

FEBRE MACULOSA BRASILEIRA

FEBRE MACULOSA: TEXTO : PROF. DR. JONAS MORAES-FILHO, MEDICO VETERINÁRIO , DOCENTE DO CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA DA UNIVERSIDADE SANTO AMARO, UNISA.

FOTOS: PROF. DR. THIAGO FERNANDES MARTINS, MÉDICO VETERINÁRIO, FMVZ-USP; ESQUEMAS E MAPA: BEPA-BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO PAULISTA, SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DE SÃO PAULO 2016.

A Febre Maculosa Brasileira (FMB) é uma doença infecciosa transmitida por carrapatos do gênero *Amblyomma*, tendo como seu principal agente etiológico a bactéria *Rickettsia rickettsii*, manifestando-se por um quadro febril agudo.

Os primeiros registros da doença foram nos Estados Unidos no início do século XX, recebendo o nome de Febre Maculosa das Montanhas Rochosas. Mais tarde, Howard Taylor Ricketts realizou o primeiro isolamento da *R. rickettsii*, elucidando importantes dados epidemiológicos desta enfermidade, como a participação de carrapatos em sua transmissão (no caso o *Dermacentor andersoni*) e a dependência de hospedeiros silvestres para o ciclo de transmissão.

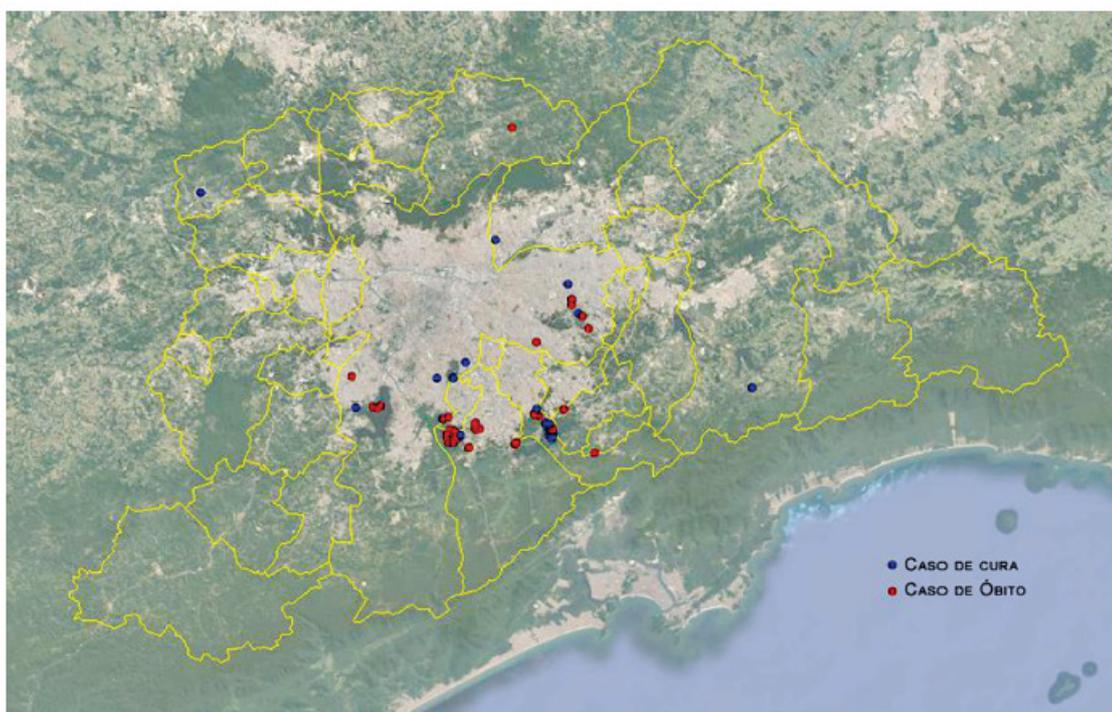
O primeiro relato de riquetsiose no Brasil foi em 1900, no Instituto Bacteriológico de São Paulo, pelo Dr. Adolpho Lutz. Sendo posteriormente descritos casos da infecção em humanos por José Toledo Piza, em 1932 no município de São Paulo, na época denominando a afecção de tifo exantemático.

A doença reemergiu e se tornou importante 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, em especial, elevadas taxas de letalidade. De 1985 a julho de 2011 foram confirmados 440 casos de febre maculosa brasileira e 152 óbitos em 79 municípios no Estado de São Paulo. 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 (Bepa 2011; Bepa 2016).

No período de 2007 a 2015 foram notificados 1.322 casos suspeitos de FMB em residentes da região metropolitana da cidade de São Paulo (RMSP), com apenas 7% de

confirmações. A distribuição dos casos ocorridos na RMSP demonstra uma correlação com proximidade a resquícios de vegetação (figura 1). A gravidade da doença ficou demonstrada tanto pela taxa de hospitalização de 93% (69 casos), quanto pela letalidade de 64%, com 47 óbitos (Bepa, 2016).

Figura 1: Mapa da localização na Região Metropolitana de São Paulo do local provável de infecção dos casos confirmados de Febre Maculosa Brasileira, acumulado de 2007 a 2015.



Fonte: BEPA-Boletim Epidemiológico Paulista, Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo 2016.

ETIOLOGIA

Rickettsias são bactérias intracelulares obrigatórias, com predisposição ao parasitismo de células endoteliais, que estão classicamente divididas em três grupos: o grupo tifo (GT), composto por *Rickettsia prowazekii* e *Rickettsia typhi*, associadas com os piolhos e pulgas, respectivamente; o grupo da febre maculosa (GFM) inclui mais de 20 espécies válidas, principalmente associadas aos carrapatos (por exemplo, *R. rickettsii*, *R. parkeri*) e pelo menos uma espécie associada com pulgas, *R. felis* (PAROLA; PADDOCK; RAOULT, 2005) e; um grupo mais basal onde estão incluídas *R. bellii*, *R. monteiroi* e *R. canadensis* (MCKIEL; BELL; LACKMAN, 1967; PACHECO et al., 2011; LABRUNA et al., 2011).

No Brasil, a transmissão da FMB está associada aos carrapatos do gênero *Amblyomma*. As espécies de maior importância na transmissão da doença no território nacional são: *A. sculptum* (antigo *A. cajennense*), *A. aureolatum* e *A. ovale*.

O *A. sculptum* (figura 2) é encontrado nos biomas do Cerrado, Pantanal e em áreas degradadas da Mata Atlântica nos estados da região Sudeste e Centro Oeste, na Bahia, Paraná e Santa Catarina.

Este carrapato apresenta baixa especificidade por hospedeiros, alimentando-se em equídeos, bovinos, caprinos, suínos, aves silvestres, cães, gatos, capivaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*), inclusive o homem.

Nesta espécie, a transmissão da bactéria para os seres humanos ocorre, principalmente, pela picada do carrapato infectado na fase ninfal, mas existem relatos de transmissão pelas demais fases do seu ciclo de vida. Este artrópode é a responsável pela transmissão da FMB no interior do Estado de São Paulo (quadro 1).

Figura 2: Carrapato adulto macho da espécie *A. sculptum*.



Foto cedida por Prof. Dr. Thiago Fernandes Martins, médico veterinário, FMVZ-USP.

O *A. aureolatum* (figura 3) é encontrado nas regiões de São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais e Sul do Brasil. É conhecido como carrapato amarelo do cão, localizado preferencialmente na Floresta Pluvial Atlântica e responsável pela transmissão da doença nos municípios da região metropolitana da cidade de São Paulo (RMSP), conforme quadro 1.

Devido ao crescimento desordenado da área urbana na periferia, se juntando com áreas periurbanas e com matas remanescentes, expõe o homem, que vive nestes locais, o risco de ser parasitado por esse carrapato.

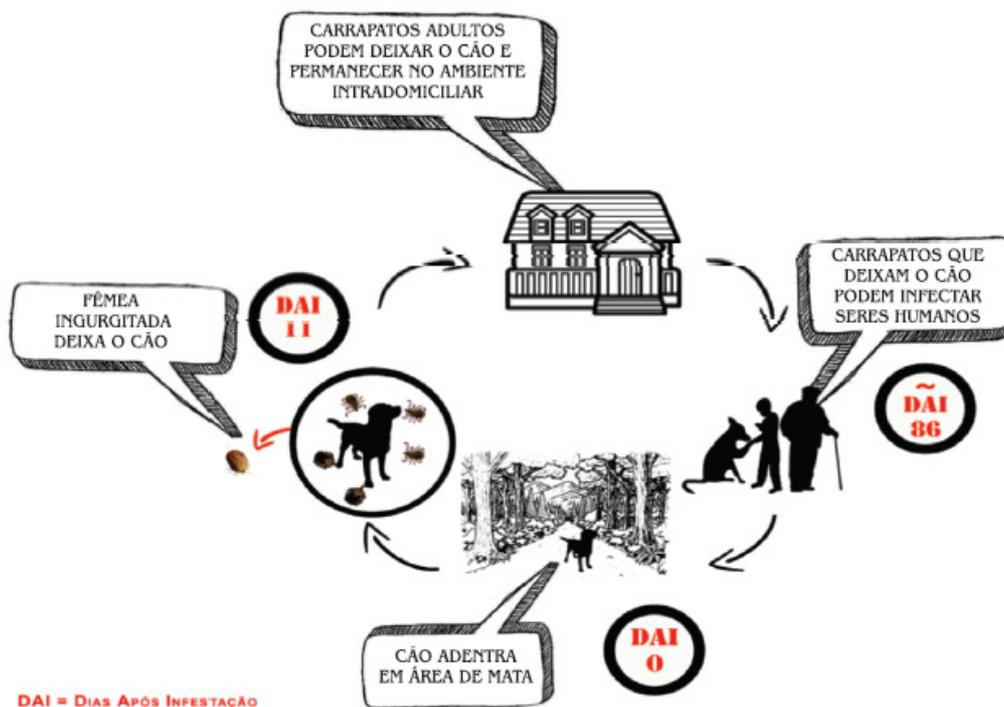
Nas fases imaturas o *A. aureolatum* possui como hospedeiros algumas espécies de aves passeriformes, e há também relatos em algumas espécies de roedores silvestres. Na fase adulta, parasita carnívoros, entre eles o cão doméstico. Nesta espécie de carrapato somente o estágio adulto pode parasitar seres humanos (figura 4). Assim, a presença de cães e gatos com acesso a áreas de mata pode ser um fator de risco para a ocorrência de FMB em humanos, porque eles podem carrear carrapatos de seu ambiente natural para as residências.

Figura 3: Carrapato adulto macho da espécie *A. aureolatum*.



Foto cedida por Prof. Dr. Thiago Fernandes Martins, médico veterinário, FMVZ-USP

Figura 4: Esquema representativo da forma de transmissão da FMB pelo *A. aureolatum* na RMSP.



Fonte: BEPA-Boletim Epidemiológico Paulista, Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo 2016.

O ciclo de vida do *A. ovale* (figura 5) apresenta nas fases imaturas parasitismo por pequenos roedores silvestres e a fase adulta tem alta preferência por carnívoros. É o vetor de uma riquetsia pertencente ao GFM, sendo denominada por *Rickettsia* sp - Cepa Mata Atlântica, sendo esta menos virulenta que a *R. rickettsii*.

Até o momento, não há registros de óbitos causados por este agente etiológico. O ser humano é parasitado geralmente pela forma adulta, sendo que o contato do homem com o carrapato acontece normalmente de duas formas: **a)** cães domésticos que circulam em áreas de mata, levando o carrapato para dentro das residências localizadas nos municípios litorâneos do Estado; **b)** pessoas que frequentam áreas de mata durante caminhadas em trilhas na floresta.

Figura 5: Carrapato adulto macho da espécie *A. ovale*.



Foto cedida por Prof. Dr. Thiago Fernandes Martins, médico veterinário, FMVZ-USP

Estudos demonstram que a transmissão de *R. rickettsii* não ocorre diretamente entre humanos e sim através da picada do carrapato durante o respasto sanguíneo, após um período mínimo de parasitismo de 10 minutos de alimentação do artrópode.

Com menor possibilidade, a contaminação pode acontecer através da retirada incorreta de carrapatos parasitados com as mãos sem proteção, ou o esmagamento do artrópode com as unhas, propiciando penetração da riquetsia através de pele lesada ou mucosas íntegras. Há também relatos de transmissão da bactéria em acidentes de laboratório.

Quadro 1. Características ecoepidemiológicas da Febre Maculosa Brasileira na Região Metropolitana e no Interior de São Paulo

Características ecoepidemiológicas	FMB da RMSP	FMB do Interior de SP
Agente etiológico	<i>Rickettsia rickettsii</i>	<i>Rickettsia rickettsii</i>
Taxa de letalidade ¹⁴	56,12%	53,44%
Vetor	<i>Amblyomma aureolatum</i>	<i>Amblyomma sculptum</i>
Taxa de infecção do carrapato em condições naturais	Baixa (1-10%) ^{15,16}	Muito baixa ($\leq 1\%$) ^{17,18}
Capacidade de infecção e transmissão transovariana e transtadial da riquétsia	Alta (100%) ¹⁹	Baixa (< 50%) ²⁰
Ocorrência de infestação no homem (hospedeiro acidental)	Rara (só por carrapatos adultos)	Muito comum (por larvas, ninfas e adultos)
Tempo de fixação do vetor para efetiva transmissão	10 minutos ²¹	Mínimo de 6 horas ²²
Hospedeiros do vetor	Passeriformes que frequentam o solo (para as larvas e ninfas) Cães e canídeos silvestres (para os carrapatos adultos)	Cavalos, antas e capivaras (para todas as fases de desenvolvimento do carrapato)
Animal amplificador	Ainda desconhecido	Capivara
Necessidade de um animal vertebrado amplificador para manutenção da riquétsia na população de carrapatos	A médio e longo prazo	A curto prazo
Áreas de transmissão	Mata atlântica de altitude [degradada, com residências adjacentes aos seus limites e circulação de cães e gatos domésticos]	Cerrado e áreas degradadas [áreas de pastos sujos, matas ciliares, coleções hídricas e presença de equinos e capivaras]
Zona de transmissão	Urbana e periurbana	Rural (há tendência de urbanização)
Sazonalidade	Ocorrência de casos em todo o ano, com menor incidência de fevereiro a maio.	Maior incidência de junho a setembro, com alguns casos esporádicos durante o resto do ano.

Fonte: BEPA-Boletim Epidemiológico Paulista, Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo 2016.

Entre os carrapatos, a infecção ocorre através da via transovariana (da fêmea para seus ovos), transtadial (das larvas até as fases de ninfa e adulto, permanecendo durante toda a vida), pela cópula e alimentação em um animal que esteja em período de bacteremia (riquetsemia).

Para muitas espécies de riquétsia (ex. *Rickettsia africae*, *R. rhipicephali*), este mecanismo de sobrevivência na população de carrapato é tão eficiente, que possivelmente garante, por si só, a manutenção da riquétsias na natureza. Para outras espécies de riquétsias, tal como *R. rickettsii*, este mecanismo é menos eficiente, pois a infecção por esta espécie de riquétsia no carrapato pode diminuir a capacidade reprodutiva de fêmeas adultas, podendo ser inclusive letal para o ixodídeo (BURGDORFER, 1988). Neste caso, os animais vertebrados, hospedeiros naturais dos vetores da *R. rickettsii*, devem assumir um papel fundamental na amplificação da infecção da bactéria na população dos transmissores da doença. Diante de toda esta situação, pesquisadores das Américas do Norte e do Sul vêm buscando, desde o início

do século XX, encontrar animais silvestres naturalmente infectados por *R. rickettsii*, a fim de compreender melhor a ecologia da febre maculosa.

Horta et al., 2009, avaliou a infecção de gambás (*Didelphis aurita*) por *Rickettsia rickettsii* e seu papel como hospedeiros amplificadores para transmissão horizontal para carrapatos *Amblyomma cajennense* (atualmente denominado *A. sculptum*), onde demonstrou que a bactéria foi capaz de infectar gambás, sem causar doença e desenvolver riquetsemia suficiente para infectar cobaias e carrapatos. Souza et al, 2009, avaliou capivaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*), após serem inoculadas via intravenosa com material biológico contaminado com *Rickettsia rickettsii*, com relação ao seu papel como hospedeiros amplificadores para transmissão horizontal para carrapatos *Amblyomma cajennense* (atualmente denominado *A. sculptum*), onde demonstrou que a bactéria foi capaz de infectar estes animais, sem causar doença e desenvolver riquetsemia muito mais eficientes e com maiores intervalos de duração comparados aos resultados de Horta et al. 2009, sendo suficiente para causar infecção em cobaias e carrapatos. Ueno, 2014, avaliou os equinos (*Equus caballus*), após inoculações via intravenosa de *Rickettsia rickettsii*, demonstrando que esta bactéria foi capaz de infectar estes animais, causando resposta imunológica, mas não causou a doença, não apresentando riquetsemia nestes animais e infecção em carrapatos que se alimentaram durante o período pós-inoculação do agente etiológico.

Todos os animais e os seres humanos são susceptíveis em contrair a infecção pela riquetsia. A doença desenvolve uma imunidade sólida e duradoura nos indivíduos que se recuperam, prevenindo os de novas infecções pela mesma bactéria. A imunidade adquirida é provavelmente mediada pela resposta celular e não pela humoral. O período de incubação da doença é de 2 a 14 dias.

SINAIS CLÍNICOS

A doença se caracteriza pela febre, mialgia e cefaleia intensa como primeiros sintomas clínicos. O exantema raramente aparece no primeiro dia, mas em 60% a 70% dos casos entre o 3º a 5º dias após o início da febre, iniciando nos punhos e tornozelos, disseminando-se depois para todo o corpo, como por exemplo, na região palmar e plantar. No entanto, em alguns pacientes essa manifestação está ausente, podendo dificultar e/ou retardar o diagnóstico e posterior tratamento, provocando maiores ocorrências de letalidade. Também se observa a presença de edema nas mãos e nos pés,

sendo que em alguns casos apresentando-se de maneira generalizada. A doença causa sepse com comprometimento pulmonar, podendo ocasionar insuficiência respiratória aguda, problemas renais, como uma insuficiência renal aguda, diátese hemorrágica, lesões neurológicas com meningite, encefalite e icterícia. Quando ocorrem sequelas, estas são neurológicas e/ou devido alterações vasculares importantes que podem provocar quadros necróticos, principalmente de regiões de extremidades, podendo levar a necessidade de amputações e enxertos. Nos casos clínicos que evoluem para óbito, devido diagnóstico e tratamento tardios, estes normalmente ocorrem entre o 5° e o 15° dias após o início dos sintomas.

DIAGNÓSTICO

Em decorrência da inespecificidade das manifestações clínicas da FMB, muitas vezes seu diagnóstico é confundido com outras doenças infecciosas (como a dengue, zika, rubéola, sarampo, sífilis, meningite, leptospirose, entre outras) ou com reações medicamentosas e alérgicas, sendo a causa, muitas vezes, do retardo na obtenção do diagnóstico e início da terapia específica. Embora seja raro, há casos com sintomas gastrointestinais proeminentes que podem sugerir ao clínico a suspeitar que a doença esteja relacionada com um quadro de gastroenterite aguda ou abdome agudo cirúrgico. Nas situações mais graves, há presença de manifestações hemorrágicas e icterícia. Justifica-se assim, como a anamnese torna-se essencial para delinear os fatores epidemiológicos e de risco, auxiliando no direcionamento da suspeita diagnóstica.

Em São Paulo, o Instituto Adolfo Lutz Central (IAL), é o laboratório de referência regional autorizado pelo Ministério da Saúde para a realização de exames específicos.

DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO

1. MÉTODO INDIRETO

Reação de Imunofluorescência indireta (RIFI): Trata-se de um método sorológico no qual os anticorpos presentes na amostra de sangue do hospedeiro possivelmente infectado reagem com o antígeno (riquétsias), gerando um sinal de fluorescência nas amostras positivas. Recomenda-se que a coleta das amostras seja pareada (de 15 a 21 dias), sendo a primeira coleta na fase aguda da doença, período de início das

manifestações clínicas (de 7 a 10 dias após infestar-se pelo carrapato). Para considerar uma amostra positiva, é necessário a visualização de soroconversão (elevação \geq a 2 títulos ou 4 vezes a diluição da 1ª para a 2ª) produz um resultado mais confiável, uma vez que associa a produção de anticorpos (infecção produtiva) com os sintomas clínicos compatíveis com a FM.

2. MÉTODO DIRETO

Reação em cadeia da polimerase (PCR): Trata-se de um método em que replica-se o material genético (DNA) da riquetsia, caso a mesma encontre-se na amostra. As amostras analisadas podem ser dos soros dos pacientes com suspeita de FMB, realizado no Instituto Adolpho Lutz (IAL), e em carrapatos retirados dos doentes com suspeita de FMB, sendo realizado no Centro de Controle de Zoonoses (CCZ) de São Paulo. Nas amostras de carrapatos positivas, o material é encaminhado ao Laboratório de Doenças Parasitárias da FMVZ/USP para realização do sequenciamento.

Cultura com isolamento: Trata-se de um método diagnóstico específico para identificação do agente etiológico, realizando a diferenciação das riquetsias já identificadas ou não. Como a manipulação de riquetsias vivas representa um maior risco aos profissionais que executam a técnica laboratorial, deve-se apenas realizar essa metodologia em condições de segurança para Classe de Risco 3. Portanto, o método deve ser realizado apenas em casos muito graves e específicos, em que os outros métodos disponíveis não possam obter os resultados necessários.

TRATAMENTO

Após início das manifestações clínicas, o tratamento deve ser iniciado precocemente, sendo um fator determinante na diminuição da letalidade. Num tratamento precoce, a terapêutica revela-se bastante eficaz, com queda do quadro febril após 24 a 72 horas do início do tratamento e a administração do antibiótico poderá ser interrompido após 2 ou 3 dias do desaparecimento da febre. O tratamento iniciado após o 4º dia do início dos sintomas, pode não ter a eficácia esperada, ocasionando consequências graves. A doxiciclina é o antimicrobiano de escolha nos pacientes com suspeita de FMB, independente da idade.

Em casos de infestações de carrapatos em humanos, sem apresentação das manifestações clínicas, não é recomendado o tratamento antibiótico profilático, independente da área de transmissão ou do risco para a doença, devendo-se orientar que o mesmo observe o aparecimento de sintomas, como por exemplo: febre e quadros de cefaleia, dentro de um período de até 14 dias após a retirada do artrópode. Caso os sintomas estejam presentes, deve procurar o médico e informar sobre a exposição ao vetor da doença, sendo tal relato de suma importância para a suspeita de FMB.

MEDIDAS DE VIGILÂNCIA E CONTROLE

A divulgação da doença junto à população (Unidades de Saúde, escolas, associações, centros comunitários, entre outros) repassando conhecimentos sobre a existência da doença, das medidas preventivas, e da importância do envio de carrapatos coletados nos pacientes ou encontrados no ambiente para a identificação. A divulgação junto às equipes de saúde deve priorizar: a) A importância de questionar sobre os antecedentes epidemiológicos do paciente para orientar no diagnóstico e realizar um tratamento precoce; b) Iniciar a antibioticoterapia logo após suspeitar da doença; c) A importância da coleta dos exames para confirmar o diagnóstico, e da notificação para a realização de ações preventivas na área em que ocorreu a transmissão da doença; d) A observação do surgimento de sinais clínicos dentro do período de duas semanas, para os pacientes assintomáticos que foram parasitados por carrapatos.

A divulgação junto à população deve enfatizar a importância de: a) Evitar que cães e gatos circulem em áreas de mata; b) Evitar contato próximo com animais que frequentam áreas de mata; c) Dar destinação adequada ao lixo e restos alimentares para evitar que sejam atrativos para animais silvestres, ou sendo uma forma de alimentação para a permanência de populações de cães e gatos errantes; d) Praticar a guarda responsável de cães e gatos; e) Retirar carrapatos aderidos tanto em animais como em pessoas, com os devidos cuidados; f) Observar o aparecimento de sintomas até duas semanas após ter tido contato com carrapatos, caso em que se deve procurar assistência médica e informar da ocorrência deste parasitismo prévio.

AÇÕES EDUCATIVAS

Para obter-se sucesso nos programas de controle e profilaxia são essenciais boas estratégias através do processo educativo, utilizando ações bem planejadas e integrativas dentre diferentes públicos, formado por profissionais da saúde, gestores e a população em geral, ocorre à implementação dos programas de promoção da saúde capacitando os indivíduos para uma possível ocorrência da doença. As estratégias educativas diferem-se de acordo com a situação epidemiológica evidenciada em cada localidade. Os dados epidemiológicos da doença serão os responsáveis no planejamento das estratégias de intervenção de acordo com a relevância de cada área e de cada público a ser envolvido.