

# INFORME TÉCNICO

## FEBRE MACULOSA BRASILEIRA

### Responsáveis técnicos

**Rodrigo Angerami** – Médico Infectologista – Departamento de Vigilância em Saúde  
**Andrea Von Zuben** – Médica veterinária - Departamento de Vigilância em Saúde  
**Cristina Aparecida B. Albuquerque** – Enfermeira - Coordenadora da Vigilância Epidemiológica/Departamento de Vigilância em Saúde.

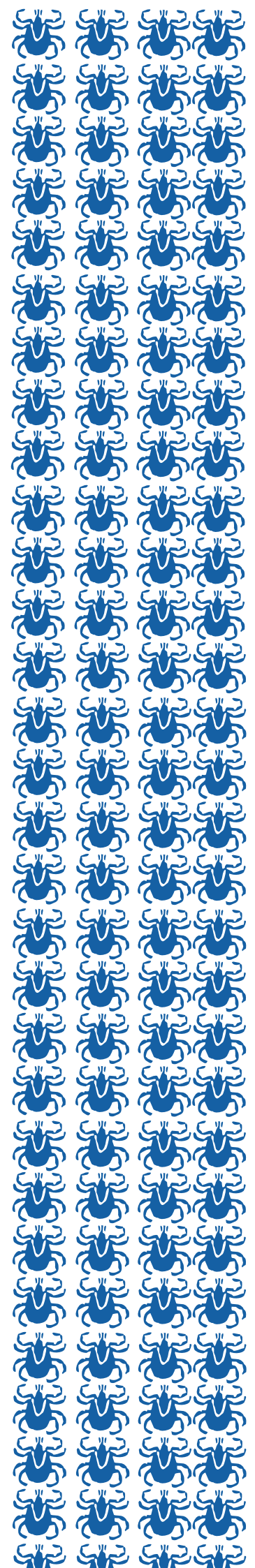
### RESUMO

O Departamento de Vigilância em Saúde da Secretaria Municipal de Saúde de Campinas vem por meio do presente Informe Técnico alertar os profissionais de saúde das redes, pública e privada, acerca da possível ocorrência de casos suspeitos de febre maculosa brasileira em Campinas/SP e região.

O objetivo do presente documento é prover informações clínicas e epidemiológicas que possibilitem a suspeita precoce, a introdução de tratamento específico adequado em tempo oportuno e a apropriada investigação laboratorial, todas ações imprescindíveis para a redução dos riscos de complicações e evolução para formas graves da doença, que vem se associando à taxa de letalidade média de 40% e próxima à 80% entre pacientes não tratados adequada e precocemente.

### PALAVRAS-CHAVE

febre maculosa brasileira, epidemiologia, tratamento, diagnóstico



## SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

No ano de 2015, até o dia 22 de agosto, foram confirmados pelo Departamento de Vigilância em Saúde de Campinas (DEVISA) 05 casos de febre maculosa brasileira entre pacientes residentes do município (**ver Tabela 01**).

Para todos os casos, o local provável de infecção se deu no próprio município. Em 2 casos (1,2) foi possível identificar como prováveis fatores de risco atividades de lazer em áreas rurais/periurbanas, uma delas próxima à coleção hídrica (lagoa). Em relação aos outros 3 casos (3, 4 e 5), os resultados das investigações epidemiológicas de campo, incluindo-se a pesquisa acarológica, ainda estão pendentes. Não há nenhum vínculo epidemiológico (temporal e espacial) identificado entre os casos. O caso 5 teve como antecedente parasitismo por carrapatos durante atividade laboral em áreas de reflorestamento.

Até o momento, à luz dos resultados das investigações já concluídas, não foi possível imputar, para nenhum caso, relação com espaços públicos ou privados voltados a grande público (tais como: parques, pesqueiros, locais de eventos) como locais prováveis de infecção.

Importante ressaltar que 04 casos (1,2,3 e 4) foram investigados como síndrome febril hemorrágica, sendo que em 03 deles a hipótese diagnóstica considerada pelo serviço de saúde responsável pelo atendimento foi dengue. Em relação ao caso 05 a hipótese de febre maculosa foi considerada já no primeiro atendimento.

**Tabela 01** - Casos confirmados de febre maculosa brasileira, residentes em Campinas, 2015

	Gênero	Idade	Área de residência	Evolução	Data de óbito
1	Feminino	44 anos	Sul	Óbito	20/04/2015
2	Masculino	61 anos	Sul	Cura	---
3	Masculino	36 anos	Norte	Óbito	15/06/2015
4	Masculino	46 anos	Sul	Óbito	24/06/2015
5	Masculino	65 anos	Norte	Cura	---

Fonte - Sinan Web

Dados provisórios, atualizados até 28/agosto/2015

No mesmo período, 04 outros casos confirmados de febre maculosa, mas procedentes de outros municípios (02 de Holambra, 01 de Cordeirópolis e 01 de Americana) foram atendidos em serviços de saúde de Campinas e investigados pelo DEVISA.

**Tabela 02** - Número total de casos e de óbitos confirmados de febre maculosa brasileira, residentes em Campinas, 2011-2014

	Número total de casos confirmados	Número de óbitos confirmados
2014	7	5
2013	6	3
2012	6	3
2011	6	3

Fonte - Sinan Web

Dados atualizados até 20/agosto/2015

## QUADRO CLÍNICO

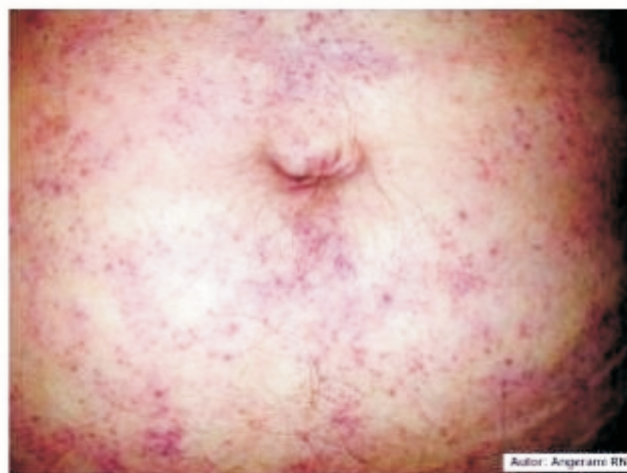
Após um período de incubação que varia de 02 à 14 dias (média: 07 dias), a febre maculosa se manifesta em uma fase inicial com:

- **febre** - elevada e de início súbito
- **cefaleia** - intensa e geralmente holocraniana
- **mialgia**- generalizada
- **artralgia** - sem sinais de artrite
- **alterações gastrointestinais** - náusea, vômitos e diarreia
- **astenia, prostração**
- **exantema** - que se inicia entre o terceiro e quinto dia após o início da febre, acomete inicialmente membros superiores e inferiores (incluindo-se extremidades: punhos e tornozelos) e, posteriormente, apresenta expansão centrípeta para tronco e, eventualmente, face. O exantema, a princípio maculopapular (**Figura 01**), não pruriginoso, evolui para petéquias, equimoses e sufusões nas formas graves da doença (**Figura 02**).

**Figura 01**



**Figura 02**



## IMPORTANTE

**A ausência de exantema no momento da primeira avaliação médica, em hipótese alguma, deve ser considerada fator de exclusão da febre maculosa com o possível diagnóstico em pacientes que apresentem quadros febris agudos e antecedente de parasitismo por carrapatos e/ou ter frequentado áreas com risco de exposição ao vetor nos últimos 14 dias.**

Com a progressão da infecção (e maior acometimento endotelial) e evolução da doença podem passar a ser observadas:

- **Manifestações respiratórias** - tosse, dispneia, insuficiência respiratória, edema pulmonar, hemorragia pulmonar, SARA;
- **Manifestações hemorrágicas** - petéquias, sufusões, hemoptise, hematêmese, hematúria, hemorragia meníngea e cerebral;
- **Insuficiência renal aguda** - oligúria, anúria;
- **Instabilidade hemodinâmica** - hipotensão, choque;
- **Manifestações neurológicas** - confusão, convulsões, coma;
- **Icterícia.**

## ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

- Plaquetopenia severa
- Alterações de provas de hemostasia
- Distúrbios hidroeletrólíticos: acidose metabólica, hiponatremia
- Hipoxemia
- Elevação dos níveis de ureia e creatinina
- Elevação significativa de enzimas: AST/TGO, ALT/TGP, CPK, LDH

## DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Na fase inicial da apresentação clínica da febre maculosa brasileira, a doença se caracteriza por um conjunto de sinais e sintomas inespecíficos que são comuns a inúmeros diagnósticos diferenciais que, via de regra, apresentam incidências e dispersão territorial significativamente mais elevadas.

Por esse motivo, além da capacidade de reconhecimento de sinais e sintomas que potencialmente podem estar associados à febre maculosa, deve ser reforçada a necessidade de conhecer e identificar as situações epidemiológicas de risco de 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, matas)
  - Próximas a coleções hídricas (rios, lagos, lagoas, pesqueiros)
  - Hospedeiros primários do carrapato vetor (capivaras e/ou cavalos)

## IMPORTANTE

**Ainda que não haja o 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 como casos suspeitos de febre maculosa brasileira.**

### Principais diagnósticos diferenciais

- **Fase inicial da doença (febril inespecífica ou febril exantemática):** dengue, Zika, Chikungunya, leptospirose, enterovirose, parvovírus, salmonelose, viroses respiratórias, micoplasma, clamídia, sífilis secundária, etc.
- **Fase avançadas da doença (púrpura febril, síndromes febris hemorrágicas, síndromes febris icterohemorrágicas):** dengue grave, leptospirose (síndrome de Weil), doença meningocócica, hantavirose, sepsis bacteriana (estafilococo, estreptococo), malária grave (conforme procedências), febre amarela (conforme procedência), etc.

## TRATAMENTO

A adoção do tratamento precoce, prescrito e disponibilizado no momento da suspeita, figura como a medida de maior impacto na redução da elevada letalidade associada à doença. Frente à identificação de casos suspeitos o início do tratamento não deve ser adiado em hipótese alguma. A introdução da terapêutica não depende da coleta e/ou resultados de exames utilizados para o diagnóstico da doença.

Não se recomenda a antibioticoterapia profilática para indivíduos que tenham sido recentemente parasitados por carrapatos e que estejam assintomáticos. Em tais situações preconiza-se a orientação acerca da necessidade de procura imediata por atendimento médico frente ao surgimento de sinais e sintomas que possam sugerir doença febril aguda.

O medicamento cloranfenicol – suspensão passou a ser adquirido e disponibilizado pelo Ministério da Saúde. A apresentação disponível é de suspensão, com concentração de 125mg/5ml, em frascos com volume de 100ml. A droga poderá ser indicada como opção terapêutica para crianças com faixa etária inferior a 9 anos sob regime de tratamento ambulatorial.

A prescrição poderá ser feita a por profissionais de saúde, de serviços públicos ou privados, em receitas com 2 vias contendo as informações acerca do paciente e do profissional solicitante.

A dispensação do cloranfenicol - suspensão se dará conforme **Quadro 01**.

**Quadro 01** - Esquema de dispensação do cloranfenicol (solução oral) para pacientes com suspeita de FMB atendidos em serviços de saúde (público e privado) de Campinas

	Segunda-feira à sexta-feira DIA	Segunda-feira à sexta-feira NOITE	Sábado e Domingo DIA	Sábado e Domingo NOITE
Residentes em Campinas	UBS	Plantão Devisa	GVE XVII	Plantão Devisa
Residentes fora de Campinas	GVE XVII	Plantão Devisa	GVE XVII	Plantão Devisa

**DIA** – 08h às 17h  
**NOITE** – 17h às 08h

**Obs:**deverá ser dispensado o quantitativo (número de frascos) necessário para o tratamento completo.

**Plantão Devisa** - 19 995296722

**GVE XVII/Campinas** – Rua José Paulino, 1399,6º andar, Edifício Arcadas. Telefone – 19 3239 7036 / 3739 7071 / 37397098

Fonte - DEVISA/SMS/Campinas e GVE Campinas/SES/SP

A doxiciclina em sua apresentação oral (comprimidos/cápsulas de 100mg) encontra-se disponível nas farmácias das Unidades Básicas de Saúde do município de Campinas e poderá ser retirada mediante a apresentação de receita médica, em 2 vias devidamente preenchidas.

Atualmente, frente às evidências clínicas, microbiológicas e epidemiológicas acerca da superioridade da atividade antimicrobiana da doxiciclina contra a *Rickettsia rickettsii* (agente etiológico da febre maculosa brasileira), a utilização da doxiciclina como antibiótico de escolha para o tratamento de casos suspeitos, independentemente da faixa etária, passa a ser recomendada pelo Ministério da Saúde.

Entretanto, o uso da doxiciclina (no momento disponível no Brasil apenas na apresentação de comprimidos/cápsulas) poderá ser considerado apenas quando não houver a necessidade de uso de antimicrobiano por via parenteral (por exemplo, casos graves, em pacientes que apresentem vômitos ou outras condições que contraindiquem ou limitem o uso ou a eficácia da administração por via oral/enteral); em tais situações a droga recomendada continua a ser o cloranfenicol e o tratamento deverá ser feito em regime hospitalar.

Fonte: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/693-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/febre-maculosa/11270-tratamento%3E,%20acessado%2006/agosto/2015>; acessado em 24/agosto/2015.

Os esquemas terapêuticos vigentes preconizados para o tratamento de casos suspeitos de febre maculosa brasileira estão apresentados no **Quadro 02**.

#### Quadro 02 - Esquemas terapêuticos recomendados e disponíveis para adultos e crianças (2014)

Adultos	
<b>Doxiciclina</b>	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.
<b>Cloranfenicol</b>	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	
<b>Doxiciclina</b>	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
<b>Cloranfenicol</b>	50 a 100 mg/kg/dia, de 6 em 6 horas, até a recuperação da consciência e melhora do quadro clínico geral, 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.

Fonte- Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde do Brasil.  
<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/26/esquema-terap--utico.pdf>  
 acessado em 24/agosto/2015.

## DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A investigação laboratorial da febre maculosa pode ser realizada por meio de diferentes técnicas, todas executadas pelo Laboratório de Referência no Instituto Adolfo Lutz, em São Paulo.

O teste diagnóstico mais amplamente utilizado é a sorologia pela técnica de reação de imunofluorescência indireta (RIFI) que detecta anticorpos da classe IgM (em amostra única, apenas para investigação de óbitos) ou, idealmente, IgG em amostras pareadas (uma colhida logo na suspeita e a segunda quinze dias após).

Continua sendo desafio à vigilância da doença a coleta de segunda amostra, sem a qual não se processa a primeira, não sendo possível, portanto, a conclusão/encerramento do caso. Deve haver um grande esforço do profissional da saúde, responsável pelo atendimento e solicitação da coleta de primeira amostra, em orientar o paciente com suspeita da doença sobre a importância de se procurar o serviço de saúde para a coleta da segunda amostra.

Para casos graves, sobretudo aqueles com evolução fatal, amostras para análises por métodos diretos (isolamento, PCR e/ou imunohistoquímica) devem ser priorizados conforme descrito no **Quadro 03**. Todo óbito suspeito da doença deve ser, idealmente, encaminhado para o Serviço de Verificação de Óbitos a fim de se viabilizar o exame necroscópico e a coleta de amostras biológicas que permitam a investigação tanto da hipótese de febre maculosa quanto de seus principais diagnósticos diferenciais.

**Quadro 03** - Normas para coleta, conservação e encaminhamento de amostras para diagnóstico de febre maculosa brasileira. Instituto Adolfo Lutz. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, 2011.

Exame	Material	Fase da coleta	Quantidade e recipiente	Conservação e transporte
<b>SOROLOGIA</b> Reação de imunofluorescência indireta (RIFI)	Soro	<b>1ª amostra</b> (fase aguda): início dos sintomas. <b>2ª amostra</b> : 2 semanas após coleta da 1ª amostra	5 mL de sangue tubo seco ou vacutainer sem anticoagulante	Geladeira de + 4 a 8°C transportar em caixa de isopor com gelo ou gelox
<b>ISOLAMENTO</b>	Coágulo sanguíneo e fragmento de pele	No início dos sintomas (fase aguda) antes de iniciar antibioticoterapia ou até 48 horas do início da medicação	<b>Coágulo</b> (retração de 5 mL de sangue) <b>fragmento de pele</b> (lesão) : flaconete criorresistente com 1 mL de BHI	Congelar a - 70°C ou nitrogênio líquido transportar em no máximo 24h em caixa de isopor com gelo ou gelox
<b>PCR*</b>	Soro	No início dos sintomas (fase aguda)	5 mL de sangue (volume mínimo de 250uL)	Geladeira de + 4 a 8°C transportar em caixa de isopor com gelo ou gelox
<b>IMUNO-HISTOQUÍMICA</b>	Fragmento de pele, fígado e pulmão	Autópsia, viscerotomia ou lesão de pele com manifestações vasculíticas	Acondicionar cada fragmento (1,5cm <sup>3</sup> ) em frasco individual de boca larga	Formalina a 10% em temperatura ambiente transportar em no máximo 48h

\*PCR exame realizado apenas em casos de óbito e vinculado à sorologia

Fonte - Instituto Adolfo Lutz/ Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo.  
www.cve.saude.sp.gov.br/bepa/pdf/BEPA94\_SUPLEMENTO\_FMB.pdf

## VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

De acordo com a Portaria Nº 1.271, de 06 de junho de 2014, todo caso suspeito de febre maculosa brasileira ou outras riquetsioses deve ser notificado em até 24 horas às autoridades sanitárias competentes (no município de Campinas, às VISAs Regionais, DEVISA).

Deve-se realizar a investigação epidemiológica em até 48 horas após a notificação, avaliando a necessidade de adoção de medidas de controle pertinentes. A investigação deverá ser encerrada até 60 dias após a notificação.

A unidade de saúde notificadora deve utilizar a ficha de notificação/investigação do Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan encaminhando-a para ser processada, conforme o fluxo estabelecido pela Secretaria Municipal de Saúde.

### Definições de casos

#### Suspeito

Indivíduo que apresente 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;

Indivíduo que apresente febre de início súbito, cefaleia e mialgia, seguidas de aparecimento de exantema maculopapular, entre o 2º e o 5º dias de evolução, e/ou manifestações hemorrágicas.

#### Confirmado

#### Critério laboratorial

Indivíduo cujos sinais, sintomas e antecedentes epidemiológicos atendem a definição de caso suspeito e no qual infecção por riquetsias do grupo febre maculosa tenha sido confirmada laboratorialmente em uma das provas diagnósticas:

- **Reação de imunofluorescência indireta (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  $\geq 128$ ; 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** – reação da polimerase em cadeia (PCR), grupo febre maculosa detectável.
- **Isolamento em cultura do agente etiológico.**

#### Critério clínico-epidemiológico

Só é utilizado para o encerramento de casos que foram a óbito e que tenham apresentado sinais e sintomas compatíveis com a doença, além de antecedentes epidemiológicos (frequentado áreas sabidamente de transmissão de febre maculosa), e tenham apresentado picada de carrapatos e/ou relatado contato com animais domésticos e/ou silvestres e/ou vínculo com casos confirmados laboratorialmente, não tendo sido possível a coleta oportuna de material para exames.

#### Descartado

Caso suspeito com diagnóstico confirmado para outra doença.

Caso suspeito sem dados suficientes para confirmar o diagnóstico de febre maculosa.



## **INFORMAÇÕES ADICIONAIS**

### **Febre maculosa brasileira – Informe Técnico CVE, 2011**

[http://www.saude.sp.gov.br/resources/sucen/homepage/downloads/arquivos-de-febre-maculosa/bepa94\\_suplemento\\_fmb.pdf?attach=true](http://www.saude.sp.gov.br/resources/sucen/homepage/downloads/arquivos-de-febre-maculosa/bepa94_suplemento_fmb.pdf?attach=true)

### **Prevenção – Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde**

<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/outubro/02/AF-folder-carrapatos-1out14.pdf>

### **Secretaria Municipal de Saúde de Campinas**

#### **Departamento de Vigilância em Saúde - Devisa**

Diretora - Brigina Kemp

#### **Layout e diagramação**

Adriane Pianowski - Apoio à comunicação do Devisa

*Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total dessa obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.*