

**PROPOSTA DE ELABORAÇÃO PROTOCOLO CLÍNICO E
DIRETRIZES TERAPÊUTICAS**

ESCOPO

Febre maculosa

Janeiro/2017



protocolo





Este documento é a primeira etapa no processo de elaboração de um protocolo clínico baseado em evidências científicas e tratará de identificar os aspectos mais importantes a serem abordados no futuro PCDT sendo a base para a estruturação das perguntas clínicas que serão objeto de busca na literatura científica. Não se configura, portanto, em recomendações assistenciais ou diagnósticas para a Febre Maculosa.



APRESENTAÇÃO

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), para o diagnóstico e tratamento de uma doença ou agravo, a presente proposta de elaboração do PCDT para febre maculosa (FM) apresenta o escopo do que se pretende construir como diretrizes do Ministério da Saúde para a atenção integral ao indivíduo afetado pela febre maculosa no Brasil.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde, o tratamento preconizado incluindo os medicamentos e demais tecnologias apropriadas, as posologias recomendadas, os cuidados com a segurança dos doentes, os mecanismos de controle clínico, o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS. Atualmente, a publicação do Ministério da Saúde sobre o agravo para embasar os profissionais de saúde no manejo dos pacientes com febre maculosa e na vigilância desses casos é o Guia de Vigilância Epidemiológica (2016) ¹.

INTRODUÇÃO

Descrição

A febre maculosa é uma doença infecciosa, febril e aguda, transmitida por carrapatos, de gravidade variável, que pode cursar com formas leves e atípicas até formas graves com elevada taxa de letalidade ¹. No Brasil, a febre maculosa brasileira causada pela *Rickettsia rickettsii* é a riquetsiose mais reconhecida ¹. No entanto, recentemente novas Riquetsioses, também causadoras de quadros clínicos da “febre maculosa”, têm sido confirmadas em diversas regiões do país ^{2,3}. Desta forma, neste PCDT, a designação febre maculosa será dada a um grupo de doenças causadas por riquetsias transmitidas por carrapatos ¹.



Agente etiológico

Bactéria gram-negativa intracelular obrigatória: *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia parkeri* - Cepa Mata Atlântica.

Vetores, reservatórios e amplificadores

No Brasil, os principais vetores e reservatórios são os carrapatos do gênero *Amblyomma*, tais como *A. sculptum* (*A. cajennense*), *A. cooperi* (*A. dubitatum*), *A. aureolatum* e *A. ovale*. Entretanto, potencialmente, qualquer espécie de carrapato pode ser reservatório, por exemplo, o carrapato do cão, *Rhipicephalus sanguineus*. Os equídeos, roedores como a capivara (*Hydrochaeris hydrochaeris*) e marsupiais, como o gambá (*Didelphis sp*) tem importante participação no ciclo enzoótico da febre maculosa referendado por estudos recentes sobre o envolvimento destes animais como amplificadores de riquetsias, assim como transportadores de carrapatos potencialmente infectados ⁴.

Modo de transmissão

Nos humanos, a febre maculosa é transmitida pela picada de carrapato infectado com riquetsia, e a transmissão geralmente ocorre quando o artrópode permanece aderido ao hospedeiro. Nos carrapatos, a perpetuação das riquetsias é possibilitada por meio da transmissão vertical (transovariana), da transmissão estadio-estadio (transestadial) ou da transmissão através da cópula, além da possibilidade de alimentação simultânea de carrapatos infectados com não infectados em animais com suficiente riquetsemia. Os carrapatos permanecem infectados durante toda a vida, em geral de 18 a 36 meses ⁵.

Período de incubação

De 2 a 14 dias ¹.



Manifestações clínicas

Em sua fase inicial, a FM apresenta sintomas clínicos inespecíficos, incluindo-se febre alta, cefaleia, mialgia, mal estar generalizado e hiperemia das conjuntivas; sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal) ocorrem em um número significativo de pacientes. O exantema maculopapular, embora tenha grande importância na identificação de casos suspeitos, pode vir a ser um evento tardio, podendo se manifestar até o 5º dia após o início de sintomas; tal retardo pode, eventualmente, resultar em atraso no diagnóstico, já que a suspeita clínica seria prejudicada, determinando início tardio do tratamento específico e conseqüente risco de prognóstico desfavorável. A ausência da introdução da terapêutica antimicrobiana específica, em tempo oportuno, pode resultar na progressão do quadro clínico com complicações que incluem acometimento neurológico, insuficiência respiratória, insuficiência renal, hipotensão e choque⁵⁻¹⁶.

Diagnósticos diferenciais

Em virtude da sintomatologia extremamente inespecífica, em sua fase inicial, a FM é frequentemente confundida com outros agravos, incluindo-se, entre outras doenças, a leptospirose, a dengue, as salmoneloses, as enteroviroses e a malária. Com a progressão da doença e o surgimento do exantema, e nos casos mais graves, hemorragia e icterícia, outros diagnósticos diferenciais passam a ser considerados, como meningococemia, febre amarela, formas graves de malária e leptospirose, doenças exantemáticas, ou ainda outras doenças transmitidas por carrapatos, como as do grupo do tifo, erliquioses e borreliose⁵⁻¹⁶.

Vigilância epidemiológica

A vigilância epidemiológica da FM, no nível federal, é de responsabilidade da Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis, no Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde (CGDT/DEVIT/SVS/MS). Dentre seus eixos prioritários, encontram-se o desenvolvimento e manutenção de estratégias de vigilância, prevenção e controle. Estas ações têm por objetivo qualificar o acesso a diagnóstico e tratamento oportunos e, conseqüentemente, evitar o agravamento dos casos. Nesse contexto, ressalta-se a importância da constituição do PCDT da febre maculosa, estabelecendo diretrizes padronizadas para suspeita clínica,



diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos casos, servindo de subsídio a gestores, profissionais e usuários do SUS na garantia de uma atenção integral e de qualidade ¹.

Epidemiologia

A febre maculosa é uma doença de notificação compulsória imediata ao Ministério da Saúde¹. Desde 2007, integra a base de dados do sistema de informação epidemiológica SINAN. Com estes dados é possível verificar que a doença tem sido registrada em áreas rurais e urbanas do Brasil, concentrando-se principalmente nas regiões Sudeste e Sul, ocorrendo de forma focal e esporádica ^{1,17}. A doença acomete principalmente a população economicamente ativa (20-49 anos), homens, que relataram a exposição a carrapatos, animais domésticos e/ou silvestres ou que tenham frequentado ambientes de mata, rio ou cachoeira ¹⁷. Quanto à sazonalidade, verifica-se que o período de maior incidência da doença é em outubro, quando se observa maior densidade de ninfas de carrapatos, podendo este variar de região para região. A febre maculosa tem sido registrada em São Paulo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Bahia, Santa Catarina, Paraná, Rio Grande do Sul, Distrito Federal, Goiás, Ceará, Mato Grosso do Sul, Rondônia e Pernambuco. Santa Catarina (0,48) e São Paulo (0,14) são as Unidades Federadas que apresentam os maiores coeficientes de incidência por 100 mil hab. *Rickettsia rickettsii* é o agente etiológico mais frequente e que produz casos mais graves, na região Sudeste ⁸. Recentemente, infecções por *R. parkeri* foram associadas a uma doença com quadro clínico mais brando (benigna) que ocorre nas regiões Sul, Sudeste e Nordeste. Dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) ¹⁸ mostram que no período de 2007 a 2015, foram registrados 1.255 casos da FM. Destes, 413 pacientes foram a óbito, com uma taxa de letalidade média de 32,9%. No entanto, chama-se a atenção para a região Sudeste do Brasil, onde a taxa de letalidade é de aproximadamente 50%. Ademais, ressalta-se que tais dados possam estar subestimados, devido à não-suspeição clínica e/ou não-notificação dos casos no SINAN ¹⁸.

OBJETIVO

Estabelecer diretrizes para diagnóstico e tratamento de casos de FM, com base em evidências científicas e dentro de parâmetros de qualidade e precisão de indicação, para o atendimento nos serviços de saúde do SUS, em todos os níveis de atenção, tendo a Atenção



Básica em Saúde o inicial papel de coordenadora do cuidado e ordenadora da rede assistencial, realizando tratamento e acompanhamento de casos sem complicações e de formas indeterminadas, com referência e contra-referência para situações clínicas de maior complexidade.

POPULAÇÃO-ALVO

Estas diretrizes serão dirigidas a todos indivíduos suspeitos e/ou confirmados de FM, incluindo os grupos de risco acometidos por FM, como gestantes, lactantes e casos de imunossupressão.

DEFINIÇÃO DE CASO

Para fins do presente escopo, adota-se a seguinte definição de caso a partir do Guia de Vigilância em Saúde (2016) ¹:

Na avaliação de casos de FM é necessário considerar os aspectos clínicos da doença, os antecedentes epidemiológicos e os resultados laboratoriais. Para efeitos da proposta de criação deste escopo para o PCDT de FM, considera-se:

Caso suspeito

Indivíduo que apresente febre de início súbito, cefaleia, mialgia e que tenha relatado história de picada de carrapatos e/ou contato com animais domésticos e/ou silvestres e/ou ter frequentado área sabidamente de transmissão de febre maculosa, nos últimos 15 dias; Ou indivíduo que apresente febre de início súbito, cefaleia e mialgia, seguidas de aparecimento de exantema maculopapular, entre o 2º e o 5º dias de evolução, e/ou manifestações hemorrágicas.



Caso confirmado

Critério laboratorial: Indivíduo cujos sinais, sintomas e antecedentes epidemiológicos atendam à definição de caso suspeito e no qual tenha sido confirmada laboratorialmente infecção por riquetsias do grupo febre maculosa.

Critério clínico-epidemiológico: Utilizado para o encerramento de casos que foram a óbito e que tenham apresentado sinais e sintomas compatíveis com a doença, além de antecedentes epidemiológicos.

Caso descartado

Caso suspeito com diagnóstico confirmado para outra doença.

Caso suspeito sem dados suficientes para confirmar o diagnóstico de febre maculosa.

CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS COM A SAÚDE, 10ª REVISÃO (CID-10):

CID 10: A77.0

A77.8 Outras febres maculosas

A77.9 Febre maculosa não especificada

ABORDAGENS INCLUÍDAS

A seguir estão descritas as intervenções em saúde que serão objeto de avaliação da literatura científica e sobre as quais serão formuladas as recomendações do PCDT.

Abordagem geral

- Diagnóstico: serão descritos aspectos clínicos que permitam a suspeição do caso durante a anamnese e os seguintes métodos para diagnóstico laboratorial das infecções por riquetsias do grupo da FM:



- Reação de imunofluorescência indireta (RIFI)
- Imuno-histoquímica reagente para antígenos específicos de *Rickettsia* sp.
- Técnicas de biologia molecular – reação da polimerase em cadeia (PCR),
- Isolamento em cultura do agente etiológico.

Tratamento etiológico:

- Fármacos: doxiciclina e cloranfenicol deverão ser considerados nas diretrizes
- Esquemas e vias de administração;
- Associações de fármacos;
- Derivações farmacêuticas, incluindo aspectos relacionados ao fracionamento, transformação e diluição de formas farmacêuticas dos fármacos preconizados para o tratamento;
- Possíveis alternativas terapêuticas no tratamento da FM diante da inexistência dos fármacos indicados;
- Tempo de tratamento;
- Benefícios esperados;
- Contraindicações;
- Exames para acompanhamento e periodicidade;
- Interações medicamentosas;
- Critérios de interrupção.

A elaboração do PCDT deverá considerar em sua abordagem geral as seguintes situações clínicas:

- a) Doença detectada precocemente: manejo de forma geral; conduta terapêutica e acompanhamento de casos.
- b) Doença detectada tardiamente: manejo, conduta terapêutica e acompanhamento para formas graves da doença que requerem cuidados intensivos.

Tratamento farmacológico das complicações decorrentes da evolução da doença ou indicação de cirurgia não serão alvo da abordagem do PCDT.



Situações especiais

Abordagem em casos que necessitam de uma criteriosa avaliação da relação risco-benefício:

- a) Em caso de situações de imunossupressão, deverá ser avaliada a necessidade de testes diagnósticos e tratamento distintos dos utilizados em indivíduos imunocompetentes.
- b) A definição da conduta em gestantes/lactantes deverá incluir análise da indicação de tratamento e recomendações terapêuticas, a depender do período em que a gestante/nutriz se encontre.
- c) A definição da conduta em crianças deverá incluir análise da indicação de tratamento.

PERGUNTAS DE PESQUISA

Diagnóstico Clínico-Epidemiológico

Em virtude da sintomatologia extremamente inespecífica da febre maculosa frequentemente confundida com outros agravos ^{1,8-10}, e diante das limitações das técnicas laboratoriais atuais, que impossibilitam o diagnóstico específico imediato, na prática médica o contexto epidemiológico é de extrema relevância para prática clínica.

Quais aspectos clínicos e epidemiológicos deverão ser investigados na anamnese do paciente com suspeita de febre maculosa?

Diagnóstico Laboratorial

O Ministério da Saúde recomenda que provas diagnósticas específicas (diretas e indiretas) analisem as infecções por riquetsias do grupo febre maculosa ¹.

Qual o método de diagnóstico laboratorial apresenta a melhor acurácia para detecção da febre maculosa?

| | |
|---|---|
| P | Amostras submetidas ao diagnóstico laboratorial |
| I | Diagnóstico laboratorial por RIFI para febre maculosa utilizado nos laboratórios de referência do MS. |



-
- C Outras provas diagnósticas mais sensíveis e específicas.
 - O Acurácia
-

Tratamento

Para a comunidade médica e acadêmica, a doxiciclina é o fármaco de primeira escolha para tratamento de casos de febre maculosa (independentemente da faixa etária), enquanto o cloranfenicol é a segunda opção terapêutica⁵⁻¹⁶. Atualmente no mercado brasileiro não são comercializados doxiciclina para uso parenteral (recomendado para casos graves) e o cloranfenicol solução ou suspensão (utilizado para tratar crianças).

Quais opções terapêuticas apresentam melhor perfil de eficácia e segurança no tratamento da febre maculosa?

-
- P Casos suspeitos de febre maculosa
 - I Doxiciclina ou cloranfenicol, em suas diferentes formas farmacêuticas
 - C Outros fármacos em diferentes formas farmacêuticas para tratamento da febre maculosa
 - O Efetividade ou cura da doença
-

Existem restrições quanto ao uso de doxiciclina para o tratamento da febre maculosa em populações especiais (gestantes/lactantes, crianças, imunossuprimidos)?

-
- P Tratamento de febre maculosa em gestantes/lactantes, **crianças, imunossuprimidos**
 - I Doxiciclina em populações especiais
 - C Doxiciclina em populações especiais com a avaliação do risco benefício
 - O Doxiciclina efetiva e sem restrições no tratamento de febre maculosa em populações especiais
-

Existem restrições quanto ao uso de cloranfenicol para o tratamento da febre maculosa em populações especiais (gestantes/lactantes, crianças, imunossuprimidos)?

-
- P Tratamento de febre maculosa em gestantes/lactantes, **crianças, imunossuprimidos**
 - I Cloranfenicol em populações especiais
 - C Cloranfenicol em populações especiais com a avaliação do risco benefício
 - O Cloranfenicol efetivo e sem restrições no tratamento de febre maculosa em populações especiais
-



INDICADORES DE IMPLEMENTAÇÃO

Para avaliação da implementação do PCDT da febre maculosa, serão utilizados os seguintes indicadores:

- Proporção de casos que evoluíram para cura;
- Proporção de casos de febre maculosa que foram a óbito;
- Número de notificações no Sinan.

RECURSOS

Os recursos necessários para a elaboração e implementação do PCDT são referentes aos seguintes itens:

- Reunião com o Comitê Gestor e Grupo Elaborador do PCDT da febre maculosa;
- Realização de enquete;
- Publicação e divulgação do PCDT;
- Desenvolvimento de material de referência (incluindo ensino à distância – EAD) para educação permanente em febre maculosa fundamentado no PCDT;
- Capacitação de profissionais que utilizarão o PCDT. O adequado desempenho de uma rede de atenção integral à pessoa com febre maculosa depende fundamentalmente da integração entre os profissionais da atenção básica, especialistas focais e centros de referência, e neste intento podem-se implementar as seguintes estratégias:

Estabelecer referências médicas e de outras profissões de saúde na Atenção Básica (em Núcleos de Apoio ao Saúde da Família – NASFs ou nas próprias equipes de saúde da família – ESF) em âmbito locorregional como apoio e consultoria às demais equipes da ABS;



Estabelecer referências estaduais e/ou locorregionais de atenção em Média e Alta Complexidade;

Potencializar ações de matriciamento na rede de saúde junto à ABS a partir de centros de referência e NASFs;

Instituir mecanismos de integração entre os níveis de atenção: além de estabelecer fluxos de referência e contrarreferência, implantar instrumentos e núcleos de teleconsultoria e telediagnóstico por meio do programa Telessaúde.

Potencializar ações de farmacovigilância e tecnovigilância relacionadas ao processo de diagnóstico e tratamento da febre maculosa.

Por se tratar de uma doença de baixa incidência, existe o desafio relacionado à implementação e sustentabilidade de mecanismos de gestão e governança. Visando a uma possível ampliação da demanda de kits diagnósticos e, principalmente, de medicamentos para tratamento específico, é necessária uma avaliação da capacidade produtiva dos laboratórios e uma estimativa precisa da necessidade de insumos.

INFORMAÇÕES ADICIONAIS

O PCDT incluirá:

- 1) Fluxograma de tratamento.

- 2) Orientações aos serviços de saúde sobre os cuidados para com a doença e ao acesso aos medicamentos a serem dispensados.

- 3) Ficha de notificação do Sinan.



REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde 2016. Febre maculosa brasileira e outras riquetsioses. Available in: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/fevereiro/06/guia-vigilancia-saude-atualizado-05-02-15.pdf>
2. Spolidorio MG, Labruna MB, Mantovani E, Brandão PE, Richtzenhain LJ, Yoshinari NH. Novel Spotted Fever Group Rickettsiosis, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(3):521-523.
3. Silva N, Ereemeeva ME, Rozental T, Ribeiro GS, Paddock CD, G Ramos EA et al. Eschar-associated Spotted Fever Rickettsiosis, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17:275-278.
4. Szabó MPJ, Pinter A, Labruna MB. Ecology, biology and distribution of spotted-fever tick vectors in Brazil. *Front Cell Infect Microbiol.* 2013;3:27.
5. Walker DH, Raoult D. *Rickettsia rickettsii* and other spotted fever group rickettsiae (Rocky Mountain spotted fever and other spotted fever). In: Mendel GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practices of infectious diseases. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005.
6. Angerami RN, Câmara M, Pacola MR, Rezende RCM, Duarte RMR, Nascimento, EMM, et al. Features of Brazilian spotted fever in two different endemic areas in Brazil. *Ticks Tick Borne Dis.* 2012; 3(5-6):346-348.
7. Favacho ARM, Rozental T, Calic SB, Scofield MAM, Lemos ERS. Fatal Brazilian spotless fever caused by *Rickettsia rickettsii* in a dark-skinned patient. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2016; 12,44(3): 395-396.
8. CDC - Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics, 2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report* www.cdc.gov/mmwr. Recommendations and Reports 58 (RR-11): 13-16.
9. Chapman AS, Tickborne Rickettsial Diseases Working Group, 2006. Diagnosis and Management of Tickborne Rickettsial Diseases: Rocky Mountain Spotted Fever, Ehrlichioses, and Anaplasmosis - United States. A Practical Guide for Physicians and Other Health-Care and Public Health Professionals. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), Recommendations and Reports* 55(RR04): 1-27.



10. MMWR - Morbidity and Mortality Weekly Report 2000. Consequences of Delayed Diagnosis of Rocky Mountain Spotted Fever in Children - West Virginia, Michigan, Tennessee, and Oklahoma, May--July 2000. MMWR 49 (39): 885-888.
11. Sexton, DJ. Treatment of Rocky mountain spotted fever. 2012 – Up To Date. Chloramphenicol: Drug information. 2012-UpToDate.
12. Cale DF, McCarthy MW. Treatment of Rocky Mountain spotted fever in children. Ann Pharmacother 1997; 31 (4): 492-94.
13. Minniear TD, Buckingham SC. Managing Rocky Mountain spotted fever. Expert Rev Anti Infect Ther. 2009;7(9): 1131-37.
14. Purvis JJ, Edwards MS, 2000. Doxycycline use for rickettsial disease in pediatric patients. Pediatr Infect Dis J 19: 871--874.
15. Tavares W. Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2009.
16. Woods C.R. Rocky Mountain Spotted Fever in Children Pediatric Clinics of North America 2013 60:2 (455-470)
17. Barros e Silva PMR, Pereira SVC, Fonseca LX, Maniglia FVP, Oliveira SV, Caldas EP. Febre maculosa: uma análise epidemiológica dos registros do sistema de vigilância do Brasil. Sci Plena. 2014;10(4):047501.
18. Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan. Available in: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/>