

ISSN 1806-4272 Online

# FEBRE MACULOSA BRASILEIRA

# BEPA **Suplemento**

Volume 8 Número 1 outubro 2011

## **FEBRE MACULOSA BRASILEIRA**

### **ELABORAÇÃO**

**Adriano Pinter<sup>1</sup>, Ana Cecília França<sup>2</sup>, Celso Eduardo de Souza<sup>1</sup>, Cristina Sabbo<sup>1</sup>, Elvira Maria Mendes do Nascimento<sup>3</sup>, Fabiana Cristina Pereira dos Santos<sup>3</sup>, Giselda Katz<sup>7</sup>, Marcelo Bahia Labruna<sup>4</sup>, Marcia Moreira Holcman<sup>1</sup>, Maria José Chinelatto P. Alves<sup>1</sup>, Maurício Cláudio Horta<sup>4</sup>, Melissa Mascheretti<sup>2</sup>, Renata Caporalle Mayo<sup>1</sup>, Rodrigo Nogueira Angerami<sup>5</sup>, Roosecelis A. Brasil<sup>6</sup>, Ruth Moreira Leite<sup>2</sup>, Savina Silvana Aparecida Lacerra de Souza<sup>1</sup>, Sílvia Colombo<sup>3</sup>, Vera Lucia Matias Oliveira<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Núcleo de Estudos de Doenças Transmitidas por Carrapatos – Superintendência de Controle de Endemias SUCEN/SES-SP

<sup>2</sup>Divisão de Doenças Transmitidas por Vetores e Antropozoonoses – Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” – CVE/ CCD/SES-SP

<sup>3</sup>Centro de Virologia – Instituto Adolfo Lutz – IAL/CCD/SES-SP

<sup>4</sup>Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo – FMUSP-SP

<sup>5</sup>Núcleo de Vigilância Epidemiológica – Serviço Epidemiologia Hospitalar/HC UNICAMP e Coordenadoria de Vigilância em Saúde da Secretaria Municipal de Saúde de Campinas – COVISA/SMSC

<sup>6</sup>Divisão de Patologia – IAL/ CCD/ SES-SP

<sup>7</sup>Centro de Respostas Rápidas – IAL/CCD/SES-SP

### **PROJETO GRÁFICO E EDITORAÇÃO**

Cecília S. S. Abdalla

Marcos Rosado

**CENTRO DE PRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO CIENTÍFICA – CCD/SES-SP**

***Este informe uniformiza e atualiza as informações anteriores sobre febre maculosa brasileira de 2002 e 2004, elaborado e coordenado pela Divisão de Doenças Transmitidas por Vetores e Antropozoonoses do Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.***

## **EPIDEMIOLOGIA**

Riquetsioses são doenças causadas por bactérias do gênero *Rickettsiaceae*. Muito embora diversas espécies patogênicas já tenham sido identificadas, a febre maculosa brasileira (FMB) e a febre das Montanhas Rochosas (FMR) são causadas por *Rickettsia rickettsii*. No Brasil a FMB figura como a riquetsiose de maior importância, sendo a única passível de notificação compulsória no País, até o momento, a única sob vigilância epidemiológica melhor estruturada.

Atualmente é conhecida a ocorrência da FMB em uma grande extensão das Américas, incluindo o Canadá, Estados Unidos, México, Panamá, Costa Rica, Colômbia, Brasil e, mais recentemente a Argentina.

A FMB tornou-se uma doença reemergente e relevante problema de saúde pública no Brasil a partir da década de 1980. Desde então, observou-se aumento no número de casos, expansão das áreas de transmissão, ocorrência da transmissão em áreas urbanas e, principalmente, manutenção de elevadas taxas de letalidade.

Em São Paulo as primeiras descrições da FMB remetem ao ano de 1929, quando ainda era denominada “typho exanthemático de São Paulo”, a partir da ocorrência de casos na capital paulista. A doença era verificada em áreas que passavam por um processo de expansão urbana e que hoje corresponderiam aos bairros de Sumaré, Perdizes e Pinheiros.

Posteriormente, relatos imprecisos demonstram uma expansão dos focos da doença para áreas periféricas da cidade, ocorrendo em municípios pertencentes à Região Metropolitana de São Paulo, como Mogi das Cruzes, Diadema e Santo André. Após esta expansão urbana a descrição da ocorrência de casos nestas áreas passou sofrer um progressivo declínio nas décadas seguintes, notadamente a partir do final dos anos 1940. Somente a partir do final da década de 1970 e início da de 1980 é que a ocorrência de novos possíveis casos voltou a ser descrita na Região Metropolitana de São Paulo.

Em 1985, a FMB passou a ocorrer de maneira endêmica, sobretudo nos municípios localizados nas bacias hidrográficas dos rios Atibaia, Jaguari e Camanducaia. Os mais importantes são Pedreira e Jaguariúna, ambos na região de Campinas, no interior do Estado de São Paulo. A aparente reemergência da doença também foi observada em Minas Gerais, principalmente na região do Vale do Jequitinhonha, e se deu à mesma época em que a FMB voltou a ser descrita no Estado de São Paulo.

Posteriormente, após a doença ser incluída na lista de agravos de notificação compulsória pelo Ministério da Saúde, em 2001, casos de FMB passaram a ser notificados em outros Estados como Rio de Janeiro, Espírito Santo, Bahia e, mais recentemente, Distrito Federal, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul.

O aumento do número de casos observado em território paulista pode ser decorrente da adoção de uma vigilância específica para a FMB e a incorporação de sua notificação compulsória nas regiões de Campinas e São João da Boa Vista, entre os anos de 1995 e 1996.

De 1985 até julho de 2011 foram confirmados 440 casos de febre maculosa brasileira e 152 óbitos em 79 municípios do ESP (Gráfico 1). A Figura 1 apresenta a expansão temporal e geográfica da transmissão da doença no Estado, no mesmo período.

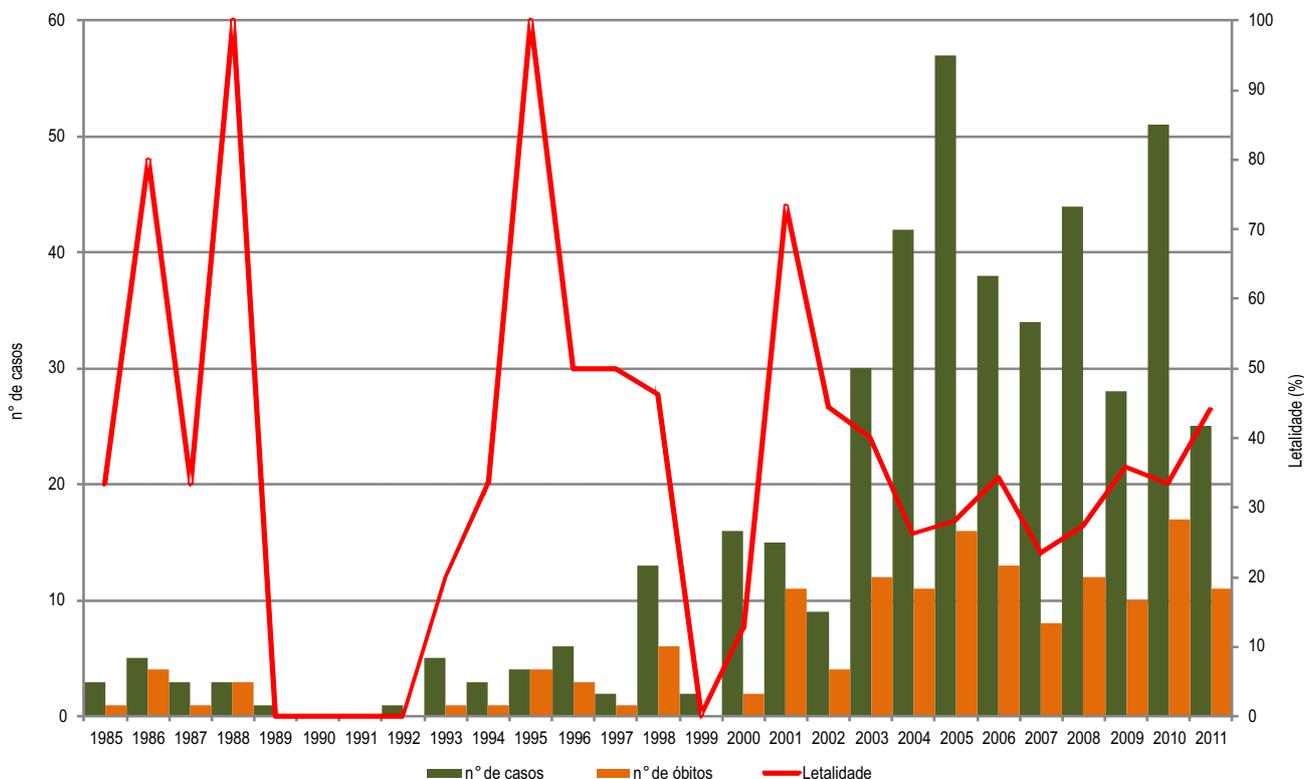
Em 2001, quando a FMB passou a ser considerada doença de notificação compulsória em todo o País, os únicos estados que mantinham um programa ativo de vigilância epidemiológica para a FMB eram São Paulo e Minas Gerais. Segundo dados do Ministério da Saúde, entre os anos de 1997 a 2010 houve a notificação no Brasil de 868 casos confirmados da doença, dentre os quais 227 óbitos, distribuídos

entre São Paulo, Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro, Bahia, Paraná, Santa Catarina, Rio Grande do Sul e Distrito Federal.

Na região Sudeste do Brasil a maior incidência da FMB ocorre no período de sazonalidade do vetor, que compreende o período de junho a setembro, ainda que casos isolados sejam registrados ao longo de todo o ano. Como observado em outras doenças transmitidas por carrapatos, a FMB é um agravo de transmissão focal e esporádica, com ocorrência ocasional de surtos.

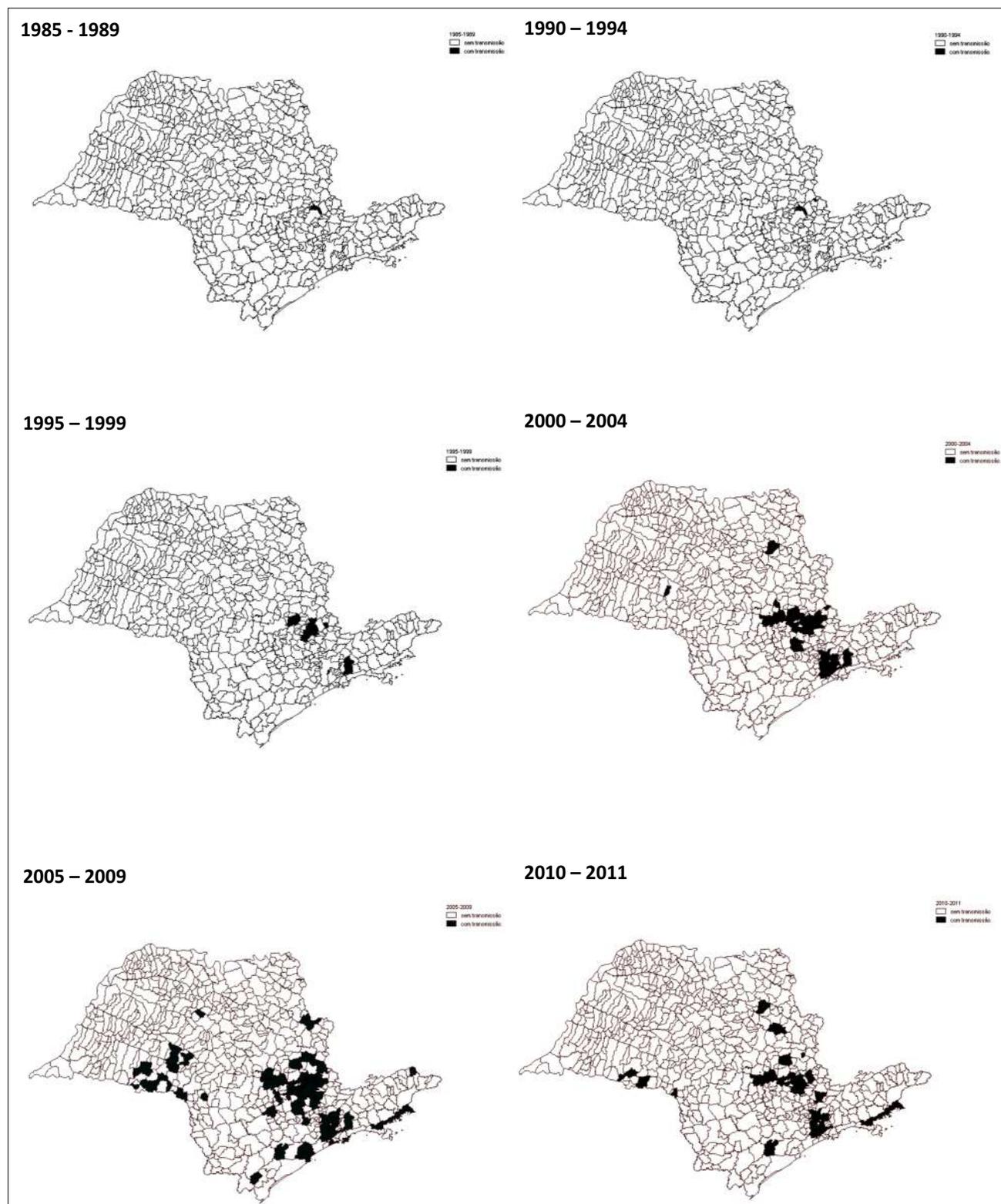
Assim como nos Estados Unidos, a doença foi inicialmente descrita no Brasil como de transmissão em áreas tipicamente rurais e silvestres. Nos últimos anos, entretanto, a FMB vem ocorrendo também em áreas periurbanas e urbanas. São apontados como ambientes de maior risco áreas de pastagens, matas ciliares e proximidades de coleções hídricas, principalmente se houver a presença de animais como equinos e capivaras

**Gráfico 1.** Distribuição do número de casos, número de óbitos e letalidade em porcentagem de febre maculosa brasileira. Estado de São Paulo no período de 1985 a 2011.



Fonte: SINANW, SINAN NET, Divisão de Zoonoses (CVE/CCD/SES-SP)  
Dados provisórios atualizados em julho/2011

**Figura 1.** Distribuição temporal e geográfica dos municípios com casos confirmados de febre maculosa brasileira por ano, de acordo com município. Estado de São Paulo, no período de 1985 a 2011.



Fonte: SINANW, SINAN NET, Divisão de Zoonoses (CVE/CCD/SES-SP)

Dados provisórios atualizados em 22/08/2011

Os mapas incluem o número de casos confirmados no período referido (não cumulativo). Tabela com relação completa dos municípios disponível em: [http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/zoo/fm\\_d9803.htm](http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/zoo/fm_d9803.htm)

## Agente etiológico

A *Rickettsia rickettsii*, principal causadora da febre maculosa é classificada como proteobactéria são bactérias Gram negativas, pleomórficas, pequenas, com 0,3 a 0,5µm de diâmetro e 0,8 a 2,0µm de comprimento. São parasitas intracelulares obrigatórios, localizando-se tanto no citoplasma, como no núcleo das células infectadas, dependendo da espécie em questão. Infectam principalmente células endoteliais do hospedeiro humano e podem ser encontradas nas glândulas salivares e ovários dos artrópodes transmissores. As espécies do gênero *Rickettsia* estão subdivididas, de modo geral, no grupo tifo (GT) e grupo febre maculosas (GFM). O GFM inclui aproximadamente 20 outras espécies, distribuídas por diversas regiões geográficas, e as riquetsioses por elas determinadas recebem por várias vezes diferentes determinações.

## Vetores e reservatórios

O carrapato da espécie *Amblyomma cajennense* possui distribuição em quase toda a América. É encontrado frequentemente 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”. Hematófagos obrigatório, infectam-se ao sugarem animais silvestres, são reservatórios uma vez que ocorre transmissão transovariana e transestadial entre os carrapatos mantendo a transmissão da doença. 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 (bovinos e equinos), 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 depois de fecundada e ingurgitada desprende-se do hospedeiro, cai no solo e realiza a ovi-postura 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 seis meses sem se alimentar. Essas larvas sobem pelas gramíneas e arbustos encontrando um hospedeiro definitivo na qual realiza a sucção por um período de 3 a 6 dias, desprendem-se do hospedeiro. No solo ocorre a ecdise em torno de 18 a 26 dias, transformando-se em ninfas (denominadas “vermelhinhos”). Podem permanecer por um período de até um ano sem se alimentar, à espera de um hospedeiro. Ao encontrá-lo, realizará a sucção por um período de seis dias. Caem novamente no solo e sofrem outra ecdise em torno de 23 a 25 dias, transformando-se em carrapatos adultos, agora diferenciados em machos e fêmeas. Aí podem permanecer aguardando novos hospedeiros por um período de até 24 meses sem alimentar-se.

Em locais com coleções hídricas e presença de capivaras, este carrapato está sempre associado a outra espécie, o carrapato *Amblyomma dubitatum*. Assim a distribuição destas duas espécies de carrapatos é praticamente indistinguível uma da outra. Ambas as espécies utilizam capivaras como hospedeiro primário, sendo que o *Amblyomma cajennense* também utiliza o cavalo como importante fonte de alimento.

O *A. cajennense* completa uma geração por ano, mostrando os três estágios parasitários marcadamente distribuídos ao longo deste período. 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 (ofídios).

Diversos municípios do Estado de São Paulo já relataram a presença de *Amblyomma cajennense* e *Amblyomma dubitatum* (Figura 2).

O carrapato da espécie *Amblyomma aureolatum* é um vetor competente e capaz de transmitir a bactéria *Rickettsia rickettsii*. Este carrapato é endêmico na Floresta Pluvial Atlântica e o vetor responsável pela transmissão da doença nos municípios da Região Metropolitana da Grande São Paulo. Na fase adulta esta espécie de carrapato parasita o cão doméstico e nas fases imaturas utiliza como hospedeiros algumas espécies de roedores e aves passeriformes, principalmente as espécies *Turdos rufiventres* (Sabiá-laranjeira) e *Pyriglena leucoptera* (Olho-de-fogo). É uma ameaça ao ser humano para aquelas comunidades que vivem adjacentes aos fragmentos da Mata Atlântica, principalmente na periferia da Região Metropolitana de São Paulo.

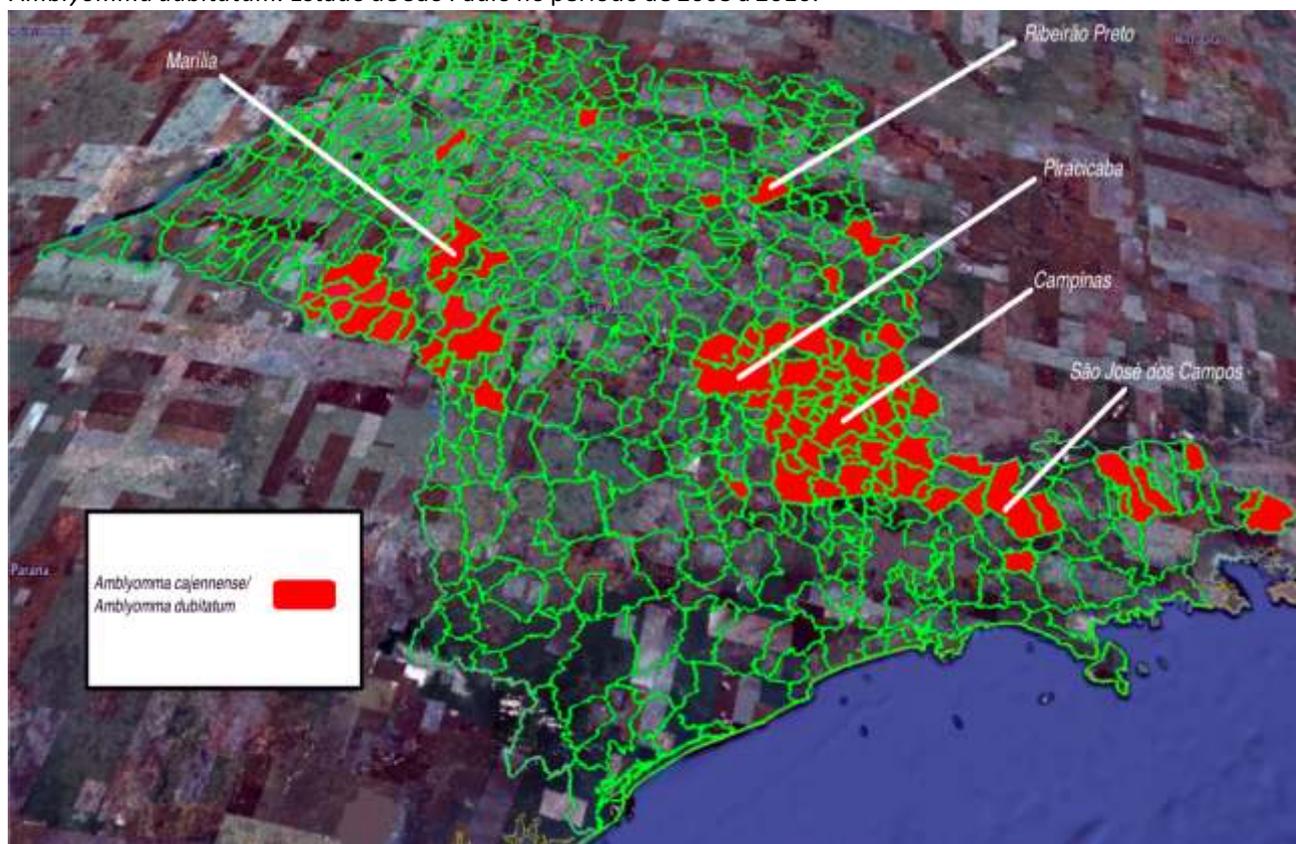
Muitos municípios do Estado de São Paulo locali-

zados no domínio da Mata Atlântica, já relataram a presença de *Amblyomma aureolatum* (Figura 3).

Os carrapatos *A. cajennense* e *A. dubitatum* são encontrados em áreas de Cerrado e Mata Atlântica devastada e o carrapato *A. aureolatum* é encontrado em fragmentos da floresta pluvial de altitude. Outra espécie de carrapato, o *Amblyomma ovale*, é encontrado na Floresta Atlântica submontanhosa e litorânea. Essa espécie de carrapato, parasita do cão doméstico, é largamente encontrada nas comunidades adjacentes a fragmentos de mata nos municípios litorâneos do Estado de São Paulo. Esse carrapato é vetor competente da bactéria *Rickettsia parkeri*, que é um agente patogênico para o humano, embora menos virulento que a *R. rickettsii*.

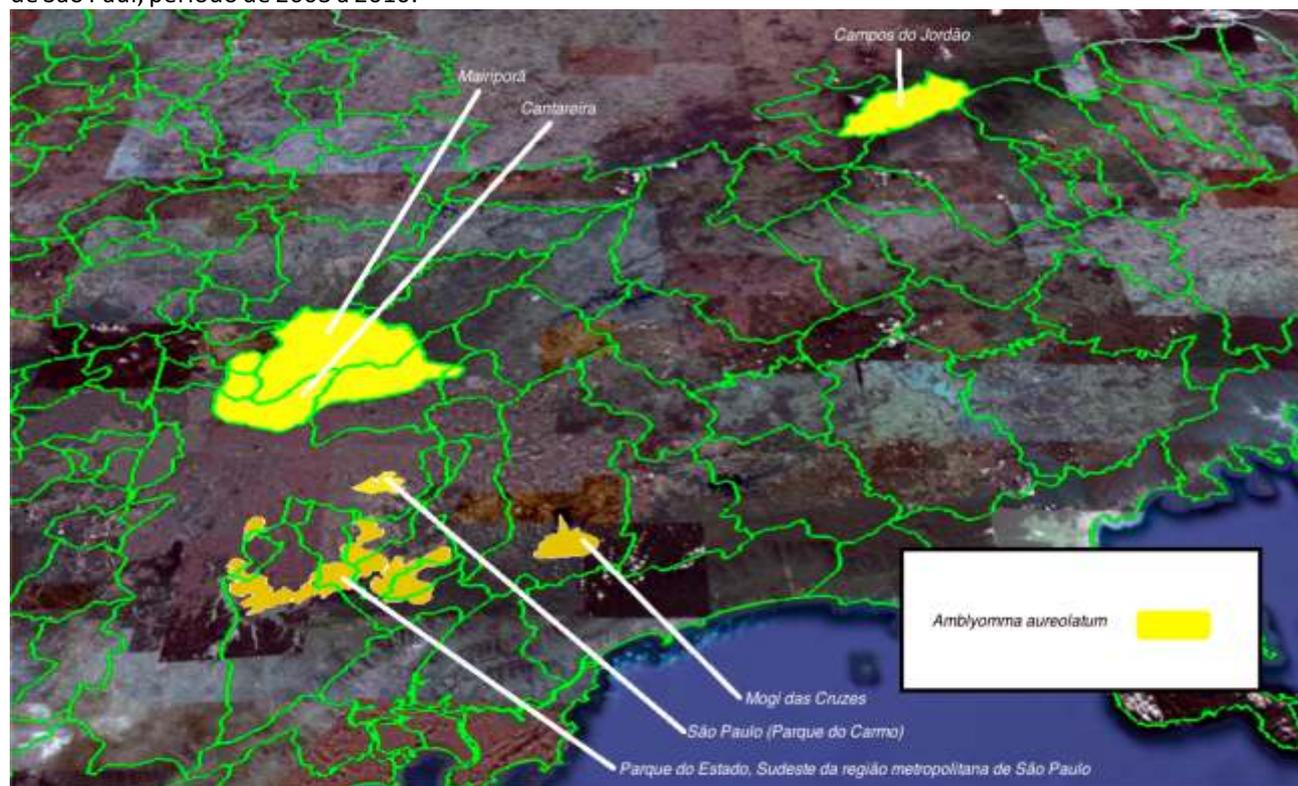
Praticamente todos os municípios da Grande São Paulo e do litoral Paulista já relataram a presença de *Amblyomma ovale* (Figura 4).

**Figura 2.** Distribuição dos municípios com investigação acarológica positiva para *Amblyomma cajennense*/*Amblyomma dubitatum*. Estado de São Paulo no período de 2003 a 2010.



Fonte: SUCEN/SES-SP; mapa: Google Earth

**Figura 3.** Distribuição dos municípios com investigação acarológica positiva para *Amblyomma aureolatum*. Estado de São Paul, período de 2003 a 2010.



Fonte: SUCEN/SES-SP; mapa: Google Earth

**Figura 4.** Distribuição dos municípios com investigação acarológica positiva para *Amblyomma ovale*. Estado de São Paulo no período de 2003 a 2010.



Fonte: SUCEN/SES-SP; mapa: Google Earth

A lista completa dos municípios no Estado de São Paulo com presença de *Amblyomma cajennense*/*Amblyomma dubitatum*, *Amblyomma aureolatum* e *Amblyomma ovale* é apresentada no Anexo I.

### Transmissão

Pelo que se conhece até o momento, a transmissão da protobactéria ao homem ocorre pela picada do carrapato que ao final de sua alimentação elimina grande quantidade de secreções digestivas infectadas. Estima-se que sejam necessárias de 6 a 10 horas de parasitismo para que ocorra inoculação do agente. Por esse motivo acredita-se que a transmissão da FMB pela forma adulta do carrapato seja menos comum, pelo aspecto doloroso da mesma, as pessoas tendem a retirar o carrapato mais rapidamente do corpo, o que normalmente não ocorre com a picada das formas imaturas de larva e ninfa.

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.

### Período de incubação

O tempo entre a picada do carrapato e o início dos primeiros sintomas varia de 2 a 14 dias, com média de 7 dias.

### Patogenia

Acredita-se que o tempo de sãs de parasitismo do carrapato seja necessário para que haja a "reativação" das riquetsias, alojadas nas glândulas salivares do vetor, de um estado latente não-virulento para um estado altamente patogênico. Uma vez ocorrida infecção, o período de incubação até o início dos sintomas pode variar de 2 a 14 dias, com média de 7 dias após a picada. Acredita-se que a duração do período de incubação possa guardar relações com

fatores diversos como carga e duração do parasitismo, o tamanho do inóculo bacteriano e a virulência da cepa bacteriana inoculada.

A disseminação da bactéria se dá por meio das vias linfática e hematogênica para tecidos de distintos órgãos, incluindo pele, músculos esqueléticos, cérebro, pulmões, coração, rins, baço, fígado e segmentos do trato gastrointestinal. Nesses órgãos, as células do endotélio vascular se constituem o sítio de infecção e multiplicação. Como resultados da lesão endotelial podem ser observados a alteração de permeabilidade vascular, distúrbios do sistema de coagulação, microoclusões vasculares e lesões teciduais difusas.

A suscetibilidade é universal e a imunidade adquirida possivelmente é duradoura contra reinfecção.

### Quadro clínico

Alguns autores, ao descreverem a febre maculosa brasileira, sugerem que a doença apresente um espectro clínico variável, de formas leves a severas, estas últimas associadas à significativa morbimortalidade.

As afirmações de que existiriam formas assintomáticas ou oligossintomáticas da infecção pela *R. rickettsii* se fundamentaram em taxas de soroprevalência que variaram entre 1,6% e 10,1% em indivíduos sem história de doença prévia compatível com FMB, residentes em áreas endêmicas nos estados de São Paulo e Minas Gerais. Atualmente, há evidências da existência de outras espécies de riquetsias pertencentes ao grupo da FMB e à ocorrência de reação sorológica cruzada entre espécies de riquetsia distintas. Considera-se que esses casos sejam decorrentes de infecção por outras espécies de riquetsias com menor ou nenhuma patogenicidade.

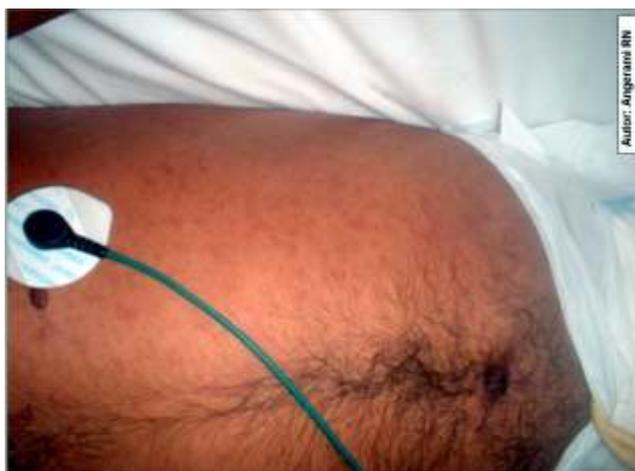
Tendo em vista a capacidade das riquetsias em infectar células endoteliais de todo organismo, levando, nas fases mais avançadas da doença, a

um processo de vasculite disseminada, uma grande gama de manifestações clínicas são frequentemente observadas: cutâneas, musculoesqueléticas, cardíacas, pulmonares, gastrointestinais, renais e neurológicas.

Classicamente a febre é o sinal clínico mais precoce e frequente, habitualmente se associado à cefaleia intensa, mialgia, artralgia, astenia, inapetência, dor abdominal, náusea e vômitos.

A associação entre febre, cefaleia e exantema constitui a “tríade clínica clássica” da febre das Montanhas Rochosas, embora ocorra com frequência variável nos EUA, entre 44% e 70% dos casos. No Estado de São Paulo em uma série de casos atendidos na região de Campinas, verificou-se a frequência da tríade em 70% e 89% dos casos. (Figura 1).

O exantema maculopapular é outro importante marcador clínico da doença, habitualmente surgindo entre o segundo e quinto dia após o início dos sintomas. Com início em punhos e tornozelos, progredindo para palma das mãos e planta dos pés e posterior disseminação centrípeta, com acometimento de braços, pernas e tronco (Figura 5). Em alguns casos o exantema maculopapular pode evoluir para um padrão petequial difuso (Figura 6).



**Figura 5.** Exantema maculopapular em paciente com febre maculosa brasileira atendido no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas

A avaliação das manifestações clínicas de pacientes atendidos em Campinas, SP, demonstrou

ausência do exantema em 16% e 48% dos casos. Da mesma forma, 60% dos casos confirmados de FMB no Estado de São Paulo não apresentaram exantema, segundo dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Possivelmente isso retrate imprecisões na identificação e documentação dessa manifestação clínica na notificação de casos suspeitos, nas fases iniciais da doença.



**Figura 6.** Exantema petequial em paciente com febre maculosa brasileira atendido no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas

Em quadros de maior gravidade, a confluência das lesões petequiais leva a extensas sufusões hemorrágicas e, mais raramente, são descritos quadros de necrose e gangrena de extremidades (Figuras 7 e 8). Edema de extremidades pode ser manifestação precoce e, quando presente, habitualmente precede anasarca.

Nos casos mais graves, sobretudo quando tratamento específico não foi introduzido precocemente, são descritas diversas manifestações sistêmicas, como edema anasarca, insuficiência renal, manifestações neurológicas, icterícia, miocardite, insuficiência respiratória, hipotensão e choque. As manifestações hemorrágicas são frequentes e variam de petéquias, epistaxe e gengivorragia a hematúria, hematêmese e hemoptise.

Diferentemente do observado na febre das Montanhas Rochosas, na FMB a presença de

icterícia vem sendo observada em uma significativa proporção de casos. Considerando-se a frequente ocorrência de fenômenos hemorrágicos e de icterícia, a FMB figura como importante diagnóstico diferencial das síndromes febris hemorrágicas.



**Figura 7.** Sufusões hemorrágicas em paciente com Febre Maculosa Brasileira atendido no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas



**Figura 8.** Necrose cutânea e gangrena de extremidade em paciente com febre maculosa brasileira atendido no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas

Diversas alterações pulmonares são observadas em casos graves da doença e incluem pneumonia, edema agudo de pulmão, hemorragia pulmonar e síndrome da angústia respiratória do adulto (Figura 9). Ao lado do choque, a

insuficiência respiratória, decorrente das inúmeras alterações pulmonares, é a principal causa de óbito entre pacientes com FMB.

Uma grande gama de manifestações neurológicas pode ser observada, incluindo a presença de edema cerebral, meningite, encefalite, meningoencefalite e hemorragias. Clinicamente, se manifestam através de cefaleia intensa, letargia, fotofobia, alterações comportamentais, déficits focais, convulsões e coma. A ocorrência de crises convulsivas e progressão para coma associa-se a um pior prognóstico, podendo ser considerados fatores preditivos de letalidade.

Nos casos graves da doença há insuficiência renal aguda decorrente de necrose tubular aguda, com presença de oligúria e significativa elevação dos níveis de uréia e creatinina séricas. Icterícia e alterações de sistema nervoso central também pode estar presente e mantêm grande correlação com progressão para óbito.

Podem ocorrer outras manifestações clínicas menos frequentes, como miocardite, pancreatite, esplenite e lesões oculares.

Enquanto nos Estados Unidos, outras taxas de letalidade da FMB variam entre 5% e 25%, quando não tratados, no Brasil a taxa de letalidade média associada à FMB foi de 27% no período de 1998 à 2006, 36% no Estado de São Paulo e ausência de óbitos entre os estados da região Sul do país.

A avaliação de uma série de casos atendidos em hospital de referência da região de Campinas verificou que icterícia, alterações neurológicas (diminuição do nível de consciência, convulsões, coma), insuficiência respiratória, alterações hemodinâmicas e insuficiência renal apresentaram associação estatisticamente significativa com o risco de evolução para óbito. No mesmo estudo, observou-se que a progressão para óbito ocorre com maior frequência em torno do sétimo dia após o início dos sintomas.

### Achados laboratoriais

Os achados laboratoriais são inespecíficos mesmo nas formas mais graves da doença. O hemograma apresenta contagem de leucócitos, geralmente normal ou diminuída e, frequentemente observa-se presença de formas imaturas (desvio à esquerda) em raras ocasiões a presença de leucocitose com desvio. Trombocitopenia ocorre na maioria dos casos e alterações em graus variáveis do TTPa e TPAP são frequentemente observadas, tornando ainda maior o risco de hemorragias. Diferentemente de outros agravos nos quais existe disfunção endotelial com consequente aumento da permeabilidade vascular, na FMB, além de anemia, os valores de hematócrito se encontram normais ou diminuídos.

Níveis séricos elevados de uréia e creatinina são frequentemente observados em casos de maior gravidade. A hiponatremia é o distúrbio eletrolítico mais comum.

Dosagens séricas elevadas, em níveis variáveis de enzimas hepáticas, aspartato aminotransferase e alanino aminotransferase, bilirrubina sérica e enzimas musculares, creatinoquinase e desidrogenase láctica, são frequentes.

Nos indivíduos com manifestações neurológicas da doença, o líquido cefalorraquidiano pode apresentar alterações inespecíficas, como predomínio linfomonocitário e níveis variáveis de proteinorraquia e glicorraquia. Casos de alterações liquóricas com predomínio de neutrófilos e hipoglicorraquia já foram descritos, tornando importante o diagnóstico diferencial com meningites bacterianas, sobretudo aquelas causadas pelo meningococo.

As principais manifestações radiológicas, frequentes em casos de maior gravidade, variam entre discretos infiltrados intersticiais, derrame pleural e padrões com acometimento alveolar difuso, compatíveis com síndrome da angústia respiratória do adulto (Figura 9).



**Figura 9.** Edema pulmonar em paciente com febre maculosa brasileira atendido no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas.

### Diagnóstico diferencial

A característica de síndrome febril inespecífica da fase inicial da doença torna o diagnóstico diferencial um grande desafio aos profissionais da saúde. Por esse motivo deve ser reforçada a necessidade de conhecer e identificar os determinantes epidemiológicos de risco (áreas de transmissão, presença de vegetação, exposição a vetores, contato com animais hospedeiros) como elementos imprescindíveis para identificação e tratamento precoce de casos suspeitos e tratamento.

O exantema, importante marcador clínico, está ausente em uma grande parcela dos casos, o que torna a lista de diagnósticos diferenciais da FMB significativamente extensa, uma vez que envolve diferentes síndromes febris inespecíficas. Quando o exantema está presente incluem-se também como diagnósticos diferenciais as síndromes febris exantemáticas.

Nas formas mais graves, geralmente em fases mais avançadas e frequentemente acompanhadas de manifestações hemorrágicas e icterícia, o diagnóstico diferencial deve ser feito com outros agravos, dentre os quais a leptospirose, doença meningocócica, sepsis

bacterianas, febre hemorrágica da dengue, síndrome cardiopulmonar por hantavírus e febre amarela.

### Diagnóstico laboratorial

Frente às dificuldades no diagnóstico clínico da FMB é fundamental estabelecer o diagnóstico de certeza da doença. Os métodos utilizados para a confirmação diagnóstica podendo ser diretos e indiretos, estes podem apresentar reação cruzada com meningococemia estafilococcica, dengue e leptospirose, entre outras.

Em São Paulo, o Instituto Adolfo Lutz Central (IAL), é o laboratório de referência regional referendado pelo Ministério da Saúde para a realização de exames específicos. A seguir, são descritos resumidamente os exames laboratoriais disponíveis.

### Métodos indiretos

- Pesquisa sorológica (Reação de Imunofluorescência Indireta):

A reação de imunofluorescência indireta (RIFI) caracteriza-se pela detecção da presença de anticorpos específicos para o agente infeccioso e constitui a principal ferramenta para o diagnóstico das riquetsias, em especial para as riquetsias do grupo da febre maculosa (RGFM).

Na RIFI, o microorganismo impregnado na lâmina serve como uma matriz natural onde proteínas antigênicas de superfície funcionarão como antígenos funcionais para a reação antígeno anticorpo. Os anticorpos presentes no soro do paciente reagem com os antígenos de superfície do microorganismo, permanecendo neles fixados, a detecção é feita através do anticorpo anti-humano marcado com fluoresceína (conjugado fluorescente). O conjugado fluorescente reagirá com os anticorpos do soro do paciente, ocorrendo uma reação tipo sanduíche (reação de identificação indireta). Existem conjugados

comerciais que detectam classes específicas de anticorpos, sendo os mais utilizados os anti-IgG e anti-IgM; que detectam IgG e IgM respectivamente. Existem também os conjugados anti-Ig total humano os quais detectam IgG, IgM e IgA não sendo possível a distinção entre eles. Os anticorpos IgM podem apresentar reação cruzada com outras doenças (dengue, leptospirose, infecção por stafilococos e meningococo, entre outras). Portanto, devem ser analisados com critério, já os anticorpos do tipo IgG aparecem pouco tempo depois dos IgM e são mais específicos.

A RIFI é uma metodologia com sensibilidade de 84% a 100%, porém é sabido que existe uma janela imunológica na qual os títulos de anticorpos não são detectáveis. Esse período varia entre o dia da picada do carrapato (infetado com riquetsias) até aproximadamente 7 e 10 dias após o surgimento dos primeiros sintomas. Por isso é recomendada a coleta pareada das amostras de soro com intervalo de 15 a 21 dias.

A confirmação do diagnóstico sorológico para FMB ocorre quando são detectados anticorpos específicos no soro de pacientes que com a evolução da doença, aumentam em título. Para tanto, é necessário que a primeira amostra de soro seja coletada nos primeiros dias da doença (fase aguda) e a segunda amostra após 15 dias da coleta da 1<sup>a</sup> amostra. A visualização da soroconversão (elevação  $\geq$  a 2 títulos ou 4 vezes a diluição da 1<sup>a</sup> para a 2<sup>a</sup>) produz um resultado mais confiável, uma vez que associa a produção de anticorpos (infecção produtiva) com os sintomas clínicos compatíveis com a FM.

Na rotina do laboratório de referência para riquetsioses do IAL a sorologia é realizada em amostras pareadas (1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> amostras, com intervalo de  $\geq$  15 dias) para visualização da soroconversão de anticorpos IgG.

Quando apenas a 1<sup>a</sup> amostra é colhida e enviada, a mesma permanece armazenada

aguardando o envio da 2ª coleta; após o período de 15 dias um comunicado é enviado solicitando a 2ª coleta. A primeira amostra não é processada porque na maioria das vezes os anticorpos específicos não são detectáveis ou se apresentam em título baixo, podendo ser confundidos com reações cruzadas ou inespecíficas. Outra razão pela qual a primeira amostra não é analisada separadamente é que em regiões endêmicas para febre maculosa, a positividade nesta amostra pode refletir uma infecção passada ou cicatriz sorológica, induzindo erroneamente à exclusão de outros patógenos causadores de febres hemorrágicas, como dengue e leptospiriose. Neste caso a segunda amostra analisada de forma pareada (na mesma reação) não detecta elevação de títulos de IgG.

Porém, existem alguns casos que evoluem clinicamente de forma grave e rápida, ocorrendo o óbito em até dez dias do aparecimento dos sintomas, não sendo possível a coleta da segunda amostra. Nesses casos, o laboratório processa na amostra única a pesquisa de IgG e IgM, e os títulos maiores que 128 são considerados casos compatíveis. A conclusão desses casos depende da análise crítica dos dados

clínicos e epidemiológicos, juntamente com outros resultados laboratoriais, como a qPCR, imunohistoquímica e o resultado da pesquisa de outros agentes.

## Métodos diretos

### 1. PCR em tempo real (qPCR)

A iniciativa de utilização da qPCR para febre maculosa surgiu em 2010 pela necessidade de elucidar casos fatais com suspeita clínica de FM, porém com sorologia negativa ou títulos menores que 128.

A PCR é uma reação baseada na replicação do DNA, na qual utilizando-se oligonucleotídeos iniciadores específicos para o agente que se quer detectar, é possível *in vitro* amplificar um fragmento de DNA deste patógeno, se o mesmo estiver presente na amostra clínica. A qPCR tem o mesmo princípio, porém a detecção do fragmento de DNA do patógeno se dá em tempo real, através da emissão de sinal fluorescente em cada ciclo, quando ocorre a duplicação do fragmento de DNA do patógeno. O sinal é captado por um aparelho de PCR em tempo real e analisado por meio de um software.

**Quadro 1.** Exemplos de interpretação de resultados de reação de imunofluorescência indireta (RIFI) para Rickettsias do grupo de febre maculosa em duas amostras de soro, colhidas com intervalo de 14 a 21 dias.

Resultado de títulos obtidos em RIFI		Interpretação
1ª amostra	2ª amostra	
Não reagente	Não reagente	Descartado
Não reagente	64	Compatível
Não reagente	128	Confirmado
Não reagente	256	Confirmado
64	64	Compatível
64	128	Compatível
64	256	Confirmado
128	128	Compatível
128	256	Compatível
128	512	Confirmado
256	512	Compatível
256	1.024	Confirmado

O soro é diluído a partir de 1:64, por recomendação do Centers for Disease Control and Prevention/CDC  
Fonte: adaptado de Guia de Vigilância Epidemiológica/SVS/MS 7ª edição

Na primeira fase de aplicação da qPCR foi selecionado o soro como amostra biológica para o estudo, uma vez que se trata do tipo de amostra mais frequentemente enviada, além de ser facilmente processada através *kits* comerciais para extração de ácido nucléico com alta eficiência. Inicialmente o exame foi composto por uma reação feita em duplicata para riquetsias grupo febre maculosa (gene *OmpA*, com detecção po SYBR Green) e um controle interno endógeno (RNase P humana, com detecção por sonda TaqMan®). A partir de janeiro de 2011, foi incorporada uma nova reação para *Rickettsia* spp (gene Citrato Sintase, com detecção por sonda TaqMan®), deixando de ser feita em duplicata da primeira reação. Os resultados promissores fizeram com que o exame fosse disponibilizado no SIGH a partir de maio de 2011. O exame atualmente é constituído por três reações de qPCR: uma para *Rickettsia* spp (gene Citrato Sintase, com detecção por sonda TaqMan®), uma para riquetsias grupo febre maculosa (gene *OmpA*, com detecção po SYBR Green), e um controle interno endógeno (RNase P humana, com detecção por sonda TaqMan®); são consideradas positivas aquelas confirmadas pelas três reações, ou seja, duas regiões gênicas distintas do agente infeccioso são necessárias para confirmar o diagnóstico.

Em comparação com os métodos tradicionais (sorologia e isolamento) houve um aumento significativo da sensibilidade para detecção da doença, chegando a duplicar o número de casos positivos no período estudado. Atualmente essa

metodologia vem sendo aplicada apenas em casos de óbito – outras aplicações da metodologia ainda estão em estudo.

Embora tenha perspectivas promissoras, no qPCR para FM há possibilidade de resultados falso-negativos devido ao curto período de bacteremia. Pode-se inferir que quanto mais precoce a coleta da amostras maiores são as possibilidades de se detectar o agente diretamente e menores são as possibilidades de se detectar os anticorpos específicos. Por outro lado, quanto mais tardia menores as possibilidades de se detectar o agente diretamente, porém maiores as possibilidades de se detectar anticorpos no soro. Portanto, a qPCR tem aplicações distintas da sorologia; em casos não fatais, a confirmação do caso deve ser feita pela sorologia após o envio da segunda amostra.

Não apenas a precocidade da coleta da amostra pode interferir, mas também a gravidade dos casos. Quanto maior a gravidade do caso, maior a probabilidade de se detectar o agente diretamente. Por se tratar de uma bactéria intracelular obrigatória, poderá ser detectado mais facilmente na presença de lesão celular (vasculite), o que é compatível com os casos de óbito com suspeita clínica de FM.

Atualmente o IAL realiza a qPCR apenas para óbitos suspeitos de FMB, como exame complementar à sorologia. O exame é realizado no mesmo material biológico enviado para diagnóstico sorológico e sua interpretação encontra-se descrita na Tabela 1.

**Tabela 1.** Resultados da PCR em tempo real para óbitos suspeitos de febre maculosa brasileira. Instituto Adolfo Lutz. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, 2011.

<b>Grupo Febre Maculosa (OmpA)</b>	<b><i>Rickettsia</i> spp (Citrato Sintase)</b>	<b>Controle Interno Endógeno (RNase P humana)</b>	<b>Resultado no Laudo</b>
Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
Negativo	Negativo	Negativo	Indeterminado*

\*Indeterminado = qualidade da amostra ou processamento insuficiente para validação do resultado. São raros os resultados positivos em apenas uma região gênica do patógeno (*OmpA* ou Citrato Sintase), nestes casos a amostra é processada novamente

## 2. Isolamento de *Rickettsia rickettsii*

O isolamento de *Rickettsia rickettsii* é realizado através do sistema "shell vial" modificado por Melles *et al.* (1992, 1999). Esta metodologia utiliza células Vero (linhagem celular de rim de macaco verde africano) e consiste de um tubo de vidro de 14 mm de diâmetro com aproximadamente 100 mm de altura, no fundo do qual é adaptada uma lamínula circular de 12 mm de diâmetro como suporte para a adesão de uma monocamada de células Vero ( $1,5 \times 10^5$  células/ml). Após a obtenção de uma cultura confluenta de 24 horas, descarta-se o meio de manutenção e adiciona-se 0,1-0,3 ml da amostra homogeneizada em meio BHI (Brain Heart Infusion, infusão de cérebro coração) a cada tubo, sobre a monocamada de células. Em seguida, os tubos são centrifugados (700 g, 60 min, 25-30°C), o inóculo é descartado e aos tubos adiciona-se 1 ml de meio de cultura mínimo essencial, acrescido de 5% soro fetal bovino, 10mg/ml de glutamina, 10 mg/ml de vancomicina e 20mg/ml de estreptomomicina. As culturas são incubadas a 37°C por cinco dias.

Essa metodologia permite o isolamento do agente infeccioso a partir de amostras de coágulos sanguíneos e fragmentos de pele (obtidos por biópsia), bem como de carrapatos retirados do paciente. Os materiais devem ser preferencialmente mantidos em BHI após a coleta, acondicionados em frascos criogênicos estéreis e a baixas temperaturas (freezer - 70°C ou N<sub>2</sub> líquido) e transportados nestas mesmas condições até o laboratório.

No Instituto Adolfo Lutz são processadas apenas amostras humanas (coágulo retraído e biópsia de lesão de pele) e há recomendação para que sejam colhidas apenas na fase aguda da doença e até 24 horas da antibioticoterapia. O isolamento é extremamente útil nos casos mais

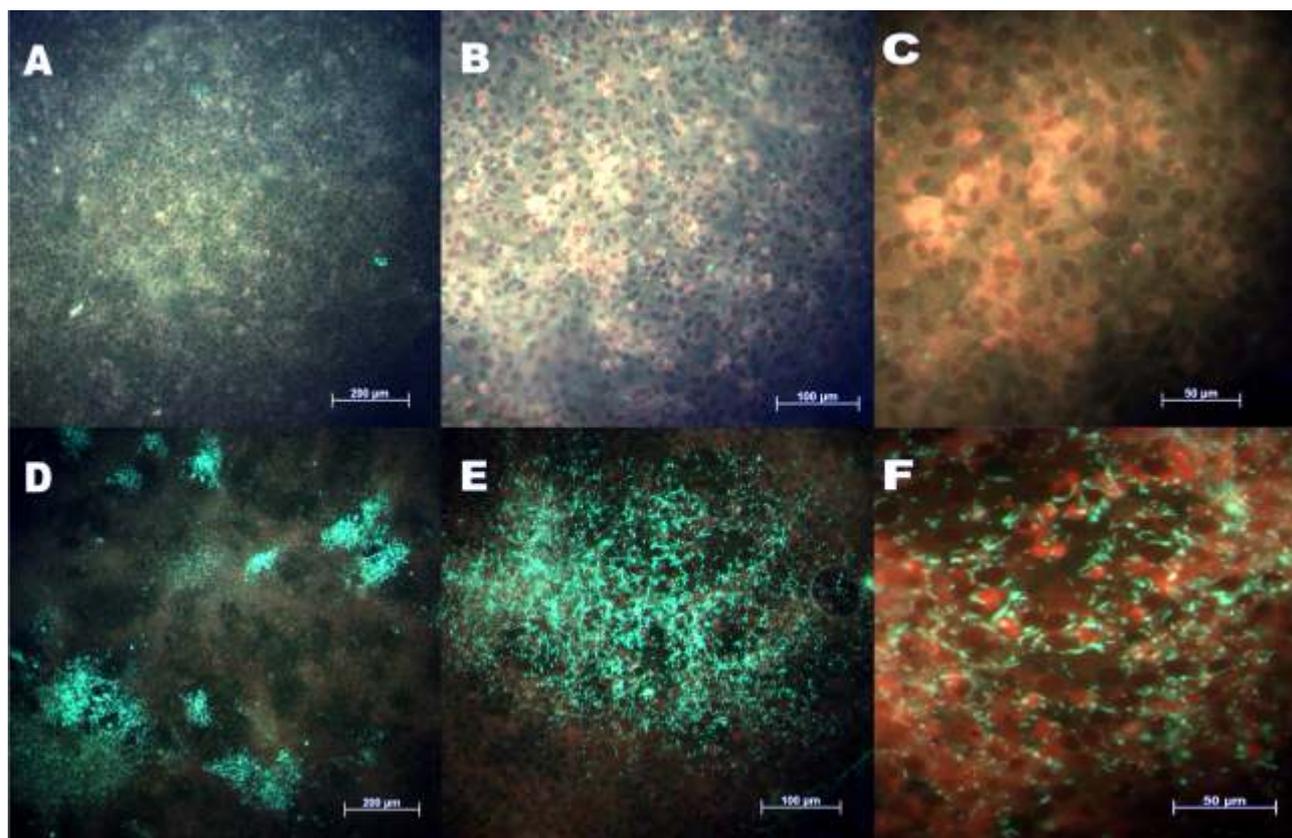
grave, quando a coleta é feita na fase aguda da doença, ainda não há anticorpos detectáveis, porém há intensa riquetsemia, sendo grandes as possibilidades de isolamento da bactéria.

O resultado do isolamento é conclusivo quando positivo. Porém, o resultado negativo tem baixo valor diagnóstico, pois uma série de fatores pode interferir no processo, apresentando um resultado negativo, como o uso de antibiótico antes da coleta, as condições de esterilidade da coleta, armazenamento e transporte da amostra. Quando o resultado do isolamento é negativo, o diagnóstico laboratorial da FMB torna-se mais preciso e fidedigno somente quando acompanhado da realização da sorologia com coleta de duas amostras de soro.

## 3. Histopatologia e imunohistoquímica

Realizada em amostras de tecidos obtidas em biópsia de lesões de pele de pacientes infectados ou em material de necropsia, como fragmentos de pulmão, fígado, baço, coração, rim, músculos e cérebro, fixados em formalina a 10% e incluídos em parafina. Os achados histopatológicos evidenciados são associados à lesão endotelial causada pela *Rickettsia* com espectro de lesão da pele variando desde infiltrado linfomononuclear até quadros de intensa vasculite leucocitoclástica. A imunohistoquímica em lesões vasculíticas de pele é considerada como o método mais sensível para a confirmação de febre maculosa na fase inicial da doença. Essa técnica apresenta elevada sensibilidade e especificidade e seus resultados consistem em demonstração positiva de antígenos em células endoteliais de amostras de biópsia ou autópsia.

**Figura 5.** Isolamento em cultura celular (Vero) seguido por identificação por imunofluorescência indireta para riquetsias do grupo da febre maculosa.



A, controle negativo (10x); B, controle negativo (20x); C, controle negativo (40x); D, isolamento positivo (10x); E, isolamento positivo (20x); F, isolamento positivo (40x)

Santos FCP et al., 2009. Fotomicroscópio Zeiss, modelo Axioskop 2 plus Fotografado por Dra Jussara Bianchi Castelli do Laboratório de Patologia do InCor-HCFMUSP

**Tabela 2.** 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	1ª amostra (fase aguda): início dos sintomas 2ª amostra: 2 semanas após coleta da 1ª amostra	5 mL de sangue tubo seco ou <i>vacutainer</i> sem anticoagulante	Geladeira de + 4 a 8°C transportar em caixa de isopor com gelo ou gelox
<b>Isolamento</b>	Coágulosanguíneo fragmento de pele	No início dos sintomas (fase aguda) antes de iniciar antibioticoterapia ou até 48 horas do início da medicação	Coágulo: retração de 5 mL de sangue fragmento de pele/ lesão flaconete criorresistente com 1 mL de BHI	Congelar a - 70°C ou nitrogênio líquido transportar em no máximo 24h (6h) 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

## Tratamento

A introdução precoce de antibioticoterapia específica para FMB em caso suspeito tem importante impacto na redução da letalidade da doença. Idealmente, todo caso suspeito deve ser monitorado, clínica e laboratorialmente durante todo o período de tratamento, ainda que ambulatorialmente.

As únicas drogas comprovadamente eficazes para o tratamento das infecções causadas por riquetsias são a doxiciclina e o cloranfenicol, sendo a primeira mais efetiva. Estudos comparando essas duas drogas no tratamento de indivíduos com FMB demonstram maiores taxas de letalidade naqueles tratados com cloranfenicol (8,2% X 1,6%).

A doxiciclina deve ser administrada na dose de 100 mg via oral, a cada 12 horas para adultos e 2,2 mg/kg para indivíduos com peso menor ou igual a 45kg. Sua utilização não é indicada para gestantes e menores de 8 anos, muito embora seu uso venha sendo amplamente recomendado pelo Centers for Disease Control and Prevention e pela American Academy of Pediatrics para todas as crianças com suspeita de febre maculosa independente da faixa etária. No Brasil não é disponível a apresentação para uso parenteral da droga e por esse motivo grande parcela dos pacientes, sobretudo aqueles com manifestação grave da doença, tem sido tratada com cloranfenicol, única opção terapêutica parenteral disponível no País.

A dose do cloranfenicol é de 1 g a cada 6 horas para adultos e para criança a dose total diária varia de 50 a 75 mg/kg, divididos em quatro doses diárias. Por ter apresentação para uso endovenoso, tem sido a droga mais utilizada para os casos graves.

O tratamento específico deve ser mantido por um período de no mínimo de sete dias ou estendido até 2 a 3 dias após o término da febre, independente da droga utilizada.

Tendo em vista o potencial de evolução para formas graves, pacientes com alterações laboratoriais, como plaquetopenia, coagulopatia, alterações de função renal, acidose, hipoxemia e/ou alterações clínicas, como petéquias e outras manifestações hemorrágicas, icterícia, oligúria, queixas respiratórias, alterações neurológicas, devem ser assistidos em serviços que possam oferecer medidas de suporte ventilatório mecânico, monitorização hemodinâmica, hemodiálise, transfusão de hemoderivados e demais cuidados intensivos.

## Medidas preventivas

- A principal medida consiste em evitar contato com carrapatos. Para tanto é preciso conhecer quais são as áreas consideradas endêmicas para a FMB.
- Evitar caminhar em áreas conhecidamente infestadas por carrapatos, no meio rural e silvestre; quando for necessário caminhar por áreas infestadas vistoriar o corpo em busca de carrapatos em intervalos de três horas, pois quanto mais rápido for retirado o carrapato menor será o risco de contrair a doença.
- Utilizar barreiras físicas como calças compridas com parte inferior por dentro das botas e parte superior 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 pode ocorrer a liberação de bactérias que têm capacidade de penetrar através de microlesões na pele.
- retirá-lo com calma, torcendo-o levemente.

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

## Vigilância epidemiológica

A FMB é um agravo de notificação compulsória conforme estabelece a Portaria GM/MS nº 104 de 25 de janeiro de 2011 e, portanto, todos os casos suspeitos devem ser notificados à vigilância epidemiológica do município, seguindo o fluxograma do sistema de informação.

A notificação de casos suspeitos deve ser realizada por profissionais de saúde das unidades de saúde públicas e/ou privadas por meio de instrumentos de coleta de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

Conforme previsto no artigo nº 14 do Código de Ética Médica, *“o médico deve empenhar-se para melhorar as condições de saúde e os padrões dos serviços médicos e assumir sua parcela de responsabilidade em relação à saúde pública, à educação sanitária e à legislação referente à saúde”*.

É fundamental garantir a qualidade e o preenchimento das informações, bem como a agilidade na coleta e o encaminhamento para os serviços de vigilância municipal, uma vez que essas serão fonte de dados essenciais para o desencadeamento oportuno das ações de prevenção e controle no nível local.

A vigilância epidemiológica da FMB tem como objetivos detectar e tratar precocemente os casos suspeitos, visando reduzir a letalidade; investigar e controlar surtos, mediante adoção de medidas de controle; conhecer a distribuição da doença, segundo lugar, tempo e pessoa; identificar e investigar os locais prováveis de infecção (LPI); e recomendar e adotar medidas de controle e prevenção.

A confirmação da suspeita é realizada por meio de investigação epidemiológica da presença dos critérios de definição de caso, da investigação ambiental e confirmação laboratorial diagnóstica, no Instituto Adolfo Lutz.

## Definição de caso suspeito

- Indivíduo que apresente febre de moderada a alta, cefaleia, mialgia e história de picada de carrapatos e/ou tenha frequentado área sabidamente de transmissão da febre maculosa nos últimos 15 dias; ou
- indivíduo que apresente febre de início súbito, cefaleia e mialgia, seguidas de aparecimento de exantema máculo-papular entre o 2º e 5º dias evolução e/ou manifestações hemorrágicas.

## Definição de caso confirmado

**Critério laboratorial:** caso suspeito de febre maculosa com pelo menos um dos seguintes resultados laboratoriais:

- isolamento do agente etiológico em cultura;
- reação de imunofluorescência indireta (RIFI): soroconversão dos títulos de RIFI, entendida como:
  - 1ª amostra de soro (fase aguda) não reagente e 2ª amostra (colhida 14 a 21 dias após) com título  $\geq 128$ ;
  - aumento de no mínimo 4 vezes os títulos obtidos em 2 amostras de soro, coletadas com intervalo de 14 a 21 dias.
- imuno-histoquímica positiva para antígenos específicos de *Rickettsia* sp.;
- reação em cadeia de polimerase (PCR) positiva em amostra de soro de óbito.

**Critério clínico-epidemiológico:** esse critério deverá ser utilizado apenas no caso que evoluiu para óbito com quadro clínico compatível com a doença, acompanhado de antecedente epidemiológico como ter frequentado área sabidamente de transmissão de FMB e/ou vínculo recente com casos confirmados laboratorialmente, com ou

sem história de picada de carrapatos e não tendo sido possível a coleta oportuna de material para exame específico.

### **Definição de caso compatível**

- Indivíduo com clínica sugestiva de febre maculosa (febre, cefaleia, mialgia, exantema e/ou manifestação hemorrágica) que apresente sorologia reagente (RIFI com título  $\geq 1/64$ ) em amostra única, ou 2 amostras colhidas com intervalo de 10 a 14 dias sem que se confirme diferença de título no mínimo de quatro vezes entre as mesmas.

### **Descartado**

- Caso suspeito com diagnóstico confirmado para outra doença e caso suspeito sem dados suficientes para confirmar o diagnóstico de febre maculosa.

### **Investigação epidemiológica**

Todos os casos suspeitos deverão ter a Ficha de investigação epidemiológica preenchida e a coleta oportuna de material para diagnóstico específico. Todos os campos da ficha deverão ser criteriosamente preenchidos, mesmo quando a informação for negativa, sendo alguns campos de preenchimento obrigatório. Informações adicionais sobre os dados clínicos e epidemiológicos dos casos devem ser obtidas por meio de entrevista com o paciente e/ou familiares, bem como consulta de prontuário médico.

A identificação da área de transmissão deve ser feita verificando se os locais de residência, trabalho ou lazer correspondem às áreas de provável transmissão da febre maculosa. No ESP, a Superintendência de Controle de Endemias (SUCEN) disponibiliza apoio técnico aos municípios para a realização de investigação de campo para a identificação do local provável de infecção

para febre maculosa, conforme detalhamento apresentado no anexo II.

Na vigência de um número maior de casos, deverá ser feita uma investigação epidemiológica a fim de se tentar chegar aos mecanismos causais de transmissão da doença, extensão da área de transmissão e à adoção de medidas de controle oportunas.

A versão atual da ficha de investigação de FMB não contém campos específicos para as novas definições e critérios de confirmação de caso nem realização de investigação ambiental dos locais prováveis de infecção. Segundo a Nota Técnica N<sup>o</sup> 7 CGDT/DEVEP/SVS, de 31 de agosto de 2009, adaptações da ficha serão realizadas na próxima versão do SINAN-NET. Considerando a importância dessas informações, a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo recomendará, em breve, a inclusão dessas variáveis conforme instrutivo descrito no anexo III.

### **Medidas de vigilância e controle**

As medidas de vigilância e controle da FMB incluem ampla divulgação da ocorrência da doença para a população e para os profissionais de saúde. A primeira deve ser informada sobre as características da doença e seu ciclo de transmissão, de maneira a estimular ações preventivas e de cuidados nas áreas infestadas por carrapatos, pois são potenciais para transmissão da FMB. Essas informações podem ser repassadas à população por meio de várias estratégias pedagógicas, como: atividades nas escolas, palestras nas comunidades e até mesmo visitas domiciliares nos locais próximos às áreas de transmissão.

As ações educativas devem ser amplamente estimuladas, muito embora devam ser executadas com planejamento, devem ser adotadas estratégias educativas adequadas para cada público. A abordagem deve ser de informações sobre os locais de risco e adoção de medidas preventivas, principalmente em locais onde

houver alta infestação e/ou parasitismo humano por carrapatos.

Os profissionais de saúde de hospitais e das unidades básicas de saúde devem ser alertados sobre a ocorrência da doença, a fim de que possam estar atentos ao diagnóstico precoce da febre maculosa. Capacitações devem ser promovidas para profissionais de todos os serviços de saúde. Nos locais com transmissão é preciso que haja o envolvimento de outros setores diversos, pertencentes ou não às secretarias municipais de saúde, da sociedade civil e dos meios de comunicação na colaboração da disseminação das informações.

Quando a exposição em áreas infestadas por carrapatos for inevitável, recomenda-se o uso de mangas longas, botas e calça comprida, com a parte inferior dentro das meias. O vestuário deve ser preferencialmente de cor clara para facilitar a visualização dos carrapatos. Nesses casos, todas as peças de roupas utilizadas devem ser colocadas em água fervente para a retirada de possíveis carrapatos, micuins ou larvas. A Organização Mundial de Saúde (1997) refere que repelentes para carrapatos não são comumente aplicados sobre a pele. Sugere para prevenir ataques de carrapatos e para proteção mais duradoura a impregnação de roupas com Permethrin a 0,65-1g de ingrediente ativo/m<sup>2</sup> como o melhor produto, mas Deet e Butopyronoxyl como sendo também efetivos. No Brasil, não se tem conhecimento sobre a eficácia da utilização de repelentes para carrapatos.

### Áreas endêmicas

Apenas uma parcela da população de carrapatos se apresenta infectada pelo agente. Essa parcela varia conforme a doença, assim como o contexto temporal e espacial. Logo, nas áreas endêmicas, quanto maior o grau de parasitismo humano, maior é o risco de uma pessoa ser parasitada por um carrapato infectado.

O *Amblyoma cajennense* é o principal vetor da febre maculosa no Brasil. Para que suas populações estejam excessivamente aumentadas, há a necessidade principalmente de condições ambientais favoráveis às fases de vida livre. Tais condições seriam pastos “sujos”, com formações de capoeiras ou matas. Uma vez estabelecida a condição ambiental favorável ao carrapato no ambiente, é necessária a presença de hospedeiros primários, que podem ser equinos, antas ou capivaras. Com relação aos equinos, e até mesmo às antas, poucos indivíduos seriam suficientes para propiciar uma grande multiplicação de carrapatos, já que um único animal pode albergar grandes quantidades de carrapatos.

No caso das capivaras, a população de carrapatos aumenta à medida que aumenta a população desse hospedeiro na área, já que esses animais tendem a albergar menores quantidades de carrapatos. Sendo assim, o controle das populações de *A. cajennense* pode ser executado em duas formas:

1. Intervindo na população parasitária de carrapatos, especialmente sobre os hospedeiros primários.

2. Intervindo na população de vida livre de carrapatos, presente principalmente nos locais do solo em que a cobertura vegetal e/ou as condições das instalações oferecem o microclima favorável a seu desenvolvimento e sobrevivência.

### Intervindo na população parasitária

A aplicação de produtos químicos, com propriedades carrapaticidas, sobre os animais, é o método mais tradicional para combater os carrapatos. No caso de *A. cajennense*, esse método é usualmente recomendado somente quando há participação de equinos como hospedeiros primários para o carrapato, já que ainda não existem métodos apropriados para tratamentos carrapaticidas contínuos em animais silvestres de vida livre.

Qualquer programa de controle de carrapatos deve ser considerado como um programa contínuo, com resultados que serão evidenciados somente em médio ou longo prazo. O principal objetivo do programa de controle deve ser a redução da infestação do ambiente, das fases de vida livre do carrapato, por meio de tratamentos contínuos nos animais. Por outro lado, há uma forte tendência cultural da busca por resultados imediatos. Numa situação de alta infestação por carrapatos os resultados imediatos serão apenas aqueles evidenciados ao diminuir uma infestação momentânea de um animal severamente infestado, com uma única aplicação de carrapaticida. Tratamentos curativos pontuais não surtem qualquer efeito na população de vida livre do carrapato, ou seja, não controlam os carrapatos.

Há evidências de que o estágio adulto é naturalmente mais resistente aos carrapaticidas comerciais que os estágios de larva e ninfa (Pinheiro, 1987). Dessa forma, o controle químico deste carrapato em equinos deve se concentrar entre os meses de abril a julho, quando predominam as larvas, e de julho a outubro, quando predominam as ninfas. Para os meses de outubro a março, quando predominam os carrapatos adultos, alguns autores têm recomendado com sucesso a remoção manual de fêmeas ingurgitadas dos equinos, a intervalos semanais (Leite *et al.*, 1997). Obviamente, tal prática é mais viável para pequenas tropas de animais.

Os únicos carrapaticidas comerciais indicados para tratamentos dos equinos são os piretroides, nas formulações para aplicação na forma de banhos, aspersão ou pulverização. Por motivo de incompatibilidade específica, não se deve utilizar produtos à base de amitraz em equinos, pelo risco de intoxicações irreversíveis. Embora haja formulações à base de piretroides indicadas para a aplicação *pour-on* (sobre a linha do dorso) em bovinos, estes não devem ser usados em

equinos, pois não apresentariam a eficácia desejada nestes hospedeiros.

### **Intervindo na população de vida livre**

Em algumas situações, quando a área altamente infestada por carrapatos for apenas um pasto “sujo”, sem a presença de matas residuais ou de preservação, pode-se conseguir a redução drástica da infestação ambiental pela destruição momentânea dos microclimas necessários ao desenvolvimento do carrapato no ambiente. Isto pode ser feito utilizando-se roçadeiras mecânicas, que devem ser passadas rente ao solo por toda a área da pastagem, pelo menos uma vez por ano, nos meses de verão. O uso anual de roçadeiras nesta época do ano evita a formação de pastos “sujos”, pois favorece a rebrota de gramíneas forrageiras sem a competição com plantas invasoras.

Em um trabalho realizado em 40 propriedades rurais no Estado de São Paulo (Labruna *et al.* 2001) mostraram que a presença e a abundância das infestações por *A. cajennense* nos equinos está fortemente associada com pelo menos um pasto “sujo” na propriedade. Ao roçar um pasto rente ao solo, o microclima necessário às fases de vida livre do carrapato é destruído, reduzindo drasticamente o seu desenvolvimento e sobrevivência no ambiente. Deve ser salientado que durante a época preconizada para o uso de roçadeiras (verão), a maior parte da população de vida livre do carrapato será composta por ovos e larvas, que estarão se preparando para formar o pico de infestação por larvas a partir do início do outono, em abril.

Como ovos e larvas são os estágios mais sensíveis às alterações de microclima, uma drástica destruição da cobertura vegetal do solo nesta época comprometerá a sobrevivência desses estágios. Obviamente, a indicação do uso de roçadeiras nos meses de verão fica

restrita a áreas de pastagens. Quando equinos são criados em áreas de mata ciliar ou residual, onde a intervenção mecânica embarga em limitações ecológicas, a alternativa mais viável seria o controle químico, como citado anteriormente. Por outro lado, impedir o acesso de equinos às áreas de mata também surtirá resultados satisfatórios. Porém, os resultados levarão mais de 12 meses para serem evidenciados, dada a longa sobrevivência das formas de vida livre do carrapato num ambiente favorável. Em áreas urbanas devem ser feitas a limpeza e a capina de lotes não construídos a fim de evitar que equinos sejam levados para pastejo nesses locais.

Em áreas com casos confirmados de FMB em humanos ou outra doença causada por carrapatos, e nas quais exista alta infestação desses artrópodes, indicando uma rápida intervenção, o controle químico pode ser utilizado no ambiente, desde que tenham sido esgotadas todas as medidas recomendadas e a infestação persista. Recomenda-se, ainda, que essa decisão seja tomada em conjunto com todos os órgãos de controle envolvidos, uma vez que o monitoramento nessas áreas é indispensável.

Quando uma área de mata se apresenta com altas populações de *A. cajennense*, tendo apenas animais silvestres (antas e/ou capivaras) como os hospedeiros primários para o carrapato, tornam-se impraticáveis, tanto o controle químico nos animais, como a intervenção mecânica no ambiente. Nesses casos, em se tratando de uma área endêmica para febre maculosa, as atividades educacionais com a população deverão ser priorizadas, visando evitar ao máximo o acesso a esta área. Por outro lado, programas de controle populacional de vertebrados ou de animais de vida livre,

especialmente capivaras, devem ser vistos como uma medida prioritária.

Por último, métodos alternativos de controle, tais como aqueles baseados na auto-aplicação de carrapaticidas em capivaras e antas de vida livre, devem ser testados no Brasil. O fornecimento de alimentos previamente tratados com ivermectin a cervídeos de vida livre foi testado para o controle de infestações por carrapatos nestes animais nos Estados Unidos, com resultados promissores (Pound et al., 1996). Ainda naquele país, foram desenvolvidos bretes (tipo de cercado, armadilha) que aplicam produtos carrapaticidas automaticamente em veados de vida livre, atraídos para o brete, por alimentos continuamente ofertados. Reduções significativas das populações de carrapatos foram observadas nas áreas em que estes bretes foram utilizados (Pound et al., 2000). No entanto, o impacto do fornecimento destes alimentos no crescimento das populações de vida livre destes animais é desconhecido.

Qualquer medida direcionada ao controle das infestações por *A. cajennense* em capivaras, deverá, conseqüentemente, atuar nas populações de *A. cooperi*, já que esta última utiliza-se apenas das capivaras, como hospedeiros primários.

Para os carrapatos *Amblyomma aureolatum* e *Amblyomma ovale* o controle está diretamente ligado à posse responsável de cães. O controle populacional de cães é uma estratégia importante, pois, são necessários trabalhos educativos com a população para que não haja cães soltos e para que também não permitam que eles adentrem áreas de mata e florestas. É conhecidamente potencial que os cães têm em carrear carrapatos de dentro de áreas de mata para o peri e intradomicílio.

**Anexo I**

**Tabela 1.** Lista de municípios com presença de *Amblyomma cajennense*/*Amblyomma dubitatum*. Estado de São Paulo, 2011.

Águas da Prata	Charqueada	Jarinú	Pirajú
Águas de Lindóia	Chavantes	Joanópolis	Platina
Águas de São Pedro	Conchal	Jundiaí	Queluz
Americana	Cosmópolis	Limeira	Ribeirão Preto
Amparo	Cruzália	Lindóia	Rio Claro
Aparecida	Elias Fausto	Lorena	Rio das Pedras
Arapeí	Engenheiro Coelho	Louveira	Salto
Araras	Espírito Santo do Pinhal	Maracaí	Santa Bárbara D'Oeste
Artur Nogueira	Estiva Gerbi	Marília	Santa Branca
Assis	Garça	Mococa	Santa Cruz do Rio Pardo
Atibaia	Guaratinguetá	Mogi Mirim	Santa Cruz das Palmeiras
Bananal	Guariba	Monte Azul do Sul	Santa Gertrudes
Birigui	Holambra	Monte Mor	Santo Antonio de Posse
Bom Jesus dos Perdões	Hortolândia	Morungaba	São José do Rio Preto
Bragança Paulista	Ibirema	Nazaré Paulista	São José dos Campos
Brejo Alegre	Igaratá	Nova Odessa	São Pedro
Cabreúva	Indaiatuba	Ocaçu	São Pedro do Turvo
Caçapava	Iperó	Oriente	Serra Negra
Campinas	Ipeúna	Palmital	Socorro
Campo Limpo Paulista	Iracemápolis	Paraguaçu Paulista	Sumaré
Candido Mota	Itapira	Paulínia	Tarumã
Canitar	Itatiba	Pedreira	Tuiuti
Capivari	Itú	Pedrinhas Paulista	Valinhos
Catanduva	Jaguariúna	Piracicaba	Várzea Paulista
			Vinhedo

Fonte: SUCEN/SES-SP dados atualizados em julho/2011

**Tabela 2.** Lista de municípios com presença de *Amblyomma aureolatum*. Estado de São Paulo, 2011.

Arujá	Mauá
Caieiras	Mogi das Cruzes
Campos do Jordão	Ribeirão Pires
Diadema	Santo André
Franco da Rocha	São Bernardo do Campo
Guarulhos	São Paulo
Mairiporã	

Fonte: SUCEN/SES-SP dados atualizados em julho/2011

**Tabela 3.** Lista de municípios com presença de *Amblyomma ovale*. Estado de São Paulo, 2011.

Bertioga	Itariri
Cananéia	Monguaguá
Caraguatatuba	Peruíbe
Cubatão	Praia Grande
Guarujá	Santos
Iguape	São Sebastião
Ilha Bela	São Vicente
Itanhaém	Ubatuba

Fonte: SUCEN/SES-SP dados atualizados em julho/2011

## Anexo II

### Roteiro para identificação do local provável de infecção para febre maculosa brasileira

Para que determinada área seja considerada local provável de infecção (LPI), deve-se respeitar três condições:

- o local deve ter sido visitado pelo paciente infectado nos 15 dias que precederam o início dos sintomas;
- existência de uma população vetora estabelecida e/ou presença de condições naturais favoráveis para estabelecimento da população do vetor; e
- presença do agente etiológico estabelecido.

#### Para se determinar às condições supracitadas, deve-se considerar

1. O local deve ter sido visitado pelo paciente nos últimos 15 dias que precederam o início dos sintomas. Para a área ser considerada um local provável de infecção, deve haver relato do acesso a essa área, dentro de um período de 15 dias antes do início dos sintomas. Para tanto, o entrevistador deve estar capacitado para obter esse tipo de informação. Contudo, o local não pode ser descartado como LPI, se não constar essa informação (por exemplo, por desconhecimento de parentes e/ou amigos).

2. Existência de população vetora estabelecida e/ou presença de condições naturais favoráveis para estabelecimento da população do vetor:

- Espécies vetoras
- Hospedeiro primário
- Condições naturais favoráveis para estabelecimento das populações vetoras

#### 2.1. Espécies vetoras

Os vetores conhecidos para o agente etiológico da FMB são os carrapatos das espécies *Amblyomma cajennense*, *Amblyomma aureolatum* e *Amblyomma dubitatum*. Além destas, uma terceira espécie o *Amblyomma dubitatum*, pode estar relacionada com o ciclo enzoótico da *Rickettsia rickettsii* e até mesmo agindo como vetor para o ser humano. As espécies de carrapato dos gêneros *Rhipicephalus* e *Anocentor* não apresentam importância conhecida na epidemiologia do agente.

Para determinar se uma ou mais espécie está estabelecida em uma área deve-se observar as seguintes condições:

## 2.2. Presença de hospedeiro primário

Os hospedeiros primários são aquelas espécies animais cuja presença em uma área é fundamental para o estabelecimento de uma população de uma determinada espécie de carrapatos. Para algumas espécies de carrapatos o(s) hospedeiro(s) primário(s) é(são) comum(ns) a todos os três estádios parasitários, enquanto para outras há diferenças entre a fase adulta e as imaturas (larva e ninfa). O hospedeiro da fase adulta também é conhecido como o amplificador da população de carrapatos. Os hospedeiros primários dos carrapatos envolvidos na FMB são:

- *A. cajennense* – Tem três hospedeiros primários e comuns aos três estádios parasitários, sendo o mais importante deles o cavalo, seguido em importância pela anta e pela capivara. As fases imaturas podem utilizar como hospedeiro secundário praticamente qualquer espécie de mamífero ou ave.
- *A. aureolatum* – Tem diferentes hospedeiros primários. Para as fases imaturas este carrapato utiliza aves passeriformes e pequenos roedores silvestres, sendo os hospedeiros primários no estágio adulto os canídeos, em especial o cachorro-do-mato e o cachorro doméstico. Os hospedeiros secundários para os estádios imaturos são desconhecidos e os demais carnívoros, como os felinos, são os hospedeiros secundários para o estágio adulto.
- *A. dubitatum* – Tem um único hospedeiro primário para todos os estádios: a capivara. As fases imaturas podem utilizar hospedeiros secundários, já foi relatado o parasitismo em gambá, veado e rato-do-banhado.
- *A. ovale* – É parasita de pequenos roedores nas fases imaturas e utiliza o cão como hospedeiro primário na fase adulta.

## 2.3. Ambiente e condições naturais favoráveis

Há um tipo de ambiente propício para cada espécie de carrapato, como descrito a seguir.

- *A. cajennense* – Esta espécie de carrapato se estabelece em áreas degradadas pelo homem. São áreas propícias para esta espécie: áreas desmatadas e em regeneração com vegetação arbustiva (como capoeiras), próxima ou não de corpos d'água, áreas de mata ciliar e pastos não roçados com arbustos e gramíneos excedendo 10cm de altura, mesmo que compreendam áreas pequenas e em paisagem urbana. Pastos roçados são ambientes hostis.
- *A. aureolatum* – Esta espécie de carrapato era muito comum em toda Grande São Paulo mas, devido à urbanização e consequente destruição das matas, hoje o *A. aureolatum* está restrito aos retalhos de Mata Pluvial Atlântica primária ou secundária, mesmo com seu perfil original alterado com a colonização de espécies vegetais exóticas, como o eucalipto. A principal característica de um retalho de mata com capacidade para sustentar uma população de *A. aureolatum* é a de uma mata arbórea de modo que haja cobertura vegetal suficiente para impedir que os raios de luz solar alcancem o chão. As comunidades sob risco de parasitismo por esta espécie são aquelas localizadas próximas às bordas destes retalhos de mata, que podem ser, por exemplo, parques de preservação públicos ou áreas de preservação permanentes (APP) dentro de propriedades agropecuárias. Mesmo que o município não relate ter entrado na mata, é importante lembrar que cães e gatos podem trazer os carrapatos da mata para o domicílio.

- *A. dubitatum* – Esta espécie se estabelece principalmente em áreas de mata ciliar a coleções líquidas lóaticas ou lânticas. Também pode colonizar matas com vegetação arbustiva em regeneração, como as capoeiras.
- *A. ovale* – Esta pode ser encontrada em diversos ambientes no Estado de São Paulo; está relacionada à Floresta Pluvial Atlântica submontanhosa e litorânea. Mesmo que o munícipe não relate ter entrado na mata, é importante lembrar que cães podem trazer os carrapatos da mata para o domicílio.

#### 2.4. Atividade de busca ativa do vetor

Encontrar e identificar o vetor conforme orientações do manual de vigilância acarológica da SUCEN, nos itens recomendados:

- exame dos hospedeiros primários;
- captura de formas livres;
- técnica de arrasto de flanela;
- técnica de armadilha de gelo-seco.

#### 2.5. Presença do agente etiológico estabelecido

A presença do agente etiológico estabelecido é estudada a partir de alguns critérios, tais como:

- Confirmação de um caso através do critério laboratorial no local de investigação; e
- Realização de inquérito sorológico nos hospedeiros primários, através de colheita de sangue e utilização da técnica de imunofluorescência indireta com antígenos de *Rickettsia bellii* e *Rickettsia rickettsii*, realizadas pelos laboratórios de referência ou pesquisa.

**Observação importante:** outro método utilizado para determinar a presença do agente é a pesquisa de *Rickettsia sp* diretamente em carrapatos. No entanto, devido ao alto custo dos procedimentos, esse tipo de diagnóstico é realizado somente pelas instituições de pesquisa.

### Anexo III

#### Ficha de investigação febre maculosa

A versão atual da ficha de investigação de febre maculosa brasileira não contém campos específicos para novas definições e critérios de confirmação de caso nem realização de investigação ambiental dos locais prováveis de infecção. Segundo consta na Nota Técnica n° 7 CGDT/DEVEP/SVS, de 31 de agosto de 2009, adaptações da ficha serão realizadas na próxima versão do SINAN-NET. Considerando a importância dessas informações, a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo recomendará a inclusão dessas variáveis, conforme instrutivo descrito a seguir.

#### Instrução de preenchimento APENAS para os casos COMPATÍVEL

- Preencher o campo Classificação Final (campo n° 49) como DESCARTADO com categoria número 2.
- Preencher o campo Critério de Confirmação/Descarte (campo n° 50) como; LABORATÓRIO com a categoria número 1.
- Preencher o campo Se Descartado, Especificar diagnóstico (campo n° 51) com a digitação da palavra COMPATÍVEL.

Nota: Importante ressaltar que o campo Sorologia (campo n° 43) deve estar devidamente preenchido com os resultados das duas amostras.

**Definição de caso compatível:** Indivíduo com clínica sugestiva de febre maculosa (febre, cefaleia, mialgia, exantema e/ou manifestação hemorrágica) que apresente sorologia reagente (RIFI com título  $\geq 1/64$ ) em amostra única ou 2 amostras colhidas com intervalo de 10 a 14 dias, sem que se confirme diferença de título no mínimo de quatro vezes entre as mesmas.

The image shows a screenshot of the SINAN-NET form for Dengue Fever investigation. The form is divided into several sections:

- Dados Laboratoriais Específicos:**
  - 42 Diagnóstico laboratorial: 1- Sim, 2- Não, 9- Ignorado.
  - 43 Sorologia: Data da Coleta S1 (29/07/2011), Data da Coleta S2 (15/08/2011). IgM Titulos (S1: 128, S2: 128), IgG Titulos (S1: , S2: ).
  - 44 Data da Coleta, 45 Resultado do isolamento (1- Detectado, 2- Não Detectado, 3- Não realizado), 46 Agente.
  - 47 Resultado (1- Positivo, 2- Negativo, 3- Inconclusivo, 4- Não realizado), 48 Resultado (1- Positivo, 2- Negativo, 3- Inconclusivo, 4- Não realizado).
- Classificação e Critérios:**
  - 49 Classificação Final: 1- Confirmado, 2- Descartado. Value: 2.
  - 50 Critério de Confirmação/Descarte: 1- Laboratório, 2- Clínico-Epidemiológico, 3- Clínico. Value: 1.
  - 51 Se descartado, Especificar diagnóstico: COMPATÍVEL.
- LOCAL PROVÁVEL DA FONTE DE INFECÇÃO:**
  - 52 O caso é autóctone do município de residência? 1- Sim, 2- Não, 3- Indeterminado.
  - 53 UF, 54 País.
  - 55 Município, 56 Distrito, 57 Bairro.

Fonte: NIVE CVE/CCD/SES-SP.

## Instrução de preenchimento da investigação ambiental para os casos CONFIRMADOS e COMPATÍVEIS

Preencher no campo **Observações** as seguintes informações:

### a) Investigação acarológica no LPI

Tem como objetivo informar se foi realizada investigação acarológica de campo no local provável de infecção (LPI):

- preencher com a **categoria 1** quando a investigação acarológica tiver sido realizada;
- Preencher com a **categoria 2** quando a investigação acarológica **NÃO** tiver sido realizada.

### b) Presença de ambloma no LPI

Aplica-se apenas para os casos em que foi realizada a investigação acarológica. Tem como objetivo Informar se foi identificada a presença de ambloma no local provável de infecção (LPI):

- preencher com a **categoria 1** quando a investigação tiver identificado a presença de ambloma no LPI; e
- preencher com a **categoria 2** quando a investigação tiver identificado a presença de ambloma no LPI.

### c) PCR em óbito

Aplica-se **APENAS** para os casos de óbito em que for realizado exame de PCR em soro:

- preencher com a **categoria 1** para amostras com resultado positivo;
- preencher com a **categoria 2** para amostras com resultado negativo; e
- preencher com a **categoria 3** para amostras com resultado indeterminado.\*

*\*Indeterminado = qualidade da amostra ou processamento insuficiente para validação do resultado.  
São raros os resultados positivos em apenas uma região gênica do patógeno (OmpA ou Citrato Sintase),  
nestes casos a amostra é processada novamente.*

Conclusão

CARACTERÍSTICA DO LOCAL PROVÁVEL DE INFECÇÃO	
68 Zona 1- Urbana 2- Rural 3- Peri-urbana 9- Ignorado	59 Ambiente 1- Domiciliar 2- Trabalho 3- Lazer 4- Outro 9- Ignorado
60 Doença Relacionada ao Trabalho 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	61 Evolução 1 - Cura 2 - Óbito por febre maculosa 3 - Óbito por outra causa 9 - Ignorado
62 Data do óbito	63 Data do encerramento

Observações:

a) Investigação acarológica no LPI: 1  
b) Presença de ambloma no LPI: 1  
c) PCR em óbito: 1

Fonte: NIVE CVE/CCD/SES-SP.

## REFERÊNCIAS

1. Angerami, R N Febre maculosa brasileira no estado de São Paulo: aspectos clínicos e epidemiológicos. tese [outorado]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2011.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. 7 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
3. Calic SB, Rocha CMBM, Coutrim MS, Chamone CB, Galvão MAM. Sintomatologia de casos de febre maculosa brasileira (FMB) confirmados laboratorialmente pela FUNED, em MG nos anos de 1995 a 2002. Rev Bras Parasitol Vet.2004;13(supl.I):357. Abstract 586.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichiosis, and anaplasmosis – United States. Morbidity and Mortality Week Report 2006;55:RR-4.
5. Chen LF, Sexton DJ. What's new in Rocky Mountain spotted fever? Infect Dis Clin N Am 2008; 22(3):415-32.
6. Cunha BA. Clinical features of Rocky Mountain spotted fever. Lancet Infect Dis 2008;8(3):143-4.
7. Dantas-Torres F. Rocky Mountain spotted fever. Lancet Infect Dis 2007;7:724-32.
8. Katz G, Camargo Neves VLF, Angerami RN, Nascimento EMM, Colombo S. Situação epidemiológica e importância da febre maculosa brasileira no Estado de São Paulo. Boletim Epidemiológico Paulista 2009; 6:4-13.
9. Lemos E.R.S .Alvarenga FBF, Cintra ML, Ramos MC, Paddock CD, Ferebee, *et al.* Spotted fever in Brazil: a seroepidemiological study and description of clinical cases in an endemic area in the state of São Paulo. Am J Trop Med Hyg 2001;65(4):329-34.
10. Lima VLC, Souza SSL, Souza CE, Vilela MFG, Papaiordanou PMO, Del Guercio VMF, *et al.* Situação da febre maculosa na região administrativa de Campinas, São Paulo, Brasil. Cad Saúde Pública. 2003;19:331-4.
11. Martins EC, Wada MY, Oliveira RC. A vigilância de febre maculosa brasileira e outras rickettsioses. Rev Soc Bras Med Trop. 2007;40(suppl I):198. Abstract OB 056.
12. Nascimento, E.M.M. Isolamento e detecção molecular de riquetsias do Grupo Febre Maculosa, a partir de *Amblyomma cajennense* (Fabricius,1787) e espécimens biológicos humanos, provenientes de áreas endêmicas do Estado de São Paulo 2003. [dissertação de Mestrado]. Instituto de Ciências Biomédicas da USP;2008.
13. Nascimento, E.M.M. Febre Maculosa Brasileira: Avaliação comparativa das metodologias de Imunofluorescência Indireta (IFI) e reação em Cadeia da Polimerase (PCR) em amostras de pacientes provenientes de áreas endêmicas do Estado de São Paulo. [tese Doutorado]. Programa de Pós Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo;2010.[acesso em 13 mai 2011].Disponível em: <http://ses.sp.bvs.br/cgi-bin/wxis.exe/iah/>
14. Raoult D, Parola P. Rocky Mountain spotted fever in the USA: a benign disease or a common diagnostic error? Lancet Infect Dis.2008;8(10):587-9.
15. Rosenthal, C. Riquetsioses. In: Amato Neto. V. E Baldy. L. S editores. Doenças Transmissíveis. 3 ed.São Paulo:Sarvier, 1991.
16. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Febre maculosa brasileira. Informe Técnico. 2002. Acessado em 15/03/2011. Disponível em: [ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc\\_tec/ZOO/INF\\_MACULOSA.pdf](ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/ZOO/INF_MACULOSA.pdf).
17. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Febre maculosa. Informe Técnica II 2004. Acessado em 15/03/2011. Disponível em: [ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc\\_tec/ZOO/IF\\_FMB2.pdf](ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/ZOO/IF_FMB2.pdf).
18. Secretaria de Estado da Saúde. Manual de Orientação para Vigilância Epidemiológica: Febre Maculosa

- Brasileira. São Paulo, 1996. [http://www.infobibos.com/artigos/febre maculosa](http://www.infobibos.com/artigos/febre_maculosa)
19. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Manual de Vigilância Acarológica, Superintendência de Controle de Endemias - SES/SP, 2004.
  20. Silva LJ, Angerami RN, Nascimento EMM. Febre Maculosa Brasileira e outras Riquetsioses no Brasil. In: Focaccia R, Diament D, Ferreira MS, Siciliano RF, Veronesi: tratado de infectologia. Ed. científico Roberto Focaccia e ed. adjuntos. 4ª edição revisada e atualizada. São Paulo: Editora Atheneu, 2009.
  21. Silva N, Eremeeva ME, Rozental T, Ribeiro GS, Paddock CD, Ramos EAG, Favacho ARM, Reis MG, Dasch GA, Lemos ERS, Ko AI. Eschar-associated spotted fever rickettsiosis, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2011;17:275-8.
  22. Silveira I, Pacheco RC, Szabó MPJ, Ramos HGC, Labruna MB. *Rickettsia parkeri* in Brazil. *Emerg Infect Dis* 2007;13(7):1111-13.
  23. Souza CE, Moraes-Filho J, Ogrzewalska M, Uchoa FC, Horta MC, Souza SSL, Borba RCM, Labruna, MB. Experimental infection of capybaras *Hydrochoerus hydrochaeris* by *Rickettsia rickettsii* and evaluation of the transmission of the infection to ticks *Amblyomma cajennense*, *Vet Parasitol.* 2009; 161, 116-121.
  24. Spolidorio MG, Labruna MB, Mantovani E, Brandão PE, Richtzenhain LJ, Yoshinari NH. Novel spotted fever group rickettsiosis, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2010;16:521-3.
  25. Thorner AR, Walker DH, Petri Jr WA. Rocky Mountain spotted fever. *Clin Infect Dis* 1998;27(6): 1353-59.
  26. Tiriba, A. C. Doenças causadas por Rickettsias. In: VERONESI, R., FOCACCIA, R. Tratado de Infectologia. São Paulo: Editora Atheneu, 1999.
  27. Walker DH. Rickettsiae and rickettsial infections: the current state of knowledge. *Clin Infect Dis* 2007;45 (suppl I): S39-S44.
  28. Labruna, MB, Kerber CE, Ferreira F, Faccini JL, De Wall DT, Gennari SM. Risk factors to tick infestations and their occurrence on horses in the State of São Paulo, Brazil. *Vet Parasitol.* 2001 v. 97(1)1-14..

