CENTRO UNIVERSITÁRIO BARÃO DE MAUÁ
BIOMEDICINA

JÚLIA SILVA DE ANDRADE
MARIAH ARAÚJO RIBEIRO DE CASTRO
MARINA MARCONDES CESAR TADIELLO
THOMAZ AUGUSTO NICOLINO DE ALMEIDA

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA FEBRE MACULOSA: ABORDAGENS E DESAFIOS

Ribeirão Preto
2024

JÚLIA SILVA DE ANDRADE
MARIAH ARAÚJO RIBEIRO DE CASTRO
MARINA MARCONDES CESAR TADIELLO
THOMAZ AUGUSTO NICOLINO DE ALMEIDA

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA FEBRE MACULOSA: ABORDAGENS E DESAFIOS

Trabalho de conclusão de curso de Biomedicina do Centro Universitário Barão de Mauá para obtenção do título de bacharel.

Orientador: Prof. Esp. Amadeu Pasqualim Neto.

Ribeirão Preto
2024

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

D526

Diagnóstico laboratorial da febre maculosa: abordagens e desafios/ Júlia Silva de Andrade; Mariah Araújo Ribeiro de Castro; Marina Marcondes Cesar Tadiello; Thomaz Augusto Nicolino de Almeida - Ribeirão Preto, 2024.

36p.il

Trabalho de conclusão do curso de Biomedicina do Centro Universitário Barão de Mauá

Orientador: Esp. Amadeu Pasqualim Neto

1. Diagnósticos clínico-laboratoriais 2. Rickettsia rickettsii 3. Febre Maculosa I. Andrade, Júlia Silva de II. Castro, Mariah Araújo Ribeiro de III. Tadiello, Marina Marcondes Cesar IV. Almeida, Thomaz Augusto Nicolino de V. Pasqualim Neto, Amadeu VI. Título

CDU 616-076

Bibliotecária Responsável: Iandra M. H. Fernandes CRB^{8} 9878

JÚLIA SILVA DE ANDRADE
MARIAH ARAÚJO RIBEIRO DE CASTRO
MARINA MARCONDES CESAR TADIELLO
THOMAZ AUGUSTO NICOLINO DE ALMEIDA

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA FEBRE MACULOSA: ABORDAGENS E DESAFIOS

Trabalho de conclusão de curso de Biomedicina do Centro Universitário Barão de Mauá como requisito parcial para obtenção do título de bacharel.

Data de aprovação:

BANCA EXAMINADORA

Prof. Me. Jorge Luiz Nafiati Nunes – Centro Universitário Barão de Mauá

Prof. Dr. Orivaldo Pereira Ramos – Centro Universitário Barão de Mauá

Prof. Esp. Amadeu Pasqualim Neto – Centro Universitário Barão de Mauá

Ribeirão Preto
2024

Dedicamos este trabalho aos nossos familiares e a todos que nos deram suporte e contribuíram de alguma forma para a conclusão do mesmo, assim como àqueles a quem esta revisão possa somar.

AGRADECIMENTO

A realização deste trabalho de conclusão de curso contou com o apoio de diversas pessoas, dentre as quais agradecemos:

À Deus por ter colocado pessoas especiais no nosso caminho e ter nos dado força de vontade e coragem para superar todos os desafios.

Aos nossos pais e irmãos por terem acreditado no nosso sonho e nos incentivado a cada momento, permitindo que não desistíssemos.

Aos nossos namorados por serem pacientes e estarem ao nosso lado, dando força em todos os momentos.

Ao nosso professor orientador, Amadeu Pasqualim Neto, pelas correções e ensinamentos que nos permitiram uma maior eficiência no nosso processo de formação profissional.

Por fim, aos professores do curso de Biomedicina, que sempre estiveram à disposição para ajudar e contribuir no nosso aprendizado, tornando nosso caminho mais leve.

RESUMO

A Febre Maculosa Brasileira – ou FMB – é uma doença infecciosa grave causada pela *Rickettsia rickettsii*, transmitida principalmente por carrapatos do gênero *Amblyomma*, os quais atuam como vetores, adquirindo a bactéria ao se alimentarem do sangue de hospedeiros infectados, como roedores, marsupiais, equinos e cães, e a transmitem para seres humanos durante suas picadas. A infecção pode ocorrer em menos de seis horas após o início da alimentação, e a remoção rápida dos carrapatos é uma medida preventiva essencial. Uma vez no organismo, a bactéria da febre maculosa se dissemina pela corrente sanguínea, invadindo células endoteliais e causando uma vasculite generalizada. Os sintomas iniciais são inespecíficos, incluindo febre alta, dor de cabeça intensa, mal-estar, náuseas e vômitos. No entanto, em casos graves, a doença pode evoluir rapidamente para complicações severas, como insuficiência renal, edema pulmonar, meningite e até falência de múltiplos órgãos, sendo frequentemente fatal se não tratada adequadamente. O diagnóstico da febre maculosa é um grande desafio devido à semelhança dos sintomas com outras doenças infecciosas, como a dengue e a leptospirose. Os testes laboratoriais são essenciais para a confirmação do diagnóstico, destacando-se a sorologia, que detecta anticorpos específicos contra a bactéria, e métodos moleculares, como a reação em cadeia da polimerase (PCR), para a detecção do DNA bacteriano. O isolamento da bactéria em cultura de sangue também pode ser utilizado, embora seja mais raro. O tratamento precoce com antibióticos, é crucial para a recuperação do paciente, sendo iniciado mesmo antes da confirmação laboratorial, com base na suspeita clínica, e o atraso no tratamento aumenta significativamente o risco de morte, tornando o diagnóstico precoce vital para a sobrevida dos pacientes. Este estudo reforçou a necessidade de maior conscientização sobre a febre maculosa no Brasil, especialmente em áreas endêmicas, e ressaltou a importância de ações preventivas, como o uso de roupas protetoras e repelentes em regiões com presença de carrapatos. A revisão bibliográfica realizada, de natureza qualitativa e exploratória, destacou o papel fundamental dos laboratórios no diagnóstico, além da necessidade de investimento em pesquisa e melhorias nos métodos diagnósticos. Concluiu-se que o diagnóstico precoce e preciso da FMB é essencial para reduzir os danos à saúde pública e melhorar os índices de mortalidade da doença no Brasil.

Palavras-chave: diagnósticos clínicos-laboratoriais, *Rickettsia rickettsii*, febre maculosa.

ABSTRACT

Brazilian Spotted Fever – or BSF – is a serious infectious disease caused by *Rickettsia rickettsii*, primarily transmitted by ticks of the *Amblyomma* genus, which act as vectors by acquiring the bacteria when feeding on infected hosts, such as rodents, marsupials, and dogs. They transmit the bacteria to humans through bites, and infection can occur within six hours of tick attachment. Once in the body, the bacteria spread through the bloodstream, causing vasculitis. Early symptoms are non-specific, including high fever, severe headache, malaise, nausea, and vomiting. In severe cases, complications like kidney failure, pulmonary edema, meningitis, and multiple organ failure may arise if untreated. Diagnosing BSF is challenging due to symptom overlap with other infectious diseases, such as dengue and leptospirosis. Laboratory tests are essential for confirmation, including serology to detect specific antibodies and Polymerase Chain Reaction (PCR) for bacterial DNA. Bacterial isolation from blood is possible but rare. Early treatment with antibiotics is critical for patient recovery, and delays significantly increase the risk of death, making early diagnosis vital for survival. This study reinforced the need for greater awareness of BSF in Brazil, particularly in endemic areas, and emphasized the importance of preventive measures, such as protective clothing and tick repellents in regions with tick presence. The exploratory and qualitative literature review, highlighted the critical role of laboratories in diagnosis, along with the necessity of investment in research and improvements in diagnostic methods. It was concluded that early and accurate diagnosis of BSF is essential to minimize public health impacts and reduce mortality rates in Brazil.

Keywords: clinical-laboratory diagnoses, *Rickettsia rickettsii,* spotted fever.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Infecção do endotélio por Rickettsia rickettsii 11
Figura 2 – Exantema purpúrico com áreas equimóticas, edema nas mãos e nos punhos 12
Figura 3 – Áreas necróticas por isquemia, por vasculite obliterante no terço distal do pé direito e na ponta dos dedos do pé esquerdo 13
Figura 4 – Fluxograma de investigação epidemiológica da febre maculosa para o diagnóstico 18
Figura 5 – Casos confirmados de Febre Maculosa. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas (Infecção). 2007- 2024 20
Figura 6 – Distribuição espacial de casos e óbitos confirmados para febre maculosa por UF de infecção, Brasil, 2007 a 2024.....21

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	03
2	JUSTIFICATIVA	05
3	OBJETIVOS	06
3.1	Objetivo geral	06
3.2	Objetivos específicos	06
4	METODOLOGIA	07
5	DESENVOLVIMENTO	08
5.1	Principais características	08
5.2	Fisiopatologia	09
5.3	Manifestações Clínicas	11
5.4	Diagnóstico Clínico	13
5.5	Diagnóstico laboratorial inespecífico	14
5.6	Diagnóstico laboratorial específico	15
5.7	Aspectos Epidemiológicos	18
5.8	Prevenção	22
5.9	Tratamento	23
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
	REFERÊNCIAS	26

1 INTRODUÇÃO

A Febre Maculosa Brasileira (FMB), popularmente chamada de tifo transmitido pelo carrapato ou febre petequial, é uma patologia infecciosa provocada pela bactéria intracelular obrigatória *Rickettsia rickettsii*, e transmitida por carrapatos infectados pertencentes ao gênero *Amblyomma*, mais frequentemente o *A. sculptum* ou *A. cajennense* (“carrapato-estrela”) e o *A. aureolatum* (Del Fiol *et al.,* 2010; Barros-Silva *et al.,* 2014).

O primeiro caso de riquetisiose no Brasil foi registrado em setembro de 1900, pelo Dr. Adolpho Lutz no Instituto Bacteriológico de São Paulo e somente em 1937 essa zoonose passou a ser chamada de Febre Maculosa Brasileira (Mitsumori *et al.,* 2016). Desde 2001, devido à sua alta letalidade, o Ministério da Saúde a classificou como uma Doença de Notificação Compulsória. A partir de 2014, profissionais da área da saúde foram designados a notificar casos suspeitos e confirmados da doença de forma imediata, no prazo de 24 horas (Brasil, 2016; Rocha, 2018).

No Brasil há duas formas clínicas da febre maculosa. Na região Sudeste do Brasil e no norte do Paraná, concentra a maioria dos casos graves de Febre Maculosa Brasileira, causados pela *Rickettsia rickettsii*. Nas regiões Sul, Sudeste e Nordeste foram registrados casos da febre maculosa causada pela bactéria *Rickettsia parkeri*, causadora de uma clínica mais moderada da febre maculosa. Segundo a nota de Situação Epidemiológica publicada pelo Ministério da Saúde em 2024, foram confirmados 3.129 casos de febre maculosa de 2007 a 2024, e destes, 997 evoluíram para o óbito (Brasil, 2023b; Brasil, 2024a; Brasil, 2024b).

Nos seres humanos, a contaminação ocorre pela picada do carrapato, o qual se contamina ao sugar o sangue de animais infectados (como cavalos, capivaras ou vacas), também pode ocorrer quando a pessoa percebe que há o carrapato na sua pele, e esmaga para retirá-lo, causando a liberação do seu conteúdo gástrico. A bactéria é transmitida quando o carrapato se fixa na pele do hospedeiro por aproximadamente 6 a 10 horas, período suficiente para que o carrapato transmita a *Rickettsia rickettsii* através de suas glândulas salivares (Del Fiol *et al*., 2010). Nesse momento, a pessoa pode sentir coceira, mas também pode passar despercebido, principalmente se for causado por um carrapato jovem muito pequeno, conhecido como micuim (Marra, 2023).

A gravidade da doença é variável e a sintomatologia é inicialmente inespecífica, sendo muitas vezes erroneamente identificada como leptospirose, dengue, hepatite viral, encefalite, malária ou pneumonia (Del Fiol *et al.,* 2010; Araújo; Navarro; Cardoso, 2016). Entre o terceiro e o quinto dia do início da doença, surge o exantema, um importante marcador clínico para diagnóstico da doença. Contudo, nesse período o agente já pode estar provocando grandes danos ao organismo, e em alguns pacientes, esse sinal não se manifesta, dificultando a avaliação do prognóstico da patologia. Complicações graves podem se manifestar de forma multissistêmica como insuficiência pulmonar aguda, problemas renais, lesões neurológicas, alterações vasculares e consequências que levam ao óbito (Guimarães, 2023; Moraes-Filho, 2017).

A FMB, ainda ocasiona muitas mortes, especialmente devido ao diagnóstico tardio. Portanto ainda que o diagnóstico clínico tenha relevância, a consideração dos aspectos epidemiológicos desta patologia e a confirmação por exames laboratoriais é importante para distingui-la de outras doenças (Rocha, 2018; Greca; Langoni; Souza, 2008).

O diagnóstico laboratorial é crucial para diagnosticar a FMB, os exames inespecíficos incluem: hemograma e pesquisa de enzimas. Já os exames específicos incluem: Reação de Imunofluorescência Indireta (IFI), Pesquisa direta da riquétsia por meio de Histopatologia/Imuno-histoquímica e Técnicas de Biologia Molecular (PCR) (Del Fiol *et al*., 2010). O Instituto Adolfo Lutz oferece exames de PCR em tempo real, que são realizados apenas em casos de óbitos ou em pacientes em estado grave na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), além de testes sorológicos para detectar Imunoglobulina G (IgG) e Imunoglobulina M (IgM) em amostras pareadas (aguda e convalescente) usando a técnica de Imunofluorescência Indireta. Se o caso resultar em óbito, amostras coletadas durante a necropsia e conservadas em formol a 10%, podem ser enviadas ao Instituto Adolfo Lutz para análise anatomopatológica e imuno-histoquímica, visando a detecção da febre maculosa (São Paulo, 2023).

2 JUSTIFICATIVA

A Febre maculosa é uma doença infecciosa transmitida pela picada do carrapato, sendo causada principalmente pela bactéria *Rickettsia rickettsii*. Ela pode causar grandes impactos na saúde pública, e está associada a altas taxas de morbidade e mortalidade, principalmente se não for diagnosticada e tratada a tempo. Além disso, muitas vezes, essa doença pode ser pouco conhecida e, com frequência, mal diagnosticada, principalmente devido ao fato de sua sintomatologia ser muito parecida com a de outras doenças. Portanto, neste trabalho de conclusão de curso, a pesquisa ocorreu buscando mostrar como é essencial realizar pesquisas para o diagnóstico precoce e a importância das análises laboratoriais, para desenvolver estratégias eficazes de prevenção e tratamento, melhorando assim a saúde pública e reduzindo o impacto da doença na população.

3 OBJETIVOS

Neste tópico, apresentamos o objetivo geral e os específicos deste estudo.

3.1 Objetivo geral

Aprofundar o conhecimento sobre a Febre maculosa, com intuito de apresentar suas características e a importância do seu diagnóstico clínico e laboratorial, para assim facilitar o reconhecimento da doença e seu tratamento precoce.

3.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos deste estudo foram:

1) Realizar uma revisão bibliográfica abrangente sobre a febre maculosa.
2) Identificar os agentes causadores da febre maculosa e seus hospedeiros.
3) Investigar a epidemiologia da febre maculosa, incluindo sua distribuição geográfica e padrões sazonais de incidência.
4) Ressaltar a importância dos exames laboratoriais para o diagnóstico da doença.
5) Enfatizar a importância da educação pública sobre a prevenção e reconhecimento dos sintomas da febre maculosa.

4 METODOLOGIA

Esta revisão bibliográfica teve objetivo exploratório e natureza qualitativa, tendo por base os dados encontrados em artigos publicados em revistas científicas, livros e sites oficiais de entidades relacionadas à saúde e periódicos. As bases utilizadas para a busca do tema em questão foram: Google Acadêmico, Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (PUBMED), entre outros. Sendo selecionadas as palavras-chave como: febre maculosa, diagnósticos clínicos-laboratoriais e *Rickettsia rickettsii* para que a busca se reduzisse e possibilitasse dados mais relevantes.

Para realizar esta revisão foram tratados temas como as principais características da Febre Maculosa Brasileira, assim como sua patologia, sintomatologia e manifestações clínicas, tratamento, prevenção, formas de transmissão e os diagnósticos laboratoriais inespecíficos e específicos.

5 DESENVOLVIMENTO

Este capítulo aborda a febre maculosa, com foco em sua fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnósticos, aspectos epidemiológicos, prevenção, além das opções de tratamento.

5.1 Principais Características

A febre maculosa é uma doença causada pela bactéria *Rickettsia rickettsii*, um patógeno intracelular obrigatório, classificado como uma bactéria Gram-negativa de forma cocobacilar. A *R. rickettsii* tem a capacidade de invadir células endoteliais dos vasos sanguíneos do hospedeiro, onde se replica e se espalha. A invasão é facilitada pelas Proteínas de Membrana Externa A (OmpA) e Proteínas de Membrana Externa B (OmpB), que desempenham papéis críticos na adesão e disseminação da bactéria dentro das células hospedeiras. A OmpB é essencial para a disseminação das riquétsias dentro dos carrapatos, os vetores da febre maculosa. A ausência dessa proteína prejudica significativamente a infecção e a transmissão da doença, pois ela desempenha um papel crucial na disseminação da bactéria dos carrapatos para os hospedeiros vertebrados (Noriea *et al*., 2015). A OmpA, outra proteína de membrana, está presente em cepas virulentas de *R. rickettsii*, mas sua ausência não parece afetar significativamente a virulência em mamíferos. No entanto, ela pode ter um papel importante na manutenção da infecção nos carrapatos. A ausência de OmpA e problemas no processamento de OmpB estão associados a cepas avirulentas, sugerindo que essas proteínas são importantes para a avirulência. (Tongluan *et al*., 2024; Noriea *et al*., 2015).

A transmissão da *Rickettsia rickettsii* para seres humanos ocorre principalmente pela picada de carrapatos infectados, com os vetores mais comuns sendo do gênero *Amblyomma,* como o *A. cajennense* (carrapato-estrela), *A. aureolatum* e *A. cooperi*, porém qualquer espécie de carrapato pode ser reservatório da doença, incluindo o carrapato do cão *Rhipicephalus sanguineusque*. Esses carrapatos adquirem a bactéria ao se alimentarem de hospedeiros infectados e podem transmitir a bactéria durante as refeições subsequentes. A transmissão pode ocorrer em menos de seis horas após o início da alimentação, o que destaca a importância

da remoção imediata dos carrapatos como uma medida preventiva essencial. As picadas na fase de larva e ninfa do carrapato são menos dolorosas e menos sentidas pelo ser humano, com isso mais propensas a transmitir a bactéria, diferentemente do carrapato adulto que é bastante dolorosa e permite que o carrapato seja removido rapidamente, evitando a transmissão da doença (Del Fiol *et al*., 2010; Kelly *et al*., 2023).

A infecção pode ocorrer tanto pela picada direta quanto pela contaminação acidental de feridas ou mucosas com material infectado de carrapatos esmagados. Por isso, a febre maculosa é uma preocupação significativa de saúde pública, especialmente em áreas endêmicas e regiões rurais, onde o contato com hospedeiros reservatórios e vetores de carrapatos é mais comum (Kelly *et al*., 2023).

Os principais hospedeiros são pequenos mamíferos, como roedores e marsupiais, além de boi, porco, capivaras, coelho, gatos, e cães e equinos, comumente registrados em áreas endêmicas, que atuam como reservatórios, mantendo o ciclo de vida da *R. rickettsii*. Acredita-se que os roedores são importantes no ciclo silvestre das riquéstsias, e há a hipótese de que as capivaras atuem como elo entre os ciclos de doenças que afetam apenas animais e aquelas que podem ser transmitidas de animais para humanos, pois em situações experimentais conseguem manter a riquetsemia sem manifestações clínicas (Kelly *et al*., 2023).

5.2 Fisiopatologia

O período de incubação da febre maculosa varia de 2 a 14 dias, e pode demorar 7 dias até o aparecimento dos sintomas, o qual está relacionado ao tamanho do inóculo no momento da infecção (Del Fiol *et al*., 2010). Além disso, compreender os mecanismos envolvidos na patogênese da infecção é crucial para o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção, diagnóstico e tratamento (Kelly *et al*., 2023).

Durante a picada de carrapatos infectados, a *Rickettsia rickettsii* é transmitida ao corpo humano através da saliva do vetor, introduzindo o patógeno diretamente na circulação sanguínea ou nos vasos linfáticos. Como mecanismo de sobrevivência, as riquétsia mantêm-se em estado de inatividade metabólica enquanto estão no meio ambiente parasitados no vetor, e quando esse vetor começa o parasitismo em um hospedeiro, a bactéria inicia o processo de reativação, restaurando

sua virulência, pelo fato da elevação da temperatura corporal desse hospedeiro e pelo fornecimento de substâncias presentes no sangue (Del Fiol *et al*., 2010; Mitsumori *et al.,* 2016).

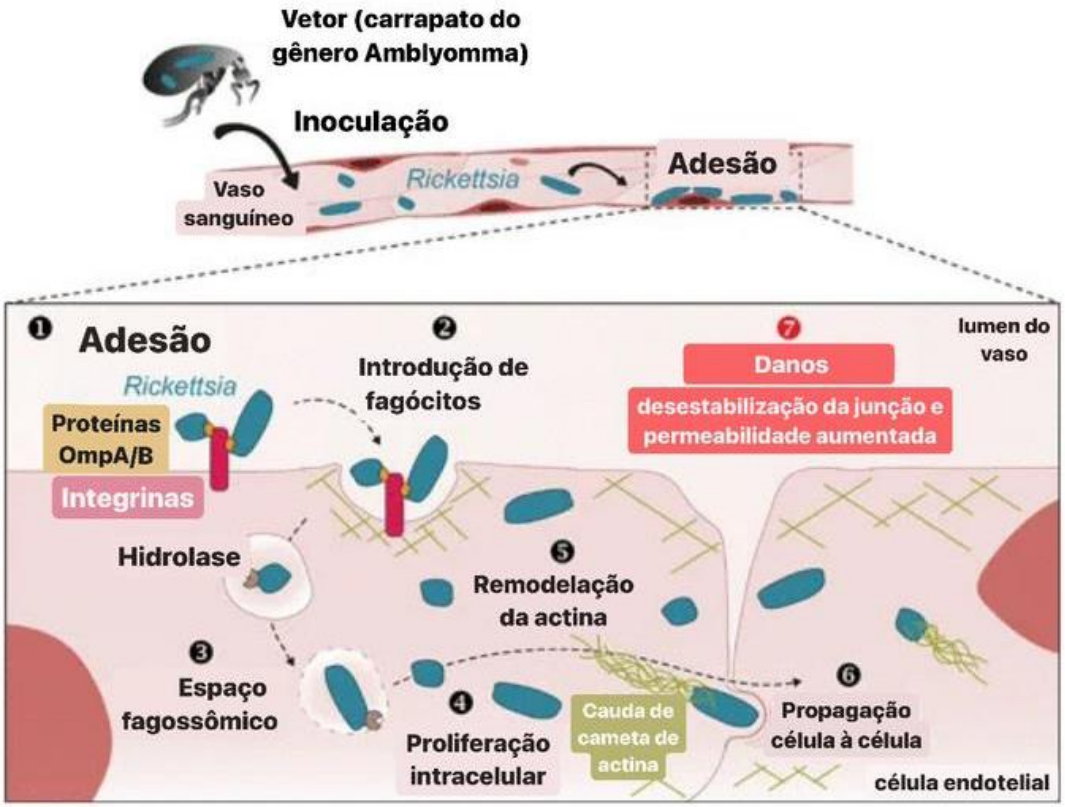
Uma vez dentro do organismo, a bactéria se dissemina rapidamente pelos vasos linfáticos e pequenos vasos sanguíneos, alcançando diversos órgãos e tecidos, como a pele, o cérebro, os pulmões, o coração, o fígado, o baço, o pâncreas e o trato gastrointestinal (Del Fiol *et al*., 2010). A infecção do endotélio pelas *Rickettsias* ocorre por meio da adesão dessas bactérias às células endoteliais. As proteínas de membrana externa da *Rickettsia*, conhecidas como OmpA e OmpB, se ligam a integrinas presentes na superfície das células endoteliais, como a integrina α2β1. Essa ligação induz a fagocitose das bactérias, um processo no qual as células endoteliais capturam as *Rickettsias*. Uma vez internalizadas, as *Rickettsias* escapam das vesículas fagossômicas antes que elas possam se fundir com os lisossomos, evitando assim a degradação. Elas conseguem isso através da expressão de proteínas como hemolisina C e fosfolipase D, que permitem a ruptura do fagossomo e a liberação das bactérias no citoplasma da célula hospedeira (Obino; Duménil, 2019).

Dentro das células, as *Rickettsias* utilizam componentes do citosqueleto da célula hospedeira, como monômeros de actina, para se movimentarem e se propagarem de célula para célula. Elas formam "caudas cometárias" de actina, que são estruturas compostas de filamentos de actina que impulsionam as bactérias dentro das células e facilitam sua disseminação para outras células endoteliais adjacentes. Essa invasão e movimentação intracelular das *Rickettsias* leva a uma série de consequências para o hospedeiro. Primeiro, há uma remodelação drástica do citoesqueleto da célula hospedeira, que facilita não apenas a entrada das bactérias, mas também seu movimento e propagação dentro do endotélio. Além disso, a infecção provoca a ativação das células endoteliais, que respondem liberando citocinas e quimiocinas, levando a um estado inflamatório conhecido como vasculite riquetsial. Esse processo inflamatório é acompanhado por um aumento da permeabilidade vascular, resultado da desestabilização das junções celulares no endotélio, que por sua vez pode levar a edemas e hemorragias (Obino; Duménil, 2019).

A imagem fornecida abaixo ilustra esse processo em detalhes. Ela mostra como as *Rickettsias*, após serem inoculadas na corrente sanguínea, aderem ao

endotélio, são fagocitadas, escapam do fagossomo, proliferam no citoplasma e utilizam o citoesqueleto da célula para se mover e se espalhar para outras células endoteliais. Todo esse processo culmina em danos ao endotélio, incluindo a desestabilização das junções intercelulares e o aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos, o que é característico das manifestações graves da febre maculosa (Obino; Duménil, 2019).

Figura 1- Infecção do endotélio por *Rickettsia rickettsii*



Fonte: Adaptado de OBINO e DUMÉNIL., 2019

5.3 Manifestações Clínicas

A picada do carrapato pode causar coceira no indivíduo, porém muita das vezes pode passar despercebida principalmente se for realizada pelo micuim, o qual é um carrapato jovem e muito pequeno. Os sintomas iniciais abrangem febre, dor no corpo, dor de cabeça, falta de apetite, náuseas e vômitos, sendo que após isso, surgem manchas vermelhas na pele do indivíduo. Essa doença provoca inflamação nos vasos, o que origina a formação de coágulos e trombose. Consequentemente isso

poderá levar a falhas nos órgãos, já que a circulação está comprometida (Marra, 2023).

As manifestações podem ser confundidas com dengue, Chikungunya, Zika, meningococcemia, leptospirose, hepatite viral, meningoencefalite, ou outras patologias virais/ bacterianas inespecíficas, o que dificulta o diagnóstico e tratamento precoce, podendo levar ao agravamento da doença e presença de complicações, gerando o aumento do risco de mortalidade (Kelly *et al*., 2023; Mitsumori *et al.,* 2016).

Como os sintomas iniciais são inespecíficos, o sinal clínico mais importante se torna o exantema maculopapular, que tem predomínio nos membros inferiores e pode acometer ao redor dos punhos, na região palmar e plantar com edema. Entretanto, essa manifestação ocorre em 60% a 70% das situações apenas entre o terceiro e quinto dia após o início da febre, e só aparece em poucos casos no primeiro dia. Esse indício pode surgir só duas semanas depois, quando o patógeno já provocou danos intensos e o tratamento pode não ser mais eficaz. Além disso, também pode estar ausente, o que gera uma dificuldade no diagnóstico e um retardo no tratamento. (Guimarães, 2023; Mitsumori *et al.,* 2016; Zanchetta; Ribeiro; Langoni, 2022).

As máculas têm aspecto rosado com bordas mal definidas e possuem de 2 a 6 mm de diâmetro. Ao serem pressionadas, somem, no entanto, esse efeito desaparece ao ponto que as lesões vão ganhando coloração mais escura (Del Fiol *et al*., 2010).

Figura 2- Exantema purpúrico com áreas equimóticas, edema nas mãos e nos punhos

Fonte: Brasil, 2022

Nos casos mais graves, como apresentado na figura 2, o exantema pode se transformar em petéquias seguido de uma lesão hemorrágica que é constituída por

equimoses. Sendo assim, se o paciente não for tratado, essas lesões poderão evoluir para necrose (figura 3) resultando possivelmente em amputações e necessidade de enxertos. Devido ao comprometimento da circulação, ocorrerão quadros de insuficiência respiratória, hepatoesplenomegalia, insuficiência renal aguda e oligúria e manifestações neurológicas graves como meningite (Zanchetta; Ribeiro; Langoni, 2022; Mitsumori *et al.,* 2016).

Figura 3- Áreas necróticas por isquemia, por vasculite obliterante no terço distal do pé direito e na ponta dos dedos do pé esquerdo

Fonte: Brasil, 2022

Quando surgem sequelas, elas geralmente são decorrentes de alterações nos vasos sanguíneos ou problemas neurológicos. Na etapa mais avançada da enfermidade, podem aparecer icterícia e convulsões, e a doença pode progredir para um estado de perturbação mental e torpor, chegando ao coma profundo se o paciente não for tratado. Os quadros clínicos que progridem para óbito costumam acontecer pelo diagnóstico e intervenção tardia, entre o 5º e o 15º dia após o início dos sintomas, e pode alcançar uma taxa de letalidade de 80% (Brasil, 2016; Moraes-Filho, 2017).

5.4 Diagnóstico Clínico

O diagnóstico clínico é essencial, mas desafiador, especialmente porque os estágios iniciais dos sintomas, principalmente nos três primeiros dias, podem ter o diagnóstico confundido com outras doenças infecciosas. Por isso, é fundamental que

seja levado em consideração os antecedentes epidemiológicos, como histórico de viagens, local de residência e contato com ambientes possivelmente infestados por carrapatos. Essa abordagem permite uma suspeita precoce e uma correta orientação a hipótese diagnóstica (Del Fiol *et al*., 2010; Mitsumori *et al.*, 2016).

5.5 Diagnóstico laboratorial inespecífico

Para estabelecer um diagnóstico preciso da febre maculosa, é de extrema importância que se faça a confirmação laboratorial. Entre os achados inespecíficos, o hemograma pode mostrar anemia em 5% a 30% dos casos. Os níveis de hematócrito, ao contrário de outras condições em que há disfunção endotelial e elevação da permeabilidade vascular, geralmente estão normais ou diminuídos. A contagem de leucócitos pode estar normal, elevada ou reduzida, com presença de formas imaturas e desvio à esquerda, além de linfopenia. Ademais, pode ocorrer uma redução no número de plaquetas (trombocitopenia) devido ao sequestro e destruição das plaquetas na microcirculação. Também são frequentes alterações no Tempo de Tromboplastina Parcial ativada (TTPa) e Tempo e Atividade de Protrombina (TAP) (Del Fiol *et al.,* 2010; Mitsumori *et al*, 2016; Rocha, 2018).

Outro exame inespecífico realizado é o de bioquímica, cujos achados costumam surgir mais tarde na evolução da doença. Entre os principais achados, estão o aumento das transaminases séricas ALT (Alanina Aminotransferase) e AST (Aspartato Aminotransferase) e de bilirrubinas, indicando alterações hepáticas. No sistema osteomuscular, há um aumento dos níveis de creatinoquinase (CK/CPK) e desidrogenase lática (LDH/DHL), relacionados com a rabdomiólise. No caso dos rins, principalmente nas situações graves, pode elevar níveis de ureia e creatinina no sangue com Insuficiência Renal Aguda (IRA) decorrente de Necrose Tubular Aguda (NTA) e oligúria. E, no aspecto eletrolítico, é encontrado uma baixa concentração de sódio, a hiponatremia (Mitsumori *et al.*, 2016).

Nos casos graves da FMB em que há manifestações pulmonares, são realizados exames de imagem para identificar derrame pleural e alveolar, além de infiltrado intersticial. Quando há um envolvimento neurológico em que o microrganismo está presente nos vasos sanguíneos das meninges e cérebro, o exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) demonstra em um terço dos casos, uma pleocitose linfocitária (aumento do número de linfócitos), com aumento de proteínas e nível

regular de glicose. Contudo, também pode ocorrer alterações não específicas como aumento linfomonocitário. Vale ressaltar que já foram descritos casos em que os níveis de glicose no líquido cefalorraquidiano estavam abaixo do valor de referência e em que havia predomínio de neutrófilos, sendo essencial diferenciar de meningites bacterianas de outra causa (Del Fiol *et al.,* 2010; Mitsumori *et al.*, 2016).

5.6 Diagnóstico laboratorial Específico

A fim de detectar a bactéria *Rickettsia rickettsii* especificamente, são usados testes sorológicos como a detecção de anticorpos (IgM e IgG), reação de imunofluorescência indireta (RIFI), ensaios de imunoensaio enzimático (ELISA), exame de imuno-histoquímica (IHQ), isolamento e técnicas de biologia molecular como a reação em cadeia da polimerase (PCR). A coleta deve ocorrer imediatamente após a suspeita clínica de febre maculosa, seguindo as orientações específicas contidas no Guia de Vigilância em Saúde. Além disso, as amostras devem ser obtidas, idealmente, antes da utilização de antibióticos (Brasil, 2023b; Kelly *et al*., 2023; Mitsumori *et al.,* 2016).

O método de sorologia é utilizado e disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), não sendo exato na fase inicial da infecção pois, como as imunoglobulinas IgM e IgG são detectadas ao mesmo tempo, sendo que seus níveis duram de meses a anos, respectivamente, não se sabe quando o indivíduo pode ter sido exposto pelo patógeno. Sendo assim, é indicado que a coleta seja realizada de 10 a 20 dias após o início da doença (São Paulo, 2023; Kelly *et al*., 2023; Mitsumori *et al.,* 2016). Geralmente os anticorpos apresentam níveis possíveis de identificação a partir do 7º ao 10º dia após o paciente apresentar a doença. Os resultados desse método não são tão valiosos para o tratamento do paciente, mas são importantes para a vigilância elaborar um plano de ações no acompanhamento e controle da doença. No presente momento, a prática de sorologia para febre maculosa excede a capacidade analítica, gerando desafios para armazenamento, falta de insumos, sobrecarga da equipe técnica, entre outros, atrasando a liberação de resultados. (São Paulo, 2023; Faccini-Martinez *et al*., 2018).

A reação de imunofluorescência indireta (RIFI) é o método mais utilizado devido a sua grande disponibilidade e por conter um valor menor em comparação com os outros métodos. Este teste possui alta sensibilidade e especificidade, onde é

pesquisado imunoglobulinas IgM e IgG a partir da coleta de sangue do paciente. Para que ocorra a confirmação do diagnóstico, os títulos de anticorpos devem ser superiores ou iguais a 1:64, ou devem ser coletadas duas amostras, estas com diferença de 2 a 4 semanas, necessitando que a segunda apresente uma diferença de quatro vezes no título (Del Fiol *et al*., 2010). A análise deve ser pareada, pelo mesmo operador e feita nas mesmas condições (Faccini-Martinez *et al*., 2018).

Pode ser realizado um exame através da biópsia do tecido, conhecido como imuno-histoquímica (IHQ), onde o tecido é isolado por meio da coloração com hematoxilina e eosina seguido de uma análise no microscópio. Vale lembrar que essa técnica é realizada na fase aguda pois se consegue obter um diagnóstico sem precisar realizar na fase crônica da doença (Kelly *et al*., 2023; Mitsumori *et al.,* 2016). No estágio inicial da patologia, a IHQ é vista como o método mais sensível para a confirmação da doença, desde que feita em pele com lesões vasculíticas. As amostras podem ser de fragmentos de pele com lesões ou das petéquias do paciente, além de pulmão, baço, fígado, coração, cérebro e músculos, ou seja, em materiais de necropsia. Um resultado positivo na imuno-histoquímica confirma a suspeita, mas um negativo não a descarta, sendo indicado a continuação da investigação laboratorial, principalmente em situações que a clínica e a epidemiologia são altamente sugestivas de Febre Maculosa Brasileira. A IHQ é essencial para o diagnóstico definitivo nos casos letais, quando os anticorpos ainda não atingiram concentrações detectáveis (Del Fiol *et al*., 2010; Mitsumori *et al.*, 2016).

O isolamento da bactéria em cultura deve ser realizado em laboratórios com nível de biossegurança 3, sendo esse diagnóstico considerado o método ideal. É feito em amostras de sangue, escara de inoculação ou a partir de tecidos obtidos por biópsia. Também pode ser em fragmentos de órgãos obtidos por necropsia**.** As riquétsias, não podem ser cultivadas em meios de cultura convencionais, apenas em cultivos celulares ou ovos embrionados, sendo necessário as amostras serem armazenadas em meio Brain Heart Infusion (BHI) e congelamento. Isso se deve pelo fato dessas bactérias serem intracelulares obrigatórias e não sobreviverem por um tempo prolongado fora do organismo vivo. Devido a condições como baixa riquetsemia, antibioticoterapia, contaminação, entre outros, o isolamento negativo não elimina a suspeita (Martinez-Faccini *et al*., 2018; Mitsumori *et al*., 2016).

A infecção pela bactéria *Rickettsia rickettsii* pode ser confirmada através da detecção do DNA bacteriano por meio de técnicas moleculares. A PCR está

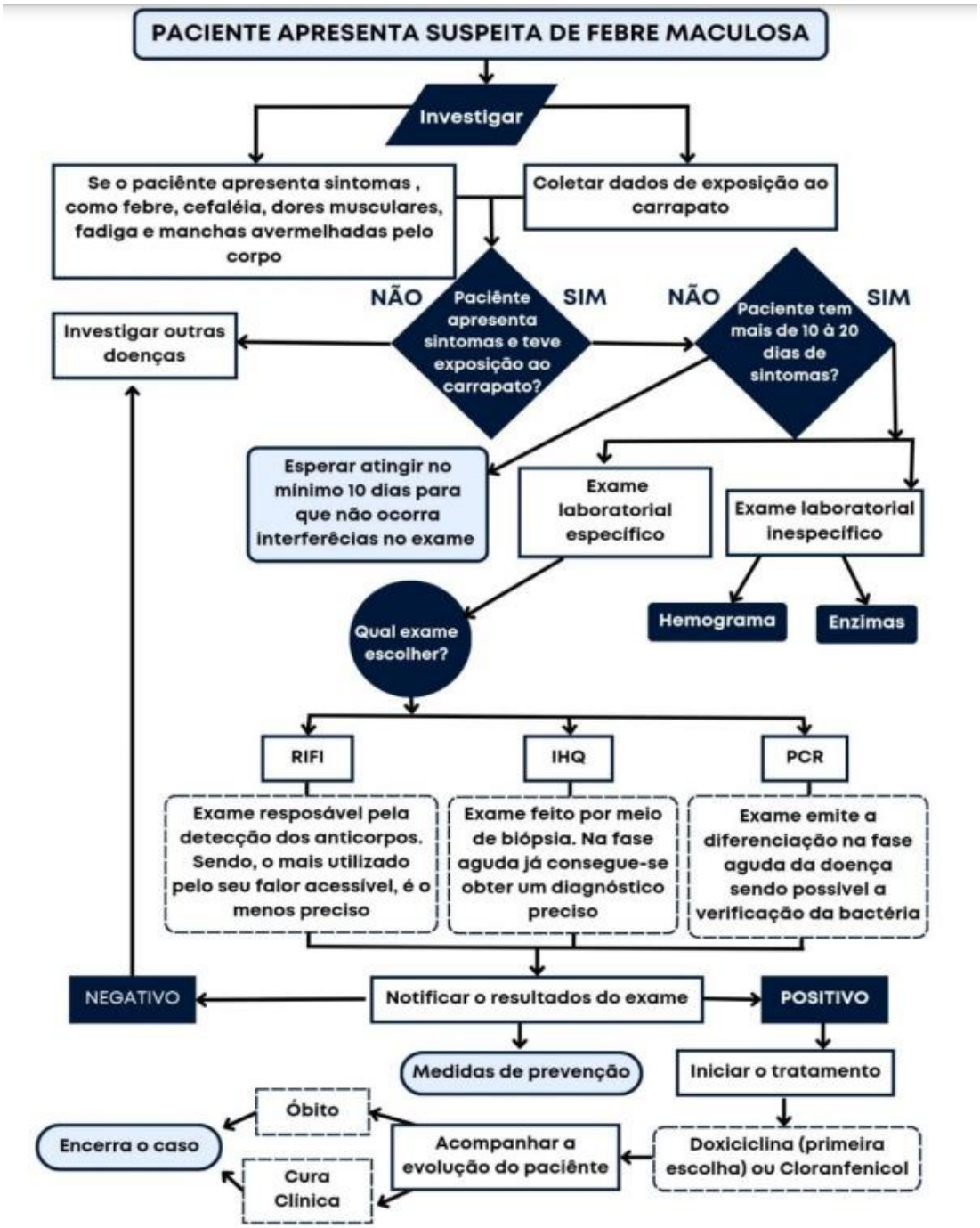
relacionada à amplificação e identificação do material genético da bactéria no sangue, líquor ou tecidos, onde ocorre avaliação de polimorfismo. É um método sensível e específico, porém não permite a visualização de todas as espécies. Já o sequenciamento permite que as sequências de bases de fragmentos de genes amplificados sejam agrupadas o que proporciona a diferenciação das espécies e verificação da bactéria na fase aguda da infecção (Kelly *et al*., 2023; Mitsumori *et al.,* 2016). A técnica de biologia molecular também pode ser realizada em amostras de escara de inoculação, ou seja, crosta da escara e swab da base da escara. Normalmente, as amostras contendo células da pele e órgãos internos apresentam uma sensibilidade maior ao diagnóstico, já que estas são locais as quais riquétsias preferencialmente se multiplicam (Faccini-Martinez *et al*., 2018).

Em amostras de sangue, a PCR apresenta sensibilidade baixa, já que a espécie da bactéria é intracelular, portanto, geralmente não são detectáveis em amostras de sangue periférico. Esse método se aplica aos casos fatais ou graves e a em tempo real para aqueles com risco de evolução para o óbito onde não se consegue coletar uma segunda amostra para a realização da sorologia (São Paulo, 2023).

Importante lembrar que os resultados dos exames sendo positivos, devem ser notificadas as autoridades locais de saúde para que deem início a uma investigação epidemiológica e uma adoção de medidas de controle e prevenção (Kelly *et al*., 2023; Mitsumori *et al.,* 2016).

O fluxograma abaixo mostra o passo a passo de como deve ser feita a escolha do exame e tratamento, além de como notificar os casos corretamente para realizar uma investigação epidemiológica e obter um diagnóstico preciso (Kelly *et al*., 2023; Mitsumori *et al.,* 2016).

Figura 4- Fluxograma de investigação epidemiológica da febre maculosa para o diagnóstico



Fonte: *Kelly et al.,* 2023

5.7 Aspectos Epidemiológicos

No Brasil, a febre maculosa passou a integrar a lista nacional de doenças de notificação compulsória em 2001, e em 2007 passou a ser parte do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN), exigindo que todo caso suspeito da doença seja notificado através do preenchimento da Ficha de Investigação da Febre

Maculosa e investigado pelos profissionais da saúde, dada sua relevância para a saúde pública (Barros-Silva *et al*., 2014; Brasil, 2016; Rocha, 2001).

Estes documentados são registrados em escala municipal e posteriormente enviados ao plano estadual e federal. A detecção de um caso pode indicar um surto, necessitando imediatamente a aplicação de medidas de controle. Contudo, por ser um sistema muito recentemente introduzido, é comum que seja pouco conhecido e utilizado pelos profissionais de saúde (Barros-Silva *et al*., 2014; Brasil, 2016).

De acordo com dados epidemiológicos divulgados pelo Ministério da Saúde de 2007 a 2024, o Brasil registrou um total de 3.129 casos de febre maculosa (sendo destes, 368 casos ignorados / em branco) com o ano de 2023 registrando o maior número notificado,370 casos, como mostra a figura 5 (Brasil, 2024a). Durante esses anos, foram contabilizados 997 óbitos (121 destes óbitos ignorados/em branco), tendo 2018 o ano com o maior número falecidos, totalizando 95 mortes (Brasil, 2024b).

Figura 5- Casos confirmados de Febre Maculosa. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas (Infecção). 2007- 2024

Casos confirmados de Febre Maculosa. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas (Infecção), 2007-2024*																	
Região e UF	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023*	2024*
Região Norte	0	0	1	0	2	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Rondônia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Acre	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Amazonas	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Roraima	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pará	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Amapá	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tocantins	0	0	1	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Região Nordeste	1	0	1	1	0	2	4	2	4	0	2	3	4	2	6	4	19	0
Maranhão	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Piauí	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ceará	0	0	0	1	0	1	4	2	3	0	1	2	2	1	2	2	7	0
Rio Grande do Norte	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Paraíba	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Pernambuco	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Alagoas	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sergipe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Bahia	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	2	1	4	2	7	0
Região Sudeste	57	60	79	78	106	92	80	108	126	106	118	188	173	104	133	106	237	2
Minas Gerais	13	11	10	11	14	7	15	11	16	21	36	71	67	22	41	19	74	0
Espírito Santo	3	2	0	4	7	5	4	3	5	7	6	1	5	1	3	12	20	1
Rio de Janeiro	10	8	8	5	13	6	4	22	14	15	16	8	29	6	15	25	15	0
São Paulo	31	39	61	58	72	74	57	72	91	63	60	108	72	75	74	50	128	1
Região Sul	35	27	41	27	28	41	36	56	26	29	39	52	63	59	50	47	53	3
Paraná	2	2	1	3	2	4	2	4	6	3	10	5	18	10	1	6	9	0
Santa Catarina	31	25	38	24	25	37	32	51	20	26	27	46	43	49	49	39	41	3
Rio Grande do Sul	2	0	2	0	1	0	2	1	0	0	2	1	2	0	0	2	3	0
Região Centro-Oeste	0	0	1	1	2	3	1	2	4	6	2	1	5	2	2	1	0	0
Mato Grosso do Sul	0	0	0	0	0	1	1	0	2	2	0	1	0	0	0	0	0	0
Mato Grosso	0	0	1	0	2	0	0	2	0	2	0	0	1	0	2	1	0	0
Goiás	0	0	0	1	0	2	0	0	2	2	2	0	4	2	0	0	0	0
Distrito Federal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ignorados/Em branco	12	6	12	15	19	11	13	16	21	10	25	18	34	24	36	34	61	1
Brasil	106	93	135	122	157	151	134	184	181	151	186	262	280	191	227	192	370	7

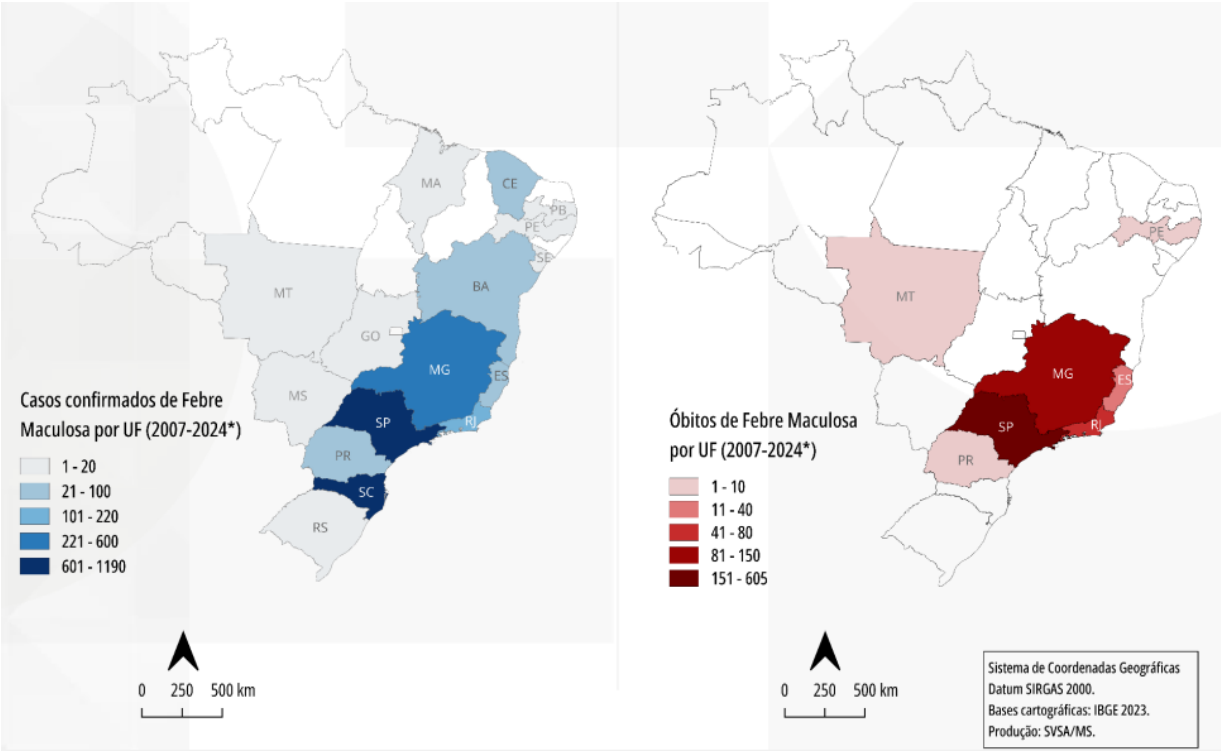
Fonte: Sinan e e-SUSVS (ES) - Atualizado em 11/03/2024

*Dados sujeitos à alteração

Fonte: Brasil, 2024a

A distribuição geográfica dos casos, mostrada na figura 6, apresenta um predomínio significativo na região Sudeste, principalmente no estado de São Paulo (Brasil, 2024c). A região contabiliza 1.953 casos confirmados (excluindo casos ignorados / em branco) de 2007 a 2024. A região Sul também apresenta um número considerável de casos, totalizando 712. As regiões Nordeste, Centro Oeste e Norte registraram 55, 33 e 7 casos respectivamente, até o presente momento (Brasil, 2024a).

Figura 6- Distribuição espacial de casos e óbitos confirmados para febre maculosa por UF de infecção, Brasil, 2007 a 2024



Fonte: Brasil, 2024c

No que diz respeito ao perfil dos pacientes, 70% das ocorrências são em homens com idades entre 20 e 64 anos. Além disso, 74% residem em áreas urbanas e 68% frequentaram ambientes de mata, sugerindo uma exposição significativa a áreas infestadas por carrapatos. Notavelmente, 36% dos casos ocorreram em ambientes domiciliares. Além disso, 74% dos pacientes relataram contato com carrapatos, e 41% tiveram contato com cães ou gatos, indicando possíveis vias de transmissão da doença (Brasil, 2024c).

Em relação à sazonalidade da doença, os meses de julho a dezembro apresentam uma maior incidência da febre maculosa, coincidindo com o fato de que

o principal vetor da doença no Brasil, o *A. sculptum* (ou *A. cajennense*), está predominantemente na fase de ninfa durante esse período. Vale ressaltar que as picadas de ninfas ou larvas, por serem menos dolorosas e perceptíveis pelos humanos, são as que possuem maior probabilidade de transmissão da bactéria (Barros-Silva *et al*., 2014).

Aproximadamente 70% dos pacientes diagnosticados com febre maculosa necessitam de hospitalização, refletindo a gravidade da doença. A relação entre o número de mortes pela doença e o número de pessoas acometidas, ou seja, a letalidade, apresenta uma elevada taxa que se deve à oportunidade do diagnóstico e ao desafio em implementar um tratamento precoce e apropriado aos pacientes. Essa taxa de letalidade se difere entre os estados brasileiros, indicando uma possível propagação de outras riquetsias, além da *Rickettsia rickettsi* (Barros-Silva *et al.,* 2014; Brasil, 2024c).

5.8 Prevenção

A vacina é um método eficaz no controle de doenças, contudo, não há perspectivas, até o momento, para fabricação de vacinas contra as rickettsioses. Além disso, a antibioticoprofilaxia após a exposição à picada de carrapato não tem se mostrado capaz de evitar a doença. Portanto, o melhor método de prevenção é evitar áreas de risco. Sendo assim, para a prevenção da febre maculosa, é priorizado o impedimento do contato com o carrapato. Porém, mesmo após o contato existem medidas para se prevenir de ser picado pelo carrapato além de prevenções para detectá-lo (Costa; Carvalho; Teixeira, 2016).

Uma das formas de se prevenir do vetor, é com o uso de inseticidas e repelente de carrapatos, sendo maneiras de eliminar e impedir que o carrapato entre em contato com o ser humano, assim como as vestimentas que devem ser usadas; camisetas de mangas cumpridas, botas totalmente fechadas de cano alto e calças sem rasgos até a canela, principalmente em áreas com muitas árvores e grama, essas vestimentas também impedem o carrapato de entrar em contato com a pele. Usar camisetas claras e coloridas ajudam a identificar o carrapato no corpo e assim poder removê-lo. Após o uso das vestimentas, é preciso colocar todas as roupas em água fervente para remoção de carrapatos (Brasil, 2023a). É muito importante, fazer a aplicação de carrapaticidas nos animais domésticos, sempre sob orientação de um

médico veterinário. Ao ser observado carrapato sobre a pele do animal, removê-lo com cuidado e rapidez (sem esmagá-lo) e, a livre circulação de animais domésticos, em especial cães, deve ser evitada pelo motivo de que podem carrear o vetor para residências rurais (Ponchio *et al,* 2022).

Além das vestimentas e inseticidas, ser cauteloso também é uma forma de prevenção, como evitar de andar em áreas com grama e vegetação alta e sempre procurar por carrapatos pelo corpo e nos animais que entram em contato com as pessoas. Caso o carrapato entre em contato com a pele é necessário remover o carrapato o mais rápido possível para evitar a doença, quanto mais tempo ele fica preso à pele, maior as chances de infecção. Para remover o carrapato é preciso usar uma pinça, ter cuidado para não a apertar ou esmagá-la, puxar o carrapato com cuidado e firmeza para remover ele inteiro. Após a remoção do carrapato, usar álcool ou água e sabão para lavar a área onde estava o carrapato. (Brasil, 2023a). É importante ter em mente que a incidência do carrapato em áreas rurais é maior do que em áreas urbanas, sendo assim necessário um cuidado maior em relação as medidas de prevenção (Paraná, 2023).

5.9 Tratamento

Para que o tratamento da FMB seja um sucesso, deve sempre ser iniciado precocemente (Del Fiol *et al*., 2010). Sua introdução não está vinculada aos resultados dos exames laboratoriais e nem do aparecimento de sintomas clínicos específicos, uma vez que o exantema pode não estar presente nesses primeiros dias da doença. Se o tratamento foi iniciado tardiamente, no caso, após o quarto dia do início dos sintomas, a febre tende a desaparecer mais tarde também (Brasil, 2022).

Independentemente da idade ou gravidade da doença, quando se tem suspeita de um caso de riquetsiose o mais comumente é a utilização da doxiciclina como antimicrobiano para a terapêutica, sendo que, se esta for iniciada adequada e corretamente a febre tenderá a desaparecer entre 24 e 72 horas após a introdução da terapia. O tratamento é empregado por um intervalo de sete dias, podendo ser continuado por três dias após o término da febre. Crianças e adultos acima de 45kg devem tomar via oral uma dose de 100mg de doxiciclina de 12 em 12 horas. Porém, crianças abaixo desse peso deverão fazer a ingestão de 2,2mg/kg, também via oral de 12 em 12 horas, por um período de sete dias (Brasil, 2023b; Faccini-Martinez *et*

al., 2018). Vale lembrar que, a doxaciclina é considerada o ideal para o tratamento dos casos suspeitos de febre maculosa (Brasil, 2022), porém em casos mais severos, pode ser utilizado o cloranfenicol, sendo que para adultos preconiza-se uma dose de 500mg/kg/dia de 6 em 6 horas e para crianças uma dose de 50 a 100 mg/kg/dia via endovenosa de 6 em 6 horas, as duas por 7 dias (Brasil, 2023b; Del Fiol *et al*., 2010).

Há risco de manchas nos dentes em recém-nascidos e principalmente em gestantes, por isso a preferência no tratamento é o cloranfenicol endovenoso ou oral, sendo que elas devem evitar o uso 30 dias antes do parto para que não ocorra a síndrome cinzenta no bebê (Del Fiol *et al*., 2010).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A abordagem sobre o desafio do diagnóstico da Febre Maculosa Brasileira, realizada nesta pesquisa, reforçou a importância de um estudo aprofundado, destacando que seu diagnóstico precoce é essencial para reduzir a alta letalidade no Brasil. A revisão bibliográfica realizada permitiu identificar os agentes causadores da doença, seus hospedeiros, e explorar sua epidemiologia, evidenciando a distribuição geográfica e padrões sazonais. Além disso, ressaltou-se a relevância dos exames laboratoriais, apesar dos desafios na capacidade analítica atual, e a necessidade de educação pública para prevenção e reconhecimento dos sintomas. A capacitação de profissionais e campanhas de conscientização são indispensáveis para enfrentar os desafios dessa grave doença multissistêmica, promovendo maior eficiência na identificação e controle da febre maculosa no país.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, R. P.; NAVARRO, M. B. M. A.; CARDOSO, T. A. O. Febre maculosa no Brasil: estudo da mortalidade para vigilância epidemiológica. **Cadernos Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 24, p. 339-346, 2016. DOI: https://doi.org/10.1590/1414-462X201600030094. Disponível em: https://www.scielo.br/j/cadsc/a/7PWKZJsBkzsMQrMtBnNVdDb/. Acesso em: 21 abr. 2024.

BARROS-SILVA, P. M. R. *et al.* Febre maculosa: uma análise epidemiológica dos registros do sistema de vigilância do Brasil. **Scientia Plena**, [*s.l.*], v. 10, n. 4, p. 1-9, 2014. Disponível em: https://www.scientiaplena.org.br/sp/article/view/1758. Acesso em: 20 abr. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Casos confirmados de Febre Maculosa:** Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas (Infecção)- 2007 a 2024. 2024a. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/f/febre-maculosa/situacao-epidemiologica/casos-confirmados-de-febre-maculosa-brasil-grandes-regioes-e-unidades-federadas-infeccao-2007-a-2024/view. Acesso em: 03 jul. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Como se prevenir da doença**. 2023a. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/f/febre-maculosa/publicacoes/como-se-prevenir-da-doenca/view. Acesso em: 24 set. 2024

BRASIL. Ministério da Saúde. **Febre Maculosa:** aspectos epidemiológicos, clínicos e ambientais**.** 1ª edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/febre-maculosa/febre-maculosa-aspactos-epidemiologicos-clinicos-e-ambientais.pdf/view. Acesso em: 12 set. 2024

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde.** Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_1ed_atual.pdf. Acesso em: 03 jul. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota técnica Nº 75/2023-CGZV/DEDT/SVSA/MS**: orientações da Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde as Secretarias Estaduais de Saúde para o período de sazonalidade da febre maculosa no Brasil e dá outros encaminhamentos. Brasília: Ministério da Saúde, 2023b. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/f/febre-maculosa/publicacoes/nota-tecnica-no-752023-cgzv-dedt-svsa-ms. Acesso em: 20 abr. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Óbitos confirmados de Febre Maculosa:** Brasil, Regiões e Unidades Federadas (Infecção)- 2007 a 2024. 2024b. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/f/febre-maculosa/situacao-epidemiologica/obitos-de-febre-maculosa-brasil-grandes-regioes-e-unidades-federadas-infeccao-2007-a-2024/view. Acesso em: 03 jul. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Roteiro de capacitação em diagnóstico clínico, epidemiológico e laboratorial da Febre Maculosa Brasileira e Febre Maculosa por *Rickettsia parkeri*.** Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/roteiro_capacitacao_febre_maculosa_instrutor.pdf. Acesso em: 03 jul. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Situação Epidemiológica da Febre maculosa:** Brasil, 2007- 2024. 2024c. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/f/febre-maculosa/situacao-epidemiologica/situacao-epidemiologica-da-febre-maculosa-brasil-2007-2024/view. Acesso em: 03 jul. 2024.

COSTA, G. A.; CARVALHO, A. L. de; TEIXEIRA, D. C. Febre Maculosa: atualização. **Revista Médica Minas Gerais**. Belo Horizonte, v. 26, p. 61-64, 2016. Disponível em: https://rmmg.org/artigo/detalhes/1990. Acesso em: 24 set. 2024.

DEL FIOL, F. S. *et al*. **A febre maculosa no Brasil.** 2010. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade de Sorocaba, Revista Panam Salud Publica, Sorocaba – SP, 2010. Disponível em: https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/rpsp/v27n6/08.pdf. Acesso em: 18 mai. 2024.

GRECA, H.; LANGONI, H.; SOUZA, L. C. Brazilian spotted fever: a reemergent zoonosis. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, São Paulo, v. 14, p. 3-18, 2008. DOI: https://doi.org/10.1590/S1678-91992008000100002. Disponível em: https://www.scielo.br/j/jvatitd/a/h39Knv7GBn67k78cQxCn9ym/. Acesso em: 20 abr. 2024.

GUIMARÃES, M. Sem Medo da Febre Maculosa. **Revista Pesquisa FAPESP**, [*s.l.]*, ed. 330, p. 54-57. 2023. Disponível em: https://revistapesquisa.fapesp.br/sem-medo-da-febre-maculosa/#:~:text=%E2%80%9CNos%20%C3%BAltimos%2010%20anos%20a,quais%20tr%C3%AAs%*20quartos%20foram%20fatais. Acesso em: 20 abr. 2024.*

KELLY, Adalberto*, et al*. Febre maculosa e os possíveis métodos diagnósticos: uma revisão de literatura. **Revista Científica UBM,** Barra Mansa, v. 19, n. 1, p. 115-124, 2023. Disponível em: https://revista.ubm.br/index.php/revistacientifica/article/view/1452/402. Acesso em: 30 jun. 2024.

MARRA, A. R. **Febre maculosa**: entenda a transmissão da bactéria e saiba como se prevenir. 15 jun. 2023. Disponível em: https://vidasaudavel.einstein.br/febre-maculosa-entenda-a-transmissao-da-bacteria-e-saiba-como-se-prevenir/. Acesso em: 18 mai. 2024.

MARTINEZ- FACCINI, A. A. *et al*. Febre Maculosa por *Rickettsia parkeri* no Brasil: condutas de vigilância epidemiológica, diagnóstico e tratamento**. Journal of Health & Biological Sciences,** [*s.l.],* v. 6, n. 3, p. 299-312, 2018. Disponível em: https://periodicos.unichristus.edu.br/jhbs/article/view/1940/705. Acesso em: 13 ago. 2024.

MITSUMORI, A. T. H. *et al.* A febre maculosa brasileira na região metropolitana de São Paulo. **Bepa-Boletim Epidemiológico Paulista**, São Paulo, p. 1-45, 2016. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/ses-sp/2016/ses-36340/ses-36340-6256.pdf. Acesso em: 21 abr. 2024.

MORAES-FILHO, J. Febre maculosa brasileira. **Revista de Educação continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, São Paulo, v. 15, n. 1, p. 38-45, 2017. DOI: https://doi.org/10.36440/recmvz.v15i1.36765. Disponível em: https://www.revistamvez-crmvsp.com.br/index.php/recmvz/article/view/36765. Acesso em: 20 abr. 2024.

NORIEA, N. F. *et al*. Targeted knockout of the Rickettsia rickettsii OmpA surface antigen does not diminish virulence in a mammalian model system. **mBio**, Hamilton, v. 6, n. 2, p. 15-24, 2015. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25827414/. Acesso em: 02 set. 2024.

OBINO, Dorian; DUMÉNIL, Guillaume. The Many Faces of Bacterium-Endothelium Interactions during Systemic Infections. **ASM Journals**, [*s.l.*], v. 7, n. 2. p., 8 mar. 2019. Disponível em: https://journals.asm.org/doi/10.1128/microbiolspec.bai-0010-2019. Acesso em: 14 jul. 2024.

PARANÁ. Secretaria da Saúde Paraná. **Febre maculosa.** out. 2023. Disponível em: https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/Febre-Maculosa. Acesso em: 07 out. 2024

PONCHIO, G. C. *et al*. Febre Maculosa**:** orientações para prevenção. *In*: VI COLÓQUIO ESTADUAL DE PESQUISA MULTIDISCIPLINAR, IV CONGRESSO NACIONAL DE PESQUISA MULTIDISCIPLINAR E III FEIRA DE EMPREENDEDORISMO DA UNIFIMES, 2022, [*s.l.]*. **Anais Colóquio Estadual de Pesquisa Multidisciplinar, Congresso Nacional de Pesquisa Multidisciplinar e Feira de Empreendedorismo.** [*S.L.*]: Unifimes, 2022. Disponível em: https://publicacoes.unifimes.edu.br/index.php/coloquio/article/view/1505. Acesso em: 24 set. 2024.

ROCHA, C. M. **Febre maculosa no brasil:** revisão de literatura. 2018. 49f. TCC (Graduação em Medicina Veterinária) - Centro Universitário de Barra Mansa, Barra Mansa, 2018. Disponível em: http://aete.ubm.br:8081/repositorio/handle/123456789/160#:~:text=A%20febre%20maculosa%20brasileira%20(FMB,reservat%C3%B3rios%20os%20equinos%20e%20capivaras. Acesso em: 21 abr. 2024.

SÃO PAULO. Secretaria da Saúde São Paulo. **Atualização dos critérios para diagnóstico laboratorial da Febre Maculosa no IAL**. São Paulo: Secretaria da Saúde São Paulo, 2023. Disponível em: http://www.ial.sp.gov.br/resources/insituto-adolfo-lutz/publicacoes/criterios_para_exames_de_febre_maculosa_no_ial-atualizacaonap-08dez2023.pdf. Acesso em: 18 mai. 2024.

TONGLUAN, N. *et al*. Critical roles of Rickettsia parkeri outer membrane protein B (OmpB) in the tick host**. Infection and Immunity**, [*s.l.*], v. 92, n. 2, p. 15-24, 2024. DOI: doi:10.1128/iai.00515-23. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38206007/#:~:text=Rickettsiae%20are%20obligate%20intracellular%20bacteria,in%20arthropod%20infection%20is%20unknown. Acesso em: 02 set. 2024.

ZANCHETTA, M.; RIBEIRO, F.; LANGONI, H. Aspectos etioepidemiológicos da febre maculosa brasileira: revisão sistemática. **Veterinária e Zootecnia**, Botucatu, v. 29, p. 1-20, 2022. DOI: 10.35172/rvz.2022.v29.652. Disponível em: https://rvz.emnuvens.com.br/rvz/article/view/652. Acesso em: 18 jul. 2024.