



Comunicado Breve

## FEBRE MACULOSA: REVISÃO-ATUALIZAÇÃO, SITUAÇÃO BRASILEIRA E GOIANA

### SPOTTED FEVER: REVIEW-UPDATE, BRAZILIAN AND GOIANA SITUATION

Marcio Eduardo Pereira Martins<sup>1\*</sup><sup>1</sup>Instituto Federal Goiano – Câmpus Uruaí \*Autor para correspondência: marcioeduvet@gmail.com

## I N F O A R T I G O

Histórico do artigo

Recebido: 03 Março 2016

Aceito: 13 de dezembro de 2016

## Palavras chaves:

Carrapatos

Febre maculosa

*Rickettsia*

Vetores

## R E S U M O

As riquetsioses, zoonoses causadas por bactérias do gênero *Rickettsia*, apesar de manterem caráter endêmico, estão presentes em todos os continentes do mundo. As *Rickettsia* spp. habitam glândulas salivares e ovários de artrópodes hospedeiros, e dentre os vetores, os carrapatos são os mais comuns. Essa revisão tem a finalidade de discorrer sobre a febre maculosa trazendo informações e atualizações sobre essa riquetsiose causada por *Rickettsia* spp. transmitidas por carrapatos vetores. A riquetsiose mais importante nas Américas é a causada pela *R. rickettsii*. No Brasil, onde o principal carrapato vetor é o *Amblyomma cajennense*, a infecção por *R. rickettsii* (febre maculosa brasileira - FMB), tem crescido especialmente nas Regiões Sudeste e Sul, mas o agente vem se difundindo pelas demais regiões do país. Segundo dados do Ministério da Saúde, no período de 2000 a 2015 foram confirmados 1.387 casos de febre maculosa no Brasil, com 417 óbitos. No Estado de Goiás, que em 2009 era considerado indene, até 2015 ocorreram quatro casos confirmados, incluindo em 2015 um professor da UFG, picado por carrapatos no Câmpus Samambaia, onde há represas habitadas por capivaras, e equinos conviventes. Os sinais e sintomas das riquetsioses são muito semelhantes, mas a maioria dos casos clínicos traz histórico de febre após picada de carrapatos, podendo apresentar ferida no local da picada e/ou manchas na pele (maculas), entre outros. A reação de Imunofluorescência indireta é o exame padrão para a confirmação do diagnóstico. No tratamento deve-se salientar que as *Rickettsia* spp., são sensíveis às tetraciclina e ao cloranfenicol. Por fim, pode-se dizer que as riquetsioses encontram-se em ampla disseminação e, embora ainda tenham caráter endêmico, a globalização das espécies de riquetsias é uma tendência que se constata pela facilidade de difusão em vetores artrópodes.

## A B S T R A C T

The rickettsial diseases, zoonosis caused by bacteria of the genus *Rickettsia*, while maintaining endemicity, are present in all continents of the world. The *Rickettsia* spp. inhabiting arthropods host salivary glands and ovaries, and among vectors, ticks are the most common. This review aims to discuss the spotted fever bringing information and updates on this rickettsial disease caused by *Rickettsia* spp. transmitted by ticks. The most important rickettsial disease in the Americas is caused by *R. rickettsii*. In Brazil, where the main vector tick is the *Amblyomma cajennense*, infection by *R. rickettsii* (Brazilian spotted fever - FMB) has grown especially in the Southeast and South, but the agent has been disseminated by other regions of the country. According to the Ministry of Health, from 2000 to 2015 were confirmed 1,387 cases of Rocky Mountain spotted fever in Brazil, with 417 deaths. In the Goiás State, which in 2009 was considered harmless, by 2015 there were four confirmed cases, including in 2015 a professor at UFG, bitten by ticks in the Câmpus Fern, where there are dams inhabited by capybaras, and horses cohabiting. The signs and symptoms of rickettsial diseases are very similar, but most of the clinical cases brings history of fever after tick bites and may make the wound bite site and / or skin

## Keywords:

Spotted

Fever

*Rickettsia*

Tick-borne

blemishes (macules), among others. Indirect immunofluorescence reaction is the standard test to confirm the diagnosis. In the treatment it should be noted that the *Rickettsia* spp., Are sensitive to tetracycline and chloramphenicol. Finally, it can be said that the rickettsial diseases are in wide spread, and although they still have endemic, the globalization of *Rickettsia* species is a trend that finds the ease of diffusion in arthropod vectors.

## 1. Introdução

As riquetsioses são zoonoses, de caráter endêmico, causadas por bactérias da Família Rickettsiaceae, especialmente pertencentes aos gêneros *Rickettsia* e *Orientia* (Dumler et al., 2001). A presente revisão será restrita ao gênero *Rickettsia*, Grupo das Febre Maculosas (GFM), dada sua crescente importância na saúde coletiva mundial.

As espécies de *Rickettsia* mantêm ciclos silvestres e enzooticos na natureza, e muitas são agentes de zoonoses transmitidas especialmente por carrapatos. Dessas, as “febres maculosas” são as de maior impacto e incidência mundial, principalmente a “febre maculosa das montanhas rochosas” (FMMR) de distribuição em vastas áreas de países das Américas (Opas, 2004, CDC, 2006; Sucec, 2009).

Algumas espécies de *Rickettsia* têm sido apontadas como causadoras de enfermidades muitas vezes desconhecidas ou emergentes, já que não eram consideradas patogênicas, como a *Rickettsia massiliae* na Itália (Vitale et al., 2006), *Rickettsia aeschlimannii* descrita em viajante que retornou do Marrocos (Raoult & Fournier, 2002), *Rickettsia parkeri* na Virginia, EUA (Paddock et al., 2004) e a *Rickettsia amblyommii*, suspeita de causar riquetsiose na Carolina do Norte, EUA (Apperson et al., 2008). Essas doenças têm ocorrido em várias regiões do mundo, ora se manifestando de forma mais branda ora responsável por óbitos. A percepção da importância das doenças causadas por riquetsias em saúde pública vem crescendo, pois estão associadas a vetores artrópodes (carrapatos, pulgas, piolhos e ácaros) com ampla distribuição mundial, mantidos na natureza por hospedeiros que atuam como amplificadores de riquetsias, todavia, ainda ocorrendo de forma endêmica.

Durante a Segunda Grande Guerra surgiram avanços no controle das riquetsioses, como o uso de inseticidas no combate aos vetores e o advento dos antibióticos para o seu tratamento. Mas, ainda assim, essas doenças continuam fazendo vítimas em todo mundo, estando dentre os principais motivos o diagnóstico inexistente ou tardio, a ausência de sinais patognômicos, o desconhecimento por parte de agentes de saúde, falta de experiência médica e/ou tratamentos específicos (Galvão et al., 2005; Brasil, 2009).

A riquetsiose mais importante nas Américas é a causada pela *Rickettsia rickettsii* (CDC, 2006; Sucec, 2009; Brasil, 2009). A doença descrita em 1899, nos Estados Unidos, fez inúmeras vítimas desde a sua descoberta naquele país, onde já foi notificada em quase todos os Estados, exceto no Havaí, Vermont, Maine e Alasca (CDC, 2006).

Nas Américas, as espécies de *Rickettsia* presentes que podem causar febre maculosa em humanos são *R. rickettsii*, *R. parkeri*, *R. africae*, *R. akari*, *R. felis* e *R. massiliae*. Várias outras espécies do GFM têm sido descritas em carrapatos nas Américas, porém sem qualquer associação com casos de febre maculosa em humanos (Díaz, 2001; Opas, 2004, Cicuttin et al., 2004; Silveira, 2006; Parola et al., 2009; Labruna, 2009).

No Brasil, no período de 2007 a 2013, foram confirmados 807 casos de febre maculosa pelo Ministério da Saúde (Brasil, 2014). Devido à sua crescente importância, desde 2001 a febre maculosa foi inserida na lista de doença de notificação compulsória (Brasil, 2001).

As manifestações clínicas dessas infecções são muito semelhantes e superpostas, dificultando com isto o diagnóstico etiológico. A crescente importância em Saúde

Pública, não só pela identificação de várias novas espécies como pelos seus respectivos quadros clínicos, tem levantado o interesse por parte de pesquisadores, os quais vêm reconhecendo que a incidência e distribuição das riquetsioses são maiores do que se presumia anteriormente.

Os movimentos migratórios, o turismo e atividades realizadas em áreas endêmicas do exterior possibilitam a introdução de agentes infecciosos desconhecidos em nosso meio, tais como riquetsioses exóticas, situação que leva a um risco sanitário indubitável ao incorporá-las a nossos ecossistemas autóctones (Opas, 2004).

Atualmente as riquetsioses apesar de manterem caráter endêmico estão presentes em países de todos os continentes do mundo (OPAS, 2004). As *Rickettsia* spp. habitam ovários de artrópodes hospedeiros, o que as possibilita serem transmitidas por gerações nos vetores (Billings et al., 1998). Dentre todos os tipos de vetores artrópodes os carrapatos são os mais comuns na transmissão de *Rickettsia* spp (Opas, 2004; Brasil, 2009; CDC, 2006; Sucec, 2009).

Essa revisão tem a finalidade de discorrer sobre a febre maculosa trazendo informações e atualizações sobre essa riquetsiose causadas por *Rickettsia* spp. transmitidas por carrapatos vetores.

## 2. CONTEXTUALIZAÇÃO E ATUALIZAÇÃO

### 2.1 Taxonomia das riquetsioses causadas por *Rickettsia* spp

As riquetsias são microrganismos procarióticos, descritos como formas cocobacilares, pequenos bastonetes ou bacilos Gram-negativos (0,3 x 1,5µm), que retêm fucsina básica quando corados pelo método de Gimenez, possuem citocromo e suas reações metabólicas são aeróbias. São parasitos intracelulares obrigatórios, multiplicam-se por fissão binária simples, colonizam e tem predileção por glândulas salivares e ovários de artrópodes hospedeiros, mas também infectam e se multiplicam em células dos intestinos, túbulos de malpighi e hemolinfa (Gimenez, 1964; Burgdorfer, 1970; Billings et al., 1998; Weiss & Moulder, 1984; Yu & Walker, 2003).

Até um passado não muito remoto, eram considerados “grandes vírus” por não terem vida extracelular, não poderem ser isoladas em meio artificial e pela ausência de sistemas enzimáticos completos. A espécie humana é um hospedeiro acidental, constituindo o elo terminal no ciclo dessas bactérias, exceto pelo tifo exantemático, em que humanos constituem o reservatório (Galvão et al., 2005).

As espécies de *Rickettsia* são classificadas em três grupos, baseando-se em padrões antigênicos, morfológicos, moleculares e ecológicos: o Grupo Ancestral (GA) compreende as espécies *Rickettsia belli* e *Rickettsia canadensis*, associadas a carrapatos, mas de patogenicidade ainda desconhecida para humanos, e poucas outras espécies associadas com anelídeos (sangue-suga); o Grupo do Tifo (GT) compreende as espécies *Rickettsia prowazekii* e *Rickettsia typhi*, associadas primariamente com piolhos e pulgas, respectivamente; e o Grupo da Febre Maculosa (GFM), maior dos grupos, onde a grande maioria das bactérias está associada primariamente a carrapatos, sendo as únicas exceções deste grupo *Rickettsia felis* e *Rickettsia akari*, que estão associadas com pulgas e

ácaros gamasida, respectivamente (Labruna, 2006a; Parola et al, 2009; Labruna, 2009). Muito embora existam dados da detecção da *R. felis*, via PCR, em carrapatos (Cardoso et al, 2006) ainda não há na literatura prova científica da transmissão desta espécie ao homem por intermédio de carrapatos.

No GFM existem cerca de 60 espécies de riquétsias e, dessas, 13 são reconhecidamente patogênicas para humanos e onze estão sabidamente relacionadas a transmissão por carrapatos vetores: FMMR e FMB (*R. rickettsii*), febre maculosa do mediterrâneo ou febre botonosa (*R. conorii*), febre africana da picada do carrapato (*R. africae*), tifo do carrapato de Queensland (*R. australis*), tifo da Ilha Flinders (*R. honei*), tifo siberiano ou do norte da Ásia (*R. sibirica*), febre maculosa oriental (*R. japonica*), tibia (*R. slovaca*), linfangite expansiva (*R. sibirica mongolotimona*), rickettsiose européia (*R. helvetica*), febre maculosa de Parker (*R. parkeri*), tifo das pulgas californianas (*R. felis*), rickettsiose variceliforme ou vesicular, por ácaro (*R. akari*) (Hoogstraal, 1985; Raoult & Roux, 1997; Beati, 1998; Fournier et al., 2000a, b; Lakos, 2002; Uslan, 2004; CDC, 2006). Existem ainda dentro do GFM mais três espécies emergentes que também têm nos carrapatos seus mais prováveis vetores: *R. massiliae* (Beati & Raoult, 1993), *R. aeschlimanii* (Raoult & Fournier, 2002) e a *amblyommii* (Apperson et al., 2008).

## 2.2 Febre maculosa brasileira (FMB)

A FBM ou simplesmente febre maculosa (FM), identificada pelo MS pela CID 10: A77.0 (BRASIL, 2006), é uma zoonose, em geral de caráter endêmico, transmitida ao homem por carrapato infectado com *Rickettsia rickettsii* (Dias & Martins, 1939; Burgdorfer et al., 1962). O período de incubação da FM varia de dois a 14 dias. A doença inicia-se com febre alta, cefaléia e mialgia intensa. Após dois a seis dias surgem as manifestações cutâneas (petéquias, máculas), podendo ocorrer edemas nos membros inferiores e oligúria. Se não for rapidamente instituído tratamento, evolui para infecção generalizada, com complicações pulmonares, vasculares, desidratação, choque, coma e morte. A inexistência de sinais patognomônicos dificulta o diagnóstico diferencial (Galvão, 1993; Guercio et al., 1997; Brasil, 2009).

A FM já foi notificada em todos os Estados Norte-Americanos, à exceção de Havaí, Vermont, Maine e Alasca (CDC, 2006). Suas manifestações clínicas foram descritas pela primeira vez no final da década de 1890 no Estado de Idaho, onde recebeu nomes como doença azul ou febra negra, e outros, prevalecendo o nome “febre maculosa das montanhas rochosas” (Fmmr), numa referência a região montanhosa no noroeste dos Estados Unidos, onde ocorreram os primeiros casos (Wood, 1896 e Maxey, 1899 citados por Childs & Paddock, 2009). Entre 1906 a 1909, H.T.Ricketts obteve a transmissão experimental da doença para cobaias infestando-os com carrapatos contaminados com riquétsias, comprovando o carrapato como vetor, observando riquétsias em tecidos dos carrapatos (Ricketts, 1911 citado por Childs & Paddock, 2009).

Nos últimos 50 anos nos Estados Unidos, segundo o “Centro de Controle e Prevenção de Doenças” (CDC, 2009), foram reportados de 250 a 1200 casos de FMMR, anualmente, sendo provável que muito mais casos tenham acontecido, mas não foram relatados.

A partir de 1930, a doença foi identificada focalmente em países como o Canadá, México, Costa Rica, Panamá, Colômbia, Brasil e Argentina (Bustamante & Varela, 1947; Peacock et al., 1971; Fuentes, 1986; Ripoll et al., 1999; Sucen, 2004).

No Brasil é conhecida desde 1929, quando José Toledo Piza, em São Paulo, iniciou a distinção da FM das demais doenças exantemáticas (Piza et al., 1932). A febre maculosa tornou-se doença de notificação compulsória em todo

território nacional desde 2001, por meio da Portaria Nº 1943 de 18/10/2001 (Brasil, 2001).

Segundo dados do Ministério da Saúde (Brasil, 2016a; Brasil, 2016b), no período de 2000 a 2015, foram notificados 1.387 casos positivos para febre maculosa no Brasil, com registros de letalidade quase exclusivamente limitados aos Estados da Região Sudeste, campeã nacional de número de notificações de FM, temos: São Paulo (738 casos, com letalidade de 46%), Minas Gerais (295 casos, com letalidade de 25%), Espírito Santo (54 casos, com letalidade de 27%) e Rio de Janeiro (122 casos, com letalidade de 29%). Já Estados da Região Sul, detentora do segundo maior quadro de casos confirmados, temos: Santa Catarina (344 casos, sem registro de óbitos), Paraná (25 casos confirmados, com 16% de letalidade) e Rio Grande do Sul (13 casos sem registro de óbitos). Na Região Norte do país o Estado de Tocantins aparece com sete casos confirmados e sem óbitos registrados, seguido do Estado do Amazonas com um caso confirmado, sem registro de óbito. Da Região Nordeste somente dois Estados possuem registro de casos confirmados: Ceará (11 casos, sem registro de óbito) e Bahia (quatro casos, sem óbito). Da Região Centro-Oeste todos os Estados registraram casos, iniciando no ano de 2005 no DF (dois casos desde então, sem óbitos), depois em 2010 em Goiás iniciam-se notificações confirmadas (quatro casos desde então, sem óbitos), em seguida em 2011 no Mato Grosso (quatro casos desde então, sem óbitos), seguido por Mato Grosso do Sul em 2012 (quatro casos desde então, sem óbitos). Esses dados leva-nos a suspeitar que aparentemente nas regiões de maior ocorrência e incidência possivelmente pessoas sejam afligidas por uma *R. rickettsii* de maior virulência e/ou patogenicidade, já que nas demais regiões não existe registro de óbito, ou talvez possa se tratar de outras espécies de bactérias patogênicas pertencentes ao Grupo das Febre Maculosas (GFM), a saber talvez a *R. parkeri*, de patogenia mais brada (Paddock et al, 2004), ou quem sabe outra, ainda não estudada ou de patogenicidade desconhecida. Importante salienta que as casos confirmados em Goiás vieram após o pioneiro estudo de Martins (2009), que trouxe indícios sorológicos da presença da circulação de agentes do GFM no Estado de Goiás, não somente para a *R. rickettsii*, mas com evidências de altos títulos sorológicos em equinos para a *R. parkeri*, além da evidência sorológica de outras riquétsias “não patogênicas” em cães; vale ressaltar que antes do estudo de Martins (2009) Goiás era considerado indene para os agentes do GFM.

A *R. rickettsii* já foi identificada em capivaras, gambás, coelhos, eqüinos, cães e outros, e estes podem atuar como hospedeiros (Galvão, 1999). Um estudo realizado em São Paulo, com humanos, cães e cavalos, apontou o cavalo como excelente animal sentinela, demonstrando que cavalos soropositivos são um forte indicador da FM nas áreas onde os seres humanos são expostos ao carrapato vetor (Sangioni et al., 2005).

Nos Estados Unidos existem oficialmente três espécies de carrapatos incriminadas na transmissão da *R. rickettsii*: o *Dermacentor variabilis*, o *Dermacentor andersoni* e o *R. sanguineus* (CDC, 2006).

No Brasil, os carrapatos vetores pertencem ao gênero *Amblyomma*: *A. cajennense*, carrapato estrela ou do cavalo, e o *A. aureolatum*, carrapato encontrado em carnívoros silvestres. O carrapato *A. dubitatum* (antigo *A. cooperi*), comum em capivaras, é indicado como possível vetor, embora isso ainda não tenha sido comprovado (Sucen, 2004; Pinter et al., 2005). O *A. cajennense* é o principal vetor (Dias & Martins, 1939). Seus três estádios evolutivos, larva, ninfa e adulto, podem transmitir a bactéria (Comer, 1991). A maior incidência da doença ocorre no segundo semestre com pico em outubro, onde predomina a forma de ninfa do carrapato (Galvão et al., 1993).

Nos EUA 90% dos casos de FMMR acontecem de abril a setembro. Esse período é a estação de aumento do número de formas adultas e ninfas das espécies de carrapato *Dermacentor* vetores que lá ocorrem. Histórico da picada de carrapato ou exposição às áreas infestadas de carrapatos ocorre em cerca de 60% dos casos de FMMR (CDC, 2009).

As capivaras, hospedeiros primários de todos os estádios parasitários do *A. dubitatum* e do *A. cajennense*, são um potencial reservatório de *R. rickettsii*. (Travassos & Vallejo, 1942a e b; Souza et al., 2009).

Em Minas Gerais, onde a FM é endêmica (segundo maior número de casos dos últimos dez anos), Cardoso et al. (2006), identificaram seqüências com 100% de homologia com *R. felis* em pulgas do gênero *Ctenocephalides* e em carrapatos *A. cajennense* utilizando a técnica do PCR. Em carrapatos *R. sanguineus* uma seqüência apresentou 99% de homologia com *R. felis* e uma seqüência obtida de *A. cajennense* apresentou 97% de homologia com *R. honei* e *R. rickettsii*. Esse estudo reforça a possibilidade de ocorrência de mais de uma espécie de *Rickettsia* nos casos onde antes a *R. rickettsii* era a única incriminada.

**Casos em cães:** em março de 2009, no Brasil, houve relato de dois cães com febre maculosa por infecção naturalmente adquirida após exposição destes animais em área endêmica para FM em São Paulo. Os cães domiciliares foram levados ao campo e retornaram infestados por carrapatos. Esses animais apresentaram os seguintes sintomas: febre de 40°C, anorexia, letargia, ataxia, nistagmo, diarreia e vômito. Demais exames confirmaram a etiologia da FM, indicando infecção por *R. rickettsii* (Labruna et al., 2009).

A ocorrência de quatro casos confirmados de FM autóctones de Goiás notificados ao MS Brasil (incluindo um na capital Goiânia ocorrido em 2015 que vitimou, sem óbito, um professor do Campus Sambaíba da UFG, o qual foi picado por carrapatos naquele campus, onde há represas habitadas por capivaras, e equinos conviventes), associado a falta de informações sobre a doença, seus agentes e vetores no Estado de Goiás sugerem que devem haver maiores estudos com a finalidade de obter dados biológicos e epidemiológicos sobre a febre maculosa no Estado de Goiás, haja vista que, de acordo com Martins (2009), Martins et al (2014), Martins et al (2015) e Martins et al (2016), primeiros estudos sobre a FM realizados em Goiás, faz-se necessário esclarecer indagações, a saber: quais vetores podem estar transmitindo; qual o ciclo desses vetores; quais espécies de bactérias do GFM estão circulando no Estado de Goiás; qual a importância da fauna silvestre goiana na manutenção desses agentes e quais animais estão agindo como amplificadores dessas bactérias ou sendo portadores inaparentes; quais municípios ou regiões no Estado onde se concentram as chances ou riscos de se contrair tal ou tais enfermidades (forma banda ou forma mais grave), logo qual a distribuição dos agentes do GFM ou dos vetores no Estado de Goiás; dentre outras questões.

### 2.3 Patogenia das riquetsioses causadas por *Rickettsia* spp

As riquetsias multiplicam-se nas células endoteliais e musculatura lisa de vasos sanguíneos, produzindo enzimas tóxico-celulares e provocando distúrbios vasculares e tissulares. Pode-se verificar um processo de vasculite generalizada, resultado da destruição das células endoteliais dos vasos sanguíneos pelas riquetsias (Walker & Mattern, 1980).

As riquetsias ligam-se a receptores que contêm colesterol, são endocitadas em fagolisossomos, escapam para o citosol e se multiplicam. Além disso, a *R. rickettsii* ativa a calecrefina e as cininas do hospedeiro, causando desta forma coagulação local (Cotran et al., 1996).

As lesões cutâneas derivam da proliferação de riquetsias no endotélio dos pequenos vasos, formação de trombos, hemorragias, infiltração perivasculare e necroses focais. Na pele, miocárdio e tecido cerebral formam-se nódulos típicos. A lesão básica desse efeito direto provoca dano às células do endotélio vascular com proliferação do endotélio e predisposição a trombose e hemorragias (Veronesi & Focaccia, 1996).

Uma vez na célula, as riquetsias não se multiplicam o suficiente para romperem a membrana celular. Entretanto, durante o processo de multiplicação, a produção de enzimas tóxicas às células leva a uma injúria multifocal em áreas endoteliais. O endotélio alterado favorece a aderência de plaquetas, causando distúrbio de coagulação. Esses fatores em conjunto levam a distúrbios vasculares, que manifestam-se por edema e hemorragias, seguido de diminuição de retorno venoso, diminuição da perfusão sanguínea dos tecidos e desordens de função tissulares (Pereira & Labruna, 1998).

### 2.4 Diagnóstico laboratorial das riquetsioses causadas por *Rickettsia* spp

Os testes sorológicos como reação de Weil-Félix, que utiliza antígenos não riquetsiais (Who, 1988), e os métodos ELISA e Western-blotting, de difícil reprodução pela necessidade de purificação de antígenos, são pouco utilizados (Nascimento, 2003).

A imunofluorescência indireta (IFI), método padrão-ouro segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 1988) e preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil, é a técnica sorológica mais usada no diagnóstico das riquetsioses. Apesar de utilizar antígenos específicos, obtidos a partir de culturas puras, podem ocorrer reações cruzadas principalmente entre espécies de *Rickettsia* do mesmo grupo (Galvão et al., 2005). A RIFI permite a pesquisa de anticorpos das classes IgM e IgG. Em geral, os anticorpos são detectados entre o 7º e o 10º dia de doença. Títulos iguais ou superiores a 1:64, que apresentarem diferença de quatro vezes entre amostras de soro pareadas, colhidas com intervalo de duas a quatro semanas, confirmam o diagnóstico (Brasil, 2009). A RIFI para detecção de anticorpos séricos apresenta sensibilidade de 94 a 100% e especificidade de 100% (Dumler, 1996; CDC, 2006).

O isolamento e identificação direta do agente pelo método "shell vial" é demorado e limitado, pois além de ser realizado sob condições de biossegurança NB3, não permite o diagnóstico precoce (Marrero & Raoult, 1989; Nascimento, 2003; Brasil, 2009). A imunohistoquímica (IHQ), que consiste na submissão de cortes histológicos a anticorpos anti-riquetsias, é uma técnica mais utilizada na histopatologia (Paddock et al., 1999).

Uma das técnicas por biologia molecular consiste na amplificação de segmento de DNA, comum as riquetsias, do gene que codifica uma proteína de 17kDa (*htra*), e/ou o gene citrato sintase (*gltA*) e ainda amplificação de segmentos de genes que codificam proteínas de superfície de membrana *OmpA* do GFM, por PCR, e posterior digestão por enzimas de restrição (RFLP), a fim de obter mapas de fragmentos de DNA espécie-específicos (Marrero & Raoult, 1989). Mas diversos fatores deletérios como a ação de DNases, RNases, a inibição da reação pelo íon Fe<sup>+2</sup> ou pela heparina podem dar origem a reações falsos negativas (Galvão et al., 2005).

A detecção de *Rickettsia* spp em espécies de carrapatos por PCR tem sido amplamente utilizada em estudos epidemiológicos ou de surtos de riquetsioses. Os oligonucleotídeos iniciadores (*primers*) de genes riquetsiais mais utilizados são: os gênero específicos, *gltA* e o gene de uma proteína de 17-kDa, os quais amplificam regiões mais conservadas dos genes, e o *ompA* (outer membrane protein A) e *ompB* (outer membrane protein B) que amplificam regiões mais variadas de fragmentos de genes que codificam

proteínas externas (proteínas de superfície de membrana) específicas do GFM, as quais sofrem maior pressão de seleção (Webb et al., 1990; Regnery et al., 1991; Sangioni, 2003; Labruna et al., 2004; Guedes et al., 2005; Labruna et al., 2005; Sangioni et al., 2005).

## 2.5 Tratamento e profilaxia

Quando se trata de FM, a utilização de tratamentos inespecíficos por ausência de diagnóstico ou o desconhecimento por parte de agentes de saúde ou até mesmo médicos pode levar ao óbito. Em 2004, ocorreu o primeiro caso fatal de FM, no sudoeste do México. Uma menina de aproximadamente cinco anos de idade foi encontrada parasitada por dois carrapatos na orelha, três dias antes de começar a ter febre e dor de cabeça. A criança foi tratada com amoxicilina e teve o quadro agravado, morrendo sete dias após o início dos sintomas. O diagnóstico de infecção por *R. rickettsii* foi estabelecido por PCR específico (Castro et al., 2006).

Segundo o Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2009) as drogas de escolha para o tratamento da FM são a doxiciclina, utilizada em casos leves e moderados ou o cloranfenicol, nos casos mais severos. O mesmo tratamento medicamentoso pode ser aplicado a outras riquetsioses causadas por *Rickettsia* spp., sendo todas sensíveis às tetraciclinas e ao cloranfenicol (Cutileiro, 1950; Nina, 1951; Martino et al., 2001; Lakos, 2002; Uslan & Sai, 2004; Dyer et al., 2005; Fournier et al., 2005; Chung et al., 2006; cdc, 2006).

As riquetsias são sensíveis aos desinfetantes como hipoclorito de sódio a 1%, etanol a 70%, glutaraldeído e formaldeído (FTSS, 2005).

Até o momento não existe vacina para FM ou outra riquetsiose. Como método de prevenir as riquetsioses abordadas neste, deve-se evitar regiões com altas infestações de carrapatos e tratar animais hospedeiros de carrapatos vetores, principalmente se domésticos, e locais como estrebarias com agentes carrapaticidas respeitando-se o ciclo dos vetores (Sucen, 2004).

Ao entrar em contato com carrapatos, uma vez identificada a fixação no organismo hospedeiro, a rápida e correta remoção do ectoparasito previne a infecção por *Rickettsia* spp, pois são necessários de cinco a 20 horas de parasitismo pelo carrapato para que ocorra a transmissão (Comer, 1991).

## 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As riquetsioses encontram-se em ampla disseminação e embora ainda tenham caráter endêmico, a globalização das espécies de riquetsias é uma tendência que se constata pela facilidade de difusão em vetores artrópodes. Na América do Sul já existem casos de riquetsioses antes limitadas aos continentes europeu e africano. No futuro, provavelmente as *Rickettsia* sp. transmitidas por carrapatos serão consideradas cosmopolitas.

Embora existam dados sobre os vários agentes e suas moléstias, a participação de mais de uma espécie de riquetsia por moléstia não é descartada.

Os sinais e sintomas das riquetsioses causadas por *Rickettsia* spp. são muito semelhantes e, em grande parte, indistinguíveis. Essa ausência de sinais patognomônicos faz crescer a importância dos métodos moleculares de diagnóstico, especialmente o PCR.

A incidência da riquetsiose de maior importância nas Américas, Febre Maculosa, tem crescido a cada ano no Brasil. Mesmo sendo enfermidades de considerável patogenicidade, as riquetsioses têm cura, se diagnosticadas precocemente e tratadas com antibióticos específicos.

## 4. REFERÊNCIAS

- APPERSON, C.S.; ENGBER, B.; NICHOLSON, W.L.; MEAD, D.G.; ENGEL, J.; YABSLEY, M.J.; DAIL, K.; JOHNSON, J.; WATSON, D.W. Tick-Borne Diseases in North Carolina: Is "*Rickettsia amblyommii*" a Possible Cause of Rickettsiosis Reported as Rocky Mountain Spotted Fever. **Vector-Borne and Zoonotic Diseases**, v.8, n.5, p.597-606, 2008.
- AZAD, A.F.; BEARD, C.B. Rickettsial diseases and their arthropod vectors. **Emerging Infectious Diseases**, v.4, p.179-86, 1998.
- BACELLAR, F. **Rickettsias isoladas em Portugal**. Contribuição para a identificação e classificação de cepas [tese de doutorado]. Évora: Universidade de Évora; 1996.
- BEATI, L.; MESKINI, M.; THIERS, B.; RAOULT, D. *Rickettsia aeschlimannii* sp. nov., a new spotted fever group rickettsia associated with *Hyalomma marginatum* ticks. **International journal of systematic bacteriology**, v.47, p.548-54, 1997.
- BEATI, L.; RAOULT, D. Mediterranean Spotted Fever and other Spotted Fever Group Rickettsiae. In: PALMER, R.S.; SOULSBY, L.; SIMPSON, D.I.H. **Zoonoses**, Oxford: University Press, p.217-240, 1998.
- BEATI, L.; RAOULT, L. *Rickettsia massiliae* sp.nov., a new spotted fever group rickettsia. **International journal of systematic bacteriology**. V.43, p.839-40, 1993.
- BILLINGS, A.N.; YU, X.J.; TEEL, P.D.; WALKER, D.H. Detection of a spotted fever group Rickettsia in *Amblyomma cajennense* (Acari: Ixodidae) in South Texas. **Journal of Medical Entomology**. n.35, p.474-8, 1998.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Casos confirmados de Febre maculosa. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1997 a 2008\***. Acessado dia 13/03/2009(a). Disponível no site: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/casos\\_conf\\_febre\\_maculosa.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/casos_conf_febre_maculosa.pdf)
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Cuidados para evitar a febre maculosa** - 27/12/2005. Acessado dia 23/04/2006. Disponível no site: [http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/noticias\\_detalhe.cfm?co\\_seq\\_noticia=22838](http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/noticias_detalhe.cfm?co_seq_noticia=22838)
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. 7ed. Brasília: Ministério da Saúde, 816p, 2009.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Óbitos de febre maculosa. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990-2008. Acessado dia 13/03/2009(b). Disponível no site: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/obitos\\_por\\_febre\\_maculosa.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/obitos_por_febre_maculosa.pdf).
- BRASIL. Portaria Nº. 1943/GM, de 18/10/2001. Define a relação de doenças de notificação compulsória para todo território nacional. Ministério da Saúde. Brasília: **DOU**, n. 204, seção 1, pág.35, de 24 de outubro de 2001.
- BRASIL, 2014. DATASUS/FEBRE MACULOSA - Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de

- Agravos de Notificação - SinanNet. Acessado dia 30/03/2014. Disponível em: [http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sina\\_nnet/fmaculosa/bases/febremaculosabrnet.def](http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sina_nnet/fmaculosa/bases/febremaculosabrnet.def).
- BRASIL (2016a). Ministério da Saúde. **Casos confirmados de Febre Maculosa. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 2000 a 2015\***. Acessado dia 17/02/2016. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/19/Casos-confirm.%20Febre%20Maculosa%202000%20a%202015.pdf>
- BRASIL (2016b). Ministério da Saúde. **Óbitos de Febre Maculosa. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 2000-2015\***. Acessado dia 17/02/2016. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/19/--bitos-Febre-Maculosa-2000-a-2015.pdf>
- BURGDORFER, W.; NEWHOUSE, V.F.; PICKENS, E.G.; LACKMAND, B. Ecology of rocky mountain spotted fever in Western Montana - I. Isolation of *Rickettsia rickettsii* from wild mammals. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. n.76, p.293-301, 1962.
- BURGDORFER, W. The hemolymph test. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. v.19, p.1010-4, 1970.
- BUSTAMANTE, M.E.; VARELA, G. Distribucion de las rickettsias en Mexico. **Revista del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales**. v.8, p.3-14, 1947.
- CARDOSO, L. D.; FREITAS, R. N.; MAFRA, C. L.; NEVES, C. V. B.; FIGUEIRA, F. C. B.; LABRUNA, M. B.; GENNARI, S. M.; WALKER, D. H.; GALVÃO, M. A. M. Caracterização de *Rickettsia* spp. circulante em foco silencioso de febre maculosa brasileira no Município de Caratinga, Minas Gerais, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.22, n.3, p.495-501, 2006.
- CARMO, G.; CAIXEIRO, I.S.; UVA, A.S.; PAIVA, J.D. Febre Escarotodular. Atualização Teórica e Análise Retrospectiva de 231 Casos. **Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas**, v.4, n.1, p.13-28, 1981.
- CASTRO, J. E. Z.; VELÁZQUEZ, J. E. Z.; WALKER, D. H.; ARCILA, E. E. R.; MOLINA, H. L.; OLANO, J. P.; SOSA, J. A. R.; SMALL, M. A.; ROSADO, K. R. D. Fatal Human Infection with *Rickettsia rickettsii*, Yucatán, Mexico. **Emerging Infectious Diseases**, v. 12, n. 4, p. 672-4, 2006.
- CDC - Centers for Disease Control and Prevention. 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**. CDC, Atlanta, GA. v.55, n.RR-4, 36p, 2006.
- CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Tickborne Rickettsial Diseases. Statistics. Acessado dia: 22/03/2009. Disponível no site: [http://www.cdc.gov/ticks/diseases/rocky\\_mountain\\_spotted\\_fever/statistics.html](http://www.cdc.gov/ticks/diseases/rocky_mountain_spotted_fever/statistics.html)
- CHILDS, J. E.; PADDOCK, C. D. Rocky Mountain Spotted Fever. In: Raoult, D.; Parola, P. **Rickettsial Diseases**. New York and London: Healthcare, 2009. Cap. 8, p. 97-116.
- CHUNG, M.H.; LEE, S.H.; KIM, M.J.; LEE, J.H.; KIM, E.S.; LEE, J.S.; KIM, M.K.; PARK, M.Y.; KANG, J.S. Japanese Spotted Fever, South Korea. **Emerging Infectious Diseases**, v. 12, n. 7, p.1122-1124, 2006.
- CICCO, L.H.S. (Diretora de Conteúdo). Saúde Animal. Febre Maculosa. Acessado dia 27/09/2009. Disponível no site: [www.saudeanimal.com.br/maculosa.htm](http://www.saudeanimal.com.br/maculosa.htm).
- CICUTTIN, G.L.; RODRIGUEZ, V. M.; JADO, I.; ANDA, P. Primera detección de *Rickettsia massiliae* en la ciudad de Buenos Aires, resultados preliminares. **Revista Argentina Zoonosis**, v.1, p.10, 2004.
- COMER, M.K. Rocky Mountain Spotted Fever. Veterinary Clinics of North America. **Small Animal Practice**. v.21, n.1, p.27-44, 1991.
- COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S.L. **Patologia Estrutural e Funcional**. 5ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.
- CUTILEIRO J: Considerações Acerca do Tratamento das Rickettsioses Exantemáticas pela Aureomicina. **Jornal Sociedade Ciências Médicas Lisboa**, v.114, n.5, p. 179-192, 1950.
- DGCSP - Serviço de Informação de Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória 1989 - 1998. Ministério da Saúde, Direção Geral da Saúde, Lisboa, Portugal.
- DIAS, E.; MARTINS, A.V. Spotted Fever in Brazil. **American Journal of Tropical Medicine**, v.19, p. 103-8, 1939.
- DÍAZ, I. A. C. Rickettsiosis por *Rickettsia conorii* (fiebre botonosa del Mediterráneo o fiebre de Marsella), Estado actual en Uruguay. **Revista Médica del Uruguay**; v. 17, n. 2, p.119-124, 2001.
- DUMLER, J.S. Laboratory diagnosis of Rickettsial and Ehrlichial infections. **Clinical Microbiological Newsletter**, v.15, p.57-60, 1996.
- DUMLER, J. S.; BARBET, A. F.; BEKKER, C. P. J.; DASCH, G. A.; PALMER, G. H.; RAY, S. C.; RIKIHISA, Y.; RURANGIRWA, F. R. Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of *Ehrlichia* with *Anaplasma*, *Cowdria* with *Ehrlichia* and *Ehrlichia* with *Neorickettsia*, descriptions of six new species combinations and designation of *Ehrlichia equi* and HE agent as subjective synonyms of *Ehrlichia phagocytophila*. **International Journal of Systematic Evolution Microbiology**, v. 51, n. 6, p. 2145-2165, 2001.
- DYER, J. R.; EINSIEDEL, L.; FERGUSON, P. E.; LEE, A. S.; UNSWORTH, N. B.; GRAVES, S. R.; GORDON, D. L. A new focus of *Rickettsia honei* spotted fever in South Australia. **Medical Journal of Australia**, v. 182, n. 5, p. 231-234, 2005.
- EREMEEVA, M.E.; BOSSERMAN, E.A.; DEMMA, L.J. Isolation and identification of *Rickettsia massiliae* from *Rhipicephalus sanguineus* ticks collected in Arizona. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 72, p.5569-5577, 2006.

- FOURNIER, P. E.; DUPONT, H. T.; GALLAIS, H.; RAOULT, D. *Rickettsia mongolotimonae*: A Rare Pathogen in France. **Emerging Infectious Diseases**, v. 6, n. 3, p.290-292, 2000b.
- FOURNIER, P. E.; GOURIET, F.; BROUQUI, P.; LUCHT, F.; RAOULT, D. Lymphangitis-Associated Rickettsiosis, a New Rickettsiosis Caused by *Rickettsia sibirica mongolotimonae*: Seven New Cases and Review of the Literature. **Clinical Infectious Diseases**, v. 40, p.1435-44, 2005.
- FOURNIER, P.E.; GRUNNENBERGER, F.; JAULHAC, B.; GASTINGER, G.; RAOUL, D. Evidence of *Rickettsia helvetica* infection in humans. Eastern, France. **Emerging Infection Diseases**, v.6, n.4, p.289-392, 2000a.
- FUENTES, L. Ecological study of Rocky Mountain spotted fever in Costa Rica. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. v.35, p.192-6, 1986.
- GALVÃO, M. A. M. Febre Maculosa. **Revista da Pesquisa e Pós-graduação**. Ouro Preto: UFOP. v. 1, n.1 JAN./JUN. 1999.
- GALVÃO, M. A. M.; SILVA, L. J.; NASCIMENTO, E. M. M.; CALIC, S. B.; SOUSA, R.; BACELLAR, F. Riquetsioses no Brasil e Portugal: ocorrência, distribuição e diagnóstico. **Revista Saúde Pública**. v. 39, n. 5, p. 850-6, 2005.
- GALVÃO, M.A.M. Febre maculosa. In: PEDROSO E.R.P., ROCHA, M.O.C., SILVA, O.A. **Clínica Médica**: os princípios da prática ambulatorial. São Paulo: Atheneu, 1993. p. 1374-1388.
- GILOT, B.; LAFORGE, M.L.; PICHOT, J.; RAOULT, D. Relationships Between the Rhipicephalus sanguineus Complex Ecology and Mediterranean Spotted Fever Epidemiology in France. **European Journal of Epidemiology**, v.6, n.4, p. 357-362, 1990.
- GIMEMEZ, D.F. Staining rickettsiae in yolk-sac cultures. **Stain Technology**. v.39, p.135-40, 1964.
- GROSS, E.M.; YAGUPSKY, P. Israeli rickettsial spotted fever in Children. A review of 54 cases. **Acta Tropica**, v.44, p. 91-96, 1987.
- GUEDES, E.; LEITE, R. C.; PRATA, M.C.A.; PACHECO, R.C.; WALKER, D.H.; LABRUNA, M.B. Detection of *Rickettsia rickettsii* in the tick *Amblyomma cajennense* in a new Brazilian spotted fever-endemic area in the state of Minas Gerais. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.100, n.8, p.841-845, 2005.
- GUERCIO, V.M.F.; ROCHA, M.M.M.; MELLES, H.H.B.; LIMA, V.C.L.L.; PIGNATTI, M.G. Febre maculosa no município de Pedreira, SP, Brasil. Inquérito sorológico. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.30, p.47-52, 1997.
- HERRERO, J.I.H.; BELTRÁN, R. R.; SANCHEZ, A.M.M.; GARCIA, E.J. Mediterranean Spotted Fever in Salamanca, Spain. Epidemiological Study in Patients and Serosurvey in Animals and Healthy Human Population. **Acta Tropica**; v.46, p. 335-350, 1989.
- HOOGSTRAAL, H. Argasid and Nuttalliellid ticks as parasites and vectors. **Advance Parasitology**. v.1, n.24, p. 35-238, 1985.
- JORGE, R. La fièvre exanthématique (fièvre escharo-nodulaire) et son apparition au Portugal. **Lisboa Médica**, v.74, p. 33-454, 1930.
- LABRUNA, M. B.; CAMARGO, L. M.A.; CAMARGO, E. P.; WALKER, D. H. Detection of a spotted fever group *Rickettsia* in the tick *Haemaphysalis juxtakochi* in Rondonia, Brazil. **Veterinary Parasitology**. v.127, p.169-174, 2005.
- LABRUNA, M. B.; WHITWORTH, T.; HORTA, M. C.; BOUYER, D. H.; MCBRIDE, J.W.; PINTER, A.; POPOV, V.; GENNARI, S. M.; WALKER, D.H. *Rickettsia* Species Infecting *Amblyomma cooperi* Ticks from an Area in the State of São Paulo, Brazil, Where Brazilian Spotted Fever Is Endemic. **Journal of Clinical Microbiology**. v.42, n.1, p.90-98, 2004.
- LABRUNA, M.B. Epidemiologia da Febre Maculosa no Brasil e nas Américas. In: I SIMPÓSIO BRASILEIRO DE ACAROLOGIA, 2006a, Viçosa-MG. **ANAIS...Viçosa**: 2006, p.63-78.
- LABRUNA, M.B. Ecology of *Rickettsia* in South America. Rickettsiology and Rickettsial Diseases-Fifth International Conference: Ann. N.Y. Acad. Sci. **New York Academy of Sciences**.11p. 2009.
- LABRUNA, M. B.; KAMAKURA, O.; MORAES-FILHO, J.; HORTA, M. C.; PACHECO, R. C. Rocky Mountain Spotted Fever in Dogs, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v.15, n. 3, p.458-460, 2009.
- LAKOS, A. Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA). **Wien Klin Wochenschr**, Áustria, 7p, 2002. Acessado dia 23-08-2006. Disponível no site: [http://www.kullancs.hu/admin/uploads/tibola.pdf#search=%22Tickborne%20lymphadenopathy%20\(TIBOLA\)%22](http://www.kullancs.hu/admin/uploads/tibola.pdf#search=%22Tickborne%20lymphadenopathy%20(TIBOLA)%22).
- LAKOS, A.; RAOULT, D. Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA) a *Rickettsia slovaca* infection? In: Rickettsiae and Rickettsial diseases at the turn of the third millennium. Paris: **Elsevier**; 1999. p. 258-61.
- MAHARA F. Japanese spotted fever: report of 31 cases and review of the literature. **Emerging Infectious Diseases journal**.v.3, n.2, p.105-11. 1997.
- MARRERO, M.; RAOULT, D. Centrifugation-shell vial technique for rapid detection of Mediterranean spotted fever *Rickettsia* in blood culture. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 40, p.197-9, 1989.
- MARTINO, O.; ORDUNA, T.; LOURTAU, L.; SCAPELLATO, P.; CERNIGO, B.; SEIJO, A. Rickettsioses do grupo das febres maculosas em viajantes argentinos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 34, n. 6, p.559-562, 2001.
- MARTINS, M.E.P. **Aspectos epidemiológicos da febre maculosa no município de Quirinópolis, Goiás, Brasil**. Tese de Doutorado. Goiânia: Escola de Veterinária da Universidade Federal de Goiás. 111p. 2009.
- MARTINS, M. E. P.; SOUSA-MARTINS, K. C. . RIQUETSIOSES (*Rickettsia* spp.) TRANSMITIDAS POR CARRAPATOS. **Enciclopédia Biosfera**, v. 10, p. 2735/N.18, 2014.
- MARTINS, M. E. P.; BRITO, W. M. E. D; Labruna, M.B. ; Moraes Filho, J. . Identificação e pesquisa de *Rickettsia* spp. em

- carrapatos colhidos em cães e equinos de Quirinópolis, Goiás, Brasil. **Multi-Science Journal**, 2015; 1(1):120-127.
- MARTINS, M. E. P.; BRITO, W. M. E. D. ; LABRUNA, M. B. ; Moraes Filho, J. ; SOUSA-MARTINS, K. C. . INQUÉRITO EPIDEMIOLÓGICO DE SUPOSTO FOCO DE FEBRE MACULOSA EM QUIRINÓPOLIS, GOIÁS. **Ciência Animal Brasileira**, v.17. 2016. Aprovado para publicação.
- MAXEY, E.E. Some observations on the so-called spotted fever of Idaho. *Med Sentinel*, 1899; v. 7, p.433-438.
- MORAIS, J.A.; BACELLAR, F.; FRANCA, S.; FILIPE, A.R.; AZEVEDO, F. Isolamento e caracterização de *Rickettsia conorii* num caso clínico fulminante, sem escara de inoculação nem exantema. **Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas**, v.1, n.2, p. 110-116, 1996.
- NASCIMENTO, E. M. M. **Isolamento e detecção molecular de riquetsias do Grupo da Febre Maculosa, a partir de *Amblyomma cajennense* e espécimes biológicos humanos, procedentes de áreas endêmicas do Estado de São Paulo**. [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo; 2003.
- NILSSON, K.; LINDQUIST, O.; PAHLSON, C. Association of *Rickettsia helvetica* with chronic perimyocarditis in sudden death. **Lancet**, v.354, p.1169-72, 1999.
- NINA, C. Terramicina no tratamento da febre escaro-nodular. **Boletim Clinico do Hospitais Civis de Lisboa**, v.15, p.720-729, 1951.
- NOGUEIRA, M.F.; CRUZ, T.F. **Doenças da Capivara**. 1 ed. Corumbá, MS: Embrapa Pantanal, 2007, 74p. Disponível no site: [http://www.cpap.embrapa.br/publicacoes/download.php?arq\\_pdf=Livro030](http://www.cpap.embrapa.br/publicacoes/download.php?arq_pdf=Livro030).
- OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde. Organização Mundial da Saúde. Consulta de especialistas OPAS/OMS sobre rickettsioses nas Américas – Relatório Final. Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil, 18 - 19 de setembro de 2004. Disponível no site: <http://bvs.panaftosa.org.br/textoc/Reuniao-rickett-port-rev.pdf>.
- OTEO, J.A.; IBARRA, V.; BLANCO, J.R.; METOLA, L.; VALLEJO, M.; ARTOLA, V.M. Epidemiological and clinical differences among *Rickettsia slovaca* rickettsiosis and other tickborne diseases in Spain. **Annals of the New York Academy of Sciences**; v.990, p.355-6, 2003.
- PADDOCK, C. D.; GREER, P. W.; FEREBEE, T. L.; SINGLETON, Jr. J.; McKECHNIE, D. B.; TREADWELL, T. A. Hidden mortality attributable to Rocky Mountain spotted fever: immunohistochemical detection of fatal, serologically unconfirmed disease. **Journal of Infections Disease**. v. 179, p.1469-76, 1999.
- PADDOCK, C. D.; SUMNER, J.W.; COMER, J. A.; ZAKI, S. R.; GOLDSMITH, C. S.; GODDARD, J.; McLELLAN, S. L. F.; TAMMINGA, C. L.; OHL, C. A. *Rickettsia parkeri*: A Newly Recognized Cause of Spotted Fever Rickettsiosis in the United States. **Clinical Infectious Diseases**, v.38, p.805-811, 2004.
- PARKER, R.R.; KOHLS, G.M.; COX, G.W.; DAVIS, G.E. Observations of an infectious agent from *A. maculatum*. **Public Health Rep.**, v.54, p.1482-4, 1939.
- PAROLA, P.; LABRUNA, M. B.; RAOULT, D. Tick-Borne Rickettsioses in America: Unanswered Questions and Emerging Diseases. **Current Infectious Disease Reports**, v.11, p.40-50, 2009.
- PEACOCK, M.G.; ORMSBEE, R.A.; JOHNSON, K.M. Rickettsioses of Central America. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. v.20, p.941-9, 1971.
- PEREIRA, M.; LABRUNA, M.B. Febre Maculosa: aspectos clínicos epidemiológicos. **Revista Clínica Veterinária**, São Paulo, n. 12, p. 19-23, jan/fev. 1998.
- PINTER, A.; HORTA, M. C.; LABRUNA, M. B. Febre Maculosa – Informe Técnico II/Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Acessado dia 19/11/2005. Disponível no site: <http://cohabrp.com.br/SSAUDE/DOENCAS/febremaculosa.pdf>.
- PIZA, J.T.; MEYER, J.R.; GOMES, L.S. Tífo exantemático em São Paulo. **Soc. Impress. Paulista**, São Paulo, 1932.
- RAOULT, D.; BERBIS, P.; ROUX, V.; XU, W.; MAURIN, M. A new tick-transmitted disease due to *Rickettsia slovaca*. **Lancet**, v.350, p.112-3, 1997.
- RAOULT, D.; FOURNIER, P.E. First Documented Human *Rickettsia aeschlimannii* Infection. **Emerging Infectious Diseases journal**, v.8, n.7, 2002.
- RAOULT, D.; ROUX, V. Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases. **Clinical Microbiology Reviews**. v.10, n.4, p. 694-719, 1997.
- REGNERY, R.L.; SPRUILL, C.L.; PLIKAYTIS, B.D. Genotypic identification of rickettsiae and estimation of intraspecies sequence divergence for portions of two rickettsial genes. **Journal of Bacteriology**. v.173, p.1576-89, 1991.
- RIBEIRO, A.; PEREIRA, A.A.; CARMONA, H.; BOAVENTURA, J.L. Febre escaro-nodular: Doença benigna? **Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas**, v.1, n.22, p.17-21, 1999.
- RICKETTS, H.T. A summary of investigations of the nature and means of transmission of Rocky Mountain spotted fever. Contributions to Medical Science by Howard Taylor Ricketts, 1870-1910. Chicago: **University of Chicago Press**, 1911, p.278-372.
- RIPOLL, C.M.; REMONDEGUI, C.E.O.G.; ARAZAMENDI, R. Evidence of rickettsial spotted fever and ehrlichial infections in a subtropical territory of Jujuy, Argentina. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. v.61, p.350-4, 1999.
- SANGIONI, L. A. **Pesquisa de infecção por rickettsias do grupo da febre maculosa em humanos, cães e equinos e adultos de *Amblyomma cajennense*, em área endêmica e não-endêmica do Estado de São Paulo**. 2003. 86f. Tese (Doutorado em Epidemiologia Experimental e Aplicada às Zoonoses). Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

- SANGIONI, L. A.; HORTA, M. C.; VIANNA, M.C.B.; GENNARI, S. M.; SOARES, R. M.; GALVÃO, M.A.M.; SCHUMAKER, T.T.S.; FERREIRA, F.; VIDOTTO, O.; LABRUNA, M. B. Rickettsial Infection in Animals and Brazilian Spotted Fever Endemicity. **Emerging Infectious Diseases**, v. 11, n. 2, p.265-270, 2005.
- SILVEIRA, I. **Investigação da infecção pela bactéria *Rickettsia parkeri* em carrapatos *Amblyomma triste* no Estado de São Paulo**. 2006. Dissertação (Mestrado em Epidemiologia Experimental e Aplicada às Zoonoses). Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- SOUSA, R.; NÓBREGA, S. D.; BACELLAR, F.; TORGAL, J. Sobre a realidade da febre escaro-nodular em Portugal. **Acta Médica Portuguesa**; v.16, p. 429-436, 2003.
- SOUZA, C.E.; MORAES-FILHO, J.; OGRZEWALSKA, M.; UCHOA, F.C.; HORTA, M.C.; SOUZA, S.S.; BORBA, R.C.; LABRUNA, M.B. Experimental infection of capybaras *Hydrochoerus hydrochaeris* by *Rickettsia rickettsii* and evaluation of the transmission of the infection to ticks *Amblyomma cajennense*. **Veterinary Parasitology**, 2009.
- SUCEN. Superintendência de Controle de Endemias-SP. **Febre Maculosa**: informações para profissionais da saúde. Acessado dia 13/03/2009. Disponível no site: <http://www.sucen.sp.gov.br>.
- SUCEN. Superintendência de Controle de Endemias-SP. **Manual de Vigilância Acarológica**, São Paulo: SUCEN, 2004, 62p.
- TAGS Inc. **Australian Spotted Fever**. Tick Alert Group Support. Acessado dia 23-08-2006. Disponível no site: <http://www.tickalert.org.au/rickaut.htm>.
- TRAVASSOS, J.; VALLEJO, A. Comportamento de Alguns Cavídeos (*Cavia aperea* e *Hydrochoerus capybara*) às inoculações Experimentais do Vírus da Febre Maculosa. Possibilidade Desses Cavídeos Representarem o Papel de Depositários Transitórios do Vírus na Natureza. **Memórias do Instituto Butantã**, v.15, p. 73-86, 1942a.
- TRAVASSOS, J.; VALLEJO, A. Possibilidade de *Amblyomma cajennense* se infectar em *Hydrochoerus capybara* experimentalmente inoculado com o vírus da febre maculosa. **Memórias do Instituto Butantã**, v.15, p. 87-90, 1942b.
- USLAN, D. Z.; SIA, I. G. African Tick-Bite Fever. **Mayo Clinic Proceedings**, v.79, n. 8, p.1007, 2004. Acessado dia 19/08/2006. Disponível no site: <http://www.mayoclinicproceedings.com/pdf%2F7908%2F7908mi1%2Epdf>.
- VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. São Paulo: Atheneu, 1996.
- VITALE, G.; MANSUETO, S.; ROLAIN, J.M.; RAOULT, D. *Rickettsia massiliae* Human Isolation. **Emerging Infectious Diseases**, v.12, n. 1,p.174-175, 2006.
- WALKER, D.H.; FISHBEIN, D.B. Epidemiology of Rickettsial diseases. **European Journal of Epidemiology**, v.7, p. 237-245, 1991.
- WALKER, D.H.; MATTERN, W.D: Rickettsial vasculitis. **American Heart Journal**, v.100, p.896-906,1980.
- WEBB, L.; CARL, M.; MALLOY, D.C.; DASCH, G.A.; AZAD, A.F. Detection of murine typhus infection in fleas by using the polymerase chain reaction. **Journal of Clinical Microbiology**. v.28, p.530-4, 1990.
- WEISS, E.; MOULDER, J.W. The Rickettsias and Chlamydias. In: N.R. Kreig & J.G.Holt, 1984, Baltimore, Bergey's. **Manual of Systematic Bacteriology**, v.1, 1984.
- WHO. World Health Organisation. Laboratory diagnosis of Rickettsial diseases. **Bull World Health Organ**,v.66, p. 283-420, 1988.
- WOOD, M.W. Spotted fever as reported from Idaho. Rep Surgeon General US Army, 1896.
- YAGUPSKY, P.; WOLACH, B. Fatal Israeli spotted fever in children. **Clinical Infectious Diseases**; v.17, p. 850-853, 1993.
- YOCHAY, G. R.; SEGAL, E.; RUBINSTEIN, E: Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Deficiency: Possible Determinant for a Fulminant Course of Israeli Spotted Fever. **IMAJ**, v. 2, p. 781-782, 2000.
- YU, X.J.; WALKER, D.H. The Order Rickettsiales. In: M Dworkin, the Prokaryotes: na evolving electronic resource for the microbiology community, 2003, New York, Springer-Verlag, 3 ed., 2003.
- ZHU, Y.; FOURNIER, P. E.; EREMEEVA, M.; RAOULT, D. Proposal to create subspecies of *Rickettsia conorii* based on multi-locus sequence typing and an emended description of *Rickettsia conorii*. **BMC Microbiology**, v. 5, 11p., 2005. Disponível no site: <http://www.biomedcentral.com/1471-2180/5/11>.