea.

É importante ressaltar que não existe um espaço destinado ao resultado da PCR na ficha de investigação epidemiológica (FIE) do SINAN, a orientação é que seja acrescentado nas observações.

A PCR para riquetsias também pode ser realizada em carrapatos retirados de pacientes com suspeita de febre maculosa. Esse exame não é realizado pelo IAL, mas sim em alguns laboratórios de zoonoses, como o laboratório do Centro de Controle de Zoonoses (CCZ) de São Paulo ou no Laboratório de Doenças Parasitárias da Faculdade de Medicina Veterinária da USP.

d) Cultura com isolamento

É um exame de alto risco biológico em que é necessário que as amostras de coágulo sanguíneo ou biópsia de pele sejam mantidas em meio BHII sob congelamento. Raramente realizado hoje em dia, embora ainda exista esse item na ficha de investigação epidemiológica do SINAN. O que muitas vezes provoca confusão na análise dos dados, pois é preenchido com um código (que na maioria das fichas de investigação corresponde a não realizado) que faz referência a uma espécie de riquetsia que não temos no Brasil.

5. TRATAMENTO

O tratamento específico deve ser sempre instituído o mais precocemente possível para todos os casos suspeitos de riquetsioses, sendo tal precocidade imprescindível para redução da morbiletalidade potencialmente relacionada à infecção por *R. rickettsii*.

A terapêutica antibiótica específica, quando instituída precocemente, é altamente eficaz, levando à regressão da febre após 24 a 72 horas do início do tratamento. Em princípio, o antimicrobiano poderá ser descontinuado após 2 ou 3 dias do desaparecimento da febre, mas, em geral, o período de tratamento é de 7 dias.

A doxiciclina é o antimicrobiano de escolha para o tratamento de todo caso suspeito de febre maculosa, independentemente da gravidade ou da faixa etária. O cloranfenicol é considerado segunda opção, podendo ser usado como antimicrobiano alternativo na falta de doxiciclina ou em caso de intolerância incontornável. Embora normalmente cloranfenicol e doxiciclina sejam contraindicados para gestantes, o potencial de gravidade da febre maculosa justifica sua utilização para casos suspeitos da doença nesse grupo de pacientes. Isso também se aplica às crianças abaixo dos 7 anos de idade. Já existem evidências de que não há alterações dentárias quando uso da doxiciclina nas doses e período preconizados para tratamento de febre maculosa, mesmo em crianças pequenas.

A formulação injetável da doxiciclina é indicada para os casos graves, porém não está disponível no Brasil (embora já esteja incluída na RENAME). No Brasil se encontra disponível unicamente a formulação oral, preconizada para os casos não graves. Também não se encontra formulação oral líquida de doxiciclina no Brasil, para permitir o tratamento de crianças menores.

Nos casos graves, enquanto se mantiver a dificuldade de acesso à doxiciclina para uso intravenoso, preconiza-se o uso do cloranfenicol, associado ou não à administração de doxiciclina por via oral ou sonda nasogástrica ou nasoenteral.

Quadro 4. Tratamento recomendado na febre maculosa (por *R. rickettsii* e *R. parkeri*)

Adultos	
Doxiciclina	100mg de 12 em 12 horas, por via oral ou endovenosa, até o 3º dia após o término da febre.
	Casos leves ou moderados: 500 mg de 6 em 6 horas, por via oral.
Cloranfenicol	Casos graves: 1,0 g de 6 em 6 horas, por via endovenosa, até a recuperação da consciência e melhora do quadro geral. Após isso, 500mg de 6 em 6 horas, por via oral, por mais 7 dias.
Crianças	
Doxiciclina	Peso < 45Kg – 2,2mg/kg de 12 em 12 horas, por via oral ou endovenosa, até o 3º dia após o término da febre. Peso ≥ 45Kg – seguir recomendação para adultos
Cloranfenicol	50 a 100mg/Kg/dia, de 6 em 6 horas, por via oral ou endovenosa, até a recuperação da consciência e melhora do quadro geral. Nunca ultrapassar 2,0 g por dia.

Fonte: A Febre Maculosa Brasileira na Região Metropolitana de São Paulo. Boletim Epidemiológico Paulista (BEPa) Volume 13, nº 151 de julho de 2016

O único medicamento disponível pela Assistência Farmacêutica da Secretaria de Estado da Saúde do estado de São Paulo (SES-SP) é a doxiciclina via oral, em comprimidos de 100 mg. No caso de crianças pequenas, pode ser difícil obter a dose correta a partir do comprimido de 100 mg. Por esse motivo, se possível, podem ser utilizados comprimidos dispersíveis, por serem de fácil diluição, facilitando a obtenção concentrações mais precisas. Há muito tempo, a apresentação do cloranfenicol em comprimidos não é mais encontrada no mercado brasileiro, enquanto o cloranfenicol solução ou suspensão oral pediátrica, após um breve período em que foi distribuído pelo Ministério da Saúde junto à Organização Panamericana de Saúde (OPAS), também não está mais disponível.

O medicamento intravenoso para tratamento de febre maculosa disponível no mercado brasileiro é o cloranfenicol. A obtenção deste medicamento por compra sempre foi responsabilidade dos municípios ou de cada hospital. Há alguns anos essa compra vem se tornando cada vez mais difícil, seja pela interrupção da produção nacional, seja por falta de importadores e distribuidores do medicamento no país.

6. PROFILAXIA

Não há profilaxia recomendada a pessoas que frequentaram áreas endêmicas, mesmo em situações em que houve parasitismo por carrapatos. Em tais situações de exposição, a orientação é monitorar o eventual aparecimento de sintomas (ainda que febre isolada) dentro de um período de 14 dias após a possível exposição. Caso apareçam sinais ou sintomas, a pessoa deve procurar o médico e informar sobre a exposição, o que poderá contribuir para a suspeita diagnóstica precoce e início de tratamento antimicrobiano específico em tempo oportuno.

7. VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

7.1 Caso suspeito

Pessoa com febre de início súbito, cefaleia, mialgia, associadas a mais uma das seguintes condições: história de picada ou arrancamento de carrapato OU contato com cães e gatos que tenham acesso a áreas de mata OU que resida ou tenha frequentado área de transmissão OU de risco para febre maculosa nos últimos 14 dias.

OU

Pessoa com febre de início súbito, cefaleia e mialgia associadas a mais uma das seguintes condições: aparecimento de exantema maculopapular entre o segundo e quinto dias de doença ou manifestações hemorrágicas, desde que excluídas outras causas.

Observação: Quando houver aumento significativo do número de casos em determinada região, pode ser ampliada a definição de suspeito para aumentar a sensibilidade e a captação de casos.

7.2 Caso confirmado

a) Critério laboratorial

Caso com quadro clínico compatível e antecedentes epidemiológicos para febre maculosa, com qualquer dos seguintes resultados laboratoriais:

- isolamento de *Rickettsia* em cultura;
- reação de polimerase em cadeia (PCR) realizada no IAL detectável;
- imuno-histoquímica (IHQ) positiva para *Rickettsia*;
- reação de imunofluorescência indireta (RIFI) com aumento de pelo menos 4 vezes o título entre duas amostras coletadas com intervalo de 14 a 21 dias entre si. Esse exame é realizado no Instituto Adolfo Lutz, referência no estado.

b) Critério clínico-epidemiológico

Aplica-se apenas a casos com quadro clínico compatível e antecedentes epidemiológicos para febre maculosa em que não tenha sido coletado material para exame em data oportuna (não se aplica a casos em que o exame foi coletado e cujo resultado foi negativo/não reagente), desde que tenham vínculo com caso confirmado laboratorialmente. Considera-se vínculo epidemiológico ter frequentado um local em que ocorreu pelo menos um caso de febre maculosa confirmado laboratorialmente em um intervalo de 15 dias.

7.3 Caso descartado

Caso com diagnóstico confirmado de outra doença ou para o qual as informações obtidas durante a investigação (incluindo resultados de exames laboratoriais) não sejam suficientes para confirmar o diagnóstico de febre maculosa.

8. ESPÉCIES VETORAS

Os agentes etiológicos da Febre Maculosa são transmitidos por carrapatos do gênero *Amblyomma*. No Brasil, a transmissão da Febre Maculosa é causada por duas espécies de bactéria, a *R. rickettsii* e a bactéria *R. parkeri*, e cada uma destas bactérias envolve uma espécie diferente de carrapato que são encontrados em diferentes ecossistemas descritos a seguir.

No estado de São Paulo, predominam os casos humanos de febre maculosa associados aos carrapatos da espécie *Amblyomma sculptum* que estão presentes em abundância no interior do território paulista. Já o *Amblyomma aureolatum*, que está presente na região metropolitana de São Paulo, e o *Amblyomma ovale*, que ocupa toda a costa litorânea do estado, são os vetores de riquetsia nessas regiões do estado.

A transmissão da *R. rickettsii* e *R. parkeri* ao homem ocorre através da picada de carrapatos. Ressalta-se que não há transmissão direta da febre maculosa por contágio entre humanos. No entanto, com menor frequência, há possibilidade de transmissão através do arrancamento de carrapatos com as mãos nuas ou seu esmagamento com as unhas (propiciando penetração da rickettsia através de pele lesada ou mucosas íntegras) ou, ainda, em acidentes de laboratório.

8.1. O Ciclo Biológico dos Carrapatos

A seguir serão apresentados o ciclo biológico dos carrapatos do gênero *Amblyomma* demonstrando que exige a participação de três hospedeiros para completar-se como apresentado nas Figuras 1, 2 e 3.

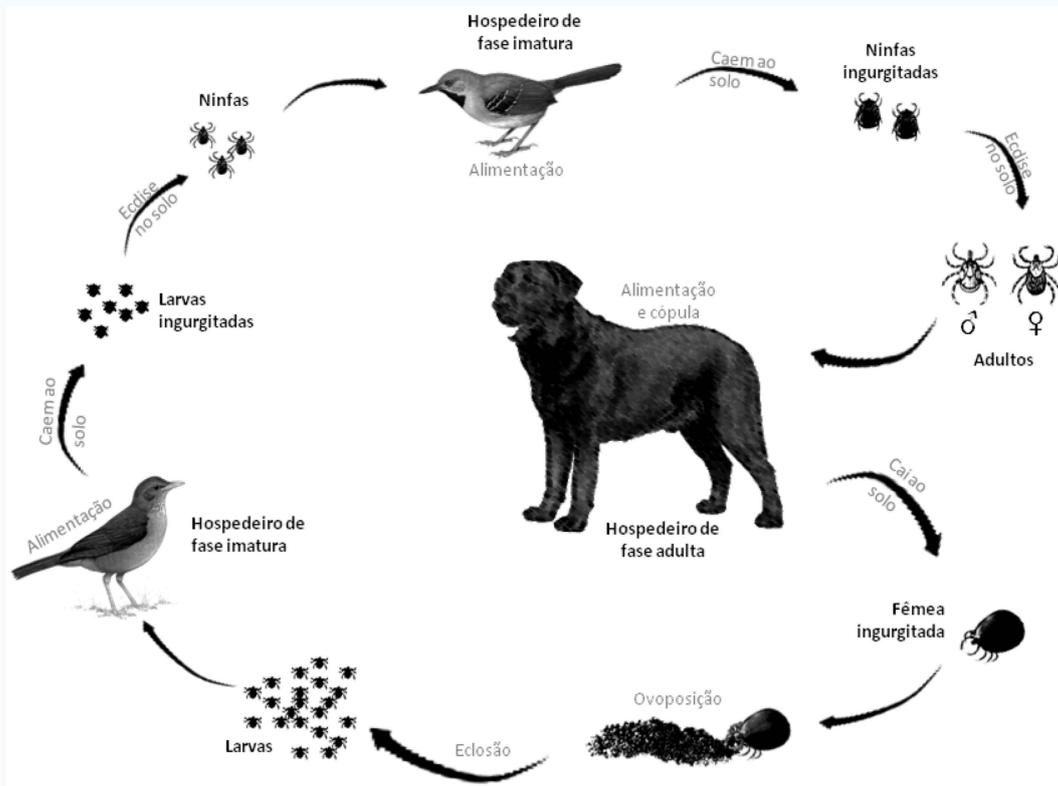


Figura 1. Ciclo de vida do *Amblyomma aureolatum*

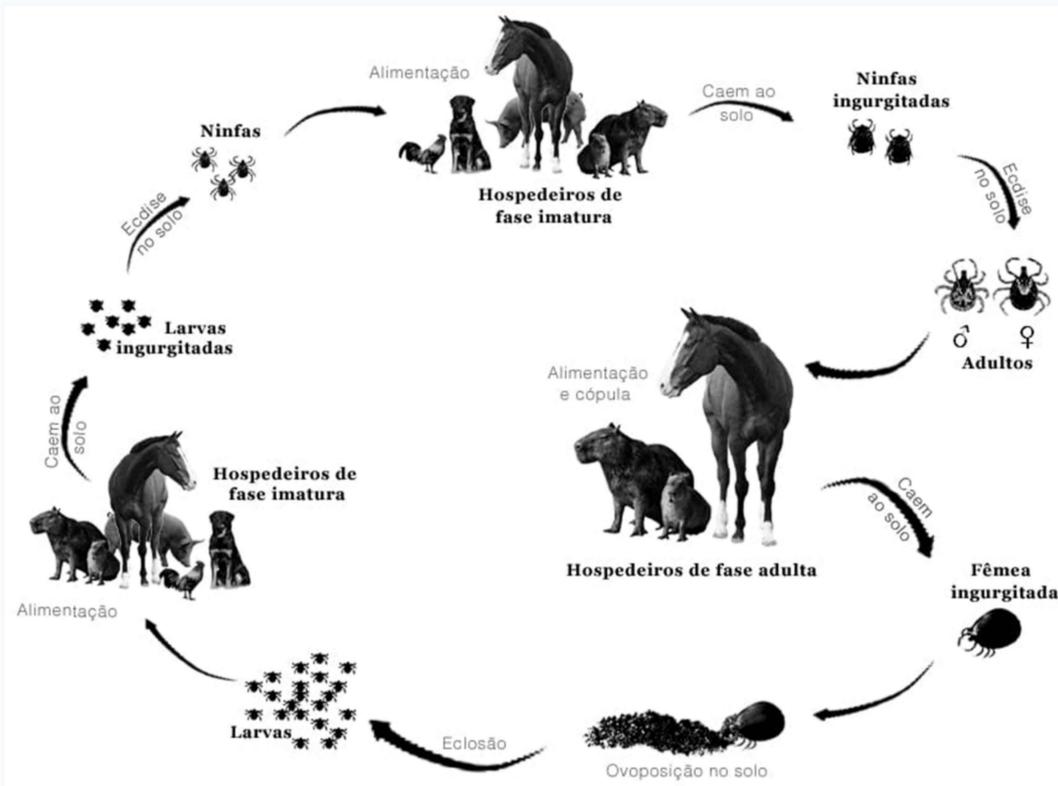


Figura 2. Ciclo de vida do *Amblyomma sculptum*

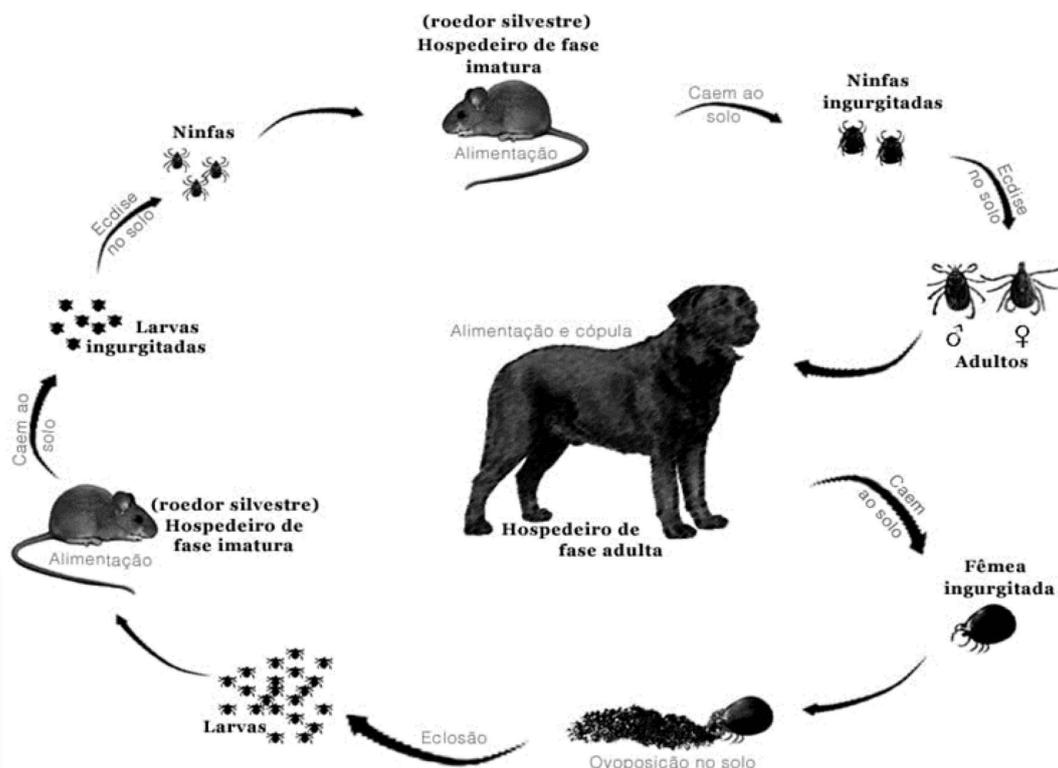


Figura 3. Ciclo de vida do *Amblyomma ovale*

8.2 Vetores transmissores da *Rickettsia rickettsii*:

8.2.1 O *Amblyomma sculptum*

Um dos principais carrapatos envolvidos na transmissão da febre maculosa por *Rickettsia rickettsii* é da espécie *A. sculptum* (popularmente conhecido como: “carrapato estrela”, “carrapato de cavalo” ou “rodoleiro” para o estágio adulto, conhecido como “vermelhinho” para o estágio de ninfa e “micuim” para o estágio de larva). Esta espécie de carrapato é encontrada em abundância nos biomas do Cerrado e Pantanal, assim como em áreas degradadas da Mata Atlântica nos estados da região Sudeste e Centro Oeste, mas também na Bahia, Paraná e Santa Catarina.

A capivara e o cavalo são os principais hospedeiros dessa espécie de carrapato. Especialmente nas fases imaturas, apresenta baixa especificidade por hospedeiro, podendo utilizar como hospedeiro secundário diversas espécies animais, tais como: bovinos, caprinos, suínos, aves e mamíferos silvestres, cães, gatos, entre outros, inclusive o homem.

De um modo geral, à medida que os carrapatos evoluem nas fases de seu ciclo de vida, a tendência é que o hospedeiro seja de porte maior. Nesta espécie, a transmissão da bactéria para os seres humanos ocorre, principalmente, pela picada do carrapato infectado na fase de ninfa, embora existam relatos de transmissão pelas demais fases do seu ciclo de vida.

Estudos mostram que a capivara, embora não seja um reservatório, amplifica e dissemina a bactéria entre os carrapatos. As mudanças constantes no meio ambiente, as alterações no manejo de espécies domésticas, o aumento da população animal, o cultivo de pastagens e o aumento da oferta de alimentos são prováveis causas do aumento da população desse carrapato.

O contato das pessoas com essa espécie de carrapato está associado a atividades de lazer ou ocupação rural. Especialmente ao hábito de pescaria em beiras de rios e lagos, assim como frequência de parques ou áreas públicas com presença de capivaras.

A sazonalidade de ocorrência dessa espécie de carrapato promove o maior risco de ocorrência da doença no período entre os meses de abril a outubro de cada ano.

As áreas de ocorrência dessa espécie de carrapato associada à ocorrência de febre maculosa causada por *Rickettsia rickettsii* são as regiões de Campinas, Piracicaba, Marília, Assis, Ourinhos, Vale do Paraíba e, mais esporadicamente, as regiões de Ribeirão Preto, São José do Rio Preto e Presidente Prudente.

A seguir, na Figura 4, vê-se a larva de carrapato do gênero *Amblyomma* não alimentada (A), a larva eclode a partir do ovo e necessita encontrar um hospedeiro para se alimentar, retornando então ao solo para sofrer o processo de ecdise e transformar-se em ninfa (B), que permanecerá no ambiente à espera de um novo hospedeiro. A ninfa, tendo realizado a alimentação sobre o hospedeiro, cai novamente no solo e muda para o estágio adulto, diferenciando-se em macho ou fêmea, que permanece no ambiente aguardando um novo hospedeiro.



Figura 4. (A) Larva – (B) ninfa

Na Figura 5 e 6 a seguir, o carrapato *Amblyomma sculptum* adulto, macho e fêmea, realizam o repasto sanguíneo e a cópula sobre o hospedeiro. Uma vez ingurgitada a fêmea desprende-se e retorna ao ambiente para a oviposição, e o macho permanece sobre o hospedeiro por todo o período de vida.



Figura 5. *Amblyomma sculptum* fêmea



Figura 6. *Amblyomma sculptum* macho

8.2.2. O *Amblyomma aureolatum*

Outro carrapato envolvido na transmissão da *Rickettsia rickettsii* é o *Amblyomma aureolatum* (Figuras 7 e 8), conhecido popularmente como carrapato amarelo do cão. É um vetor cuja espécie está presente em regiões específicas de São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais e Região Sul do Brasil. A distribuição desta espécie está intrinsecamente associada às áreas remanescentes da Floresta Pluvial Atlântica de montanha.

Necessita de ambiente com umidade alta e temperaturas amenas presentes durante todo o ano e não é encontrado em áreas distantes de vegetação densa e úmida. Na RMSP, o crescimento desordenado da área urbana na periferia, que se funde com áreas periurbanas e com matas remanescentes, proporciona ao homem, que vive próximo a essas matas, o risco de ser parasitado por esse carrapato.

Assim, a presença de cães e gatos com acesso a áreas de mata pode ser um fator de risco para a ocorrência de FMB em humanos, porque eles podem carrear carrapatos de seu ambiente natural para as residências. É importante ter em mente que o vetor, embora realize seu ciclo na mata, parasita o humano geralmente no ambiente da moradia, no contato com o animal de companhia, cão e gato, que teve acesso à área da mata. É comum a ocorrência da doença em crianças, adultos jovens e pessoas que permaneçam em casa durante a maior parte do tempo e que tenham contato físico com cães ou gatos.

Os cães geralmente são assintomáticos, mas podem apresentar quadro clínico que inclui febre, anorexia e prostração de 5 a 11 dias após a picada pelo carrapato. A duração da rickettsemia em cães infectados é limitada, podendo variar de 2 a 6 dias; nesse período outros carrapatos que estiverem parasitando poderão ser infectados. Após o período de rickettsemia os cães soroconvertem, tornando-se imunes.

Os cães podem se apresentar infestados pelo estágio adulto por todo o ano, porém com maior intensidade parasitária nos meses de fevereiro a maio. Portanto, pessoas residentes nas áreas endêmicas podem ser infectadas pelo agente etiológico da doença em qualquer mês do ano, havendo um pequeno incremento no número de casos durante os meses de janeiro a março.



Figura 7. *Amblyomma aureolatum* fêmea



Figura 8. *Amblyomma aureolatum* macho

8.3. Vetor transmissor da *Rickettsia parkeri*:

Os carrapatos desta espécie ocorrem em diversas regiões brasileiras. No entanto, sua distribuição ocorre principalmente nas regiões Sudeste e Sul do país, não alcançando as áreas de floresta de montanha, com elevações superiores a 600 metros. No Estado de São Paulo é uma espécie relacionada à ocorrência de casos brandos de febre maculosa na área de Mata Atlântica Litorânea.

O carrapato *Amblyomma ovale* apresenta um ciclo de vida em que as fases imaturas parasitam pequenos roedores silvestres e a fase adulta tem alta predileção por cães. É o vetor competente da bactéria *R. parkeri*. O ser humano é parasitado geralmente pela forma adulta, sendo que o contato do humano com o carrapato acontece normalmente em duas situações: 1- Quando os cães domésticos adentram áreas de mata e carregam o carrapato para o intradomicílio, principalmente quando as residências estão próximas à Floresta Atlântica, nos municípios litorâneos do Estado. 2- Quando as pessoas que adentram áreas de mata são parasitadas em caminhadas por trilhas na floresta. Esta característica é de especial interesse para todos os municípios na região litorânea do Estado de São Paulo e para os municípios da RMSP limítrofes ao Parque Estadual da Serra do Mar, pelo fluxo de munícipes e visitantes que percorrem trilhas do alto da Serra do Mar às cidades da região Litorânea, onde pode haver o contato com o *Amblyomma ovale*.

8.3.1 *Amblyomma ovale*



Figura 9. *Amblyomma ovale* fêmea



Figura 10. *Amblyomma ovale* macho

9. MEDIDAS RECOMENDADAS

É importante destacar que não existe possibilidade de eliminação e muito menos erradicação da febre maculosa. Os objetivos da vigilância epidemiológica são:

reduzir letalidade, com a divulgação e orientação sobre a doença. O diagnóstico precoce (antes do quarto dia) é fundamental para que a antibioticoterapia seja efetiva e a suspeição é dificultada pela ausência de sinais e sintomas característicos iniciais, pela inexistência de um exame que possa levar à confirmação imediata e pela presença de outras doenças mais conhecidas e frequentes e que provocam sintomas similares. Portanto, os dados epidemiológicos são de fundamental importância para que seja feita a suspeita diagnóstica e o tratamento precoce. Neste sentido, foram elaborados e disponibilizados mapas que mostram os locais onde os casos confirmados foram contaminados para que os profissionais de saúde e pacientes possam verificar se estiveram em locais com risco para febre maculosa.

reduzir danos, agindo conforme as características de cada local. Isso significa promover um trabalho educativo nas regiões onde a doença ocorre, instalar alertas com placas locais e informações por meio dos diversos meios de comunicação e programar eventos que chamem a atenção para a doença. Ações coordenadas no sentido de conscientizar a população e evitar que entre em contato com áreas de risco, ou que ao

menos saiba informar no serviço de saúde quando estiver exposta a estas áreas. Para isso podem ser promovidos simpósios técnicos e eventos populares, como a semana de mobilização sobre a febre maculosa.

reduzir focos, evitando que se estabeleçam situações propícias à transmissão da doença. No interior paulista, onde a epidemiologia da doença está relacionada às áreas com presença de capivaras, deve-se evitar locais que servem de abrigo e fonte de alimento para estes animais, como lagos artificiais em condomínios ou áreas de lazer das cidades, por exemplo. Nas regiões da capital e do litoral, onde a epidemiologia da doença envolve os animais domésticos (cães e gatos), é importante desenvolver ações voltadas à guarda responsável de animais domésticos, visando evitar que estes animais adentrem as áreas de mata e carreguem carrapatos para o interior das residências.

10. ÁREAS DE TRANSMISSÃO

A seguir um QR-CODE direcionando ao mapa das áreas de transmissão de febre maculosa no estado de São Paulo, demarcando a ocorrência da doença de acordo com a espécie de vetor. As informações estão disponíveis no aplicativo “Google Maps®”. Neste aplicativo também é possível buscar endereços, localidades, parques e áreas de lazer onde o indivíduo do caso em investigação esteve, e assim, associar com as áreas de transmissão delineadas no mapa.



Produção:

A Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo
através da Coordenadoria do Controle de Doenças;
Superintendência de Controle de Endemias - SUCEN (*)
Centro de Vigilância Epidemiológica "Alexandre Vranjac" (**)
E o Núcleo de Vigilância Epidemiológica, Seção de Epidemiologia Hospitalar,
Hospital de Clínicas UNICAMP (***)

Responsáveis Técnicos:

Adriano Pinter - Pesquisador Científico(*)
Ruth Moreira Leite - Médico(**)
Rodrigo Nogueira Angerami - Médico(***)

Colaboradores:

Cristina Sabbo Costa - Pesquisador Científico(*)
Roberta Spinola - Médico Veterinário(**)

Agradecimentos Especiais:

Figuras: Milena Camara, Michelin Pereira de Albuquerque e
Thiago Fernandes Martins

Fotos: Thiago Fernandes Martins

Conteúdos: Documento produzido pelo Grupo Técnico sobre Febre Maculosa Brasileira
da Região Metropolitana de São Paulo em 2016

BIBLIOGRAFIAS CONSULTADA

1. Angerami RN, Câmara M, Pacola MR, Rezende RCM, Duarte RMR, Nascimento, EMM et al. (2012). Features of Brazilian spotted fever in two different endemic areas in Brazil. *Ticks Tick Borne Dis.* 3, 345-7. doi: 10.1016/j.ttbdis.2012.10.010
2. Angerami RN, Resende MA, Feltrin AFC, Katz G, Nascimento EM, Stucchi RSB et al. (2006). Brazilian spotted fever: a case series from an endemic area in southeastern Brazil. *Ann. N.Y.Sci.* 1078, 252-4.
3. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. A Febre Maculosa Brasileira na Região Metropolitana de São Paulo. *Boletim Epidemiológico Paulista (BEPA)*. Volume 13, nº 151 de julho de 2016.
4. Krawczak FS, Nieri-Bastos FA, Nuns FP, Soares FP, Moraes-Filho J, Labruna MB. Rickettsial infection in *Amblyomma cajennense* ticks and capybaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*) in a Brazilian spotted fever-endemic area. *Parasit Vectors.* 2014; 7:7. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3892071/pdf/1756-3305-7-7.pdf>.
5. Labruna MB, Ogrzewalska M, Soares JF, Martins TF, Soares HS, Moraes-Filho J, et al. Experimental infection of *Amblyomma aureolatum* ticks with *Rickettsia rickettsii*. *Emerg Infect Dis.* 2011 May; 17(5):829-34. Disponível em: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/17/5/10-1524_article.
6. Ogrzewalska MH, Saraiva DG, Moraes-Filho J, Martins TF, Costa FB, Pinter A, et al. Epidemiology of Brazilian spotted fever in the Atlantic Forest, state of São Paulo, Brazil. *Parasitology.* 2012; 139(10): 1283-300.
7. Pinter A, Labruna MB. Isolation of *Rickettsia rickettsii* and *Rickettsia bellii* in cell culture from the tick *Amblyomma aureolatum* in Brazil. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Oct;1078:523-9.
8. Pinter A, França AC, Souza CE, Sabbo C, Nascimento EMM, Santos FCP, et al. Febre Maculosa Brasileira. Suplemento Bepa. 2011 Out; 8(1). Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/sucen/homepage/downloads/arquivos-de-febre-maculosa/bepa94_suplemento_fmb.pdf.
9. Pinter A, Horta MC, Pacheco RC, Moraes J Filho, Labruna MB. Serosurvey of *Rickettsia* spp. in dogs and humans from an endemic area for Brazilian spotted fever in the State of São Paulo, Brazil. *Cad. Saúde Pública* 2008; 24(2):247-252. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v24n2/02.pdf>

10. Saraiva GS, Soares HS, Soares JF, Labruna MB. Feeding Period Required by *Amblyomma aureolatum* Ticks for Transmission of *Rickettsia rickettsii* to Vertebrate Hosts. Emerg Infect Dis. 2014 Sep; 20(9):1504-10. Disponível em: <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/20/9/14-0189article>
-