

ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS DA FEBRE MACULOSA BRASILEIRA: UMA PERSPECTIVA CONTEMPORÂNEA.

Francisco Wallace Bezerra Salviano ¹, João Emanuel Braga Amaro Vieira ¹, Beatriz Cândido Monteiro da Silva ¹, Argemiro Érick Landim Grangeiro ¹, Bianka Nascimento Lima¹, José Paulo dos Santos Neto ¹, Marcos Antônio Pereira de Lima ², Cláudio Gleidiston Lima da Silva ², Maria do Socorro Vieira dos Santos ².

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

Introdução: A Febre Maculosa Brasileira (FMB) é uma doença infecciosa transmitida por carrapatos do gênero *Amblyomma*, tendo como principal agente etiológico a bactéria *Rickettsia rickettsii*, manifestando-se por um quadro febril agudo. **Objetivo:** A presente revisão narrativa teve por objetivo abordar os aspectos epidemiológicos e clínicos da Febre Maculosa Brasileira no Brasil. **Metodologia:** Estudo de caráter descritivo e abordagem retrospectiva realizado por meio de uma pesquisa de literatura a partir dos dados obtidos em artigos disponíveis free no banco de dados Medline, PubMed, Scopus e SciELO, publicados no período de 2013 a 2023. Além disso, no intuito de abordar a temática principal de forma mais ampla, também se utilizou a literatura cinzenta e dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN, os quais foram analisados estaticamente por meio dos programas Epi Info e BioEstat. **Resultados e Discussão:** No Brasil, as principais espécies de carrapatos vetores da *Rickettsia rickettsii*, bacilos Gram-negativos intracelulares obrigatórios, causadora da febre maculosa são a *Amblyomma cajennense* e a *A. aureolatum*. A análise retrospectiva dos dados do SINAN constatou uma média de 163,7 casos e uma letalidade de 31,6. O estudo epidemiológico constatou uma maior incidência e mortalidade por FMB na Região Sudeste, principalmente em homens brancos com idade de 20 a 60 anos. Variáveis como sexo, raça, faixa etária, local de infecção e macrorregião também se mostraram relevantes no estudo. Os sintomas proeminentes incluem febre, cefaléia e mialgia, podendo apresentar um amplo espectro clínico com casos graves. A sorologia é a base do diagnóstico e a imunofluorescência indireta é o teste de preferência. O tratamento de escolha é a doxiciclina do grupo das tetraciclina. **Conclusão:** A detecção precoce e o tratamento adequado são importantes para reduzir a morbidade e a mortalidade por patógenos transmitidos por carrapatos.

Palavras-chave: Febre maculosa das montanhas rochosas, Rickettsiaceae, Carrapatos.



A CONTEMPORARY PERSPECTIVE ABOUT THE CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF BRAZILIAN SPOTTED FEVER.

ABSTRACT

Introduction: Brazilian Spotted Fever (BSF) is an infectious disease transmitted by ticks of the genus *Amblyomma*, whose main etiological agent is the bacterium *Rickettsia rickettsii*, manifesting itself through an acute febrile condition. **Objective:** This narrative review aimed to address the epidemiological and clinical aspects of Brazilian Spotted Fever in Brazil. **Methodology:** A descriptive study with a retrospective approach carried out through a literature search based on data obtained from articles available free of charge in the Medline, PubMed, Scopus and SciELO databases, published from 2013 to 2023. In order to address the main theme more broadly, gray literature and data from the Notifiable Diseases Information System - SINAN were also used, which were statically analyzed using the Epi Info and BioEstat programs. **Results and Discussion:** In Brazil, the main species of tick vectors of *Rickettsia rickettsii*, obligate intracellular Gram-negative bacilli that cause Rocky Mountain spotted fever are *Amblyomma cajennense* and *A. aureolatum*. Retrospective analysis of SINAN data found an average of 163.7 cases and a lethality of 31.6. The epidemiological study found a higher incidence and mortality from FMB in the Southeast Region, mainly in white men aged 20 to 60 years. Variables such as gender, race, age group, site of infection and macro-region were also relevant in the study. Prominent symptoms include fever, headache and myalgia, and may present a broad clinical spectrum with severe cases. Serology is the basis of diagnosis and indirect immunofluorescence is the preferred test. The treatment of choice is doxycycline from the tetracycline group. **Conclusion:** Early detection and appropriate treatment are important to reduce morbidity and mortality from tick-borne pathogens.

Keywords: Rocky Mountain Spotted Fever, Rickettsiaceae, Tick-borne.

Instituição afiliada – ¹ Discente da Universidade Federal do Cariri (UFCA). ² Docente da Universidade Federal do Cariri (UFCA)

Dados da publicação: Artigo recebido em 09 de Junho, aceito para publicação em 29 de Junho e publicado em 15 de Julho

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n3p1052-1080>

Autor correspondente: Francisco Wallace Bezerra Salviano wallace.bezerra@aluno.ufca.edu.br



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)



INTRODUÇÃO

A Febre Maculosa (FM) é uma doença infecciosa causada por bactérias e transmitidas pela picada de carrapatos infectados, caracterizada por febre aguda e sintomatologia comum a diversas outras doenças infecciosas, e pode levar à hospitalização em razão de quadros mais graves que, eventualmente, chegam a óbito. Análises de conjuntos de dados históricos mostram que o número de casos confirmados de FM tende a aumentar ano a ano, e isso está mais relacionado ao aumento da sensibilidade da vigilância e ao uso de técnicas de diagnóstico, incluindo inspeção post mortem (RODRIGUES *et al.*, 2023).³⁸

Os primeiros relatos da Febre Maculosa foram registrados nos Estados Unidos, no Estado de Idaho, no início do século XX, recebendo o nome de Febre Maculosa das Montanhas Rochosas (RMSF). A origem do nome da doença, deu-se à sua grande incidência nos estados americanos cortados pela cadeia das Montanhas Rochosas. Mais tarde, Howard Taylor Ricketts foi o primeiro a isolar *R. rickettsii*, elucidando importantes aspectos epidemiológicos da enfermidade, que incluíram a participação de carrapatos em sua transmissão e a dependência de hospedeiros silvestres para o ciclo de transmissão (XIAO *et al.*, 2023).⁴⁵

No Brasil, o primeiro relato de infecções por rickettsiaceae foi em 1900, no Instituto Bacteriológico de São Paulo, pelo Dr. Adolfo Lutz, sendo, em 1932, descritos casos da infecção em humanos por José Toledo Piza no município de São Paulo, denominando, na época, a infecção de “tifo exantemático” (MORAES-FILHO, 2017).²⁶ Atualmente, as taxas de mortalidade da FMB variam entre 20% a 30% e, em casos não tratados, a letalidade pode chegar a 80% (LEITE *et al.*, 2023).²³

A detecção precoce e o tratamento adequado são importantes para reduzir a morbidade e a mortalidade por patógenos transmitidos por carrapatos. No entanto, picadas de carrapatos não detectadas, sintomas inespecíficos e falta de familiaridade com profissionais médicos podem dificultar o diagnóstico e o tratamento oportunos (BRETT *et al.*, 2014).¹⁰

O presente estudo teve por objetivo promover um levantamento da literatura disponível acerca dos aspectos epidemiológicos e clínicos da Febre Maculosa e analisar retrospectivamente dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), possibilitando a reconstrução de redes de pensamentos e de conceitos relacionados à temática que podem contribuir com a efetiva promoção da saúde única.



METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura realizada nos bancos de dados PubMed, Medline, Scopus e SciELO. Além disso, no intuito de abordar a temática principal de forma mais ampla, também se utilizou a literatura cinzenta e dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Foram utilizados os descritores “Rocky Mountain Spotted Fever”, “*Rickettsia rickettsii*”, “Rickettsiaceae Infections” e “*Rickettsia parkeri*”. Esses termos-chave foram usados individualmente ou em combinação usando o operador booleano “AND” e “OR”.

Os critérios de inclusão foram: artigos no idioma inglês que abordavam as temáticas propostas para esta revisão, publicados no período de 2013 a 2023 e disponibilizados free na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados e com mais de 10 anos de publicação, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

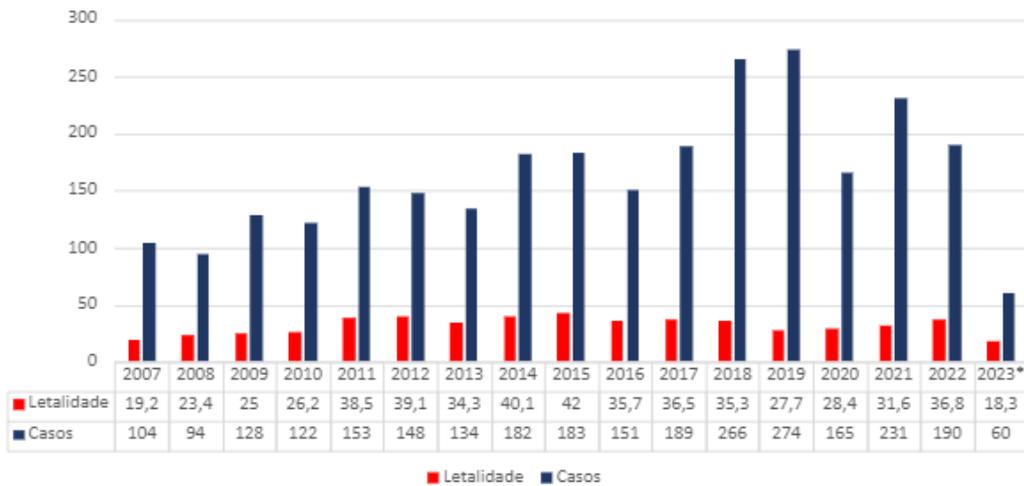
Após os critérios de seleção, os materiais encontrados foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Foi realizado também um estudo transversal com os dados do SINAN que foram dispostos em uma planilha eletrônica do Microsoft Office Excel, desenvolvido pela Microsoft Corporation (WA-EUA), e posteriormente analisados por meio do programa Epi-Info versão 7.2.5.0, desenvolvido pelo Centers for Disease Control and Prevention (GA-EUA) e do programa BioEstat versão 5.3, desenvolvido pelo Instituto Mamirauá (AM-BR). Todas as análises estatísticas foram realizadas com nível de significância $\alpha = 0,05$. Além disso, a fim de avaliar a covariação entre as variáveis, foi verificado a correlação linear por meio do Coeficiente de Correlação de Pearson.

Os resultados foram apresentados de forma estatística e posteriormente foram discutidos por meio de categorias temáticas abordando: etiologia, epidemiologia, patogenia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da Febre Maculosa Brasileira.

RESULTADOS

Foi realizado um estudo transversal com dados do SINAN, no período de 2007 a 2020, e do Boletim Epidemiológico de Febre Maculosa do Ministério da Saúde publicado em 19 de junho de 2023. Constatou-se uma média de casos de Febre Maculosa Brasileira de 163,7 ($\pm 57,4$) e uma letalidade média de 31.6 ($\pm 7,3$) **Gráfico 1**.

Gráfico 1 - Média de casos e letalidade da Febre Maculosa Brasileira (2007-2023*)



Fonte: Autores (2023) *Dados sujeitos à alteração

Em relação à distribuição espacial da Febre Maculosa Brasileira pelas macrorregiões brasileiras, verificou-se uma maior média de casos na Região Sudeste e Sul, 113,8 (\pm 42,5) e 40,4 (\pm 13,3) respectivamente, enquanto a Região Norte apresentou menor incidência de casos 0,47 (\pm 0,79) **Tabela 1.**

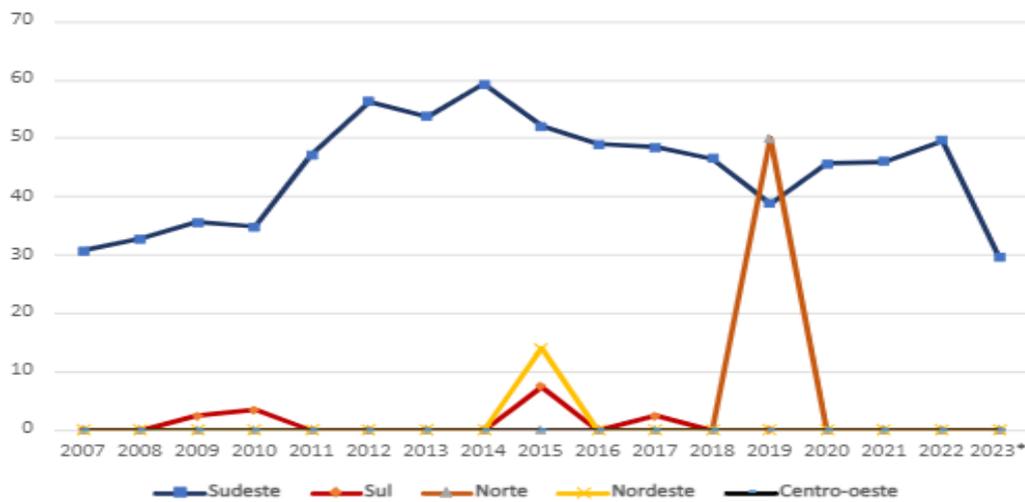
Tabela 1 - Análise da média de casos da Febre Maculosa Brasileira nas macrorregiões do Brasil (2007 - 2023*)

Macrorregião	Média (DP)	Variância	1ºQ ou 25%	Mediana	3º Q ou 75%
Norte	0.4706 (\pm 0.7998)	0.6397	0	0	1
Nordeste	2.8235 (\pm 2.4555)	6.0294	0	3	4
Centro-oeste	2.1176 (\pm 2.2606)	5.1103	0	2	3
Sudeste	113.8235 (\pm 42.5562)	1811.0294	89	110	139
Sul	40.4706 (\pm 13.3983)	179.5147	29	41	50

Fonte: Autores (2023) *Dados sujeitos à alteração

No que tange à letalidade, a Região Sudeste destacou-se com um média de 44,4 (\pm 9,1). Apesar de apresentar uma menor incidência de casos em relação às demais regiões, a região Norte revelou 2º maior média de taxa de letalidade do país 2,9 (\pm 12,1), entretanto a Região Centro-oeste não evidenciou registro de óbito no período analisado **Gráfico 2.**

Gráfico 2 - Letalidade da Febre Maculosa Brasileira nas macrorregiões do Brasil (2007 - 2023*)



Fonte: Autores (2023) *Dados sujeitos à alteração

No que concerne à raça dos indivíduos com Febre Maculosa Brasileira, observou-se uma maior média de casos em pessoas brancas e pardas, 102,2 (\pm 26,6) e 36,6 (\pm 23,8) respectivamente. As populações amarela e indígena apresentaram a menor média de casos, 0,71 (\pm 0,9) e 0,42 (\pm 0,64) respectivamente, enquanto a raça preta teve uma média de casos intermediária 7,92 (\pm 3,49) **Tabela 2**.

Tabela 2 - Análise da média de casos da Febre Maculosa de acordo com as raças no Brasil (2007 – 2020)

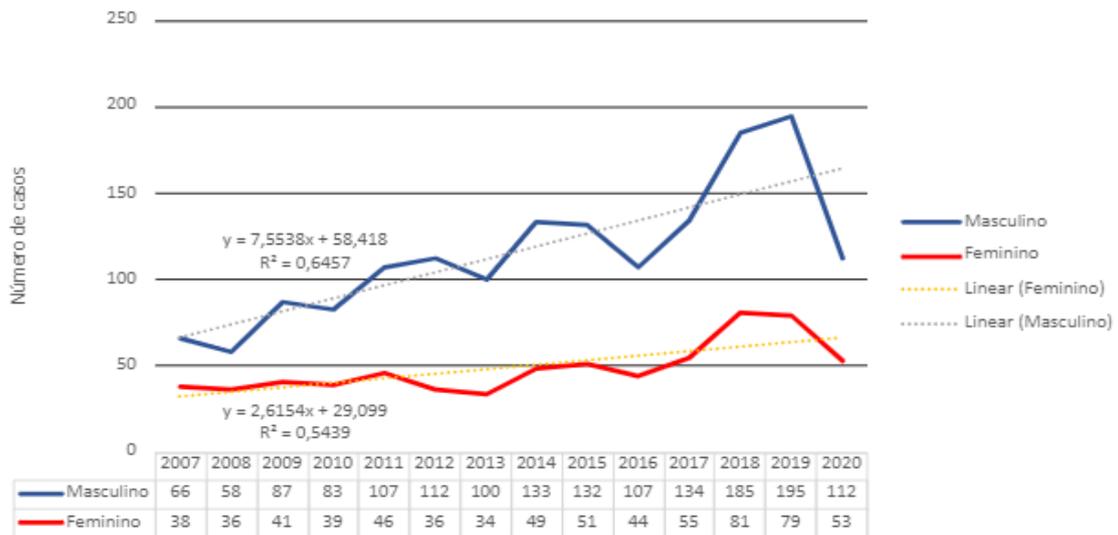
Raça	Média (DP)	Variância	1ºQ ou 25%	Mediana	3º Q ou 75%
Branco	102.2143 (\pm 26.6146)	708.3352	83	96.5	106
Preto	7.9286 (\pm 3.4965)	12.2253	5	8	10
Parda	36.6429 (\pm 23.8153)	567.1703	21	30.5	43
Amarelo	0.7143 (\pm 0.9945)	0.9890	0	0	1
Indígena	0.4286 (\pm 0.6462)	0.4176	0	0	1

Fonte: Autores (2023)

Em relação ao sexo, averiguou-se uma maior média de casos na população masculina 115,07 (\pm 39,32). A média de casos na população feminina foi de

aproximadamente 48,71 ($\pm 14,83$) **Gráfico 3**. Estima-se que, a cada ano, ocorra um aumento de cerca de 7,5 novos casos entre os homens e de 2,6 entre as mulheres, com um coeficiente de determinação (R^2) de 0,6475 e de 0,5439 respectivamente.

Gráfico 3 - Análise do número de casos da Febre Maculosa Brasileira de acordo com os sexos no Brasil (2007 – 2020)

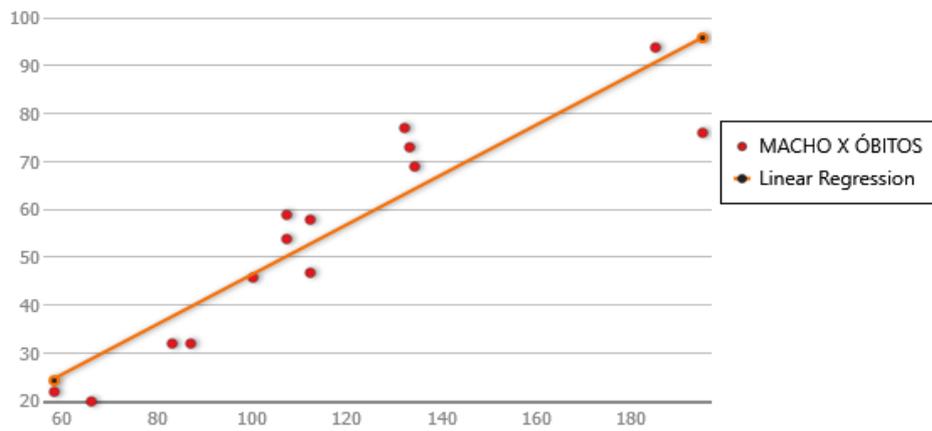


Fonte: Autores (2023)

Na investigação da correlação do sexo com os óbitos, observou-se significativa correlação positiva forte tanto para o sexo masculino ($p < 0,0001$; $r = 0,9165$) quanto para o sexo feminino ($p = 0,0015$; $r = 0,7624$), com um coeficiente de determinação (R^2) de 0,84 e 0,58 respectivamente. Essa ferramenta indica o quanto o modelo explica a variação que há entre as variáveis em questão. Nesse caso específico, os coeficientes foram de 84% e 58%, ou seja, foi explicado as razões de o sexo interferir no número de óbitos, enquanto o resto (16% e 42%) representam os valores residuais que explicam, em parte, a variação das variáveis **Gráfico 4 e 5**.

Gráfico 4 - Correlação entre o número de casos no sexo masculino e o número de óbitos decorrente da Febre Maculosa Brasileira (2007 – 2020)

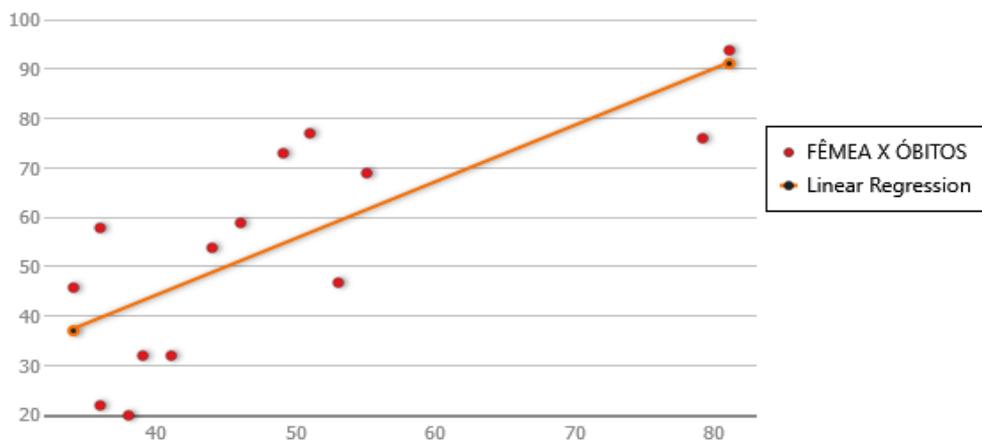
Equation: $Y = (0.5212)X + -5.7560$



Fonte: Autores (2023)

Gráfico 5 - Correlação entre o número de casos no sexo feminino e o número de óbitos decorrente da Febre Maculosa Brasileira (2007 – 2020)

Equation: $Y = (1.1493)X + -1.7709$



Fonte: Autores (2023)

Em relação à faixa etária, constatou-se que os intervalos de 40-59 e 20-39 anos apresentaram a maior média de casos do período analisado, 56.92 (± 20.7) e 49.21 (± 12.69) respectivamente. Enquanto as populações > 80 e < 1 anos exibiram as menores médias 0.92 (± 1.49) e 1.35 (± 0.92). Ademais, com o fito de comparar a proporção de casos entre os grupos, foi utilizado o Teste G ($p < 0,0001$; Teste-G = 218.20), corroborando

a análise de medidas de tendência supracitada **Tabela 3**.

Tabela 3 - Comparação entre o número de casos da Febre Maculosa Brasileira por faixa etária
(2007 – 2020)

Faixa etária	Média (DP)	Variância	1°Q ou 25%	Mediana	3° Q ou 75%
<1 Ano	1,35 (± 0,92)	1,7167	0	0	1
1-4	0,43 (± 4,67)	21,8242	4	6	8
5-9	9,71 (± 4,82)	23,2967	7	8,5	11
10-14	8,71 (± 2,81)	7,9121	6	8,5	11
15-19	9,21 (± 3,80)	14,4890	6	9	13
20-39	49,21 (± 12,69)	161,2582	39	48	56
40-59	56,92 (± 20,70)	428,5330	48	56	65
60-64	8,92 (± 5,35)	28,6868	3	7,5	14
65-69	5,85 (± 4,07)	16,5934	3	5,5	8
70-79	5,92 (± 5,06)	25,6099	2	5	8
+80	0,92 (± 1,49)	2,2253	0	0	2

Fonte: Autores (2023)

No que tange aos critérios de diagnóstico e ao local de infecção, notou-se que o critério laboratorial para diagnóstico apresentou uma média de 146,42 (± 45,46) casos confirmados. Percebeu-se também uma tênue diferença entre as médias de infecção domiciliar 59,28 (± 20,08) e infecção em atividades de lazer 41,42 (± 18,91), porém a comparação entre essas médias por meio do teste de Mann-Whitney evidenciou que essa diferença não é significativa ($p = 0,5831$) **Tabela 4**.

Tabela 4 Análise das medidas de tendência central das variáveis critério de diagnóstico e local de infecção 2007 - 2020

Variável	Média (DP)	Variância	1ºQ ou 25%	Mediana	3º Q ou 75%
Critério de diagnóstico					
Laboratorial	146.4286 (± 45.4613)	2066.7253	117	137.5	161
Clínico/epidemiológico	14.4286 (± 9.5007)	90.2637	7	11.5	17
Local de infecção					
Domiciliar	59.2857 (± 20.0899)	403.6044	47	53.5	110
Lazer	41.4286 (± 18.9116)	357.6484	30	39	46
Trabalho	25.5714 (± 8.1308)	66.1099	22	24.5	30
Outro	9.2857 (± 6.3782)	40.6813	5	6.5	14

Fonte: Autores (2023)

DISCUSSÃO

ETIOLOGIA

As bactérias *R. rickettsii* e *R. parkeri* são pequenas bactérias pleomórficas gram-negativas (0,3 a 0,5 um de diâmetro por 0,8 a 2,0µm de comprimento), cujo ciclo de vida é intracelular obrigatório (**Figura 1**). Artrópodes hematófagos são seus vetores, como os carrapatos, e mamíferos são seus hospedeiros, como os seres humanos, infectando principalmente suas células endoteliais. Morfologicamente, essas bactérias possuem uma membrana celular trilaminar envolvida por uma camada de lodo (KIM, 2022).²²

Figura 1 - Bactéria *Rickettsia rickettsii*, causadora da Febre Maculosa Brasileira



Fonte: Fiocruz (2007)

Link: <http://www.fiocruz.br/ioc/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?inford=91&sid=32&tpl=printerview>



Devido às suas capacidades de lisar o fagossomo, pelo qual são capturadas, essas bactérias escapam para o citosol das células infectadas, onde absorvem os metabólitos do hospedeiro com o intuito de compensar suas vias metabólicas, as quais apresentam síntese deficiente ou ausente de determinados compostos, o que acentua sua característica parasitária. Por exemplo, a UDP-glicose absorvida apresentou-se como uma fonte de açúcar importante para a formação da slime layer, dos peptidoglicanos da parede celular e dos lipopolissacarídeos da camada externa. Apesar de não serem totalmente conhecidos os mecanismos de transporte desses metabólitos, eles demonstraram ser bem regulados, pois não consomem esses compostos tão abruptamente do hospedeiro, visto que um grande número de *Rickettsias* podem parasitar uma mesma célula (DRISCOLL *et al.*, 2017).¹⁵

As cepas de *R. rickettsii* são conhecidas por diferirem dramaticamente em virulência desde o primeiro reconhecimento da doença. A comparação da virulência de cepas "Oriental" e "Ocidental" selecionadas em sistemas de modelos animais sugeriu uma doença mais branda causada por cepas orientais, embora existam diferenças significativas na virulência mesmo dentro de áreas geográficas relativamente pequenas. A base molecular dessas diferenças de virulência é desconhecida. No entanto, o genoma reduzido, a alta homologia genética e a virulência heterogênea entre cepas permitem o uso de uma abordagem de bioinformática direta para identificar potenciais fatores de virulência. Além disso, uma análise comparativa de várias espécies de rickettsias demonstrou que a degradação do seu genoma se correlacionou positivamente com o aumento da virulência (CLARK *et al.*, 2015).¹¹

As rickettsias do grupo da RMSF são disseminadas principalmente por carrapatos (*Amblyomma sp.*) e podem causar doenças infecciosas leves a graves em humanos. Esses patógenos são encontrados em todo o mundo e são disseminados por diversas espécies de carrapatos, cada uma com necessidades ecológicas específicas (**Figura 2**). No Brasil, duas espécies de carrapatos, *Amblyomma cajennense* e *A. aureolatum*, são consideradas os principais vetores da FMB, enquanto *Rhipicephalus sanguineus* é um vetor suspeito e pode desempenhar um papel na transmissão em situações particulares (SZABÓ; PINTER; LABRUNA, 2013).⁴⁰

Figura 2 - Carrapato *Amblyomma*, vetor da Febre Maculosa Brasileira



Fonte: Boletim Epidemiológico Paulista (2021)

Link: <https://www.cecom.unicamp.br/alerta-febre-maculosa/>

O processo de alimentação do carrapato é uma interação estendida entre o carrapato, as moléculas salivares do carrapato e a resposta do hospedeiro. A saliva do carrapato é uma mistura complexa de moléculas que demonstraram inibir muitas respostas do hospedeiro e facilitar a transmissão de patógenos, enquanto as respostas do hospedeiro podem, em alguns casos, inibir a alimentação e prevenir a transmissão de patógenos. (HEINZE *et al.*, 2014).²⁰

EPIDEMIOLOGIA

A Febre Maculosa é uma zoonose emergente e de alta letalidade, que tem se apresentado como um novo desafio para a saúde pública, visto que sua incidência e prevalência aumentaram de forma preocupante nos últimos 10 anos no Brasil e no mundo (BRAGAGNOLLO *et al.*, 2020).⁵ O aumento de notificações de casos de FM é multifatorial e está claro que mais exposições a FM estão sendo detectadas. Uma possível explicação para isso é a expansão da distribuição geográfica de carrapatos que transmitem essa doença. (HEITMAN *et al.*, 2019).¹⁹ No Brasil, surtos de RMSF ocorrem desde a década de 1920. Os casos diminuíram na década de 1950 e permaneceram baixos até a década de 1980, quando a doença ressurgiu de forma alarmante (WALKER *et al.*, 2022).⁴⁴

Existem variações regionais de letalidade que oscilam de 5 a 10% nos Estados Unidos e aproximadamente 30% no México (DZUL-ROSADO *et al.*, 2019).¹⁶ No Brasil, a análise estatística realizada neste trabalho constatou que a letalidade média, nos últimos 17 anos, por Febre Maculosa foi de 31,6%. Este resultado converge com outros estudos que evidenciaram valores semelhantes de letalidade (PAROLA *et al.*, 2013; OLIVEIRA *et al.*, 2016; WALKER *et al.*, 2022).^{32,28,44} Na Argentina, a taxa de letalidade é ainda



maior do que no Brasil, situando-se entre 40% dos casos diagnosticados. Na Colômbia, um estudo afirmou que, em 2015, a incidência cumulativa de infecção pela doença chegou a 6,23%, porém essa incidência pode ser ainda maior devido à Febre Maculosa ser considerada uma doença negligenciada (BRAGAGNOLLO *et al.*, 2020).⁵

Aa maior letalidade da Febre Maculosa Brasileira é evidenciada pelo seu estado de negligência no Brasil, como a indisponibilidade no país da doxiciclina parenteral, considerada a medicação de primeira escolha para tratar FM grave ou FM apresentando vômitos ou alteração do estado mental (LUZ *et al.*, 2019).²⁴ Embora a mortalidade total seja atualmente de aproximadamente 20-40%, esta taxa pode aumentar para 80% em algumas áreas onde a suspeita diagnóstica e a antibioticoterapia específica são retardadas (PAROLA *et al.*, 2013; REGAN *et al.*, 2015).^{32,36}

Drexler *et al* (2015)¹⁴ estudando os custos médicos e indiretos associados a uma epidemia de Febre Maculosa das Montanhas Rochosas no Arizona-EUA no período de 2002 a 2011, constaram que a perda de produtividade ao longo da vida devido à morte prematura por RMSF foi estimada em US\$11.631.998 (IC 95%: US\$ 11.304.814 - US\$ 11.959.182) e os custos econômicos agregados da RMSF 2002–2011 ultrapassaram US\$ 13.184.968 (IC 95%: US\$ 12.852.638 - US\$ 13.517.292). A produtividade perdida ao longo da vida foi responsável por 88% do custo total da doença. Esses cálculos provavelmente representam uma subestimação grosseira dos custos sustentados, mas são valiosos porque destacam o impacto social e econômico da febre maculosa nas comunidades afetadas.

Uma combinação de fatores, como a pobreza, é importante nos padrões espaço-temporais e na ecoepidemiologia das doenças transmitidas por carrapatos. Esses fatores precisam ser levados em consideração ao modelar o impacto das mudanças climáticas nos vetores. Em termos de um município, as covariáveis temporais e espaciais do nível de pobreza e umidade relativa média têm um efeito positivo sobre os níveis de incidência, enquanto as temperaturas médias da superfície terrestre superiores a 35°C são um fator que a limita (RAGHAVAN *et al.*, 2016).³⁴ Além disso, constata-se que as doenças transmitidas por carrapatos são mais prevalentes nos meses de verão e de primavera devido ao ciclo de vida do vetor carrapato e ao aumento das atividades humanas ao ar livre (RATUSHNY; SMITH, 2015; SOUZA; PINTER; DONALISIO, 2015; LYU *et al* ., 2021; COATES; NORTON, 2021).^{35,41,25,12}

Em todo o território nacional, os homens foram infectados em atividades de lazer,



enquanto as mulheres foram infectadas em tarefas domésticas. A maioria das pessoas afetadas no Brasil foi de origem branca, especialmente nas áreas sudeste e sul. Entretanto, a erupção cutânea não é facilmente percebida na pele negra, o que pode estar dificultando o diagnóstico de casos de FM nesse grupo étnico (OLIVEIRA *et al.*, 2016).²⁸

Souza, Pinter e Donalisio (2015)⁴¹, em um estudo retrospectivo no período de 2003 a 2013, destacaram, em relação ao espaço de infecção, a incidência em ambientes urbanos/periurbanos (69,1%) e em áreas com mata ciliar (44,4%), evidenciando como fatores de risco o ambiente urbano/periurbano (OR = 1,52 IC: 1,04-2,23) e a existência de ambiente com pastagem suja (OR = 1,76 IC: 1,03-3,01). No Brasil, o estado de São Paulo concentra o maior número de casos de FM, sendo a maioria dos focos de infecção na Bacia do Rio Piracicaba.

Em relação a outras variáveis que podem estar relacionados ao desfecho fatal por Febre Maculosa, averigua-se que há fatores de risco para febre maculosa grave, como idade maior de 40 e menor que 10 anos, uso de álcool, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, tempo de contato com o carrapato maior de 6h e tratamento tardio (PACHECO-SILVA *et al.*, 2022).³⁰ Além disso, atrasos no tratamento são frequentemente associados a um risco aumentado de desfecho fatal, um fator importante que pode ser modificável no cenário clínico.

PATOGENIA

A infecção ocorre quando o parasita é inoculado através da picada de carrapatos infectados, proporcionando uma rota de acesso ao sistema sanguíneo. A partir daí, a bactéria pode se espalhar para vários órgãos e tecidos, incluindo pele, cérebro, pulmões, coração, fígado, baço, pâncreas e trato gastrointestinal. Além disso, as *Rickettsia spp.* podem ser fagocitadas por células dendríticas e transportadas através dos vasos linfáticos para os gânglios linfáticos regionais, onde se multiplicam e se disseminam pela corrente sanguínea (BLANTON, 2019).⁴

O parasita utiliza as proteínas de superfície OmpB (Sca5) para interagir com o receptor de proteína quinase Ku70 das células hospedeiras e OmpA (Sca0), específica das riquetsias do grupo da febre maculosa, que se associa às integrinas $\alpha 2$ e $\beta 1$ da membrana externa para promover adesão das bactérias às unidades celulares, mecanismo fundamental para o processo de invasão intracelular. A bactéria também é capaz de infectar células fagocíticas como os macrófagos, alvo secundário da maioria das



riquetsias, por meio da opsonização mediada por anticorpos (GONG *et al.*, 2015; VOSS; RAHMAN, 2021).^{18,42}

Após serem internalizados, procedimento rápido e eficiente que ocorre em poucos minutos após o contato inicial com a célula, os parasitas escapam do fagossomo para o citosol. Acredita-se que as riquetsias utilizam proteínas membranolíticas, como hemolisina C e fosfolipase D, codificadas pelos genes *tlyC* e *pldA*, respectivamente, para interromper as membranas fagossômicas e alcançar a matriz citoplasmática, onde se multiplicaram por fissão binária (SAHNI, 2013).³⁹

Diferente das demais riquetsias, uma vez no meio intracelular, os patógenos do grupo da febre maculosa possuem a capacidade de estimular a polimerização de actina para formar uma cauda que auxilia na motilidade e disseminação dentro da célula infectada (WALKER; DUMLER, 2015).⁴³ Pesquisas sugerem que a atividade da *rickettsial ankyrin repeat protein 2* (RARP2) é essencial para a fragmentação do aparelho de Golgi ao comprometer diretamente a rede trans-Golgi (TGN) e ocasionar danos mínimos à rede cis-Golgi. Paralelamente, o transporte geral de proteínas para a superfície celular acaba sendo severamente afetado em células infectadas, o que inibe a apresentação de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade de classe I (MHC-I) para a superfície celular e propicia um escape imunológico para o patógeno (AISTLEITNER *et al.*, 2020; KELLERMANN; SCHARTE; HENSEL, 2021).^{1,21}

Como resultado da invasão das células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos de pequeno e médio porte, o parasita compromete funções regulatórias essenciais do endotélio. Isso inclui a angiogênese, a hemostasia, a permeabilidade e a troca de solutos, o tônus vascular, a imunidade e a inflamação como resultado do aumento da permeabilidade vascular, hipovolemia e consequente hipoalbuminemia e hiponatremia propostas pelo patógeno (KIM, 2022).²² Com a injúria celular proporcionada, há a liberação de citocinas que estimulam a resposta inflamatória de fase aguda, como TNF-alfa e IFN-gama, promovendo a ativação de fagócitos, células NK e linfócitos T CD8, células fundamentais para o controle da infecção bacteriana por *Rickettsia spp.* e reestabelecimento da homeostase fisiológica (WALKER; DUMLER, 2015).⁴³

Um dos possíveis mecanismos para a injúria celular endotelial causada pela riquetsia parece ser a depleção de ATP, o que levaria a uma diminuição de funcionamento da bomba de sódio na membrana celular. Com a extensa lesão endotelial, instala-se um estado pró-coagulante, com ativação da cascata da coagulação, liberação de trombina, aumento de agregação plaquetária e aumento de fatores antifibrinolíticos, promovendo

um consumo excessivo de plaquetas, que caracteriza um quadro de trombocitopenia em diversos casos clínicos da doença. Nessas manifestações, o estado do paciente pode ser agravado com a trombose de pequenos vasos do coração, rins, pulmões e cérebro. Ocorre ainda, em decorrência do bloqueio de pequenos vasos, necrose tecidual e isquemia cerebral, principalmente do mesencéfalo e região dos núcleos (NEWTON; RICE, 2020).²⁷

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A Febre Maculosa Brasileira apresenta um perfil clínico variável durante a progressão da infecção e evolução da enfermidade, apresentando manifestações clínicas inicialmente leves, as quais podem progredir para formas mais graves, que, relacionadas à disfunções sistêmicas, pode-se elevar o risco de óbito em decorrência da doença. O quadro clínico encontra-se associado à patogenicidade da cepa presente na infecção, ao tratamento precoce e às particularidades do organismo de cada indivíduo. O período de incubação da doença varia de 2 a 14 dias após a inoculação do agente pelo carrapato infectado (BRASIL, 2022a).⁹

A enfermidade inicia-se de forma abrupta, provocando sintomas inespecíficos como febre, cefaleia, artralgia e mialgia. (ÁLVAREZ-LÓPEZ *et al.*, 2021).³ Apesar de não se tratar de uma enfermidade gastrointestinal primária, pode também ocasionar náuseas, vômitos e dores abdominais em até 80% dos pacientes acometidos com RMSF, além de 45% destes apresentarem diarreia. Os sintomas gastrointestinais podem preceder em até 72 horas o aparecimento das erupções cutâneas, dificultando o diagnóstico ao mimetizar outras patologias (BRAUN; GREENBERG; PAGADALA, 2021).⁶

A sintomatologia revela entre o segundo e o sexto dia da doença, o aparecimento de erupções cutâneas, mais comumente observadas a partir do quinto dia do surgimento dos sintomas (**Figura 3**). A associação entre febre, cefaleia e exantema é considerada, por muitos autores, como a “tríade clínica clássica” da FMB (Febre Maculosa Brasileira), apesar da ocorrência ser variável e surgirem em momentos diferentes da infecção, como por exemplo o exantema, que em diversos casos pode ser observada após o aparecimento da febre e do quinto dia do aparecimento de sintomas, e, estar ausente em algumas ocasiões, sobretudo nos pacientes com agravamento rápido da doença, que pode evoluir ao óbito até o sexto dia do início sintomatológico. Por configurar a principal manifestação clínica, a ausência das erupções cutâneas pode retardar o diagnóstico e o tratamento e aumentar a letalidade da doença (BRASIL, 2022a).⁹

Figura 3 - Exantema e edema de mão no quadro clínico da Febre Maculosa Brasileira



Fonte: Ministério da Saúde (2022)

Link: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/febre-maculosa/febre-maculosa-aspectos-epidemiologicos-clinicos-e-ambientais.pdf>

Com a evolução do quadro clínico aparecem exantemas maculares ou maculopapulares - não pruriginoso e lesões que variam de 1 a 5 milímetros, que geralmente se iniciam nos pulsos e tornozelos, antes de promover a disseminação centrípeta e ser visualizado nos braços, pernas e posteriormente em tronco e face (**Figura 4**) (BRASIL, 2022b).⁸ De forma diferenciada, as lesões podem ocorrer difusamente ou iniciar no tronco e predominar nos membros inferiores. Além disso, pode ocorrer acometimento da região palmar e plantar em 50% a 80% dos pacientes acometidos (BLANTON, 2019).⁴

Figura 4 - Exantema maculopapular no quadro clínico da Febre Maculosa Brasileira



Fonte: Ministério da Saúde (2022)

Link: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/febre-maculosa/febre-maculosa-aspectos-epidemiologicos-clinicos-e-ambientais.pdf>

A presença de casos mais brandos de FMB, com evolução benigna e sem profilaxia específica, são relatados pelas infecções por outras espécies de riquetsias, como a *Rickettsia parkeri* da cepa Mata Atlântica. Nesses casos, são observadas manifestações de febre e exantemas, associadas à escara de inoculação na região de adesão do artrópode e à linfadenopatia (BRASIL, 2019).⁷ Em casos mais graves da enfermidade, o exantema transforma-se em petequial e purpúrico, sinalizando maior acometimento endotelial, podendo evoluir para hemorragias, a exemplo de equimoses e sufusões (**Figura 5 e 6**).

Figura 5 - Exantema petequial na febre maculosa brasileira



Figura 6 - Sufusões hemorrágicas na febre maculosa brasileira



Fonte: Ministério da Saúde (2022)

Link: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/febre-maculosa/febre-maculosa-aspectos-epidemiologicos-clinicos-e-ambientais.pdf>

Em um número reduzido de pacientes não tratados, as equimoses tendem a confluir e progredir para necrose cutânea, muitas vezes disseminada, principalmente nas extremidades (em artelhos e orelhas) (**Figura 7**). Além de necrose, outras sequelas foram relatadas em indivíduos acometidos pela doença, como por exemplo surdez, paresias, déficits de memória e motores, alterações de pares cranianos e síndromes cerebelares. (BRASIL, 2022a).⁹ Caso o paciente não seja tratado, pode ocorrer a evolução do quadro para um estágio de torpor e confusão mental, apresentando frequentes alterações psicomotoras, que podem provocar coma profundo. Manifestações como icterícia e convulsões são possíveis de se apresentar em pacientes que apresentam fases mais avançadas da doença (**Figura 8**). Quando não tratada de forma adequada, a letalidade da Febre Maculosa pode chegar a 80%, índice considerado elevado (BRASIL, 2019).⁷

Figura 7 - Necrose cutânea em paciente com febre maculosa brasileira



Figura 8 - Icterícia e hemorragia em paciente com febre maculosa brasileira



Fonte: Ministério da Saúde (2022)

Link: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/febre-maculosa/febre-maculosa-aspectos-epidemiologicos-clinicos-e-ambientais.pdf>

A apresentação clínica de hepatoesplenomegalia, icterícia, insuficiência renal e, principalmente, alterações neurológicas, constituem importantes marcadores da gravidade da enfermidade e estão presentes, de forma mais frequente, em pacientes que acabam evoluindo para óbito em decorrência da FMB (BRASIL, 2022a)⁹(Tabela 5).

Tabela 5 - Principais manifestações clínicas da Febre Maculosa Brasileira

Manifestação	Sinais e sintomas
Anatômica	Edema de membros inferiores
Gastrointestinais	Diarreia, dor abdominal, náusea, vômito e hepatoesplenomegalia
Renais	Azotemia pré-renal, provocada pela presença de oligúria e insuficiência renal aguda
Cardiorrespiratórias	Miocardite, tosse, infiltrado alveolar, edema pulmonar, pneumonia intersticial, derrame pleural, e hemorragia pulmonar alveolar
Neurológicas	Meningite e/ou meningoencefalite, com líquido claro, déficit neurológico, edema cerebral, hemorragias no SNC
Hemorrágicas	Petéquias e sangramento muco-cutâneo, pulmonar e digestivo, choque

Fonte: de Gava; Braga e Langoni (2022) e Brasil (2022b). Adaptada



DIAGNÓSTICO

Nos primeiros dias das manifestações clínicas, a Febre Maculosa apresenta sinais e sintomas inespecíficos, como febre, cefaleia, mialgia, que podem ser confundidos com outras infecções, tipo salmonelose, dengue e leptospirose. Além disso, para auxiliar no diagnóstico, são observadas as manifestações locais e sistêmicas que podem ser sugestivas da Febre Maculosa, como escara de inoculação no local da picada do carrapato, linfadenopatia regional e erupção cutânea.

Durante a anamnese, é prioridade o profissional de saúde perguntar onde o paciente mora ou se esteve em locais em que o *Amblyomma cajennense*, o carrapato-estrela, é facilmente encontrado, como locais de mata, fazenda, florestas e trilhas (RODRIGUES, 2023).³⁸ Por se tratar de uma doença grave, é imprescindível que, quando diagnosticada, a febre maculosa seja notificada para o Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) (BRASIL, 2019).⁷

Em relação aos exames diagnósticos específicos, para fins de investigação epidemiológica, destaca-se o exame sorológico de reação de imunofluorescência indireta (RIFI). Este consiste na detecção de anticorpos por antígenos impregnados em uma lâmina, na qual coloca-se um anticorpo específico não fluorescente e, em seguida, aplica-se um anticorpo fluorescente com especificidade marcada contra determinados antígenos do primeiro anticorpo usado para reagir com o antígeno. Geralmente, a detecção de anticorpos específicos para a febre maculosa brasileira só é possível a partir de 7 a 10 dias após o aparecimento do primeiro sintoma. Dessa forma, amostras colhidas na fase aguda da doença apresentam-se negativas (ALBUQUERQUE, 2019).² O resultado mostra-se positivo quando há presença de fluorescência.

As mudanças nas células do sangue ocorrem precocemente na evolução clínica da enfermidade. Observa-se no hemograma dos pacientes com FMB alterações nos eritrócitos, que podem apresentar valores diminuídos, geralmente ocasionando anemia. Nos leucócitos, nota-se formas imaturas e linfopenia, já nas plaquetas, é notório alterações no tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e no tempo de atividade de protrombina (TAP) e, possivelmente, ocorre trombocitopenia (PINTER, 2016).³³

A imuno-histoquímica é uma técnica que utiliza anticorpos anti-*Rickettsia rickettsii*, na amostra coletada, para detectar a presença da bactéria em células endoteliais de amostras de tecidos em cortes histológicos, como rim, pele, cérebro, pulmão, fígado, baço e coração, se necessário o diagnóstico precoce recomenda-se a biópsia de pele de lesão

vasculítica. O resultado positivo desse teste indica a presença da bactéria no organismo. Caso o teste for negativo não elimina a possibilidade do paciente estar infectado com a bactéria, pois essa apresenta-se irregularmente distribuída no corpo (BRASIL, 2022a).⁹

Os exames bioquímicos são utilizados para observar alterações que aparecem mais tardiamente na evolução clínica, como elevação sérica das transaminases, bilirrubina, ureia e creatina, os dois últimos acontecem nos casos graves, aumento da creatinoquinase e da desidrogenase láctica, relacionadas a rabdomiólise, e hiponatremia. Nos quadros com envolvimento neurológico, o exame do líquido mostrará pleocitose linfocítica com proteínas elevadas (em um terço dos casos) e glicose normal. Em casos graves, é possível observar nas manifestações radiológicas infiltração intersticial e derrame pleural e alveolar (PINTER, 2016).³³

Reagan *et al* (2015)³⁶, em uma revisão de casos no Arizona-EUA, constataram que algumas anormalidades laboratoriais foram significativamente correlacionadas com o tratamento tardio, as quais foram sintetizadas na **Tabela 6**. O estado mental alterado, aminotransferases elevadas e plaquetas baixas foram todos significativamente correlacionados com o tratamento tardio, e os registros médicos sugeriram que os provedores às vezes atribuíam esses sinais e sintomas a complicações do alcoolismo em pacientes com esse histórico.

Tabela 6 – Resultados de exames laboratoriais de pacientes tratados tardiamente com doxiciclina

Parâmetro laboratorial	Valor de referência	Risco relativo	Intervalo de confiança 95%
Trombocitopenia	150.000 – 400.000	1,98	1,33-2,93
Aspartato aminotransferase (AST) elevada	38 U/L Homens 32 U/L Mulheres	1,75	1,10-2,78
Alanina aminotransferase (ALT) elevada	41 U/L Homens 31 U/L Mulheres	1,97	1,31-2,95
Bilirrubina total elevada	0,2 mg/dL – 1,2 mg/dL	2,04	1,35-3,09

Fonte: Adaptado de Reagan *et al.* (2015)

A reação em cadeia da polimerase (PCR) é um método baseado na replicação do DNA da bactéria para a detecção das regiões genômicas das bactérias do gênero



Rickettsia, em que o resultado não é específico para a espécie. A coleta é realizada em amostras de sangue, por coágulos formados após centrifugação do sangue coletado, tecido de biópsia ou necrópsia. Esse teste possibilita a ocorrência de resultados falso-negativos, visto que a bactéria é intracelular obrigatória e dificilmente é encontrada no soro. Desse modo, resultados negativos não descartam a possibilidade do indivíduo estar contaminado (BRASIL, 2019).⁷

A cultura com isolamento é o método diagnóstico mais específico para a identificação do agente etiológico, essa é feita a partir do sangue ou de fragmentos de tecidos ou órgãos do indivíduo infectado, ou do carrapato retirado do paciente (BRASIL, 2022a).⁹ Essas bactérias desenvolvem-se somente em cultivos celulares ou ovos embrionados. Para um bom diagnóstico é necessário que a coleta seja feita antes da introdução da antibioticoterapia ou, idealmente, após 12 horas depois do início do tratamento (**Tabela 7**) (PINTER, 2016).³³

Tabela 7 - Síntese dos principais exames utilizados no diagnóstico da Febre Maculosa Brasileira

Exame	Material coletado	Fase da coleta
RIFI	Soro	De 7 a 10 dias após o aparecimento do primeiro sintoma
Hemograma	Sangue	Início dos sintomas
Imuno-histoquímica	Amostras de tecidos em cortes histológicos, como rim, pele, cérebro, pulmão, fígado, baço e coração	Fases iniciais da doença ou quando for realizada a necrópsia, idealmente antes de completar as 24 horas de óbito
Bioquímicos	Sangue	Tardamente a infecção
PCR	Soro	Fase aguda da doença e, se necessário, coletar a segunda amostra com o intervalo de 14 a 21 dias da primeira amostra
Cultura (isolamento)	Sangue ou de fragmentos de tecidos ou órgãos do indivíduo infectado; Tecidos ou órgãos do carrapato retirado do paciente	Início dos sintomas, antes da antibioticoterapia ou, se já iniciada, com até 12 horas de seu uso

Fonte: Adaptado Albuquerque (2019); Brasil (2022); Pinter (2016).



TRATAMENTO

O tratamento de primeira linha para RMSF é a doxiciclina, antibiótico do grupo das tetraciclinas solúvel em água que mata e inibe muitas bactérias gram-positivas e gram-negativas. O sucesso do tratamento, com conseqüente redução da letalidade potencialmente associada à febre maculosa, está diretamente relacionado à precocidade de sua introdução e à especificidade do antimicrobiano prescrito (BRASIL, 2022b).⁸

A doxiciclina funciona sistematicamente em vários tecidos, uma vez que sua alta lipofilicidade permite que essa droga atravesse múltiplas membranas para atingir as moléculas alvos. As tetraciclinas atuam como complexos de coordenação catiônica que cruzam os canais OmpF e OmpC das porinas em bactérias Gram-negativas. Da mesma forma, a forma lipofílica eletroneutra das bactérias gram-positivas atravessa a membrana citoplasmática. A absorção através da membrana citoplasmática é dependente de energia e conduzida pela força motriz do próton (PATEL; PARMAR, 2023).³¹

A doxiciclina está disponível como doxi-hiclato (cloridrato) e sais de doxi-mono-hidrato, embora a composição dos sais não afete a eficácia da doxiciclina, mas substâncias contendo alumínio, cálcio, ferro, magnésio, zinco ou subsalicilato de bismuto afetam negativamente sua absorção quando são tomadas (CROSS *et al.*, 2016).¹³ Ao contrário de seus congêneres protótipos (por exemplo, cloridrato de tetraciclina), tanto a doxiciclina quanto a minociclina são biodisponíveis na presença de alimentos, o que melhora o desconforto gastrointestinal associado aos agentes dessa classe. Logo, quando uma doença crítica ou náuseas e vômitos impedem a administração oral, a doxiciclina deve ser administrada por via parenteral (BLANTON, 2019).⁴

O uso da doxiciclina como droga de escolha para o tratamento de pacientes pediátricos, independentemente da faixa etária, com suspeita de infecção pela *R. rickettsii* é amplamente recomendado pela The American Academy of Pediatrics, pelos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e, mais recentemente, desde 2014, pelo Ministério da Saúde do Brasil (BLANTON, 2019; PACE; OREILLY, 2020; BRASIL, 2022a).^{4,29,9} A doxiciclina é segura no início da gravidez, possivelmente durante a gravidez. Suas limitações podem ser removidas em tratamento direcionado ou empírico na primeira metade da gravidez e em crianças menores de 8 anos, se a dose diária não exceder 200 mg/dia por no máximo 14 dias (CROSS *et al.*, 2016).¹³ Portanto, no caso de RMSF e outras rickettsioses que se manifestam gravemente durante a gravidez, os benefícios da doxiciclina superam os riscos (BLANTON, 2019).⁴



No Brasil, o cloranfenicol vem sendo mais comumente utilizado para o tratamento de gestantes com suspeita de febre maculosa (BRASIL, 2022a).⁹ Blanton (2019)⁴ constatou que o cloranfenicol é outro antibiótico eficaz contra a *R. rickettsia*, mas está associado a uma taxa de mortalidade mais alta do que o tratamento com tetraciclínas. Ele é considerado uma alternativa eficaz para o tratamento de riquetsioses, incluindo a RMSF. As MICs desse agente para várias espécies de *Rickettsia* variam de 0,25 a 2,0 µg/mL. Em um estudo retrospectivo de RMSF, seu uso foi associado a uma maior letalidade do que em pacientes que tomaram tetraciclínas (7,6% versus 1,5% [OR, 5,5; IC 95%, 3,9–7,7]). A síntese dos principais fármacos para o tratamento da Febre Maculosa Brasileira e sua posologia foram abordadas na **Tabela 7**.

Tabela 7 - Síntese dos principais fármacos utilizados no tratamento da Febre Maculosa Brasileira

Fármaco	Posologia
Doxiciclina	
Adulto	100 mg a cada 12 horas.
Criança	2,2 mg/kg a cada 12 horas para crianças com peso inferior a 45 kg.
Cloranfenicol	
Adulto	500 mg a 1 g a cada 6 horas.
Criança	50 a 100 mg/kg/dia, dividida em 4 doses diárias (6/6 horas).

Fonte: Adaptado Brasil (2022b)

Não existem evidências que sustentem o uso de imunoterapia e indicação de intervenções como diálise precoce e procedimentos transfusionais profiláticos. Reposição volêmica com hidratação parenteral deve ser realizada conforme protocolos vigentes de manejo de pacientes críticos, sendo necessário, no entanto, evitar a ocorrência de complicações como hipervolemia e congestão pulmonar (BRASIL, 2022a).⁹

CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou que a Febre Maculosa Brasileira é uma doença prevalente no Brasil e que merece uma atenção integral. Na análise do banco de dados do SINAN, constatou-se a frequência de notificações por febre maculosa, principalmente na região



sudeste do Brasil. Além disso, verificou-se que essa patologia apresenta uma alta letalidade, possivelmente em virtude do diagnóstico e tratamento tardio. Desse modo, este estudo pretende colaborar com o desenvolvimento de outras pesquisas que foquem na investigação dos fatores de risco desse quadro clínico-epidemiológico. A partir de novas informações, no cenário brasileiro, será essencial implementar novas estratégias que solucionem os problemas encontrados e evitem a propagação da Febre Maculosa Brasileira.

REFERÊNCIAS

- [1] AISTLEITNER, K. *et al.* Selective fragmentation of the trans-Golgi apparatus by *Rickettsia rickettsii*. **Plos Pathogens**, [S.L.], v. 16, n. 5, p. 1-21, 18 maio de 2020. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1008582>.
- [2] ALBUQUERQUE, Michellim Pereira de. **Diagnóstico laboratorial da febre maculosa: uma breve revisão sobre a situação atual e perspectivas futuras**. 2019. 30 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização - Vigilância Laboratorial em Saúde Pública) - Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, CEFOR/ SUS-SP, Instituto Afonso Lutz, São Paulo, 2018. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/09/1015556/tcc_pap_2019_michellin.pdf. Acesso em: 28 jun. 2023.
- [3] ÁLVAREZ-LÓPEZ, D. I. *et al.* Epidemiology and Clinical Features of Rocky Mountain Spotted Fever from Enhanced Surveillance, Sonora, Mexico: 2015–2018. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 104, n. 1, p. 190–197, 6 Jan. 2021.
- [4] BLANTON, Lucas S.. The Rickettsioses. **Infectious Disease Clinics Of North America**, [S.L.], v. 33, n. 1, p. 213-229, mar. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2018.10.010>.
- [5] BRAGAGNOLLO, G.R. *et al.* Desenvolvimento e validação de tecnologia educacional interativa sobre febre maculosa. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 28, p. e3375, 2020.
- [6] BRAUN, D. S.; GREENBERG, I.; PAGADALA, M. Rocky Mountain Spotted Fever Masquerading as Gastroenteritis: A Common but Overlooked Clinical Presentation. **Cureus**, 12 abr. 2021.
- [7] BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de vigilância em saúde: volume único**. 3. ed. Brasília, DF: MS, 2019. 740 p. Disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf. Acesso em: 28 jun. 2023.
- [8] BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. – 5. ed. rev. e atual. Brasília: Ministério da Saúde, 2022b.
- [9] BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. Febre maculosa: aspectos epidemiológicos, clínicos e ambientais / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022a. 160p.
- [10] BRETT, M.E. *et al.* U.S. healthcare providers' experience with Lyme and other tick-borne diseases. **Ticks And Tick-Borne Diseases**, [S.L.], v. 5, n. 4, p. 404-408, jun. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2014.01.008>.
- [11] CLARK, T.R. *et al.* Comparative Genome Sequencing of *Rickettsia rickettsii* Strains That Differ in Virulence. **Infection And Immunity**, Online, v. 83, n. 4, p. 1568-1576, abr. 2015.



- [12] COATES, S.J.; NORTON, S.A. The effects of climate change on infectious diseases with cutaneous manifestations. **International Journal Of Women'S Dermatology**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 8-16, Jan. 2021. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijwd.2020.07.005>.
- [13] CROSS, Ruby, *et al.* Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood – time to rebuild its reputation? **Expert Opinion On Drug Safety**, [S.L.], v. 15, n. 3, p. 367-382, 25 jan. 2016. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.2016.1133584>.
- [14] DREXLER, N.A, *et al.* Medical and Indirect Costs Associated with a Rocky Mountain Spotted Fever Epidemic in Arizona, 2002–2011. **American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, Online, v. 3, n. 93, p. 549-551, set. 2015.
- [15] DRISCOLL, T.P. *et al.* Wholly Rickettsia ! Reconstructed Metabolic Profile of the Quintessential Bacterial Parasite of Eukaryotic Cells. *Mbio*, [S.L.], v. 8, n. 5, p. 1-27, 8 nov. 2017. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/mbio.00859-17>.
- [16] DZUL-ROSADO, K.R, *et al.* Long term neurologic sequelae in a Mexican rocky mountain spotted fever case. **The Brazilian Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 23, n. 2, p. 121-123, mar. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2019.04.006>.
- [17] GAVA, M. Z. E; BRAGA, F. R.; LANGONI, H. ASPECTOS ETIOEPIDEMIOLÓGICOS DA FEBRE MACULOSA BRASILEIRA: REVISÃO SISTEMÁTICA. **Veterinária e Zootecnia**, v. 29, p. 1–20, 10 out. 2022.
- [18] GONG, Wenping, *et al.* Rickettsia rickettsii outer membrane protein YbgF induces protective immunity in C3H/HeN mice. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, [S.L.], v. 11, n. 3, p. 642-649, 25 fev. 2015. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2015.1011572>.
- [19] HEITMAN, K.N, *et al.* National Surveillance Data Show Increase in Spotted Fever Rickettsiosis: United States, 2016-2017. **American Journal Of Public Health**, [S.L.], v. 109, n. 5, p. 719-721, maio 2019. American Public Health Association. <http://dx.doi.org/10.2105/ajph.2019.305038>.
- [20] HEINZE, D.M, *et al.* Murine cutaneous responses to the rocky mountain spotted fever vector, *Dermacentor andersoni*, feeding. **Frontiers In Microbiology**, [S.L.], v. 5, n. 198, p. 1-12, 7 maio 2014. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2014.00198>.
- [21] KELLERMANN, Malte; SCHARTE, Felix; HENSEL, Michael. Manipulation of Host Cell Organelles by Intracellular Pathogens. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 22, n. 12, p. 6484, 17 jun. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22126484>.
- [22] KIM, Hwan Keun. Rickettsia -Host-Tick Interactions: knowledge advances and gaps. **Infection And Immunity**, [S.L.], v. 90, n. 9, p. 1-17, 15 set. 2022. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/iai.00621-21>.
- [23] LEITE, C.B, *et al.* Febre Maculosa Brasileira no Distrito Federal: relato de infecção sintomática após uso de tratamento precoce. **Brazilian Journal Of Health Review**, [S.L.], v. 6, n. 2, p. 4541-4554, 1 mar. 2023. South Florida Publishing LLC. <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv6n2-006>.
- [24] LUZ, H.R, *et al.* Epidemiology of capybara-associated Brazilian spotted fever. *Plos Neglected Tropical Diseases*, [S.L.], v. 13, n. 9, p. 1-24, 6 set. 2019. **Public Library of Science (PLOS)**. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0007734>.
- [25] LYU, Y, *et al.* The first reported outbreak of an undetermined species of human infection with spotted fever group Rickettsia in Lu'an, China. **Acta Tropica**, [S.L.], v. 223, p. 106072, nov. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2021.106072>.
- [26] MORAES-FILHO, Jonas. Febre maculosa brasileira. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do Crmv-Sp**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 38-45, 1 jan. 2017. Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP. <http://dx.doi.org/10.36440/recmvz.v15i1.36765>.
- [27] NEWTON, Irene L. G.; RICE, Danny W.. The Jekyll and Hyde Symbiont: could wolbachia be a



- nutritional mutualist?. **Journal Of Bacteriology**, [S.L.], v. 202, n. 4, p. 1-8, 29 jan. 2020. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/jb.00589-19>.
- [28] OLIVEIRA, S.V, *et al.* A fatal case of Brazilian spotted fever in a non-endemic area in Brazil: the importance of having health professionals who understand the disease and its areas of transmission. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.L.], v. 49, n. 5, p. 653-655, out. 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0088-2016>.
- [29] PACE, Emma J; O'REILLY, Matthew. Tickborne Diseases: Diagnosis and Management. **American Family Physician**, Online, v. 9, n. 101, p. 530-540, 1 maio 2020.
- [30] PACHECO-SILVA, A.B, *et al.* Fatal Brazilian spotted fever in a healthy military man during field training in Rio de Janeiro city, southeastern Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, [S.L.], v. 64, n. 77, p. 1-4, out. 2022. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1678-9946202264077>.
- [31] PATEL R.S, PARMAR M. Doxycycline Hyclate. [Updated 2023 May 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555888/>
- [32] PAROLA, P, *et al.* Update on Tick-Borne Rickettsioses around the World: a geographic approach. **Clinical Microbiology Reviews**, [S.L.], v. 26, n. 4, p. 657-702, out. 2013. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/cmr.00032-13>.
- [33] PINTER, A. *et al.* A Febre maculosa brasileira na região Metropolitana de São Paulo. **Bol. Epidemiol. Paulista**, v. 13, p. 1-45, 2016.
- [34] RAGHAVAN, R.K, *et al.* Hierarchical Bayesian Spatio-Temporal Analysis of Climatic and Socio-Economic Determinants of Rocky Mountain Spotted Fever. **Plos One**, Online, v. 3, n. 11, p. 1-17, mar. 2016.
- [35] RATUSHNY, Vladimir; SMITH, Gideon P.. Geographical and Temporal Correlations in the Incidence of Lyme Disease, RMSF, Ehrlichiosis, and Coccidioidomycosis with Search Data. **Journal Of Investigative Dermatology**, [S.L.], v. 135, n. 7, p. 1903-1905, Jul. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2015.93>.
- [36] REGAN, J.J, *et al.* Risk factors for fatal outcome from rocky mountain spotted Fever in a highly endemic area-Arizona, 2002-2011. **Clin Infect Dis**. 2015 Jun 1;60(11):1659-66. doi: 10.1093/cid/civ116. Epub 2015 Feb 19. PMID: 25697742; PMCID: PMC4706357.
- [37] RODRIGUES, C.M, *et al.* Estudo descritivo de casos notificados de febre maculosa em São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais entre 2007 e 2016. **Cadernos Saúde Coletiva**, [S.L.], v. 31, n. 2, p. 1-10, 2023. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1414-462x202331020104>.
- [38] RODRIGUES, A. C. *et al.* The inoculation eschar of Rickettsia parkeri rickettsiosis in Brazil: Importance and cautions. **Ticks and Tick-borne Diseases**, v. 14, n. 2, p. 102127, mar. 2023. Elsevier
- [39] SAHNI, Sanjeev K; NARRA, Hema P; SAHNI, Abha; WALKER, David H. Recent molecular insights into rickettsial pathogenesis and immunity. **Future Microbiology**, [S.L.], v. 8, n. 10, p. 1265-1288, out. 2013. Future Medicine Ltd. <http://dx.doi.org/10.2217/fmb.13.102>.
- [40] SZABÓ, Matias P. J.; PINTER, Adriano; LABRUNA, Marcelo B. Ecology, biology and distribution of spotted-fever tick vectors in Brazil. **Frontiers In Cellular And Infection Microbiology**, [S.L.], v. 3, n. 27, p. 1-9, 2013. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2013.00027>.
- [41] SOUZA, Celso Eduardo de; PINTER, Adriano; DONALISIO, Maria Rita. Risk factors associated with the transmission of Brazilian spotted fever in the Piracicaba river basin, State of São Paulo, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.L.], v. 48, n. 1, p. 11-17, fev. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0281-2014>.
- [42] VOSS, Oliver H; RAHMAN, M Sayeedur. Rickettsia-host interaction: strategies of intracytosolic



host colonization. **Pathogens And Disease**, [S.L.], v. 79, n. 4, p. 1-11, 11 mar. 2021. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/femspd/ftab015>.

[43] WALKER, David H.; DUMLER, J. Stephen. The role of CD8 T lymphocytes in rickettsial infections. *Seminars In Immunopathology*, [S.L.], v. 37, n. 3, p. 289-299, 1 abr. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00281-015-0480-x>.

[44] WALKER, D.H, *et al.* A Vaccine for Canine Rocky Mountain Spotted Fever: An Unmet One Health Need. *Vaccines*, Online, v. 10, n. 10, p. 1-14, out. 2022. <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines10101626>.

[45] XIAO, Y. *et al.* Genetic sequencing of a 1944 Rocky Mountain spotted fever vaccine. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 1-11, 22 mar. 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-023-31894-0>.

[46] ZAZUETA, O.E, *et al.* Rocky Mountain Spotted Fever in a Large Metropolitan Center, Mexico–United States Border, 2009–2019. **Emerging Infectious Diseases**, [S.L.], v. 27, n. 6, p. 1567-1576, Jun. 2021. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <http://dx.doi.org/10.3201/eid2706.191662>.