



Governo do Estado de Roraima
Secretaria de Estado da Saúde de Roraima
"Amazônia: patrimônio dos brasileiros"
NOTA TÉCNICA

NOTA TÉCNICA Nº. 16 – FEBRE MACULOSA/NCZ/DVE/CGVS/SESAU

ASSUNTO: Orientações sobre a notificação, investigação e acesso ao medicamento Doxiciclina (injetável) para tratamento da Febre Maculosa no estado de Roraima.

1. INTRODUÇÃO

A febre maculosa é uma zoonose causada por bactérias do gênero *Rickettsia*, transmitidas por meio de picadas de carrapatos infectados. A transmissão geralmente ocorre quando o artrópode permanece aderido ao hospedeiro. Os carrapatos permanecem infectados durante toda a vida, em geral de 18 a 36 meses¹.

No Brasil, a febre maculosa brasileira, causada pela *Rickettsia rickettsii*, pode apresentar uma clínica grave e quando não tratada adequadamente e em tempo oportuno, pode levar à morte¹.

A febre maculosa é uma doença sistêmica grave, cujo período de incubação varia de 2 a 14 dias (média de 7 dias), com início súbito e agudo e com sinais e sintomas inespecíficos durante seus estágios iniciais - febre alta, cefaleia, mialgia, mal-estar generalizado, náuseas e vômitos¹.

O sinal clínico mais evidente é o exantema, que aparece geralmente entre o 3º e 5º dia da doença¹, de evolução centrípeta e predomínio nos membros inferiores, podendo acometer região palmar e plantar em 50% a 80% dos pacientes com essa manifestação², entretanto, pode não se manifestar em alguns pacientes, dificultando a suspeita clínica¹.

A suscetibilidade é universal e a imunidade adquirida possivelmente é duradoura contra reinfecção². Para os casos graves, as principais complicações são: insuficiência renal, convulsões, infecções secundárias e coma. A letalidade pode chegar a 80% dos casos, quando não tratadas em tempo oportuno¹.

O tratamento específico (doxiciclina), deve ser iniciado nos primeiros cinco dias do início dos sintomas, uma vez que a eficácia do tratamento diminui drasticamente após o quinto dia do início dos sintomas¹.

2. SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA NO BRASIL

No período de 2007 a 2021, foram notificados no Brasil 36.497 casos de FMB, dos quais 7% foram confirmados, em uma média de 170 por ano nesse período. Dos 2.545 casos confirmados, 2.538 relataram situações referentes à exposição de risco e, destes, 68,5% frequentaram ambiente de mata³.

Dos casos confirmados, 70,7% foram de pessoas do sexo masculino e em maior proporção na faixa etária de 35 a 49 anos. Quanto à exposição de risco aos

animais, 74,7% relataram terem sido expostos a carrapatos. Ficando em segundo lugar, a exposição a cães e gatos, com 41% dos casos³.

A maior concentração de casos é verificada nas Regiões Sudeste e Sul, onde, de maneira geral, ocorre de forma esporádica. A doença acomete a população economicamente ativa (20 a 49 anos), principalmente homens, que relataram a exposição a carrapatos, animais domésticos e/ou silvestres ou frequentaram ambiente de mata, rio ou cachoeira.

Quanto à sazonalidade, verifica-se que o mês de maior incidência é em outubro, período no qual se observa maior densidade de ninfas de carrapatos, podendo variar de região para região².

3. SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA EM RORAIMA

No período de 2014 a 22 de novembro de 2022 foram notificados 37 casos suspeitos no Sinan, entretanto, não há caso confirmado de febre maculosa em humanos em Roraima. Não há casos notificados no estado antes de 2014.

4. DEFINIÇÕES DE CASO²

4.1 Caso suspeito

- Indivíduo que apresente febre de início súbito, cefaleia, mialgia e que tenha relatado história de picada de carrapatos, e/ou tenha tido contato com animais domésticos e/ou silvestres, e/ou tenha frequentado área de transmissão de febre maculosa, nos últimos 15 dias.
- Indivíduo que apresente febre de início súbito, cefaleia e mialgia, seguidas de aparecimento de exantema maculopapular, entre o segundo e o quinto dias de evolução, e/ou manifestações hemorrágicas.

4.2 Caso confirmado

4.2.1 Critério laboratorial

Indivíduo cujos sinais, sintomas e antecedentes epidemiológicos atendem à definição de caso suspeito e no qual a infecção por riquetsias do grupo febre maculosa tenha sido confirmada laboratorialmente em uma das provas diagnósticas:

- **Reação de imunofluorescência indireta (Rif):** quando houver soroconversão dos títulos de Rif IgG, entendida como: primeira amostra de soro (fase aguda) não reagente e segunda amostra (colhida 14 a 21 dias após) com título ≥ 128 ; OU aumento de, no mínimo, quatro vezes os títulos obtidos em relação à primeira amostra, coletada com intervalo de 14 a 21 dias.
- **Imuno-histoquímica:** reagente para antígenos específicos de *Rickettsia* sp.
- **Técnicas de biologia molecular:** reação em cadeia da polimerase (PCR) detectável para o grupo febre maculosa.
- **Isolamento:** identificação do agente etiológico em cultura.

4.2.2 Critério clínico-epidemiológico

Todo caso suspeito, associado a antecedentes epidemiológicos (descritos na definição de caso suspeito), que tenha vínculo^a com casos confirmados laboratorialmente e que:

- não tenha coletado material para exames laboratoriais específicos^b; ou
- tenha resultado não reagente na Rif IgG com amostra única coletada antes do sétimo dia de doença; ou
- tenha uma amostra única coletada em qualquer dia de doença com Rif IgG reagente ou indeterminado com título ≥ 128 ; ou
- tenha apenas duas amostras, coletada com intervalo de 14 a 21 em relação à primeira amostra, com aumento de títulos inferior a quatro vezes; ou
- a investigação oportuna do local provável de infecção (LPI) detecte a circulação de *rickettsia* patogênica em vetores^c.

5. VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA (NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO)²

A vigilância da febre maculosa compreende a vigilância epidemiológica e ambiental, tendo como objetivos: detectar e tratar precocemente os casos suspeitos, visando reduzir letalidade; investigar e controlar surtos, mediante adoção de medidas de controle; conhecer a distribuição da doença, segundo lugar, tempo e pessoa; identificar e investigar os LPI; recomendar e adotar medidas de controle e prevenção.

Todo caso suspeito de febre maculosa requer notificação compulsória imediata (em até 24 horas) e comunicação à Secretaria Municipal de Saúde da unidade notificadora, além do CIEVS estadual por meio do telefone (95) 98407-3055 e e-mail: nievs.cgys@saude.rr.gov.br e ao Núcleo de Controle de Zoonoses estadual por meio do e-mail: ncz.cgys@saude.rr.gov.br.

Um caso de febre maculosa pode significar a existência de um surto, o que impõe a adoção imediata de medidas de controle.

A notificação da febre maculosa deve ser registrada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), por meio do preenchimento da **Ficha de Notificação/Investigação da Febre Maculosa/Rickettsioses** (CID 10: A77 Febre Maculosa brasileira e outras rickettsioses), disponível no link: https://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Febre%20Maculosa/Febr_Maculosa_v5.pdf

[1] a Define-se como vínculo ter frequentado o mesmo LPI e manifestado sinais e sintomas com intervalo máximo de 14 dias de início dos sintomas do caso confirmado laboratorialmente. b Deve-se sempre priorizar a coleta de amostras clínicas do caso suspeito para realização dos exames laboratoriais e confirmação do diagnóstico etiológico, assim como realização do diagnóstico diferencial para descarte.

6. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

As amostras para isolamento devem ser coletadas, preferencialmente, antes do uso de antibióticos, exceto as amostras para sorologia, que podem ser colhidas em qualquer tempo, e encaminhadas ao Laboratório Central de Saúde Pública (Lacen/RR), devidamente identificadas e acompanhadas das solicitações de exames preenchidas.

Também deve ser anexada uma cópia da **Ficha de Notificação e Investigação da Febre Maculosa preenchida**, para orientar o processo de investigação e identificação laboratorial do agente. A coleta deve ser realizada logo após a suspeita clínica de febre maculosa e de acordo com as normas técnicas

6.1 Laboratorial (Exames específicos)

- **Reação de imunofluorescência indireta (Rif):** é o método sorológico mais utilizado para o diagnóstico das riquetsioses (padrão-ouro). Em geral, os anticorpos são detectados a partir do sétimo até o décimo dia de doença. Os anticorpos IgM podem apresentar reação cruzada com outras doenças (dengue, leptospirose, entre outras), portanto devem ser analisados com critério.

Já os anticorpos IgG aparecem pouco tempo depois dos IgM, e são os mais específicos e indicados para interpretação diagnóstica. O diagnóstico laboratorial por Rif é estabelecido pelo aparecimento e anticorpos específicos, que aumentam em título com a evolução da doença, no soro de pacientes. O critério clínico-epidemiológico deverá ser empregado apenas para casos em que o LPI pertença a regiões com transmissão da febre maculosa.

Deve-se coletar a primeira amostra de soro nos primeiros dias da doença (fase aguda), e a segunda amostra de 14 a 21 dias após a primeira coleta. **A presença de aumento de quatro vezes nos títulos de anticorpos, observado em amostras pareadas de soro, é o requisito para confirmação diagnóstica pela sorologia.** O processamento das amostras deve ser preferencialmente pareado, ou seja, nas mesmas condições e analisadas pelo mesmo operador.

Exemplos de interpretação de resultados de Rif estão demonstrados no Quadro 1 (Anexo). O resultado deve ser interpretado dentro de um contexto clínico e epidemiológico conforme o Guia de Vigilância em Saúde², disponível no link: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/vigilancia/guia-de-vigilancia-em-saude_Sed_21nov21_isbn5.pdf

6.2 Pesquisa direta da riquetsia

- realizada em amostras de tecidos obtidas em biópsia de lesões de pele de pacientes infectados, em especial os graves, ou em material de necropsia, como fragmentos de pulmão, fígado, baço, coração, músculos e cérebro.

A imuno-histoquímica em lesões vasculíticas de pele é considerada o método mais sensível para a confirmação de febre maculosa na fase inicial da doença.

Técnicas de biologia molecular: PCR, realizada em amostras de sangue, coágulos formados após centrifugação do sangue coletado, tecido de biópsia ou necropsia.

Apesar de ser um método rápido, não tem um padrão específico, e a sensibilidade e a especificidade diagnósticas podem variar entre os testes. As técnicas de biologia molecular possibilitam melhor e mais adequada caracterização dos dois grupos de riquetsias: o grupo febre maculosa, no qual estão incluídas *R. rickettsii*, *R. parkeri*, *R. africae*, complexo *R. conorii*, entre outros; e o grupo do tifo (GT), constituído por *R. prowazekii* e *R. typhi*. Para esclarecimento de resultados inconclusivos, a PCR deve ser utilizada na primeira amostra.

Isolamento: cultura com isolamento da riquetsia é o método diagnóstico ideal. Deve ser realizado sob condições de biossegurança NB3. O isolamento do agente etiológico é feito a partir do sangue (coágulo) ou de fragmentos de tecidos (pele e pulmão obtidos por biópsia) ou de órgãos (pulmão, baço, fígado obtidos por necropsia), além do carrapato retirado do paciente.

O vetor coletado deverá ser acondicionado em frasco com propiletilico e encaminhado ao laboratório de referência para ixodídeos.

7. TRATAMENTO

As evidências clínicas, microbiológicas e epidemiológicas estabelecem que a **doxiciclina** é o antimicrobiano de escolha para a terapêutica de todos os casos suspeitos de infecção pela *Rickettsia rickettsii* e de outras riquetsioses, independentemente da faixa etária e da gravidade da doença.

A terapêutica é empregada, deve ser administrada de 12 em 12 horas, por via oral ou endovenosa, rotineiramente por um período de sete dias, devendo ser mantida por três dias após o término da febre.

Para crianças com peso inferior a 45 kg, a dose recomendada é de 2,2 mg/kg, de 12 em 12 horas, por via oral ou endovenosa, a depender da gravidade do caso, devendo ser mantida por 3 dias após o término da febre¹.

Em geral, quando a terapêutica apropriada é iniciada nos primeiros cinco dias da doença, a febre tende a desaparecer entre 24 e 72 horas após o início da terapia, e a evolução tende a ser benigna. O esquema terapêutico indicado está apresentado no Quadro 2² (Anexo).

Na impossibilidade de utilização da doxiciclina, oral ou injetável, preconiza-se o cloranfenicol como droga alternativa².

A partir da suspeita de febre maculosa, a terapêutica com antibióticos deve ser iniciada imediatamente, não se devendo esperar a confirmação laboratorial do caso².

Não é recomendada a antibioticoterapia profilática para indivíduos assintomáticos que tenham sido recentemente picados por carrapatos, uma vez que dados da literatura apontam que tal conduta poderia, entre outras consequências, prolongar o período de incubação da doença.

8. ABASTECIMENTO E ACESSO AO MEDICAMENTO DOXICICLINA INJETÁVEL NO ESTADO DE RORAIMA

O abastecimento do medicamento doxiciclina 100mg (solução injetável) para atendimento à vigilância epidemiológica da febre maculosa, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), pelo Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF) do Ministério da Saúde, para os anos de 2022 e 2023, está formalizado na Nota Técnica N. 97/2022-CGZV/DEIDT/SVS/MS (6356944)¹.

Ao longo dos últimos anos, o fornecimento da doxiciclina 100mg (solução injetável) para o tratamento da febre maculosa não foi possível devido à dificuldade de aquisição¹. A doxiciclina injetável está elencada na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) desde 2014, cabendo ao Ministério da Saúde, por meio do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica, seu financiamento, aquisição e distribuição aos estados e Distrito Federal, cabendo a esses o recebimento, armazenamento e a distribuição aos municípios².

O referido medicamento não possui registro sanitário ativo/vigente no Brasil, razão pela qual este item vem tentando ser adquirido pelo Ministério da Saúde via processo de importação. Desde 2016, no entanto, os processos de importação para o item, tem registrado sucessivos fracassos o que resultou na indisponibilidade da oferta deste medicamento à Rede Pública de Saúde².

Este ano, 2022, a aquisição da doxiciclina 100mg (solução injetável) foi possível, porém com quantitativo inferior ao previsto para a média anual de casos hospitalizados, não contemplando esse total de casos, nem o estoque estratégico².

Diante disso, a distribuição do referido medicamento deverá contemplar as Unidades da Federação (UF) da Região Sudeste e Paraná, onde é registrado o maior número de óbitos de FMB, sendo a pauta programada trimestralmente².

As demais UFs, diante da possibilidade da ocorrência de um caso grave, irão receber o quantitativo mínimo para garantir seu tratamento².

No estado de Roraima, por se tratar de uma doença de notificação compulsória de incumbência da Coordenadoria-Geral de Vigilância em Saúde (GCVS), a medicação que é proveniente da coordenação nacional, fica estocada no departamento de assistência farmacêutica.

O Núcleo de Controle de Zoonoses estadual, como fiel depositário, tem a função de liberar a medicação para as Secretarias Municipais de Saúde através do Sistema de Insumos Estratégicos em Saúde (SIES).

Para acesso ao medicamento a unidade de saúde solicitante deverá acessar o registro de dispensação/utilização da doxiciclina 100mg, solução injetável na plataforma RedCap, disponível no link: <https://redcap.saude.gov.br/surveys/?s=EJ3CFTDPLC>

Para liberação, a unidade de saúde, deverá justificar o uso com o envio das seguintes informações:

1. Relatório contendo resumo do caso;
2. Prescrição médica com assinatura, data e CRM legíveis;
3. Anexo da ficha de notificação individual do Sinan-Febre Maculosa devidamente preenchida e legível;
4. Preencher o formulário para registro de dispensação/utilização da doxiciclina 100mg (solução injetável) na plataforma RedCap, disponível no link: https://redcap.link/doxiciclina_injetavel tendo em mão os dados da instituição dispensadora, do prescritos, do paciente, do medicamento dispensado/total utilizado e da ficha de notificação

do Sinan. Caso, na data do registro não tenha finalizado o tratamento, anotar o código gerado pelo RedCap para cada paciente, retornar ao formulário clicando “*Returning?*” e “*Continue the survey*”, inserindo o código no campo e clicando posteriormente em “*Submit your Return Code*”, completando com o total de ampolas utilizadas.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. **Guia de Vigilância em Saúde**. 5. ed. rev. e atual. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde, 2022a. 1.126 p.
2. Brasil. **Febre maculosa: aspectos epidemiológicos, clínicos e ambientais**. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis, 2022b. 160 p.
3. MAECT. Associação Mineira de Epidemiologia e Controle de Infecções. **Ministério da Saúde apresenta números da febre maculosa no Brasil**. 27 de junho de 2022. Disponível em: <https://ameci.org.br/ministerio-da-saude-apresenta-numeros-da-febre-maculosa-no-brasil/#:~:text=Segundo%20o%20documento%2C%20de%202007,5%25%20frequentaram%20ambiente%20de%20mata>
4. Brasil. **Nota Técnica N. 97/2022-CGZV/DEIDT/SVS/MS (6356944) - Disponibilização da doxiciclina 100mg, solução injetável, utilizada no tratamento da febre maculosa brasileira no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), distribuídos pelo Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF), nos anos de 2022 e 2023**. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis, Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial, 16 de setembro de 2022. Disponível em: file:///C:/Users/SESAU-RR/Downloads/SEL_MS%20-%200029017249%20-%20Nota%20T%C3%A9cnica.pdf

ANEXOS

Quadro 1 – Interpretação de resultados de Reação de imunofluorescência indireta (Rif) para riquetsias do grupo febre maculosa em duas amostras de soro

PRIMEIRA AMOSTRA ^a	SEGUNDA AMOSTRA ^b	INTERPRETAÇÃO E COMENTÁRIO
Não reagente	Não reagente	Descartado
Não reagente	64	Verificar possibilidade de surgimento/aumento tardio de anticorpos ^c
Não reagente	128	Confirmado
64	64	Verificar possibilidade de surgimento/aumento tardio de anticorpos ^c
128	256	Verificar possibilidade de surgimento/aumento tardio de anticorpos ^c
128	512	Confirmado
256	512	Verificar possibilidade de surgimento/aumento tardio de anticorpos ^c
256	1.024	Confirmado

Fonte: Deidt/SVS/MS.

^aPrimeira amostra colhida no início dos sintomas.

^bSegunda amostra de 14 a 21 dias após a primeira coleta.

^cDiante da possibilidade de retardo na cinética de anticorpos, eventualmente, o surgimento da soroconversão pode ocorrer mais tardiamente. Assim, diante de um caso clínico-epidemiológico compatível, recomenda-se fortemente que uma terceira amostra seja coletada 14 dias após a segunda. Essa recomendação deve ser reforçada, por exemplo, diante de um paciente cujo tratamento com antibioticoterapia específica foi instituído precocemente.

Quadro 2 – Antibioticoterapia recomendada

ADULTOS	
Doxiciclina	Dose de 100 mg, de 12 em 12 horas, por via oral ou endovenosa, a depender da gravidade do caso, devendo ser mantida por 3 dias após o término da febre. Sempre que possível, a doxiciclina deve ser priorizada.
Cloranfenicol	Dose de 500 mg, de 6 em 6 horas, por via oral, devendo ser mantida por 3 dias após o término da febre. Em casos graves, recomenda-se 1 g, por via endovenosa, a cada 6 horas, até a recuperação da consciência e melhora do quadro clínico geral, mantendo-se o medicamento por mais de 7 dias, por via oral, na dose de 500 mg, de 6 em 6 horas.
CRIANÇAS	
Doxiciclina	Para crianças com peso inferior a 45 kg, a dose recomendada é de 2,2 mg/kg, de 12 em 12 horas, por via oral ou endovenosa, a depender da gravidade do caso, devendo ser mantida por 3 dias após o término da febre. Sempre que possível, seu uso deve ser priorizado (CALE; MCCARTHY, 1997; CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2000; PURVIS; EDWARDS, 2000; CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2009; WOODS, 2013).
Cloranfenicol	Dose de 50 mg a 100 mg/kg/dia, de 6 em 6 horas, até a recuperação da consciência e melhora do quadro clínico geral, nunca ultrapassando 2 g por dia, por via oral ou endovenosa, dependendo das condições do paciente.

Fonte: Deidt/SVS/MS.



Documento assinado eletronicamente por **José Vieira Filho, Diretor do Departamento de Vigilância Epidemiológica**, em 26/12/2022, às 14:19, conforme Art. 5º, XIII, "b", do Decreto Nº 27.971-E/2019.



Documento assinado eletronicamente por **Valdirene Oliveira Cruz, Coordenadora Geral de Vigilância em Saúde**, em 26/12/2022, às 14:32, conforme Art. 5º, XIII, "b", do Decreto Nº 27.971-E/2019.



A autenticidade do documento pode ser conferida no endereço <https://sei.rr.gov.br/autenticar> informando o código verificador **7238178** e o código CRC **DC5163F8**.
