



INFORME TÉCNICO

***FEBRE MACULOSA
BRASILEIRA***

DIVISÃO DE ZONÓSES - setembro de 2002

INFORME TÉCNICO

FEBRE MACULOSA BRASILEIRA

A Febre Maculosa Brasileira é uma doença infecciosa aguda, de gravidade variável, causada pela bactéria *Rickettsia rickettsii* e, pelo que se conhece até o momento em nosso país, transmitida pelo carrapato *Amblyomma cajennense*. Os homens são hospedeiros acidentais, não são considerados reservatórios da doença e não colaboram com a propagação do agente. A maior incidência de casos é durante a primavera e o verão.

Os primeiros casos no Brasil datam de 1929 no Estado de São Paulo; a partir desse ano, ocorreram casos nos Estados do Rio de Janeiro e Minas Gerais.

Minas Gerais é o estado com maior número de casos de FMB que em algumas áreas apresenta-se, inclusive, de forma epidêmica com elevado número de óbitos. Os casos estão ocorrendo desde 1981 praticamente em todo o estado, com exceção da região sul e Triângulo Mineiro, com predominância nos Vales do Mucuri, Jequitinhonha e Rio Doce.

No Brasil, há também relatos de casos nos estados do Rio de Janeiro, Espírito Santo e Bahia.

Até a década de 80, em São Paulo, os casos eram provenientes dos Municípios de Mogi das Cruzes, Diadema e Santo André, todos da região metropolitana. Encontra-se, na literatura, registro da ocorrência de 53 casos no período de 1957 a 1974 e outros 10 casos de 1976 a 1982, todos registrados no Hospital Emílio Ribas e pertencentes aos municípios vizinhos da capital paulista. A partir de 1985 foram feitas as primeiras suspeitas nos Municípios de Pedreira e Jaguariúna, na época pertencentes à região de São João da Boa Vista. Em 1987, tem-se os primeiros casos confirmados laboratorialmente no Município de Pedreira. A partir de então, vários casos suspeitos foram confirmados nas regiões de Campinas e São João da Boa Vista.

Em 1996, elaborou-se um programa de vigilância epidemiológica da Febre Maculosa nessas duas regiões objetivando o controle de sua transmissão e a doença foi considerada de notificação compulsória somente nessas regiões.

Até julho de 2002, no estado de São Paulo, foram confirmados 76 casos de FMB sendo que 36 casos foram a óbito (letalidade de 47,4%).

De 1985 até julho de 2002 ocorreram 66 casos confirmados de Febre Maculosa em 10 Municípios da região de Campinas sendo que desse total de casos, 31 foram a óbito, representando uma taxa de letalidade de 47%. Os Municípios aos quais os casos pertencem são: Campinas, Pedreira, Valinhos, Hortolândia, Jaguariúna, Santo Antônio de Posse, Amparo, Artur Nogueira, Lindóia e Paulínia.

A Tabela abaixo mostra o número de casos, número de óbitos e letalidade por ano na região de Campinas no período entre 1985 a 2002:

NÚMERO DE CASOS, NÚMERO DE ÓBITOS
E TAXA DE LETALIDADE POR ANO.
MUNICÍPIOS DA REGIÃO DE CAMPINAS PERÍODO DE 1985 A 2002

ANO	Nº DE CASOS CONFIRMADOS	Nº DE ÓBITOS	TAXA DE LETALIDADE %
85	3	1	33,3
86	5	4	80
87	3	1	33,3
88	1	1	100
89	0	0	0
90	0	0	0
91	0	0	0
92	1	0	0
93	7	3	42,9
94	4	1	25
95	4	1	25
96	5	3	60
97	4	1	25
98	5	3	60
99	2	1	50
00	10	4	40
01*	11	6	54,5
02*	1	1	100
TOTAL	66	31	47

* Dados provisórios até julho de 2002

Fonte: VE - DIR XII - Campinas

Além da região de Campinas, hoje, a região mais importante do Estado em relação à Febre Maculosa Brasileira, houve a ocorrência de 3 casos confirmados laboratorialmente na região de Piracicaba. O primeiro caso foi diagnosticado em 1996 pertencente ao Município de Limeira mas na sua investigação não foi possível descobrir o local de infecção; o segundo caso ocorreu em 2.000, morador do Município de Araras com local de infecção na estrada Limeira-Piracicaba; o terceiro caso, único que foi a óbito, ocorreu em agosto de 2002, morador do Município de Tatuí, com provável local de infecção no Município de Piracicaba.

Em 1998, no Município de Mogi das Cruzes foram confirmados 5 casos de Febre Maculosa de pessoas

pertencentes a uma mesma família. Dois casos foram confirmados laboratorialmente e três clínico-epidemiologicamente, sendo que 4 deles evoluíram para o óbito.

Ocorreram também 2 casos confirmados laboratorialmente na região do ABC: o primeiro em 2000, provável caso autóctone do Município de Santo André e o segundo em 2001, provável caso autóctone do Município de São Bernardo do Campo. Os dois casos foram em menores de 15 anos e evoluíram para cura.

A partir de 2002 a Febre Maculosa Brasileira foi considerada doença de notificação compulsória no Estado de São Paulo, seguindo orientação do Ministério da Saúde que a declarou como tal em 2001.

DISTRIBUIÇÃO DOS MUNICÍPIOS COM TRANSMISSÃO DE FEBRE MACULOSA NO ESTADO DE SÃO PAULO NO PERÍODO DE 1985 A 2002



**FOIITE: SISTEMA DE VIGILANCIA
EPIDEMIOLOGICA - SES-SP**

Agente etiológico:

A *Rickettsia rickettsii* é uma bactéria Gram-negativa, intracelular obrigatória que sobrevive pouco tempo fora do hospedeiro. É o mesmo agente etiológico da Febre Maculosa das Montanhas Rochosas, rickettsiose existente nos Estados Unidos da América e equivalente à FMB.

Vetores e reservatórios:

O carrapato da espécie *Amblyomma cajennense* possui distribuição em quase toda a América; é encontrado freqüentemente no boi e no cavalo mas possui pouca especificidade parasitária, principalmente nas fases de larva e ninfa. Também é denominado "carrapato estrela", "carrapato de cavalo" ou "rodoleiro". São hematófagos obrigatórios e infectam-se ao sugarem animais silvestres; no entanto, a doença não depende desses animais para sua manutenção pois ocorre transmissão transovariana entre os carrapatos, além da transestadial, transformando-os também em reservatórios da doença. Diversos roedores e outros animais também ajudam a manter o ciclo da doença.

As mudanças constantes no meio ambiente, as alterações no manejo de espécies domésticas (bovinos e eqüinos), o aumento da população animal, o cultivo de pastagens e o aumento da oferta de alimentos são prováveis causas do aumento da população do *Amblyomma cajennense*.

Seu ciclo biológico exige três hospedeiros para completá-lo. Tem início com a fêmea adulta que após fecundada e ingurgitada desprende-se do hospedeiro, cae no solo e realiza a ovipostura de aproximadamente 5.000 a 8.000 ovos, morrendo logo após. Esses ovos que ficam incubados por 30 dias transformam-se em larvas (denominadas "micuins") e podem ficar no solo por até 6 meses sem se alimentar; essas larvas sobem pelas gramíneas e arbustos encontrando um hospedeiro definitivo onde realiza a sucção por um período de 3 a 6 dias; desprendem-se do hospedeiro e, no solo, ocorre a ecdise em torno de 18 a 26 dias transformando-se em ninfas (denominadas "vermelinhos"). Podem permanecer por um período de até um ano sem se alimentar, à espera de um hospedeiro. Ao encontrá-lo realizarão a sucção por um período de 6 dias. Caem novamente no solo e sofrem outra ecdise em torno de 23 a 25 dias transformando-se nos carrapatos adultos, agora diferenciados em macho e fêmea, e aí podem permanecer aguardando novos hospedeiros por um período de até 24 meses sem se alimentar.

Portanto o *Amblyomma cajennense* completa uma geração por ano, mostrando os 3 estágios parasitários marcadamente distribuídos ao longo do ano. As larvas ocorrem basicamente entre os meses de março e julho, as ninfas entre julho e novembro e os adultos entre novembro e março.

Eles podem ser encontrados, em todas as fases, em aves

domésticas (galinhas, perus), aves silvestres (seriemas), mamíferos (cavalo, boi, carneiro, cabra, cão, porco, veado, capivara, cachorro do mato, coelho, cotia, quati, tatu, tamanduá) e animais de sangue frio (ofídeos).

Transmissão:

Pelo que se conhece até o momento, a transmissão da bactéria ocorre pela picada do carrapato infectado que somente ao final de sua alimentação, após ficar aderido por um período de 6 a 10 horas, elimina grande quantidade de secreções digestivas. Acredita-se que a transmissão da Febre Maculosa pela forma adulta do carrapato seja menos comum pois, devido ao aspecto doloroso de sua picada, as pessoas a retiram mais rapidamente do corpo não havendo a permanência da mesma pelo período citado, o que normalmente não ocorre com a picada das formas de larva e ninfa que por ser menos dolorosa, não é percebida pelo homem.

Pode ocorrer também a infecção através de lesões na pele ocasionadas pelo esmagamento do carrapato ao tentar retirá-lo.

Não há transmissão homem a homem, não sendo necessário o isolamento do paciente.

Susceptibilidade e imunidade:

A susceptibilidade é universal e a imunidade provavelmente é duradoura.

Período de Incubação:

Varia de 2 a 14 dias, em média 7 dias, o tempo entre a picada do carrapato e as manifestações dos primeiros sintomas.

Patogenia:

Após a introdução na pele através da picada do carrapato, as rickettsias invadem células da vizinhança da porta de entrada, multiplicam-se e passam para a circulação, alcançando as células endoteliais de vênulas, arteríolas e capilares. Anormalidades vasculares determinam aumento da permeabilidade e expansão do espaço extravascular, sendo determinantes de oligúria, anúria, anemia, hipertensão, azotemia, hiponatremia, hipocloremia e hipovolemia. Evidência de toxina rickettsial tem sido demonstrada experimentalmente em animais.

Quadro Clínico:

As manifestações clínicas da doença têm um espectro amplo variando de quadro inespecífico a septicemia.

Estudo de Prevalência realizado em 1991, no Município de Pedreira, mostrou a existência de um considerável nú-

mero de casos não diagnosticados, provavelmente subclínicos ou assintomáticos.

A doença inicia-se abruptamente com febre, mialgia e cefaléia.

A febre, de moderada a alta, dura geralmente 2 a 3 semanas. A cefaléia costuma ser intensa e a mialgia ocorre por importante rhabdomiólise e necrose focal múltipla. Ocorre, também precocemente no curso da doença, náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal difusa.

A doença evolui rapidamente com toxemia, hiperemia e congestão conjuntival.

O exantema, sinal bem sugestivo da doença, é mais tardio, surgindo entre o 3º e 5º dia da doença; começa como máculas eritematosas de cerca de 1 a 5 mm de diâmetro nos tornozelos e punhos, de onde se propagam para o tronco, face, pescoço, palmas das mãos e plantas dos pés. Esse tipo de exantema palmo-plantar é bastante típico da FMB. Ele evolui para máculo-papular, podendo progredir para petéquias, lesões hemorrágicas, necrose de pele e gangrena. É importante assinalar que em 9 a 16% dos casos o exantema está ausente. O esmaecimento e descamação do exantema costumam coincidir com a diminuição da temperatura, em geral, no final da segunda semana.

A doença progride, se não for precocemente tratada, depois da primeira semana, com lesões em SNC, pulmões e rins. Os sintomas mais comuns do acometimento do SNC são: confusão mental e letargia que apontam para um pior prognóstico, principalmente quando há convulsões e coma. Podem ocorrer também déficits focais neurológicos, surdez transitória, meningismo, fotofobia, meningite ou meningo-encefalite.

O acometimento renal também assinala pior prognóstico. Pelo aumento da permeabilidade vascular ocorre desidratação com hipovolemia, insuficiência renal pré-renal, azotemia e em alguns casos necrose tubular aguda. Ocorre perda proteica acentuada que explica o edema generalizado observado em muitos casos.

O acometimento pulmonar ocorre em 17% dos pacientes e também se relaciona ao prognóstico. Caracteriza-se por pneumonia intersticial, infiltrado alveolar e derrame pleural. A principal causa de óbito é a síndrome de angústia respiratória do adulto (SARA).

Todo o trato gastrointestinal pode ser acometido ocorrendo necrose hepatocelular focal com aumento de enzimas hepáticas sem a falência hepática (a icterícia ocorre em 8 a 9% dos casos), lesões pancreáticas, esplenias e sangramentos relacionados às vasculites.

No quadro clássico de FMB, o óbito ocorre cerca de 8 a 15 dias após o início dos sintomas, sem o tratamento

adequado. Porém, pode ocorrer a forma fulminante com óbito entre 1º e o 5º dia de doença, dificultando o diagnóstico pelo curso rápido.

Dados sobre a Febre Maculosa das Montanhas Rochosas indicam significativa redução da letalidade na era pós-antibiótica, de 25% para 6,8% em adultos.

Diagnóstico Diferencial:

Muitas doenças fazem diagnóstico diferencial com a FMB, sendo elas: leptospirose, meningococemia, outras septicemias (principalmente as causadas por bacilos gram-negativos), dengue, sarampo, rubéola, infecções por enterovírus e arbovírus, outras rickettsioses (em especial, o tifo murino), febre tifóide, mononucleose infecciosa, sífilis secundária, reações a drogas, febre purpúrica brasileira e ehrlichiose humana.

Diagnóstico Laboratorial:

Específico - é fundamental que se estabeleça o diagnóstico de certeza desta doença que pode ser realizado, de forma direta, através do Isolamento da bactéria a partir de sangue e tecidos (Cultura em meio BHI) e, indiretamente, através de Sorologia para detecção de anticorpos anti-rickettsias do grupo da Febre Maculosa (Reação de Imunofluorescência Indireta - técnica com sensibilidade e especificidade altas). Como os anticorpos começam a ascender a partir da segunda semana de doença, a amostra de sangue para sorologia deverá ser colhida após o 7º dia, quando o acompanhamento do paciente for realizado ambulatorialmente. Em casos mais graves que requerem internação, a coleta de sangue deverá ser feita quando da suspeita clínica. Pode também ser feita a identificação do DNA da rickettsia no sangue infectado pela técnica de PCR (Reação em Cadeia de Polimerase). Até o momento, somente o Instituto Adolfo Lutz Central, em São Paulo, realiza os exames de Imunofluorescência Indireta e Isolamento.

Inespecífico - os exames laboratoriais inespecíficos auxiliam pouco na elucidação do caso e os achados sugerem envolvimento de muitos órgãos. No Hemograma, a leucometria pode estar normal, diminuída ou discretamente aumentada; geralmente ocorre desvio à esquerda na contagem diferencial.

Observa-se anemia em 30% dos casos e plaquetopenia em 30 a 52%. As enzimas musculares (CPK e DHL) estão aumentadas no sangue em 72 a 83% dos casos. Há aumento da bilirrubina conjugada (direta) em 18 a 30% dos casos. As enzimas hepáticas (ALT e AST) estão aumentadas em 36 a 66% dos casos. A hiponatremia ocorre em metade dos casos. Nos casos com evolução para quadro neurológico, o líquido apresenta leucocitose de 10

a 100 células em 30% deles; pode ocorrer predomínio tanto de neutrófilos como de linfócitos; a proteinorraquia é elevada em 30% dos casos e a glicorraquia é frequentemente normal.

O quadro abaixo mostra a rotina para o diagnóstico laboratorial específico da FMB:

Tipo de Material	Exame	Quantidade e Recipiente	Conservação e Transporte	Fase da Coleta
Sangue	Sorologia	10 ml em tubo seco (sem anti-coagulante)	Após retração do coágulo em temperatura ambiente, colocar em geladeira (4 a 8°C) no máximo por 24 hs, antes de encaminhar ao IAL-R em isopor com gelo.	A partir do 7º dia do início dos sintomas.
	Cultura (Isolamento)	2 ml em tubo seco e transferir o coágulo para flaconete com tampa de rosca com 1 ml de meio de transporte BHI	Transportar ao IAL-R, no prazo máximo de 6 horas, em isopor com gelo; se não for possível, conservar em freezer (-70°C) ou Nitrogênio líquido; transportar ao IAL-Central em Nitrogênio líquido.	Início dos sintomas, antes da antibioticoterapia ou com até 48 horas de medicação.
Tecido (somente pele)	Cultura (Isolamento)	Colocar o fragmento em flaconete com tampa de rosca com 1 ml de meio de transporte BHI	Transportar ao IAL-Central em Nitrogênio líquido.	Lesão de pele - no início do aparecimento, de preferência antes da antibioticoterapia

Todas as requisições de exames devem ter todos os itens preenchidos: dados pessoais do paciente, Município de atendimento, Data de Início dos Sintomas, Data da Coleta do Material, se está em uso de antibióticos, etc.

Tratamento:

O tratamento com antibiótico deve ser introduzido em tempo hábil para todo paciente com suspeita de FMB, após a coleta de material para diagnóstico específico, e esse fato determina imensa diminuição na letalidade da doença.

As drogas de escolha são as Tetraciclina (Tetraciclina e Doxiciclina) e o Cloranfenicol. As Tetraciclina não podem ser usadas em menores de 8 anos e em gestantes. A Tetraciclina é usada na dose de 25 a 50 mg/kg/dia, divididos em 4 doses diárias e a Doxiciclina na dose de 100 mg a cada 12 horas. O Cloranfenicol, por ter apresentação para uso endovenoso, é a escolha nos casos graves. Sua dosagem é de 50 a 75 mg/kg/dia, divididos em 4 doses diárias.

O tratamento deve ser continuado por, no mínimo, 7 dias ou por até 2 dias após o término da febre.

Os casos graves devem ser hospitalizados; sobrevivendo às primeiras 48 horas de tratamento, é rara a evolução para o óbito ou o desenvolvimento de seqüelas. Os casos mais brandos ou de diagnóstico muito precoce podem ser tratados em ambulatório, com controle médico diário.

Além dos antimicrobianos, são indispensáveis os cuidados médicos e de enfermagem dirigidos para as possíveis complicações, principalmente as renais, cardíacas, pulmonares e neurológicas.

Profilaxia:

A principal medida profilática consiste em evitar contato com carrapatos; para tanto é preciso: ter em mente quais são as áreas consideradas endêmicas para a febre maculosa; evitar caminhar em áreas conhecidamente infestadas por carrapatos no meio rural e silvestre; quando for necessário caminhar por áreas infestadas por carrapatos, vistoriar o corpo em busca de carrapatos em intervalos de 3 horas, pois quanto mais rápido for retirado o carrapato, menor serão os riscos de contrair a doença; utilizar barreiras físicas como calças compridas com parte inferior por dentro das botas, cuja parte superior deve ser lacrada com fitas adesivas de dupla face; recomenda-se o uso de roupas claras, para facilitar a visualização dos carrapatos; não esmagar os carrapatos com as unhas pois com isso pode liberar as bactérias, que têm capacidade de penetrar através de microlesões na pele; retirá-los com calma, torcendo-os levemente.

Não existem estudos conclusivos sobre a eficácia da antibioticoprofilaxia para os expostos.

Vigilância Epidemiológica:

Todos os casos suspeitos de FMB deverão ser notificados às Vigilâncias Municipais que por sua vez notificarão as Vigilâncias Epidemiológicas das DIR's para que se proceda à investigação conjunta e tomada das medidas de controle.

Definição de Caso Suspeito:

Indivíduo que apresente febre de moderada a alta, cefaléia, mialgia e história de picada de carrapatos e/ou tenha freqüentado área sabidamente de transmissão da Febre Maculosa nos últimos 15 dias.

Definição de Caso Confirmado:

- Pelo critério laboratorial: quando o agente etiológico for isolado em Cultura ou quando a Sorologia de 2 amostras, colhidas com intervalo médio de 10 a 14 dias, mostrar soroconversão de 4 vezes o título ou se a amostra única mostrar títulos de IgG maior ou igual a 1:64 com qualquer título de IgM.

- Pelo critério clínico-epidemiológico: quando o paciente for a óbito com quadro compatível de Febre Maculosa Brasileira e tenha antecedente epidemiológico de ter frequentado área sabidamente de transmissão recente de FMB, com ou sem história de picada de carrapatos, e não foi possível colher exame específico ou este foi colhido em época inadequada.

Investigação Epidemiológica:

Todos os casos suspeitos deverão ter a Ficha de Investigação Epidemiológica preenchida e a coleta oportuna de material para diagnóstico específico.

A ocorrência de casos suspeitos deverá ser notificada à SUCEN para investigação da presença de carrapatos e animais nos locais prováveis de infecção e desencadeamento de outras medidas de controle.

Para determinação do Local Provável de Infecção, deverão ser investigados os locais de moradia, trabalho, lazer e demais locais frequentados nos últimos 15 dias pelos casos suspeitos realizando visitas a esses lugares, também para a busca ativa de suspeitos.

Manutenção de vigilância ativa e passiva na área de transmissão.

Medidas de Controle:

As medidas de controle devem priorizar a ampla divulgação da doença no meio médico para que ocorram diagnóstico e tratamento precoces a fim de se evitar o óbito. Por se tratar de doença de notificação compulsória, os serviços públicos de saúde, de todos os níveis, devem estar preparados

para o recebimento da notificação e desencadeamento da investigação e adoção das medidas de controle que darão ênfase às atividades educativas e ao controle do vetor.

Quanto às ações educativas, a ampla divulgação da doença à população se faz necessária para que se tome as medidas de prevenção da doença; para tanto é preciso que haja o envolvimento de setores institucionais diversos pertencentes ou não às Secretarias Municipais de Saúde, da sociedade civil e dos meios de comunicação.

Quanto ao controle de carrapatos, geralmente há o envolvimento de várias técnicas não químicas, ou seja, de manejo, que normalmente se apresentam de grande eficiência tanto para os estágios no hospedeiro quanto naqueles fora deste. O *Amblyomma cajennense* é sensível à falta de umidade e à insolação e a manutenção de gramas e arbustos cortados rentes ao solo ajuda a desencorajar a infecção por carrapatos, por permitir uma penetração maior de raios solares e de calor nas pastagens. Os predadores – pássaros, roedores e formigas – exercem, em algumas áreas, importante papel na redução da população de carrapatos. Nos pastos onde são criados animais de grande porte como bovinos e eqüinos, é sempre possível inviabilizar a fonte de alimentos dos carrapatos através de manejos como a rotação de pastagens, que além de propiciarem um controle de carrapatos, melhoram as condições das pastagens e controlam outros parasitas.

Levando-se em consideração que os meses de maior infestação das pastagens por carrapatos são setembro, outubro e novembro, acredita-se que o controle químico preventivo dos mesmos seja de bom impacto, desde que feito de forma programada e com assistência profissional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ROSENTHAL, C. **Riquetsioses**. In: AMATO NETO, V. E BALDY, L. S. **Doenças Transmissíveis**. 3^o edição, 1991.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. **Informe Técnico sobre Febre Maculosa**. Minas Gerais, 2001

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. **Manual de Orientação para Vigilância Epidemiológica: Febre Maculosa Brasileira**. São Paulo, 1996.

SUPERINTENDÊNCIA DE CONTROLE DE ENDEMIAS. **Informe Técnico sobre Febre Maculosa**. São Paulo (www.sucen.sp.gov.br)

TIRIBA, A. C. **Doenças causadas por Rickettsias**. In: VERONESI, R., FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 1999.