

Nota Técnica nº 06/2023 CIEVS/GVIGE/DPSV/GEURE/GAFIE/DIAS

Assunto: Febre maculosa: clínica, epidemiologia, tratamento e prevenção

Belo Horizonte, 19 de julho de 2023.

1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A febre maculosa brasileira (FMB) é uma doença infecciosa febril aguda causada pela bactéria *Rickettsia rickettsii* que é transmitida por carrapatos do gênero *Amblyomma*. Essa doença pode variar em gravidade, apresentando desde formas leves e atípicas até formas graves com alto índice de letalidade.

A FMB tem sido registrada tanto em áreas rurais quanto em áreas urbanas do Brasil, sendo as Regiões Sudeste e Sul com a maior concentração de casos, geralmente ocorrendo de forma esporádica, mas eventualmente com surtos relacionados ao mesmo local de infecção.

No Brasil, os principais vetores e reservatórios da FMB são os carrapatos do gênero *Amblyomma*, especificamente as espécies *A. sculptum*, *A. aureolatum* e *A. ovale*. No entanto, qualquer espécie de carrapato pode ser um potencial reservatório para riquetsias.

O *A. sculptum* é conhecido como “carrapato-estrela” e os equídeos, capivaras e gambás têm importante participação no ciclo de transmissão da FMB, visto que estudos recentes relatam o envolvimento desses animais como amplificadores* de riquetsias, assim como transportadores de carrapatos potencialmente infectados.

Carrapatos possuem fases de vida parasitária e não parasitária. As fases parasitárias se referem ao período de alimentação de sangue e tecidos dos hospedeiros por larvas, ninfas ou adultos, e a não parasitária aos períodos intermediários entre a alimentação. O *A. sculptum* possui quatro fases no seu ciclo de vida, sendo que a transmissão ocorre em três delas: larvas, ninfas e adultos.

- **Ovos:** a fêmea coloca de 6.000 a 8.000 ovos por ano
- **Larvas** (micuins): predominante nos meses de março, abril, maio e junho.
- **Ninfas** (vermelinhos): predominante nos meses de julho, agosto, setembro e outubro.
- **Adultos** (macho e fêmea): predominante nos meses de novembro, dezembro, janeiro e fevereiro.

* **Hospedeiro amplificador:** animais susceptíveis à infecção pela *R. rickettsii*, mantendo níveis circulantes da bactéria na corrente sanguínea o suficiente para causar infecção de carrapatos que nele se alimentam.

Registram-se casos de FMB ao longo de todo o ano. Entretanto, a maior incidência ocorre no período de sazonalidade do vetor, entre junho a novembro. Os carrapatos permanecem infectados durante toda a sua vida (geralmente de 18 a 36 meses).

Como observado em outras doenças transmitidas por carrapatos, a FMB é um problema de transmissão focal e esporádica. No entanto, devido à baixa suspeita diagnóstica e à rápida evolução para quadros graves, a doença apresenta um coeficiente de letalidade elevado.

1.1 Notificação de casos

A FMB é uma enfermidade que requer obrigatoriamente notificação e investigação por se tratar de uma doença grave. Um caso pode significar a existência de um surto, o que impõe a adoção imediata de medidas de controle.

Os casos suspeitos de FMB são de notificação compulsória e devem ser notificados na ficha disponível em <https://prefeitura.pbh.gov.br/saude/informacoes/vigilancia/vigilancia-epidemiologica/fichas-de-notificacao-compulsoria/notificacao-profissionais-saude>

As fichas de notificação dos casos devem ser enviadas por e-mail à Gerência de Assistência, Epidemiologia e Regulação (Gaere) de referência da unidade (Quadro 3), em até 24h após o atendimento. A Gaere de atendimento repassará o caso à Gaere de residência, que informará sobre o caso à Gerência de Zoonoses Regional (Gerzo), a fim de coordenar medidas de investigação ambiental, planejamento e implementação das ações de controle e prevenção.

As clínicas e consultórios particulares devem enviar as fichas de notificação para o e-mail notificasaudebh@pbh.gov.br.

Os óbitos suspeitos ou confirmados de FMB devem ser comunicados imediatamente por telefone à Gaere de referência da unidade (dias úteis de 8h às 18h) ou ao plantão Cievs-BH (Quadro 4), além de serem notificados na ficha própria.

A comunicação oportuna dos casos suspeitos à vigilância epidemiológica municipal permite a adoção de ações de vigilância e assistência, com análise dos locais prováveis de infecção (LPI), determinação de potenciais hospedeiros e reservatórios e também possibilidade de identificação de outros casos e/ou surtos.

1.2 Gerência de Assistência, Epidemiologia e Regulação (Gaere)

As fichas de notificação devem ser registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) com base na suspeita inicial, a qual será confirmada ou descartada após a obtenção dos resultados laboratoriais. Se não houver exames confirmatórios disponíveis, a Gaere irá avaliar o encerramento do caso com base em critérios clínico-epidemiológicos. Caso a suspeita inicial seja descartada e outro agravo confirmado, o caso deve ser inserido novamente no Sinan com base na confirmação.

2. DEFINIÇÃO DE CASO SUSPEITO

- Indivíduo que apresente febre de início súbito, cefaleia, mialgia e que tenha relatado história de picada de carrapatos, e/ou tenha tido contato com animais domésticos e/ou silvestres, e/ou tenha frequentado área de transmissão de febre maculosa, nos últimos 15 dias.

- Indivíduo que apresente febre de início súbito, cefaleia e mialgia, seguidas de aparecimento de exantema maculopapular, entre o segundo e o quinto dia de evolução, e/ou manifestações hemorrágicas.

3. ASPECTOS CLÍNICOS

O período de incubação da FMB é geralmente de 2 a 14 dias após a inoculação da *R. rickettsii* pelo carrapato infectado. Após esse período, os indivíduos infectados apresentam febre alta e de início súbito, associada a cefaleia holocraniana de forte intensidade, mialgia, artralgia, prostração, náusea e vômitos. Entre o terceiro e o quinto dia de doença, surge, em 80% a 90% dos casos, exantema maculopapular não pruriginoso, com lesões 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.

Nas formas mais graves da doença, o paciente evolui com edema, hepatoesplenomegalia, insuficiência renal, icterícia e manifestações hemorrágicas com sangramentos digestivo, pulmonar e da pele. As manifestações neurológicas incluem edema cerebral, meningite, encefalite (particularmente em crianças), meningoencefalite, hemorragias em sistema nervoso central e alterações vasculares retinianas. Podem ocorrer necrose e gangrena das extremidades e sequelas do tipo bexiga neurogênica e paralisias.

Do ponto de vista laboratorial, podem ocorrer plaquetopenia, aumento das aminotransferases, das bilirrubinas, da ureia e da creatinina.

IMPORTANTE: A ausência de exantema não deve ser considerada como critério de exclusão da FMB como possível hipótese diagnóstica.

4. DIAGNÓSTICO

Na fase inicial da doença, frente à inespecificidade do quadro clínico, a FMB é frequentemente confundida com outros diagnósticos, muitos dos quais com maiores incidências na população geral. Esses diagnósticos diferenciais incluem as arboviroses (dengue, chikungunya, Zika, febre amarela), leptospirose, doença meningocócica, enteroviroses e viroses respiratórias (incluindo-se influenza e covid-19).

O diagnóstico específico é feito pela reação de imunofluorescência indireta (RIFI) realizada em amostras pareadas de soro – fase aguda e fase de convalescença, sendo considerado o método laboratorial “padrão-ouro” para diagnóstico sorológico das riquetsioses.

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

São considerados casos confirmados de FMB: pacientes que apresentam pela RIFI elevação dos títulos de anticorpos da classe IgG – maior ou igual a quatro vezes – nas amostras pareadas. Quando não ocorre a soroconversão, mas a suspeita permanece forte, uma terceira amostra deve ser coletada 14 dias após a segunda. Abaixo segue quadro de interpretação de resultados de RIFI de amostras pareadas (Quadro 1).

Quadro 1: Interpretação de resultados de RIFI

PRIMEIRA AMOSTRA*	SEGUNDA AMOSTRA*	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

Fonte: Brasil, 2022

IMPORTANTE: 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 RIFI.

A detecção molecular se baseia na amplificação de segmentos do genoma das riquetsias pela técnica de Polimerase Chain Reaction (PCR), e deve ser solicitado para investigação de casos graves, a partir de amostras de soro, idealmente antes do uso de antibioticoterapia.

Além disso, outras provas diagnósticas como imunohistoquímica e isolamento do agente causador também podem ser utilizadas em casos específicos, como na investigação de óbitos, após discussão do caso com a vigilância epidemiológica.

Casos que evoluem com critérios de febres hemorrágicas devem realizar o protocolo de exames laboratoriais específicos. Para tanto, deve-se notificar o caso na ficha de notificação específica para o principal agravo, e escrever no alto da ficha “PERCORRER PROTOCOLO DE FEBRES HEMORRÁGICAS”. Este protocolo inclui os seguintes exames, realizados pela Funed: dengue, chikungunya, Zika, febre amarela, leptospirose, hantavirose, febre maculosa, meningococcemia, hepatites virais.

4.1 Envio de amostras para a Funed

Diante de casos suspeitos de FMB, os Centros de Saúde (CS), as Unidades de Pronto Atendimento (UPAs) e as unidades hospitalares devem enviar as amostras biológicas para o laboratório da Fundação Ezequiel Dias (Funed) de acordo com o fluxo abaixo:

- Imunofluorescência indireta (IgM e IgG) - deverá ser solicitada no primeiro atendimento do paciente com suspeita de FMB

- Soro: coletar o sangue venoso em um tubo sem anticoagulante e centrifugar para obtenção do soro. Se o laboratório não dispuser de centrífuga, deixar retraindo o coágulo espontaneamente. Após, transferir o soro para um tubo de transporte com identificação do paciente correspondente ao tubo primário.

Observação: Referenciar o paciente para o CS de referência para o agendamento da segunda amostra - 2 a 4 semanas após a 1ª coleta.

- PCR - deverá ser solicitado para casos graves/com indicação de internação e/ou óbitos suspeitos.

- Sangue total: coletar 5mL de sangue venoso em tubo com anticoagulante EDTA.

- Coágulo: coletar 10mL de sangue venoso em tubo seco, sem anticoagulante. Após a retração do coágulo, em temperatura ambiente, direcionar 2mL do soro e coágulo para o tubo identificado.

- Isolamento da bactéria - deverá ser solicitado caso indicado pela vigilância epidemiológica

- Sangue total: coletar 5mL de sangue venoso em tubo com anticoagulante EDTA.

- Coágulo: coletar 10mL de sangue venoso em tubo seco, sem anticoagulante. Após a retração do coágulo, em temperatura ambiente, direcionar 2mL do soro e coágulo para o tubo identificado.

- Lesão de pele: colocar o fragmento de lesão de pele em um flaconete, identificado, com meio de transporte BHI.

Para demais exames, favor consultar o Manual de Orientações para o envio de amostras biológicas para a Funed disponível em: <http://www.funed.mg.gov.br/wp-content/uploads/2022/09/Manual-de-orientacoes-para-o-envio-de-amostras-biologicas-para-a-FUNED.pdf> .

4.1.2 Forma de acondicionamento para transporte

- Soro, sangue total, coágulo, lesão de pele: acondicionar em caixa para material biológico com gelo seco ou reciclável suficiente para manter as amostras congeladas (-20°C).
- Vísceras: acondicionar em caixa para material biológico à temperatura ambiente (sem gelo) ou, se material à fresco com gelo reciclável ou gelo seco suficiente para manter as amostras resfriadas (2°C a 8°C).

4.1.3 Formulários requeridos

- Requisição do GAL impressa (gerada após cadastro);
- Ficha epidemiológica de notificação (Sinan): febre maculosa.

4.1.4 Dados imprescindíveis que devem constar nas fichas

Todos os campos da ficha de investigação devem estar devidamente preenchidos, com letra legível, sem abreviaturas ou rasuras.

4.1.5 Cadastro no GAL

- Agravo cadastrado no GAL: Febre maculosa
- Pesquisa no GAL para qualquer material encaminhado: febre maculosa

5. MONITORAMENTO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO

O acompanhamento e monitoramento dos resultados de exames desempenham um aspecto fundamental na vigilância epidemiológica. Nesse sentido, é responsabilidade da Gaere de residência enviar os resultados dos exames laboratoriais disponibilizados pela Funed para o CS de Referência, que deve realizar o acompanhamento clínico, busca ativa e investigação epidemiológica do paciente, além de garantir que uma nova coleta de exames seja realizada dentro dos prazos estabelecidos para o agravo em questão.

6. TRATAMENTO

Considera-se que o tratamento adequado, precoce e oportuno é uma medida fundamental para reduzir o risco de progressão para formas graves e diminuir a letalidade associada à doença. Idealmente, o tratamento deve ser iniciado antes do quinto dia, sem a necessidade de confirmação laboratorial, visando obter o maior impacto na saúde do paciente.

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.

Até o momento, a doxiciclina é considerada o antimicrobiano de escolha para o tratamento de todos os casos suspeitos de FMB, independentemente da faixa etária, do tempo de evolução da doença e do perfil de gravidade.

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 (Quadro 2).

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.

Pacientes com suspeita de FMB sem sinais clínicos e laboratoriais de gravidade são passíveis de tratamento ambulatorial, com 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, três dias adicionais após o desaparecimento da febre. No entanto, nas situações em que o tratamento antimicrobiano específico é iniciado mais tardiamente, sobretudo após o quarto dia do início dos sintomas, o desaparecimento da febre tende a ser tardio. Dado o potencial de morbimortalidade da doença, além da introdução precoce e oportuna do antimicrobiano específico, é recomendado o monitoramento diário – clínico e, quando necessário, laboratorial – do paciente, de modo a identificar precocemente possíveis sinais de agravamento e, se indicado, a adoção de medidas de suporte apropriados, incluindo-se hospitalização. 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, idealmente em serviços com infraestrutura e capacidade de oferecer monitorização hemodinâmica, suporte ventilatório mecânico, hemodiálise, transfusão de hemoderivados e outras medidas de cuidados intensivos para pacientes críticos.

O médico assistente de paciente com quadro clínico grave, sem possibilidade de receber tratamento via oral, deve entrar em contato com o Cievs-BH para discussão do caso e avaliação de dispensação de doxiciclina endovenosa.

Para maiores informações sobre o manejo clínico, recomenda-se a leitura dos seguintes manuais: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/febre-maculosa/febre-maculosa-aspectos-epidemiologicos-clinicos-e-ambientais.pdf> e https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_5ed_rev_atual.pdf

Quadro 2: Recomendação de antibioticoterapia

Adultos	
Doxiciclina	100 mg de 12/12 horas por via oral ou endovenosa, a depender da gravidade do caso, devendo ser mantido por 3 dias após o término da febre.
Crianças	
Doxiciclina	Para crianças com peso inferior a 45 kg, a dose recomendada é de 2,2mg/kg de 12/12 horas, por via oral ou endovenosa, a depender da gravidade do caso, devendo ser mantido por 3 dias após o término da febre.

Fonte: Brasil adaptado, 2022

O medicamento Doxiciclina 100 mg é disponibilizado na rede SUS-BH em duas apresentações, sendo DOXICICLINA 100 MG COMPRIMIDO REVESTIDO destinada ao uso

adulto e DOXICICLINA 100 MG COMPRIMIDO SOLÚVEL destinada a crianças menores de 45 kg e usuários com dificuldade de deglutição.

O medicamento encontra-se disponível nos CS e será dispensado mediante apresentação de receita médica em duas vias. Para os pacientes atendidos nas UPAs, o medicamento deverá ser dispensado em sua totalidade no momento da alta mediante apresentação de receita médica em duas vias.

Para pacientes internados, o hospital poderá acessar o medicamento nas Farmácias Regionais de referência mediante apresentação de receita médica e ficha de notificação. No período noturno, finais de semana e feriados os hospitais poderão retirar o tratamento completo na UPA Oeste, após contato telefônico do médico assistente com o plantão Cievs-BH, que avaliará o caso e a indicação de tratamento, autorizando a dispensação da medicação. A medicação deverá ser retirada por funcionário do hospital, mediante apresentação de receita médica em duas vias e ficha de notificação.

Não são necessários ajustes da dose de doxiciclina de acordo com função hepática ou renal. Os efeitos colaterais da droga, em geral, são brandos e incluem: náuseas (evitar tomar em jejum), esofagite erosiva (especialmente se tomada ao deitar-se à noite) e fotossensibilidade.

7. PREVENÇÃO E MEDIDAS DE CONTROLE

A medida inicial para prevenir picadas de carrapato é evitar áreas de alto risco durante os períodos em que os estágios imaturos destes estão ativos. No entanto, quando não for possível evitar tais áreas, como no caso de pessoas que vivem ou visitam locais infestados por carrapatos, é altamente recomendado o uso de roupas de proteção. Além disso, o uso de repelentes na pele exposta ou nas roupas à base de DEET, IR3535 e Icaridina podem minimizar o risco contra picadas de carrapatos.

O uso adequado de vestimentas pode ajudar a reduzir o risco de picadas e, conseqüentemente, a exposição a patógenos potenciais. Recomenda-se o uso de meias grossas e compridas, como as encontradas em uniformes de futebol, juntamente com macacões que possuam fechamento em zíper. Outra opção é utilizar conjuntos compostos por calças compridas, que podem ser enfiadas nas meias ou com as barras fixadas por fitas adesivas ou silver-tape, além de camisas de mangas compridas, preferencialmente em cores claras. Se possível, o uso de botas de cano alto também é recomendado. Essas medidas visam reduzir mecanicamente a probabilidade de um carrapato encontrar um local de alimentação após o contato inicial, pois quanto maior a distância que ele precisa percorrer para alcançar a pele exposta, maiores são as chances de que ele seja removido ao ser detectado.

Áreas de borda de mata, locais de trilhas ou de prática de arvorismo e de camping, beira de rios e demais coleções de água devem ser observadas como habitats de maior risco para infestação por algumas espécies de carrapatos do gênero *Amblyomma*.

As visitas às áreas infestadas por carrapatos devem ser planejadas de tal forma que se verifique a presença de carrapatos sobre as roupas ou na pele no período de duas a quatro horas, removendo-os imediatamente para redução do risco de transmissão da doença. Realizar uma

verificação sistemática do corpo reduz o potencial de infestação por carrapatos. Para tal, recomenda-se uso de espelhos de mão ou de corpo inteiro para verificar partes do corpo inacessíveis ao olhar desarmado. Da mesma forma, pode-se proceder a verificação em duplas, sendo muito importante supervisionar crianças nessa tarefa. Deve-se dar atenção a algumas áreas do corpo, como couro cabeludo, ao redor e no interior das orelhas, nas axilas e virilhas, no interior do umbigo, no períneo, no escroto e no prepúcio, na região das fossas poplíteas, entre outras.

Quando fixados à pele, a remoção deve ser realizada por meio de movimentos circulares com uma pinça curva ou de ponta fina. Deve-se ter cuidado para evitar o esmagamento do corpo do carrapato, impedindo o contato com fluidos oriundos de órgãos internos e potencialmente infecciosos. Um banho com água aquecida, associada à minuciosa inspeção física após exposição a um habitat com suspeição de infestação por carrapatos, também é recomendado para eliminar carrapatos ainda não fixados.

É importante lavar a área da ferida com bastante água e sabão, preferencialmente com função antibacteriana, e, após a remoção do carrapato, realizar a desinfecção das feridas com antissépticos tópicos, quando possível.

Não há indicação de profilaxia medicamentosa para pessoas que frequentam áreas de alto risco da transmissão da doença, mas é importante ações de educação em saúde informando as medidas acima e sobre sinais e sintomas da doença.

Quadro 3- Lista de emails e telefones das Gaeres e Cievs-BH

Regional	E-mail	Telefone
Barreiro	gaereb@pbh.gov.br	3277-5946/5921
Centro Sul	gaerecs@pbh.gov.br	3277-4331/4845
Leste	gaerel@pbh.gov.br	3277-4998/4477
Nordeste	gaerene@pbh.gov.br	3277-6241/6242
Noroeste	gaereno@pbh.gov.br	3277-7635/7647
Norte	gaeren@pbh.gov.br	3277-7841/7853
Oeste	gaereo@pbh.gov.br	3277-7082/7085
Pampulha	gaerep@pbh.gov.br	3277-7938/7933
Venda Noiva	gaerevn@pbh.gov.br	3277-5413/5414
Nível Central	E-mail	Telefone
Cievs-BH	cievs.bh@pbh.gov.br	98835-3120 (dias úteis de 18h às 8h; finais de semana e feriados 24h/dia)

Diretoria de Promoção à Saúde e Vigilância Epidemiológica – DPSV
 Gerência de Vigilância Epidemiológica – GVIGE
 Diretoria de Zoonoses – DIZO
 Gerência de Zoonoses - GERZO
 Diretoria de Assistência à Saúde – DIAS
 Gerência da Atenção Primária à Saúde – GEAPS
 Gerência de Urgência e Emergência - GEURE
 Diretoria de Regulação de Média e Alta Complexidade em Saúde – DMAC
 Gerência da Rede Ambulatorial Especializada – GERAIE