

DIAGNÓSTICO DA FEBRE MACULOSA

DIAGNOSIS OF SPOTTED FEVER

DIAGNÓSTICO DE FIEBRE MANCHADA

 10.56238/sevened2026.015-002

Caio Junior Balduino Coutinho Rodrigues

Bacharel em Medicina Veterinária

Instituição: Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ)

Julia Pereira Bicalho

Bacharel em Medicina Veterinária

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC Minas)

Lívia Franco da Silva Lima

Graduanda em Medicina Veterinária

Instituição: Faculdade Metropolitana de Manaus (FAMETRO)

Jessica Medeiros Andresa

Graduanda em Medicina Veterinária

Instituição: Universidade Estácio de Sá (UNESA)

Gilene Costa Monteiro Araujo

Mestranda em Ciência Animal

Instituição: Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

Vitória Aosani

Bacharel em Medicina Veterinária

Instituição: Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC)

Larissa Pereira Coimbra

Graduanda em Medicina Veterinária

Instituição: Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF)

Stephany Araújo Silva Gonçalves

Bacharel em Medicina Veterinária

Instituição: Universidade de Brasília (UNB)

RESUMO

Este capítulo aborda o diagnóstico da Febre Maculosa (FM), um grupo de rickettsioses causadas por bactérias do gênero *Rickettsia*, com ênfase na *Rickettsia rickettsii*, agente da forma mais letal nas Américas. Os autores destacam que o quadro clínico inicial é inespecífico (febre alta, cefaleia, mialgia e náuseas), dificultando o diagnóstico diferencial com outras doenças febris agudas. O diagnóstico

laboratorial enfrenta limitações significativas: os métodos sorológicos (como a RIFI) dependem da soroconversão, que ocorre tardiamente, enquanto as técnicas moleculares (PCR em tempo real, LAMP e HDPCR multiplex) permitem detecção precoce, porém exigem infraestrutura e capacitação nem sempre disponíveis em regiões endêmicas. A revisão narrativa da literatura (2019 - 2025) evidencia que a decisão terapêutica com doxiciclina deve ser baseada na suspeita clínica e epidemiológica, sem aguardar confirmação laboratorial. Conclui-se que o diagnóstico ideal é multimodal, integrando alta suspeição clínica, métodos moleculares rápidos e vigilância genômica, além de políticas de descentralização diagnóstica e capacitação profissional para reduzir a letalidade da doença.

Palavras-chave: Febre Maculosa. *Rickettsia rickettsii*. Diagnóstico Molecular. RIFI. Doxiciclina.

ABSTRACT

This chapter addresses the diagnosis of Spotted Fever (SF), a group of rickettsioses caused by bacteria of the genus *Rickettsia*, with emphasis on *Rickettsia rickettsii*, the agent of the most lethal form in the Americas. The authors highlight that the initial clinical picture is nonspecific (high fever, headache, myalgia, and nausea), making differential diagnosis with other acute febrile illnesses difficult. Laboratory diagnosis faces significant limitations: serological methods (such as IFA) depend on seroconversion, which occurs late, while molecular techniques (real-time PCR, LAMP, and multiplex HDPCR) allow early detection, but require infrastructure and training that are not always available in endemic regions. The narrative literature review (2019-2025) shows that the therapeutic decision with doxycycline should be based on clinical and epidemiological suspicion, without waiting for laboratory confirmation. It is concluded that the ideal diagnosis is multimodal, integrating high clinical suspicion, rapid molecular methods and genomic surveillance, in addition to policies of diagnostic decentralization and professional training to reduce the lethality of the disease.

Keywords: Spotted Fever. *Rickettsia rickettsii*. Molecular Diagnosis. RIFI. Doxycycline.

RESUMEN

Este capítulo aborda el diagnóstico de la fiebre manchada (FM), un grupo de rickettsiosis causadas por bacterias del género *Rickettsia*, con especial énfasis en *Rickettsia rickettsii*, el agente causal de la forma más letal en América. Los autores destacan que el cuadro clínico inicial es inespecífico (fiebre alta, cefalea, mialgia y náuseas), lo que dificulta el diagnóstico diferencial con otras enfermedades febriles agudas. El diagnóstico de laboratorio presenta limitaciones significativas: los métodos serológicos (como la inmunofluorescencia indirecta, IFI) dependen de la seroconversión, que se produce tardíamente, mientras que las técnicas moleculares (PCR en tiempo real, LAMP y HDPCR multiplex) permiten la detección temprana, pero requieren infraestructura y capacitación que no siempre están disponibles en las regiones endémicas. La revisión narrativa de la literatura (2019-2025) muestra que la decisión terapéutica con doxiciclina debe basarse en la sospecha clínica y epidemiológica, sin esperar la confirmación de laboratorio. Se concluye que el diagnóstico ideal es multimodal, integrando una alta sospecha clínica, métodos moleculares rápidos y vigilancia genómica, además de políticas de descentralización diagnóstica y capacitación profesional para reducir la letalidad de la enfermedad.

Palabras clave: Fiebre Maculosa. *Rickettsia rickettsii*. Diagnóstico Molecular. RIFI. Doxiciclina.

1 INTRODUÇÃO

A Febre Maculosa (FM) compreende um grupo de rickettsioses causadas por bactérias intracelulares obrigatórias do gênero *Rickettsia*, transmitidas ao ser humano principalmente pela picada de carrapatos infectados (Kim, 2022; Zhang et al., 2023). A epidemiologia das rickettsioses é diversa e se relaciona proximamente à biologia do vetor e seu habitat. Como os hospedeiros não pertencem à mesma espécie, a identificação precisa da doença é um desafio (Marques et al., 2024). Entre as diversas espécies, a *Rickettsia rickettsii* destaca-se como o agente etiológico da Febre Maculosa das Montanhas Rochosas (RMSF), a forma mais letal da doença nas Américas, apresentando altas taxas de mortalidade se o tratamento não for instituído precocemente (Kim, 2022; Gual-Gonzalez et al., 2024).

O quadro clínico inicial é frequentemente inespecífico, caracterizando-se por febre alta, cefaleia, mialgia e náuseas, o que mimetiza outras doenças febris agudas, como dengue e leptospirose (Spernovasilis et al., 2021; Marques et al., 2024). O exantema maculopapular característico surge geralmente após o terceiro dia de febre, mas sua ausência em estágios iniciais ou em apresentações atípicas torna o diagnóstico clínico um desafio crítico (Marques et al., 2024; Dye-Braumuller et al., 2022).

O diagnóstico baseia-se principalmente na avaliação de evidências clínicas e epidemiológicas, uma vez que os métodos laboratoriais apresentam limitações importantes. Técnicas microscópicas e moleculares possuem janela reduzida de detecção, em virtude da natureza intracelular do agente etiológico. Por sua vez, os testes sorológicos podem demandar semanas para confirmação, considerando que a soroconversão geralmente ocorre entre 5 e 7 dias após a infecção. Esse atraso diagnóstico pode comprometer o início oportuno do tratamento, elevando o risco de desenvolvimento de complicações graves (GONZALEZ; et al 2024).

A complexidade diagnóstica da Febre Maculosa também está relacionada aos aspectos biológicos da interação entre o agente etiológico, o vetor e o hospedeiro. A dinâmica de transmissão mediada por carrapatos, associada à variabilidade na carga bacteriana e a resposta imunológica dos hospedeiros, influencia diretamente a sensibilidade dos métodos diagnósticos nas diferentes fases da infecção. Nesse contexto, fatores como tempo de fixação do vetor, local da inoculação e tropismo endotelial da bactéria contribuem para a heterogeneidade dos achados clínicos e laboratoriais, dificultando a identificação precoce da doença (KIM, 2022).

Diante da rápida progressão para falência múltipla de órgãos e vasculite sistêmica, o desenvolvimento e a implementação de métodos diagnósticos rápidos e sensíveis são imperativos para a sobrevivência do paciente e para o monitoramento epidemiológico global (Zhang et al., 2023; Marques et al., 2024).

2 METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão bibliográfica de natureza narrativa, estruturada com o objetivo de sintetizar as evidências científicas contemporâneas sobre os métodos diagnósticos da Febre Maculosa. O levantamento de dados foi realizado por meio de prospecção nas bases de dados PubMed, Scielo e em repositórios de periódicos de alto impacto, utilizando-se os descritores "Rocky Mountain spotted fever" e "Diagnosis", integrados conforme a terminologia do Medical Subject Headings (MeSH). A amostragem contemplou publicações entre 2019 e 2025, disponíveis integralmente nos idiomas português ou inglês. Foram incluídos artigos que abordassem biologia molecular, sorologia, desafios epidemiológicos e avanços em tecnologias de *point-of-care*. Excluíram-se estudos focados exclusivamente em ecologia de vetores sem ênfase no diagnóstico humano. O processo curatorial envolveu a triagem de títulos e resumos, seguida pela leitura analítica dos textos completos para validação de sua relevância científica. As informações extraídas foram organizadas e apresentadas de forma descritiva.

3 RESULTADOS

A literatura contemporânea estabelece que o diagnóstico da Febre Maculosa evoluiu substancialmente com a transição da sorologia convencional para as técnicas moleculares. Embora a Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI) ainda seja considerada o "padrão-ouro" sorológico, os resultados indicam que sua utilidade é limitada na fase aguda, uma vez que os anticorpos (IgG e IgM) tornam-se detectáveis apenas após 7 a 10 dias do início dos sintomas (Marques et al., 2024; Spornovasilis et al., 2021). A necessidade de amostras pareadas (fase aguda e convalescença) para confirmar a soroconversão torna esse método retrospectivo e inadequado para guiar a terapia imediata (Marques et al., 2024).

No âmbito molecular, os métodos baseados na Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) revolucionaram o diagnóstico precoce. Estudos destacam:

- **PCR em Tempo Real (qPCR):** Permite a detecção e quantificação de DNA rickettsial em amostras de sangue total, biópsias de pele (onde a carga bacteriana é maior devido ao tropismo endotelial) e até suabes de escaras de picada (Marques et al., 2024; Spornovasilis et al., 2021). Alvos gênicos comuns incluem o gene da citrato sintase (*gltA*) e proteínas de membrana como *ompA* e *ompB* (Marques et al., 2024).
- **LAMP (Amplificação Isotérmica Mediada por Loop):** Emerge como uma ferramenta promissora para o diagnóstico em campo (*point-of-care*). Por não exigir termocicladores complexos e permitir a visualização colorimétrica dos resultados, o LAMP apresenta alta sensibilidade e rapidez, sendo ideal para áreas rurais endêmicas com infraestrutura laboratorial limitada (Marques et al., 2024).

- **HDPCR Multiplex (PCR de Alta Definição Multiplex):** Permite por meio de primers elaborados para a detecção e identificação simultânea de múltiplos patógenos em um único poço e canal fluorimétrico, com base na modulação do sinal fluorescente. Um dos primers elaborados foi direcionado ao gene MC1_07110, correspondente ao antígeno proteico de 17 kDa de *Rickettsia* (Buchan et al., 2019; Marques et al., 2024). Essa técnica surge de forma promissora devido aos seus resultados de 100% de sensibilidade e 97,3% de especificidade para a identificação de *R. rickettsii* (Marques et al., 2024).

Apesar dos avanços observados nas técnicas moleculares, sua aplicação na prática clínica ainda enfrenta limitações importantes, especialmente em regiões endêmicas com restrições. A disponibilidade de infraestrutura laboratorial, os custos operacionais e a necessidade de capacitação técnica especializada constituem barreiras relevantes para a implementação desses métodos em larga escala. Consequentemente tais limitações contribuem para a manutenção de cenários de subdiagnóstico e subnotificação, particularmente em áreas com maior vulnerabilidade socioeconômica (Dye-Braumuller et al., 2022; Gual-Gonzalez et al., 2024).

No cenário epidemiológico, o mapeamento global revela uma expansão das áreas de risco, impulsionada por mudanças climáticas e alterações na interação hospedeiro-vetor. A distribuição geográfica de *R. rickettsii*, *R. parkeri* e *R. conorii* (agente da febre botonosa no Mediterrâneo) exige que o diagnóstico inclua o sequenciamento genômico para a diferenciação precisa das espécies, o que impacta diretamente na compreensão da gravidade clínica local (Zhang et al., 2023; Gual-Gonzalez et al., 2024). Além disso, disparidades socioeconômicas foram identificadas como barreiras significativas para o diagnóstico oportuno na América Central e na Colômbia, onde a falta de acesso a testes moleculares contribui para a subnotificação e para o diagnóstico tardio de formas fatais (Dye-Braumuller et al., 2022; Gual-Gonzalez et al., 2024).

Adicionalmente, estudos de distribuição global indicam que as riquetsioses do grupo da febre maculosa apresentam ampla diversidade de espécies e vetores, com significativa variação espacial no risco de infecção. Esse cenário é influenciado por fatores ambientais, ecológicos e climáticos, que impactam diretamente a dinâmica entre vetores, hospedeiros e patógenos. A ampliação dessas áreas de risco reforça a necessidade de aprimoramento das estratégias de vigilância e diagnóstico, especialmente em regiões onde a doença permanece subdiagnosticada (Zhang et al., 2023).

4 DISCUSSÃO

A discussão sobre o diagnóstico da Febre Maculosa enfatiza o "paradoxo temporal": a janela de oportunidade para o tratamento eficaz (primeiros 5 dias) coincide com o período em que a sorologia é negativa (Marques et al., 2024). Conforme sublinhado por Kim (2022), a decisão terapêutica com doxiciclina deve ser baseada na suspeita clínica e epidemiológica, e não postergada à espera de

confirmação laboratorial; portanto deve ser iniciada imediatamente ao gerenciar um paciente com características clínicas e epidemiológicas sugestivas de rickettsioses (Spernovasilis et al. 2021). O papel das biópsias cutâneas no diagnóstico molecular é amplamente defendido, pois a bacteremia na Febre Maculosa é frequentemente baixa e intermitente, tornando o sangue periférico uma amostra menos sensível que o tecido infectado (Marques et al., 2024).

A transição para o modelo de diagnóstico molecular discutido por Marques et al. (2024) e Spernovasilis et al. (2021) sugere que o investimento em tecnologias como o LAMP e a PCR digital pode reduzir drasticamente a letalidade, ao permitir a detecção bacteriana no primeiro ou segundo dia de febre. Por outro lado, a discussão de Dye-Braumuller et al. (2022) alerta para o fato de que a tecnologia isolada não resolve o problema se não houver educação contínua das equipes de saúde para reconhecer os sinais precoces e a história de exposição a carrapatos.

Conclui-se que o diagnóstico ideal da Febre Maculosa deve ser multimodal. A integração de protocolos clínicos de alta suspeição com métodos moleculares rápidos (PCR/LAMP/HDPCR) e a vigilância genômica das espécies circulantes é a única estratégia capaz de enfrentar a alta agressividade dessa doença. O futuro reside na descentralização do diagnóstico molecular, garantindo que pacientes em áreas remotas tenham a mesma chance de cura que aqueles em centros urbanos avançados (Marques et al., 2024; Zhang et al., 2023).

Além dos aspectos técnicos relacionados aos métodos diagnósticos, é fundamental considerar que os desafios no diagnóstico da Febre Maculosa estão diretamente associados à organização dos sistemas de saúde. A baixa suspeição clínica, aliada à limitada disponibilidade de ferramentas diagnósticas em determinadas regiões, contribui para atrasos no reconhecimento da doença e início do tratamento. Dessa forma, a incorporação de estratégias que integrem capacitação profissional, vigilância epidemiológica ativa e acesso a tecnologias diagnósticas representa um componente essencial para a redução da morbimortalidade associada às rickettsioses (Zhang et al., 2023; Dye-Braumuller et al., 2022).

5 CONCLUSÃO

O diagnóstico da Febre Maculosa (FM) permanece um desafio crítico, em grande parte devido ao quadro clínico inicial inespecífico e ao "paradoxo temporal", no qual a janela de oportunidade para o tratamento eficaz (primeiros 5 dias) coincide com o período em que os testes sorológicos são negativos. Desta forma, a decisão terapêutica com doxiciclina deve ser imediatamente instituída com base apenas na suspeita clínica e epidemiológica.

Para reduzir a letalidade da doença, o diagnóstico ideal deve ser **multimodal**, integrando protocolos de alta suspeição clínica com o uso de métodos moleculares rápidos (PCR, LAMP e

HDPCR), essenciais para a detecção precoce do agente. Adicionalmente, a vigilância genômica é crucial para a diferenciação precisa das espécies circulantes.

Os desafios persistentes estão associados à organização dos sistemas de saúde, incluindo a baixa suspeição clínica e as barreiras socioeconômicas que limitam o acesso a testes moleculares em regiões endêmicas. Conclui-se que a única estratégia capaz de enfrentar a agressividade da FM é a **descentralização do diagnóstico molecular**, aliada à incorporação de estratégias que promovam a capacitação profissional contínua e a vigilância epidemiológica ativa.

REFERÊNCIAS

DYE-BRAUMULLER, K. C. et al. Spotted Fever Group Rickettsioses in Central America: The Research and Public Health Disparity among Socioeconomic Lines. **Insects**, v. 13, n. 8, p. 674, 2022.

GUAL-GONZALEZ, L. et al. Spotted Fever Group Rickettsia spp. Molecular and Serological Evidence among Colombian Vectors and Animal Hosts: A Historical Review. **Insects**, v. 15, n. 3, p. 170, 2024.

KIM, H. K. Rickettsia-Host-Tick Interactions: Knowledge Advances and Gaps. **Infection and Immunity**, v. 90, n. 5, p. e00621-21, 2022.

MARQUES, H. G. et al. Spotted fever diagnosis using molecular methods. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 57, p. e00204-2024, 2024.

SPERNOVASILIS, N. et al. Mediterranean Spotted Fever: Current Knowledge and Recent Advances. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 6, n. 4, p. 172, 2021.

ZHANG, Y-Y. et al. Mapping the global distribution of spotted fever group rickettsiae: a systematic review with modelling analysis. **The Lancet Digital Health**, v. 5, n. 1, p. e5-e15, 2023.

BUCHAN, Blake W. et al. Evaluation of a novel multiplex high-definition PCR assay for detection of tick-borne pathogens in whole-blood specimens. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 57, n. 11, p. e00513-19, 2019.