

Aspectos epidemiológicos, diagnóstico e tratamento para febre maculosa brasileira

Epidemiological aspects, diagnosis and treatment for brazillian spotted fever group rickettsiosis

Aspectos epidemiológicos, diagnóstico y tratamiento de la rickettsiosis exantemáticas brasileña

Recebido: 22/11/2021 | Revisado: 30/11/2021 | Aceito: 06/12/2021 | Publicado: 15/12/2021

Juan Domingos Muchon

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0552-2284>
Centro Universitário de Mineiros, Brasil
E-mail: juanmuchon@outlook.com.br

Giullia Vitória Forte

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7138-5233>
Centro Universitário de Mineiros, Brasil
E-mail: giulliaforte@academico.unifimes.edu.br

Luciana Dorneles Siqueira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7241-8436>
Centro Universitário de Mineiros, Brasil
E-mail: lucianadomelessiqueira@gmail.com

Jalsi Tacon Arruda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7091-4850>
Universidade Evangélica de Goiás, Brasil
E-mail: jalsitacon@gmail.com

Raquel Loren dos Reis Paludo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0119-0435>
Centro Universitário de Mineiros, Brasil
E-mail: raquelloren@unifimes.edu.br

Resumo

A febre maculosa é uma doença febril incomum e foi caracterizada pela primeira vez na América do Norte, por volta do final do século XIX. Essa doença é causada pela picada do carrapato-estrela, da espécie *Amblyomma cajennense*, infectado com a bactéria gram-negativa *Rickettsia rickettsii*. Esse vetor, o carrapato pertence à família Ixodidae, são artrópodes hematófagos, tendo preferência por animais silvestres, em especial equinos e roedores, como as capivaras. A incidência da febre maculosa é maior durante a estação de inverno e nos primeiros dias da primavera. Portanto, moradores de áreas mais próximas as matas e jardins com presença de animais possivelmente portadores de carrapato devem tomar cuidado para não se contaminarem com a febre maculosa. Para que o contágio por essa bactéria é necessário ocorrer o contato de longa duração entre o carrapato e o homem. Essa doença cursa com vários sinais e sintomas que podem aparecer em um intervalo de 2 dias até 2 semanas depois da picada do carrapato infectado com *Rickettsia*. O tratamento deve ser iniciado em até 5 dias após o surgimento dos sintomas e é realizado através de antibioticoterapia, com o intuito de evitar complicações mais graves que poderiam surgir sem o início do tratamento. O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa sobre a febre maculosa, com objetivo de caracterizar a doença e seus aspectos sobre a epidemiologia, diagnóstico e tratamento.

Palavras-chave: Antibioticoterapia; Carrapato-estrela; *Rickettsia*; Riquetsiose.

Abstract

Rocky Mountain spotted fever is an uncommon febrile illness and was first characterized in North America around the end of the 19th century. This disease is caused by the bite of the star tick, of the species *Amblyomma cajennense*, infected with the gram-negative bacterium *Rickettsia rickettsii*. This vector, the tick belongs to the Ixodidae family, are hematophagous, preferring wild animals, especially horses and rodents, such as capybaras. The incidence of spotted fever is greatest during the winter season and the first days of spring. Therefore, residents of areas closer to forests and gardens with the presence of animals possibly carrying ticks should be careful not to become infected with spotted fever. For contagion by this bacteria, long-term contact between the tick and man is necessary. This disease progresses with various signs and symptoms that can appear within 2 days to 2 weeks after the bite of a tick infected with *Rickettsia*. Treatment must be started within 5 days after the onset of symptoms and is carried out through antibiotic therapy, in order to avoid more serious complications that could arise without starting treatment. This study is an integrative review of spotted fever, aiming to characterize the disease and its aspects on epidemiology, diagnosis and treatment.

Keywords: Antibiotic therapy; Star tick; *Rickettsia*; Rickettsiosis.

Resumen

La fiebre maculosa de las Montañas Rocosas es una enfermedad febril poco común y se caracterizó por primera vez en América del Norte a fines del siglo XIX. Esta enfermedad es causada por la picadura de la garrapata estrella, de la

especie *Amblyomma cajennense*, infectada con la bacteria gramnegativa *Rickettsia rickettsii*. Este vector, la garrapata pertenece a la familia Ixodidae, son artrópodos hematófagos, prefiriendo animales salvajes, especialmente caballos y roedores, como los capibaras. La incidencia de la fiebre maculosa es más alta durante la temporada de invierno y los primeros días de la primavera. Por lo tanto, los residentes de áreas más cercanas a bosques y jardines con presencia de animales posiblemente portadores de garrapatas deben tener cuidado de no infectarse con fiebre maculosa. Para el contagio de esta bacteria, es necesario un contacto prolongado entre la garrapata y el hombre. Esta enfermedad progresa con varios signos y síntomas que pueden aparecer entre 2 días y 2 semanas después de la picadura de una garrapata infectada con *Rickettsia*. El tratamiento debe iniciarse dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas y se realiza mediante antibioterapia, con el fin de evitar complicaciones más graves que pudieran surgir sin iniciar el tratamiento. Este estudio es una revisión integradora de la fiebre manchada, con el objetivo de caracterizar la enfermedad y sus aspectos sobre epidemiología, diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave: Antibioterapia; Garrapata estrela; *Rickettsia*; Rickettsiosis.

1. Introdução

A Febre Maculosa (FM) é uma zoonose, de caráter endêmico, causada pela *Rickettsia rickettsii*, uma bactéria da ordem Rickettsiales, família Rickettsiaceae e gênero *Rickettsia*, são gram-negativas, possuindo forma bacilar e são intracelulares obrigatórias (Walker et al., 1996; Brasil, 2009). A riquetsiose mais importante nas Américas é a FM que se manifesta por um quadro febril agudo, cuja importância na saúde pública se deve a alta taxa de letalidade nos seres humanos ($\geq 50\%$) (Brasil, 2017). Apresenta maior incidência em populações habitando áreas rurais ou suburbanas de forma endêmica e epidêmica (Barros-Silva et al., 2014).

Tem sido relatada no Brasil desde a década de 1920 e, nos últimos anos, ressurgiu em diversos estados, entretanto, a maior casuística é nos estados da região Sul e Sudeste do país. Essa zoonose parece ocorrer de forma esporádica, principalmente em homens na faixa etária de 20 a 49 anos, que entraram em contato com o vetor através de animais domésticos ou selvagens parasitados, ou que frequentaram áreas de matas e rios, no entanto, 10% dos casos ocorrem em crianças menores de 9 anos de idade (Brasil, 2019). A epidemiologia das riquetsioses encontram-se diretamente relacionada à presença e distribuição geográfica dos carrapatos vetores, das variáveis ecológicas e da abundância de hospedeiros animais envolvidos no ciclo das riquetsias na natureza (Parola et al., 2013). A Febre Maculosa Brasileira (FMB) apresenta perfil sazonal, maior número de casos entre setembro a novembro, período que corresponde a primavera e o início do verão, com casos esporádicos em áreas rurais e urbanas, relacionados com carrapatos, em atividades de trabalho ou lazer (Toledo et al., 2008; Serpa, 2019).

O conhecimento da epidemiologia em região com potencial biótico para o desenvolvimento da doença consiste em determinar as condições socioeconômicas da população, a distribuição e densidade dos vetores já discriminados como transmissores, as condições ecológicas das localidades e as espécies silvestres relacionadas como vetores (Labruna, 2009). A bactéria causadora da FMB faz parte de um dos três subgrupos da bactéria *Rickettsia*, que é um parasita intracelular obrigatório com predisposição por células endoteliais. Essa divisão se dá, classicamente, pelas causadoras de tifo (*Rickettsia prowazekii* e *Rickettsia typhi*) que são transmitidas por piolhos e pulgas; pelas causadoras da febre maculosa, que incluem mais de 20 espécies no total, sendo que no Brasil tem-se as principais transmitidas por carrapato (*R. rickettsii* e *R. parkeri*), podendo ser transmitido, também, por outros vetores. E, ainda, tem-se um outro subgrupo, mais atípico, compreendido pela *R. bellii* e *R. monteiroi* (Moraes-Filho, 2017). Alguns outros animais, como os equídeos, roedores (capivara) e marsupiais (gambá), assumem função muito importante em parte do ciclo da febre maculosa pois são o principal reservatório de carrapatos infectados. Além disso, podem atuar como hospedeiro direto dessa bactéria, podendo contaminar os carrapatos que ainda não tiveram contato com a *Rickettsia rickettsii* (Fiol et al., 2010).

A FM é de difícil diagnóstico por apresentar sintomas clínicos inespecíficos que se confundem com outras doenças, muito difícil de ser identificada precocemente, sobretudo nos primeiros dias de manifestação. Isso ocorre porque os sinais e sintomas no princípio dessa doença são muito inespecíficos e podem sugerir uma reação medicamentosa ou alergia e outras doenças, como: leptospirose, dengue, meningoencefalite, Zika entre outros (Brasil, 2016b). A Febre Maculosa cursa

primariamente com febre, cefaleia intensa e mialgia (Moraes-Filho, 2017). Os pacientes esporadicamente cursam com exantema nos primeiros dias, sendo mais comum seu surgimento por volta do 3º ao 5º dia após o princípio do quadro febril. Existem pacientes que não cursam com exantema, o que acaba dificultando o diagnóstico e piorando o prognóstico. Habitualmente, o exantema origina-se no tornozelo e nos punhos, posteriormente evoluem para o restante do corpo.

Quando o tratamento é realizado de maneira precoce, torna-se notório o desaparecimento do sintoma febril em um intervalo de tempo entre 24-72 horas. Para que o tratamento tenha o resultado esperado e seja efetivo (com atenuação da letalidade causada pela FM), deve ser realizado com precocidade e, ainda, para o sucesso desse tratamento deve-se ter a particularidade do antimicrobiano de escolha terapêutica. Independentemente da idade do paciente o antimicrobiano mais indicado nos casos de FMB é a doxiciclina (Brasil, 2016b; Moraes-Filho, 2017).

Diante do exposto, é importante estudar o tema para saber identificar as regiões com mais incidência da febre maculosa, as lesões sugestivas de infecção e como efetuar o diagnóstico de maneira correta e precocemente. Dessa forma, o presente estudo trata-se de uma revisão integrativa sobre a febre maculosa, com objetivo de caracterizar a doença e seus aspectos sobre a epidemiologia, diagnóstico e tratamento.

2. Metodologia

Para alcançar os objetivos propostos pelo trabalho, foi realizado um levantamento bibliográfico de informações sobre a Febre Maculosa. Para isso, foi realizada uma revisão integrativa da literatura, um método de pesquisa que permite a síntese de múltiplos estudos publicados possibilitando conclusões a respeito de uma determinada área. Foram utilizadas as seguintes etapas: identificação do tema; seleção da questão de pesquisa; coleta de dados pela busca na literatura, nas bases de dados eletrônicas, com estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão para selecionar a amostra; elaboração de um instrumento de coleta de dados com as informações a serem extraídas; avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa; interpretação dos resultados e apresentação dos resultados evidenciados.

A questão norteadora da pesquisa foi: “Qual a epidemiologia da febre maculosa”? Para responder a tal questionamento, foi executada uma busca nas bases de dados: PubMed (*National Library of Medicine and National Institutes of Health*), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e Google Acadêmico. Foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) “Febre Maculosa Brasileira”, “*Rickettsia rickettsii*”, “Infecção por *Rickettsia rickettsii*” “Diagnóstico Diferencial”, e “Acesso Ao Tratamento”, em inglês e português com o auxílio de operadores Booleanos (AND/OR). A coleta de dados foi realizada entre agosto e outubro de 2021.

Os critérios de inclusão dos estudos foram: estudos originais, de revisão e relatos que trouxessem dados a respeito da febre maculosa, artigos disponíveis com texto completo; estudos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, sem restrição de data de publicação. Foram excluídos artigos disponíveis apenas em resumo, artigos de opinião, comentários e cartas ao leitor/editor; e que não atendessem aos critérios de inclusão descritos. A primeira etapa de seleção foi identificar e retirar as duplicatas. Em seguida, analisar os potenciais estudos e se preenchiam os critérios estabelecidos, passando por uma seleção inicial efetivada com leitura do título e resumo para verificar se enquadravam na temática. Após essa etapa, os estudos previamente selecionados foram lidos na íntegra, empregando os critérios de inclusão e exclusão, para análise e obtenção das informações necessárias para a construção do presente estudo. Caso houvesse discordância entre os avaliadores sobre os critérios analisados, foi realizada discussão específica sobre o artigo em questão, confrontando ideias com base nos critérios adotados para a revisão. Os estudos incluídos na revisão integrativa permitem uma avaliação crítica do tema discutido sendo possível identificar lacunas que poderão direcionar futuras pesquisas.

3. Resultados e Discussão

A febre maculosa é uma doença infecciosa, que geralmente se desenvolve em caráter endêmico, transmitida pela picada do carrapato ao homem, cujo principal agente etiológico é *Rickettsia rickettsii* (Dias & Martins, 1939; Burgdorfer & Brinton, 1975). Os primeiros casos da doença ocorreram em 1896, em Idaho, nos Estados Unidos e foi definida como “Doença Febril Endêmica” (Ricketts, 1991; Harden, 1990). Em 1906 o Dr. Howard Taylor Ricketts identificou o agente etiológico da FM das Montanhas Rochosas, assim como o conhecimento do carrapato atuando como vetor da doença. Em homenagem ao pesquisador, no ano de 1926 o gênero da bactéria foi denominado de *Rickettsia* (Weiss & Strauss, 1991).

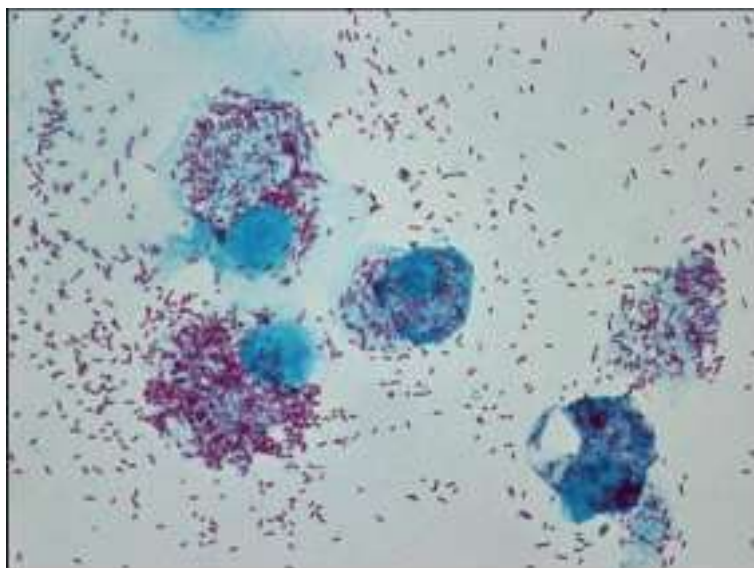
No Brasil a doença é conhecida como Febre Maculosa Brasileira, causada pela bactéria *R. rickettsii*, sendo a única rickettsiose ou riquetsiose transmitida por carrapatos aos seres humanos (Pinter et al., 2008; Oliveira, 2016). Em 1929, foi descrita pela primeira vez no Brasil sendo registrada no estado de São Paulo e logo depois nos estados de Minas Gerais e Rio de Janeiro (Dias & Martins, 1939). Em 1987, de três casos suspeitos, dois foram confirmados por meio da Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI). Em 1988 foi isolada uma *Riquetsia* do grupo da FM de um ser humano de Mogi das Cruzes, com comprovação sorológica e caracterização da amostra por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) (Del Guercio et al., 1997). Outros casos foram diagnosticados ao longo dos anos nos estados do Espírito Santo, Santa Catarina, Paraná, Rio Grande do Sul, Piauí, Bahia, Ceará, Rondônia, Mato Grosso do Sul, Goiás e o Distrito Federal (Labruna, 2009; Oliveira, 2017).

Em virtude da sintomatologia extremamente inespecífica, em fase inicial, a FMB é frequentemente confundida com outros agravos, incluindo entre outras doenças, a leptospirose, dengue, salmoneloses, enteroviroses e a malária (Monteiro et al., 2014). A FMB tem sido observada no Brasil desde 1929, mas só em 2001 foi incluída na lista de Doenças de Notificação Compulsória (DNC) do Ministério da Saúde, sob a Portaria MS-nº 1.943 de 18 de outubro de 2001, e a partir de 2007 passou a integrar a base de dados do Sistema de Informação Epidemiológica (SINAN), e tal notificação foi reforçada pela Portaria de nº 204, de 17 de fevereiro de 2016, que define a lista nacional de notificação compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde pública e privados em todo o território nacional (Barros-Silva et al., 2014; Oliveira, 2017; Brasil, 2016a).

3.1 Agente etiológico da febre maculosa no Brasil

Os agentes etiológicos da FMB são α -Proteobactéria da ordem *Rickettsiales*, família *Rickettsiaceae* e do gênero *Rickettsia* (Raoult & Roux, 1997) (Figura 1). São cocobacilos gram-negativos, parasitos intracelulares obrigatórios, que tem tropismo por células endoteliais de vasos pequenos e médios dos hospedeiros vertebrados, mas também podem habitar células intestinais, hemolinfa e túbulos de Malpighi, são visíveis a microscopia óptica comum em amostras de carrapato (Azad & Beard, 1998; Yu & Walker, 2006).

Figura 1- *Rickettsia* sp. parasitando células Vero (Coloração de Gimenez).



Fonte: Oteo et al., (2014).

No estudo desenvolvido por Weinert et al. (2009), descobririam novas relações filogenéticas das *Riquetsias* utilizando técnicas de Biologia Molecular. A partir deste estudo sugeririam, que as bactérias do gênero *Rickettsia* fossem divididas em cinco grupos, sendo: 1) Grupo do Tio (GT) - *Rickettsia prowazikii*, *R. tyhi*; 2) Grupo da Febre Maculosa (GFM) - composto por mais de 20 espécies entre elas *R. rickettsii*, *R. conorii* e *R. sibirica*; 3) Grupo de Transição (GTr) - *R. felis*, *R. akari* e *R. australis*; 4) Grupo canadenses (GC) - representado pela *R. canadenses*; 5) Grupo bellii composto pela espécie *R. bellii* e outros genótipos encontrados em insetos.

No Brasil (Sul e Sudeste), há predominância do agente etiológico da Febre Maculosa. Além disso, a espécie *Rickettsia* sp., apresenta o aparecimento no bioma da Mata Atlântica, passando a apresentar manifestações clínicas menos graves. Ainda, adjacente e proximamente a essa classe tem-se a *Rickettsia sibirica*, *Rickettsia parkeri* e *Rickettsia africae* (Spolidorio et al., 2010; Oliveira, 2017). Mais especificamente a *Rickettsia parkeri*, que possui o carrapato *Amblyomma ovale* como principal vetor, dispõe de ampla relação com essa cepa, por isso a importância da compreensão ecoepidemiológica da doença. Levando em consideração este cenário, os seres humanos possuem maior ameaça a estarem em contato com a fase adulta do carrapato (Faccini-Martínez et al., 2018).

3.2 Principais espécies de carrapatos vetores da febre maculosa brasileira

No Brasil, os principais reservatórios da *R. rickettsii* são carrapatos do gênero *Amblyomma*, tais como o *A. cajennense*, *A. cooperi* (*dubitatum*) e o *A. aureolatum*. Entretanto, qualquer espécie de carrapato pode ser um reservatório potencial como ocorre com o *Haemaphysalis leporispalustris* (carrapato do coelho). Os equídeos, roedores como a capivara (*Hydrochaeris hydrochaeris*), e marsupiais como o gambá (*Didelphus* sp), têm importante participação no ciclo de transmissão da FM e há estudos recentes sobre o envolvimento desses animais como reservatórios ou amplificadores de *Rickettsia*, assim como transportadores de carrapatos potencialmente infectados (Luz et al., 2019).

Os carrapatos do gênero *Amblyomma* são os principais vetores da *R. rickettsii* causadora da FMB. O *A. cajennense* tem ampla dispersão por todo território nacional e é popularmente conhecido como “carrapato estrela”, “carrapato de cavalo” ou “rodoleiro”, suas ninfas por “vermelhinhos” e as larvas por “carrapatinhos” ou “micuins”. Define-se como vetor o artrópode que carrega organismos capazes de causar uma doença para um hospedeiro vertebrado, pode-se definir os carrapatos como sendo

parasitos hematófagos obrigatórios pertencentes à classe *Arachnida*, Subclasse *Acari*, Ordem *Parasitiformes*, Subordem *Ixodida* (Guimarães, 2001).

Alguns autores afirmam que a família *Ixodidae* abrange os carrapatos duros que possuem um escudo dorsal queratinizado em todos os estágios biológicos e que esta família contém aproximadamente 702 espécies divididas em 14 gêneros, dos quais cinco deles ocorrem no Brasil e com espécies de importância médico-veterinária, sendo elas *Amblyomma*, *Ixodes*, *Haemaphysalis*, *Demacentor* e *Rhipicephalus* (Nava et al., 2009); Barros-Battesti et al., 2006). No Brasil, *R. rickettsii* é transmitida primariamente através dos carrapatos *A. sculptum* (Guedes & Leite, 2008), *A. aureolatum* (Szabó et al., 2013), *A. dubitatum* (Moura-Martiniano et al., 2014) *R. sanguineus s.l* (Cunha et al., 2009); *R. microplus* (Montenegro et al., 2017). Outras espécies (*Rickettsia* cepa Mata Atlântica) associadas a casos humanos, tem sido identificada no carrapato *A. ovale* (Szabó et al., 2013; Krawcak et al., 2016), enquanto *R. parkeri* em *A. sculptum* (Sangioni et al., 2005).

Na região neotropical o gênero *Amblyomma* tem grande importância na saúde pública, pois são considerados espécies agressivas aos seres humanos, sendo conhecidos como vetores de agentes patogênicos (Parola et al., 2013). Duas espécies de *Amblyomma* foram discriminadas em dois diferentes cenários eco-epidemiológicos: *A. aureolatum*, na região metropolitana de São Paulo, com carnívoros como principais hospedeiros para carrapatos adultos e aves passeriformes para carrapatos imaturos (Ogrzewalska et al., 2012); e *Amblyomma sculptum* na região sudeste, onde cavalos (*Equus caballus*) e capivaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*) atuam como hospedeiros primários nos estágios de carrapatos imaturos e adultos (Luz et al., 2019).

Atualmente, no Brasil, tem-se como vetor da febre maculosa os carrapatos, que além de serem vetores, têm função de reservatório para este agente etiológico. São do gênero *Amblyomma*, como principal espécie tem-se o *A. cajennense*, que seria o carrapato-estrela. Portanto existem outros carrapatos que são vetores dessa mesma patologia como o *A. cooperi* (*dubitatum*) e *A. aureolatum*. Todos são do mesmo gênero (*Amblyomma*) e são associados à região Sudeste do país, além disso, anteriormente descrito como *Amblyomma cajennense*, era disposto como única espécie (Brasil, 2016b; Oliveira, 2017).

Amblyomma sculptum

Conhecido popularmente de “carrapato-estrela”, “rodoleiro” e “carrapato-de-cavalo”. As larvas são conhecidas como micuins, e as ninfas por vermelhinhos (Figura 2). Possui uma ampla distribuição geográfica, Paraguai, Argentina e Brasil. O *A. sculptum* possui uma distribuição que engloba todo o bioma Cerrado e Pantanal, e grande parte da Mata Atlântica. Esta distribuição coincide com o clima tropical (Martins et al., 2016). É importante salientar que essa espécie de carrapato necessita de três hospedeiros para encerrar seu ciclo biológico, chamado de ciclo de vida trioxeno e seus hospedeiros primários são cavalos, capivaras e antas (*Tapirus terrestres*). As fases imaturas são pouco específicas e parasitam diversas outras espécies de hospedeiros como: cervídeos, bovinos, canídeos silvestres, marsupiais, roedores e aves (Labruna, 2009; Estrada-Peña et al., 2014; Brites-Neto et al., 2015; Martins et al., 2016).

Essa espécie de carrapato é de grande importância tanto para a medicina veterinária quanto para a medicina, pois é o vetor da febre maculosa e por colocar em risco a saúde do animal. O *A. sculptum* tem ampla distribuição geográfica dentre os estados brasileiros, além de serem encontrados também em ambiente internacional, como Argentina, Bolívia e Paraguai (da Silva Rodrigues et al., 2015). Além disso, a *A. sculptum* é uma espécie de carrapato que tem suas fases do ciclo afetadas com as manifestações climáticas específicas (da Silva Rodrigues et al., 2015). Este é um parasita prioritariamente e especialmente de cavalos, antas, capivaras e porcos, é comumente renomeado por “carrapato-estrela”, suas fases de larvas e ninfas possuem uma relação de parasitismo com o homem. Essa espécie possui uma variante de organização geográfica, no Brasil, prevalece em áreas tropicais e subtropicais, aumentando o número de casos no período da seca (Guglielmono et al., 2006; Szabó et al., 2013; Duarte et al., 2019).

Figura 2- Exemplar da espécie *Amblyomma sculptum*.



Fonte: Oliveira (2017).

Amblyomma aureolatum

O *A. aureolatum* é muito importante quando se fala em política pública no Brasil, porque esse carrapato é um dos principais vetores da FMB (Figura 3). Quando esses carrapatos estão em fase larval ou de ninfa, têm preferência por preás e aves passeriformes, enquanto os adultos tem favoritismo, principalmente, por canídeos silvestre, entre eles estão o cachorro-do-mato e a raposa-do-campo (Pinto et al., 2018). Popularmente o *A. aureolatum* é conhecido como “carrapato amarelo do cão”, por ter preferência em parasitar canídeos em sua fase adulta. Esse carrapato é encontrado na região sudeste brasileira, na floresta Atlântica, podendo ser encontrado também em outras localidades, como: Suriname, Guiana Francesa, Uruguai, leste do Paraguai e norte da Argentina (Pinto et al., 2018). Diferentemente do carrapato anterior, esse vetor habita em áreas mais úmidas e de temperaturas serenas. Ademais, a doença pode ser transmitida ao ser humano através de outros animais que tenham contato com o habitat do artrópode e o carregam consigo (Oliveira, 2017).

Figura 3- Carrapato adulto macho da espécie *Amblyomma aureolatum*.



Fonte: Moraes-Filho (2017).

Amblyomma ovale

O *A. ovale* é um carrapato que tem preferência por regiões neotropicais, mas podem ser encontrados distribuídos aleatoriamente em território nacional (Figura 4). Além disso constata-se a presença desse vetor desde a região centro-norte da Argentina até a região neártica do México, sendo encontrado em países como Peru, Equador, Venezuela, Paraguai, Bolívia, Brasil e outros. É importante notar que o *A. ovale* é o principal vetor da *Rickettsia parkeri*, outro causador de FMB (Guglielmone

et al., 2003). No Brasil, o *A. ovale* tem costumes evidentemente silvestre, esporadicamente encontrados em regiões urbanas. Esse carrapato, em seu estágio adulto, tende a parasitar cães domésticos, que em muitas vezes são caçadores e, por isso, tem contato com regiões rurais, resultando em uma disseminação desse vetor. Com isso, pode-se encontrar o tal carrapato parasitando animais como tatu-galinha e tatu-mulita (Guglielmone et al., 2003). *Amblyomma ovale*, como já citado anteriormente, representa uma cepa predominante da Mata Atlântica. Durante sua fase adulta oferece riscos aos humanos e carnívoros, sendo a sua principal transmissão através de outros animais que portam e trazem o carrapato para locais residenciais (Oliveira, 2017).

Figura 4- Carrapato adulto macho da espécie *Amblyomma ovale*.



Fonte: Moraes-Filho (2017).

Os carrapatos são artrópodes; ectoparasitas obrigatórios; não permanentes; hematófagos (se alimentam do sangue dos hospedeiros) que possuem espectro em suas glândulas salivares; dispõem de extensa relação de importância como vetores de agentes patogênicos, no caso da febre maculosa, com a bactéria *R. rickettsii*. Possuem fases de desenvolvimento: ovo; larva; ninfa e adultos, sendo o primeiro um estágio inativo (Klompen et al., 1996; Barros-Battesti et al., 2006; Meira et al., 2013). Estes artrópodes podem ser classificados em duas famílias: *Ixodidae* e *Argasidae*. Os vetores da FMB são da primeira família citada, sua hematofagia pode variar até 10 dias para os adultos, isso faz com que os carrapatos enfrentem os processos imunológicos do hospedeiro (Szabó et al., 2013).

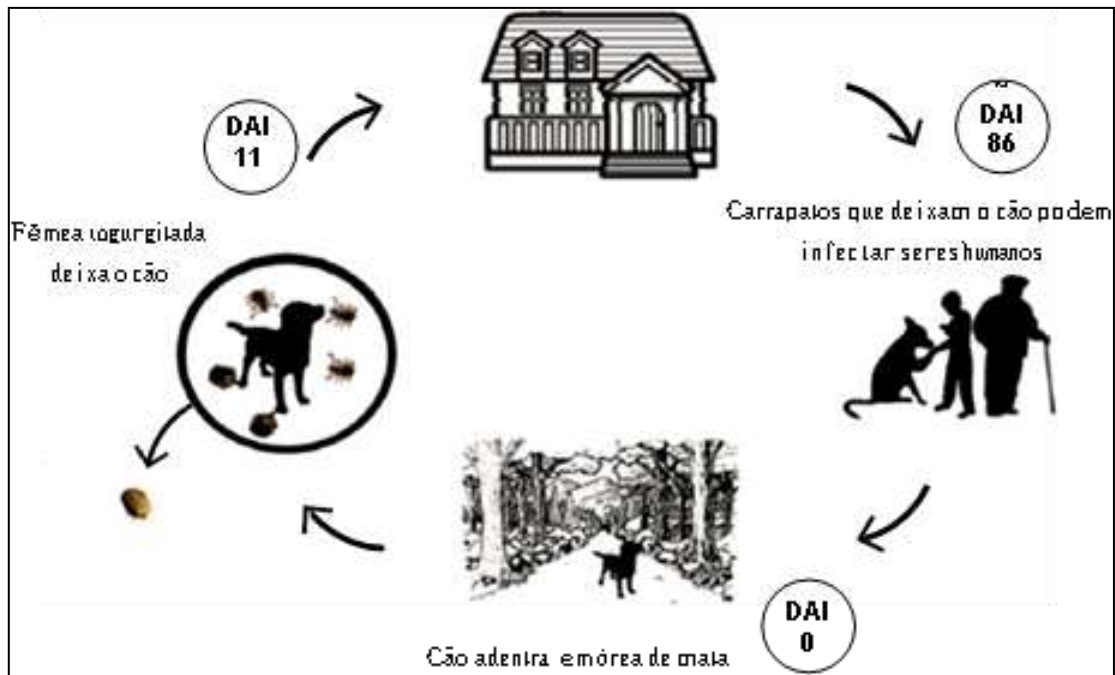
O ciclo de evolução deste parasita ocorre da seguinte forma: ao se alimentar, a fêmea deposita seus ovos e após esse período de ovoposição, as que são da família *Ixodidae* acabam morrendo. Posteriormente a isso, o ovo passa para a fase de larva e fica à espera de um hospedeiro. Após esse evento, as larvas passam para o estágio de ninfa, a qual alimentam-se, sofrem uma nova muda, passando para a fase de adulto (Oliveira, 2017). Sendo assim, os carrapatos ficam 90% do seu ciclo no ambiente realizando as suas ecdises e a procura de hospedeiro. Um fator considerável que favorece o aumento dessa população é o aumento da quantidade de hospedeiros, sendo o tempo de espera menor. Por isso a importância do habitat e de uma determinação ecológica para este processo (Estrada-Peña et al., 2014).

3.3 Ciclo de transmissão da febre maculosa

Há estudos no Brasil que descrevem três principais ciclos de transmissão da Febre Maculosa. De início, tem-se predominantemente nas regiões Sul e Sudeste, as capivaras como hospedeiros amplificadores, especificamente da espécie de carrapato *A. sculptum*. Existe outro ciclo que envolve o carrapato de espécie *A. aureolatum* e a bactéria *R. rickettsii*, que a transferência desta bactéria para o ser humano ocorre por meio de cães domésticos, notadamente em áreas mais úmidas (Guglielmone et al., 2006; Labruna, 2009; Szabó et al., 2013; Brites-Neto et al., 2015; Nasser et al., 2015; Souza et al., 2015).

O carrapato *A. ovale* e cães domésticos estão associados a este ciclo, a diferença para o primeiro apresentado, além da espécie está o habitat. Este é característico da Mata Atlântica brasileira, a qual possui clima tropical úmido e com temperaturas de médias elevadas (Szabó et al., 2006; Pinter et al., 2008; Barbieri et al., 2015). A FMB é adquirida pela picada do carrapato infectado com *Rickettsia* e a transmissão, geralmente, ocorre quando o artrópode permanece aderido ao hospedeiro por um período de 4 a 6 horas (Figura 5).

Figura 5- Esquema representativo da forma de transmissão da Febre Maculosa Brasileira pelo *Amblyomma aureolatum* na Região Metropolitana de São Paulo.



Fonte: Pinter et al. (2008).

A doença não é transmitida de pessoa a pessoa. A transmissão da doença pode ser verificada de duas formas. Inicialmente, tem-se o contato direto do carrapato que transmite a Febre Maculosa, esse carrapato possui três fases de desenvolvimento: larva, ninfa e adultos. Em qualquer uma delas, a bactéria *Rickettsia sp.* pode ser disseminada pelo contato direto do artrópode através da picada e de suas glândulas salivares. Para isso, esse vetor deve ficar junto à pele nutrindo-se do hospedeiro por um intervalo de aproximadamente seis a dez horas, podendo variar, no Brasil já foram vistas espécies que o tempo de 15 minutos foi suficiente para o contágio. Outra maneira da doença ser perpetuada é pela liberação do conteúdo gástrico do transmissor, quando é removido e ocorre seu extermínio mediante esmagação (Chen & Sexton, 2008; Saraiva et al., 2014).

3.4 Aspectos clínicos e laboratoriais

A febre maculosa dispõe de um intervalo de incubação em torno de 7 dias, podendo oscilar entre 2 e 14 dias (Monteiro et al., 2014). A doença tem uma magnitude que abrange desde quadros leves até os que podem levar a óbito se o paciente não for tratado adequadamente, além disso, o paciente contaminado com a FMB gera um aspecto febril inespecífico, com cefaleia, artralgia, mialgia e mal-estar generalizado. Existem pacientes que cursam, o quadro clínico, com manifestações gastrointestinais. Outrossim, as manifestações podem abranger outros sintomas como: náuseas, vômito, desconfortos abdominais e diarreia, podendo equivococar o diagnóstico da FMB com abdome agudo. Existem, ainda, pacientes que cursam com hepatoesplenomegalia (cerca de 33%) (Abramson & Givner, 1999).

Na FMB existe uma manifestação clínica mais relevante para o diagnóstico do paciente, que é o exantema maculopapular. A minoria dos pacientes desenvolve essa manifestação no primeiro dia, mas se torna presente em cerca de 49% dos casos até o 3º dia e 91% dos enfermos até o 5º dia. A ausência dessa manifestação atua diretamente na dificuldade de diagnóstico desse caso, ocorrendo principalmente em pacientes idosos e negros, abrangendo cerca de 9% a 12% dos pacientes, o que piora o prognóstico do caso, visto que o tratamento adequado não está sendo efetuado (Fiol et al., 2010).

Existem 2 formas para distinguir a infecção da FMB pela *R. parkeri* da *R. rickettsii*: primeiramente através da linfadenopatia que é típica de eventos por *R. parkeri* e pela escara, que ocorre na região onde houve a picada do carrapato, também peculiar da infecção por *R. parkeri* (Faccini-Martínez et al., 2018). No princípio, as máculas desaparecem ao serem comprimidas, entretanto, essa circunstância retrocede com o tempo e com o escurecimento de sua coloração. Essas máculas podem surgir na região do tórax, porém costumam surgir principalmente nas mãos e nos tornozelos, seus bordos não são bem delimitados, com cerca de 1 a 3mm de raio e a sua coloração é rósea (Figura 6). Embora ocorra muita variação (40% a 80% dos pacientes), o surgimento desse exantema pode aparecer nas palmas das mãos e nas plantas dos pés, tornando esse um sinal típico dessa doença (Batista et al., 2003).

Figura 6- Exantema maculopapular.



Fonte: Marques & Succi (1998).

Como base nas características referentes ao diagnóstico, este pode ser confirmado através das manifestações clínicas somados com uma anamnese bem-feita. Porém, existem alguns exames laboratoriais para confirmar o diagnóstico. Dentre os diagnósticos diferenciais existentes estão: reação de imunofluorescência indireta, exame de imuno-histoquímica, técnicas de biologia molecular e isolamento da bactéria (Coura, 2013; Monteiro et al., 2014; Oliveira, 2017). Na análise dos estudos realizados por Coura (2013), Monteiro et al. (2014) e Oliveira (2017) os relatos convergiram para o método da Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI) sendo o melhor método para realizar esse diagnóstico diferencial. A RIFI ocorre a partir da coleta de sangue e detecção da presença do anticorpo contra o antígeno da bactéria. Entretanto, todos os autores concordaram que esse método é capaz de gerar resultados falso-positivo.

A reação de imunofluorescência indireta é considerada padrão ouro para o diagnóstico da FM, geralmente seus anticorpos são identificados entre o 7º e o 10º dia de infecção. Os anticorpos usados para a intensão diagnóstica é o IgG, visto que o IgM pode manifestar reação cruzada com algumas outras doenças como a dengue, leptospirose etc. O IgG pode ser usado já que positiva pouco tempo após o IgM, além disso o IgG é o mais indicado e específico para a avaliação desse diagnóstico (Oliveira, 2017). Para definir o diagnóstico de febre maculosa através da RIFI, é verificada a presença de anticorpos específicos. Para isso, deve ser registada uma elevação de 4 vezes no título de imunoglobulinas, sendo analisadas em amostragens pareadas de soro (Faccini-Martínez et al., 2018).

A RIFI é capaz de gerar resultados falso-positivo, pelo simples fato de que os anticorpos não são identificados na fase aguda da doença, o que torna necessária a determinação do agente pelo teste molecular em cadeia da polimerase (PCR). Além disso, pode-se relatar que esse teste é considerado um método sensível para a identificação do DNA dessa bactéria (Coura, 2013; Monteiro et al., 2014). No que se diz respeito a técnica de biologia molecular, Reação de Cadeia da Polimerase, Faccini-Martínez et al. (2018), descrevem que essa técnica é considerada rápida, porém sua especificidade é variável, dependendo da sensibilidade do teste ao tecido coletado. Além de ser um excelente método para avaliar a presença de *Rickettsia spp.* deve ser efetuada com amostragem de escara de inoculação, sangue, tecido de biópsia e outros. Existem outras técnicas laboratoriais que comumente são menos utilizadas, entre elas estão: o isolamento de *R. rickettsi* em cultura de células, a imuno-histoquímica (IHQ) e a histopatologia (Monteiro et al., 2014).

3.5 Tratamento

A eficácia do tratamento está diretamente relacionada com a rapidez com que é iniciado, sendo esse um fator redutor na taxa de letalidade da FMB. Caso uma modalidade terapêutica seja iniciada de maneira precoce, pode haver um declínio da síndrome febril no período entre 24 e 72 horas após o princípio do manejo medicamentoso (Fiol et al., 2010; Moraes-Filho, 2017). Caso a modalidade terapêutica seja iniciada tardiamente, 4 dias depois do surgimento das manifestações clínicas, o paciente poderá não evoluir de acordo com o desejado acarretando um agravamento significativo. A antibioticoterapia pode ser cessada depois de 2 a 3 dias da involução da febre. Além disso, existe um antimicrobiano de escolha que, independentemente da idade do paciente, o indicado em casos de suspeita de FMB é doxiciclina (Moraes-Filho, 2017).

Fiol et al. (2010) e Moraes-Filho (2017) tem ideologias semelhantes de acordo com o tratamento da FMB. A princípio quando se trata de brevidade do início do tratamento, a eficácia do tratamento está diretamente relacionada com a rapidez com que esse tratamento é iniciado. Outro ponto convergente é que o principal agente antimicrobiano, é a doxiciclina e em sua ausência, o cloranfenicol. Faccini-Martínez et al. (2018) relatam que tem surgido casos de febre maculosa causada pela *Rickettsia parkeri*, na qual o quadro laboratorial e clínico se difere quando comparados a causada pela *Rickettsia rickettsii*. Sobre a infecção pela *R. parkeri*, deve-se suspeitar quando o paciente apresenta um antecedente epidemiológico sugestivo, apresentando presença de escara de inoculação, que seria a presença de um ferimento circundado por um halo eritematoso e um centro crosto-necrótico, presença de febre alta (superior a 38°C) durante 5 dias ou mais, exantema maculopapular, maculo-vesicular e macular e, ainda, linfadenopatia.

Além disso, o tratamento de escolha dever ser realizado com doxiciclina e, segunda opção ou para infecções de menor gravidade, é indicada o uso de claritromicina divergindo dos dados de Fiol et al. (2010) e Moraes-Filho (2017). Com base nas manifestações clínicas e diagnóstico confirmado de FMB, o tratamento com doxiciclina é utilizada durante 7 dias consecutivos, sendo encerrado o uso de 2 a 3 dias após o término da febre. Em relação a posologia, para adultos e crianças com mais de 45kg devem ser ministradas 100mg via oral, de 12 em 12 horas. Já para crianças com menos de 45kg, a dose recomendada é de 2,2mg/kg de 12 em 12 horas (Faccini-Martínez et al., 2018).

Com a ausência de tetraciclina de administração venosa no Brasil, o fármaco preconizado em casos graves de febre maculosa é o cloranfenicol, que em adultos deve ser ministrado em uma dosagem de 50 a 75mg/kg/dia, a cada 6 horas. Já em crianças essa estratégia de dosagem é modificada para 50 a 100mg/kg/dia, a cada 6 horas. Nunca deve ser administrado ao paciente uma dosagem superior a 2g por dia desse fármaco. O tratamento costuma ter uma duração média de 7 dias (Fiol et al., 2010). Mais atualmente, Faccini-Martínez et al. (2018), relataram que existe uma segunda opção terapêutica contra rickettsioses, para casos de febre maculosa não crítica, em especial gestantes e crianças, que é a claritromicina. Essa deve ser ministrada por via oral e sua posologia em adultos é de 500mg de 12 em 12 horas, em crianças de 15mg/kg de 12 em 12 horas, durante 7 dias.

3.6 Vigilância epidemiológica

As principais providências de prevenção da FMB correspondem em evitar o contato com o carrapato, evitar caminhar em áreas já conhecidas de infestação de carrapatos. Se, por eventualidade for necessário andar em locais rurais, utilizar equipamentos para proteção como blusa de manga comprida, calças, sapatos fechados e outros cuidados. Inspeccionar-se de 3 em 3 horas para certificar de que não tem carrapatos no próprio corpo, visto que quanto mais rápido o carrapato for retirado do corpo, melhores são as chances de não-infecção. Não se deve, após encontrar um carrapato, esmagá-lo, pois caso o carrapato esteja contaminado irá contaminar o ambiente em que foi esmagado, assim como se o carrapato estiver aderido a pele, deve ser retirado com cuidado, pois se for esmagado contaminará a pessoa (Brasil, 2005). Atualmente, não se tem pesquisas e evidências comprovando a eficácia da antibioticoprofilaxia quando a pessoa está sujeita a picada por carrapato. Caso seja picado pelo carrapato e ainda não expressou a doença em questão, não se deve fazer o uso de doxiciclina ou cloranfenicol, pois isso adiará o início das manifestações clínicas e iria dificultar o diagnóstico (Fiol et al., 2010).

Desde 21 de janeiro de 2011, pela Portaria GM/MS nº 104, estabeleceu que todos os casos, tantos confirmados quanto suspeitos, de febre maculosa devem ser notificados à Vigilância Epidemiológica do município, conforme o disposto no Regulamento Sanitário Internacional 2005, (Brasil, 2005). Os profissionais da saúde das unidades de saúde públicas e/ou privados têm acesso ao dispositivo de coleta de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e, através desse sistema deve-se realizar a notificação de casos duvidosos e confirmados (Brasil, 2005). A definição de casos suspeitos se dá pelo paciente que tiver história prévia de picada por carrapato dentre um intervalo de 15 dias, apresentando cefaleia, mialgia, febre entre moderada e alta. Já os casos confirmados são definidos por um diagnóstico laboratorial, pelo método clínico-epidemiológico, confirmados por apresentar manifestações clínicas compatíveis com a doença (Fiol et al., 2010). Atualmente, no Brasil, as regiões mais acometidas pela febre maculosa são: Sudeste e Sul (Tabela 1). Isso ocorre pela alta incidência de *Amblyomma cajennense*, carrapato-estrela, e *Amblyoma ovale* nessas mesmas regiões. Ademais, a doença cursa, durante o ano, com sazonalidade (sendo mais agravada durante o inverso, de junho a outubro), que é advinda da fase de maior atividade do carrapato (Fiol et al., 2010).

Tabela 1 - Casos confirmados de Febre Maculosa por ano. Brasil, Regiões do Brasil. 2011, 2013 a 2020.

Regiões do Brasil	2011	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Norte	0	0	0	2	2	3	1	1	0
Nordeste	0	3	2	4	0	2	2	1	3
Sul	104	77	107	124	99	119	183	14	103
Sudeste	28	35	56	26	23	39	49	20	56
Centro-oeste	0	1	2	6	4	2	2	1	3

Fonte: Brasil - Ministério da Saúde (2020).

4. Considerações Finais

Foram descritos os principais sítios epidemiológicos da incidência dessa patologia em território nacional, onde pode-se verificar que a distribuição do vetor não ocorre de maneira homogênea no país, tendo sua maior concentração nas regiões Sudeste e Sul. Os dados mais relevantes do perfil epidemiológico da região Sul é que os casos começaram a serem relatados de maneira mais significativa a partir de 2005. Porém, na região Sul o carrapato mais encontrado é o *A. ovale*, que é o principal vetor da FMB pela bactéria *R. parkeri*, que tem sintomatologia mais branda e não letal, quando comparada a FMB pela *R. rickettsii*. Além disso, outro fator que caracteriza essa incidência é a sazonalidade em que esses eventos ocorrem, pelo simples fato vinculado a maior atividade do carrapato *A. ovale* na estação do inverno. Através do mesmo raciocínio, tem-se que as regiões mais acometidas pela *R. parkeri* costumam cursar, a maior parte do ano, com climas mais frios, e a infecção pela *R. rickettsii* nos climas mais tropicais.

O sucesso do tratamento está vinculado a agilidade com que o diagnóstico é realizado. Nos exames laboratoriais para confirmar o diagnóstico dessa riquetsiose a Reação de Imunofluorescência Indireta é considerada padrão-ouro. O tratamento é baseado em antibioticoterapia e antimicrobianos específicos como a doxiciclina em casos leves a moderados, mas pode-se optar por cloranfenicol, em casos de maior gravidade. Essa terapêutica pode ser cessada após 72 horas do desaparecimento da síndrome febril.

Atualmente no Brasil, tem-se como vetor e reservatório da febre maculosa os carrapatos do gênero *Amblyomma*, o carrapato-estrela. Conforme o que foi descrito no presente estudo é de extrema relevância a realização da profilaxia contra a febre maculosa. Medidas que podem ser tomadas para reduzir as taxas de infecções da doença são: não esmagar o carrapato – além de sua picada, o esmagamento do carrapato pode acabar contaminando o meio e espalhando essa bactéria pela proximidade; e evitar lugares com a presença do vetor e, caso tenha a necessidade de frequentar estes locais, lembrar de usar roupas claras e compridas, evitando assim o contato direto com o carrapato transmissor da Febre Maculosa Brasileira. Por fim, depois de realizado o estudo, tentou-se levantar o máximo de questões possíveis a serem abordadas em trabalhos posteriores como forma de incentivo ao estudo e pesquisas sobre a Febre Maculosa Brasileira e outras riquetsioses.

Referências

- Abramson, J. S., & Givner, L. B. (1999). Rocky Mountain spotted fever. *Pediatric infectious disease journal*, 18(6): 539–540.
- Azad, A. F., & Beard, C. B. (1998). Rickettsial pathogens and their arthropod vectors. *Emerging infectious diseases*, 4(2), 179–186. <https://doi.org/10.3201/eid0402.980205>
- Barbieri, J. M., Da Rocha, C. M., Bruhn, F. R., Cardoso, D. L., Pinter, A., & Labruna, M. B. (2015). Altitudinal Assessment of *Amblyomma aureolatum* and *Amblyomma ovale* (Acari: Ixodidae), Vectors of Spotted Fever Group Rickettsiosis in the State of São Paulo, Brazil. *Journal of medical entomology*, 52(5), 1170–1174. <https://doi.org/10.1093/jme/tjv073>
- Barros-Battesti, D. M., Arzua, M., & Bechara, G. H. (2006). *Carrapatos de importância médico-veterinária da região neotropical: um guia ilustrado para identificação de espécies*. ICTTD-3; Instituto Butantan. <https://repositorio.butantan.gov.br/handle/butantan/3153>
- Barros-Silva, P. M. R., Pereira, S. V. C., Fonseca, L. X., Maniglia, F. V. P., de Oliveira, S. V., & de Caldas, E. P. (2014). Febre maculosa: uma análise epidemiológica dos registros do sistema de vigilância do Brasil. *Scientia Plena*, 10(4 (a)).
- Batista, R. S., Gomes, A. P., Santos, S. S., Almeida, L. C. D., Figueiredo, C. E. D. S., & Pacheco, S. J. B. (2003). *Manual de infectologia*. In *Manual de infectologia* (pp. 578-578).
- Brasil - Ministério da Saúde (2005). Secretaria de Vigilância em Saúde. *Guia de vigilância epidemiológica*/Ministério da Saúde. 6ª ed. Brasília: Ministério da Saúde.
- Brasil - Ministério da Saúde (2009). *Guia de vigilância epidemiológica*. MS, Secretaria de Vigilância em Saúde. 7ed. Brasília: MS; 2009. 816. ISBN 978-85-334-1632-1.
- Brasil - Ministério da Saúde (2016a). *Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016*. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, 23-23.

- Brasil - Ministério da Saúde (2016b). Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. *Febre maculosa brasileira e outras rickettsioses*. <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/fevereiro/06/guia-vigilancia-saude-Atualizado-05-02-15.pdf>.
- Brasil - Ministério da Saúde (2017). Guia de Vigilância em Saúde. *Febre Maculosa Brasileira e Outras Rickettsioses*. [Internet]. 2a. Vol. 2. Brasília - DF; 403–412 p. <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/outubro/06/Volume-Unico-2017.pdf>.
- Brasil - Ministério da Saúde (2019). *Casos confirmados de febre maculosa*. Brasil, grandes regiões e unidades federadas. 2000 a 2019. Região. Sistema de Informação Agravos Notificação - SINAN, 2019.
- Brasil - Ministério da Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. (1994). *Guia de vigilância epidemiológica*. Centro Nacional de Epidemiologia.
- Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. (2016). Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. *Guia de Vigilância em Saúde*: [recurso eletrônico] /Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia e Serviços, 773.
- Brites-Neto, J., Brasil, J., & Roncato Duarte, K. M. (2015). Epidemiological surveillance of capybaras and ticks on warning area for Brazilian spotted fever. *Veterinary world*, 8(9), 1143–1149. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2015.1143-1149>
- Burgdorfer, W., & Brinton, L. P. (1975). Mechanisms of transovarial infection of spotted fever Rickettsiae in ticks. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 266, 61–72. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1975.tb35088.x>
- Chen, L. F., & Sexton, D. J. (2008). What's new in Rocky Mountain spotted fever?. *Infectious disease clinics of North America*, 22(3), 415–viii. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2008.03.008>
- Coura, J. R. (2013). *Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias*. 2ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Cunha, NC, Fonseca, AH, Rezende, J., Rozental, T., Favacho, AR, Barreira, JD, ... & Lemos, ER (2009). Primeira identificação de infecção natural por Rickettsia rickettsii no carrapato Rhipicephalus sanguineus, no Estado do Rio de Janeiro. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 29, 105-108. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2009000200003>
- Silva Rodrigues, V., Pina, F. T. B., Barros, J. C., Garcia, M. V., & Andreotti, R. (2015). Comunicado de Programação, S. E. C. (2017). *Programação da Reunião Regional da SBPC no Distrito Federal*, 23 a 28 de outubro de 2017, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, Ceilândia e Planaltina (DF). SBPC.
- Guercio, V. M. F., Rocha, M. M. M., Melles, H. H., de Lima, V. C., & Pignatti, M. G. (1997). Febre maculosa no município de Pedreira, SP, Brasil. Inquérito sorológico. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 30, 47-52. <https://doi.org/10.1590/S0037-86821997000100009>
- Dias, E., & Martins, A. V. (1939). Spotted fever in Brazil. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1(2), 103-108. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1939.s1-19.103>
- Duarte, P. O., Aguirre, A., Higa, L., & Andreotti, R. (2019). Febre Maculosa Brasileira. *Embrapa Gado de Corte-Capítulo em livro científico (ALICE)*. <https://www.alice.cnptia.embrapa.br/handle/doc/1107100>
- Estrada-Peña, A., Estrada-Sánchez, A., & de la Fuente, J. (2014). A global set of Fourier-transformed remotely sensed covariates for the description of abiotic niche in epidemiological studies of tick vector species. *Parasites & vectors*, 7(1), 1-14. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-302>
- Faccini-Martínez, Á. A., de Oliveira, S. V., Junior, C. C., & Labruna, M. B. (2018). Febre Maculosa por Rickettsia parkeri no Brasil: condutas de vigilância epidemiológica, diagnóstico e tratamento. *Journal of Health & Biological Sciences*, 6(3), 299-312.
- Fiol, FDS, Junqueira, FM, Rocha, MCPD, Toledo, MID, & Barberato Filho, S. (2010). Febre maculosa no Brasil. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 27, 461-466.
- Guedes, E., & Leite, R. C. (2008). Dinâmica sazonal de estádios de vida livre de Amblyomma cajennense e Amblyomma dubitatum (Acari: Ixodidae) numa área endêmica para febre maculosa, na região de Coronel Pacheco, Minas Gerais. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 17(1), 78-82.
- Guglielmo, A. A., Beati, L., Barros-Battesti, D. M., Labruna, M. B., Nava, S., Venzal, J. M., Mangold, A. J., Szabó, M. P., Martins, J. R., González-Acuña, D., & Estrada-Peña, A. (2006). Ticks (Ixodidae) on humans in South America. *Experimental & applied acarology*, 40(2), 83–100. <https://doi.org/10.1007/s10493-006-9027-0>
- Guimarães, J. H. (2001). *Ectoparasitos de importância veterinária*. In: *Ectoparasitos de importância veterinária*.
- Harden, V. A. (1990). Febre maculosa. História de uma doença do século XX. *Johns Hopkins University Press*.
- Klompen, J. S. H., Black, W., Keirans, J. E. e Oliver Jr, J. H. (1996). Evolução dos carrapatos. *Revisão anual de entomologia*, 41 (1), 141-161.
- Krawczak, F. S., Agostinho, W. C., Polo, G., Moraes-Filho, J., & Labruna, M. B. (2016). Comparative evaluation of Amblyomma ovale ticks infected and noninfected by Rickettsia sp. strain Atlantic rainforest, the agent of an emerging rickettsiosis in Brazil. *Ticks and tick-borne diseases*, 7(3), 502–507. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2016.02.007>
- Labruna M. B. (2009). Ecology of rickettsia in South America. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1166, 156–166. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04516.x>
- Luz, H. R., Costa, F. B., Benatti, H. R., Ramos, V. N., de A Serpa, M. C., Martins, T. F., Acosta, I., Ramirez, D. G., Muñoz-Leal, S., Ramirez-Hernandez, A., Binder, L. C., Carvalho, M. P., Rocha, V., Dias, T. C., Simeoni, C. L., Brites-Neto, J., Brasil, J., Nievas, A. M., Monticelli, P. F., Moro, M., ... Labruna, M. B. (2019). Epidemiology of capybara-associated Brazilian spotted fever. *PLoS neglected tropical diseases*, 13(9), e0007734. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007734>
- Marques, S. R., & Succi, R. C. D. M. (1998). *Diagnóstico diferencial das doenças exantemáticas*. In: *Infectologia pediátrica* (pp. 169-74).

- Martins, TF, Barbieri, AR, Costa, FB, Terassini, FA, Camargo, LM, Peterka, CR, ... & Labruna, MB (2016). Distribuição geográfica de carrapatos *Amblyomma cajennense* (sensu lato) (Parasitiformes: Ixodidae) no Brasil, com descrição da ninfa de *A. cajennense* (sensu stricto). *Parasitas e vetores*, 9 (1), 1-14.
- Meira, A. M. D., Cooper, M., Ferraz, K. M. P. M. D. B., Monti, J. D. A., Caraméz, R. B., & Delitti, W. B. C. (2013). Febre maculosa: dinâmica da doença, hospedeiros e vetores. In: *Febre maculosa: dinâmica da doença, hospedeiros e vetores* (pp. 176-176).
- Molitero, F. M. (2009). *Febre maculosa brasileira: aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais dos casos ocorridos no Estado do Rio de Janeiro no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2008* (Doctoral dissertation).
- Monteiro, K. J. L., Rozental, T., & de Lemos, E. R. S. (2014). Diagnóstico diferencial entre a Febre Maculosa Brasileira e o Dengue no contexto das doenças febris agudas. *Revista de Patologia Tropical/Journal of Tropical Pathology*, 43(3), 241-250.
- Montenegro, D. C., Bitencourth, K., de Oliveira, S. V., Borsoi, A. P., Cardoso, K. M., Sousa, M. S., ... & Brasil, R. P. (2017). Febre maculosa: epidemiologia e relação vetor-riquétsia-hospedeiro no estado do Rio de Janeiro. *Fronteiras em microbiologia*, 8, 505.
- Moraes-Filho, J. (2017). Febre maculosa brasileira. *Revista de Educação continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP*, 15(1), 38-45.
- Moura-Martiniano, N. O., Machado-Ferreira, E., Cardoso, K. M., Gehrke, F. S., Amorim, M., Fogaça, A. C., ... & Schumaker, T. T. (2014). Rickettsia e a biodiversidade de vetores de focos de febre maculosa, bioma da Mata Atlântica, Brasil. *Doenças infecciosas emergentes*, 20 (3), 498.
- Nasser, J. T., Lana, R. C., Silva, C. M., Lourenço, R. W., da Cunha, e Silva, D. C., Donalísio, M. R. Urbanization of Brazilian spotted fever in a municipality of the southeastern region: epidemiology and spatial distribution. *Rev Bras Epidemiol*. 2015; 18(2):299-312.
- Nava, S., Guglielmo, A. A., & Mangold, A. J. (2009). An overview of systematics and evolution of ticks. *Frontiers in bioscience* (Landmark edition), 14, 2857-2877. <https://doi.org/10.2741/3418>
- Ogrzewalska, M., Saraiva, D. G., Moraes-Filho, J., Martins, T. F., Costa, F. B., Pinter, A., & Labruna, M. B. (2012). Epidemiology of Brazilian spotted fever in the Atlantic Forest, state of São Paulo, Brazil. *Parasitology*, 139(10), 1283-1300. <https://doi.org/10.1017/S0031182012000546>
- Oliveira, S. V. D. (2017). *Febre maculosa no Brasil: situação epidemiológica atual e a distribuição geográfica de carrapatos em cenários de mudanças climáticas*.
- Oteo, J. A., Nava, S., Mattar, S., Venzal, J. M., Abarca, K., Labruna, M. B., & Zavala-Castro, J. (2014). Diretrizes latino-americanas da RIICER para o diagnóstico de riquetsioses transmitidas por carrapatos. *Revista chilena de infectologia: organo oficial de la Sociedad Chilena de Infectologia*, 31 (1), 54-65.
- Parola, P., Paddock, C. D., Socolovschi, C., Labruna, M. B., Mediannikov, O., Kernif, T., ... & Raoult, D. (2013). Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach. *Clinical microbiology reviews*, 26(4), 657-702.
- Pinter, A., Horta, M. C., Pacheco, R. C., Moraes-Filho, J., & Labruna, M. B. (2008). Serosurvey of Rickettsia spp. in dogs and humans from an endemic area for Brazilian spotted fever in the State of São Paulo, Brazil. *Cadernos de saúde pública*, 24, 247-252. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2008000200003>
- Pinto, D. M., Aguiar, C. L. G., Martins, N. S., Becker, M., Damboriarena, P. A., Tavares, N. C., ... & dos Santos, T. C. (2018). Ocorrência de *Amblyomma aureolatum* (PALLAS, 1772) (Acari: Ixodidae) em cachorro-do-mato (*Cercocyon thous*) (LINNAEUS, 1766), na região do bioma pampa. *Science And Animal Health*, 6(1), 20-28.
- Raoult, D., & Roux, V. (1997). Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases. *Clinical microbiology reviews*, 10(4), 694-719.
- Ricketts, H. T. (1991). Some aspects of Rocky Mountain spotted fever as shown by recent investigations. *Reviews of infectious diseases*, 1227-1240.
- Sangioni, LA, Horta, MC, Vianna, MC, Gennari, SM, Soares, RM, Galvão, MA, ... & Labruna, MB (2005). Infecção por Rickettsia em animais e endemicidade da febre maculosa brasileira. *Emerging Infectious Diseases*, 11 (2), 265.
- Saraiva, D. G., Soares, H. S., Soares, J. F., & Labruna, M. B. (2014). Feeding period required by *Amblyomma aureolatum* ticks for transmission of Rickettsia rickettsii to vertebrate hosts. *Emerging Infectious Diseases*, 20(9), 1504.
- Serpa, M. C. D. A. (2019). *Carrapatos e Riquétsias associados a pequenos mamíferos em áreas endêmicas e não endêmicas para Febre Maculosa Brasileira* (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo).
- Souza, C. E. D., Pinter, A., & Donalísio, M. R. (2015). Risk factors associated with the transmission of Brazilian spotted fever in the Piracicaba river basin, State of São Paulo, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 48, 11-17.
- Spolidorio, M. G., Labruna, M. B., Mantovani, E., Brandão, P. E., Richtzenhain, L. J., & Yoshinari, N. H. (2010). Novel spotted fever group rickettsiosis, Brazil. *Emerging infectious diseases*, 16(3), 521.
- Szabó, M. P. J., Pinter, A., & Labruna, M. B. (2013). Ecology, biology and distribution of spotted-fever tick vectors in Brazil. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 3, 27.
- Szabó, M. P., Labruna, M. B., Castagnolli, K. C., Garcia, M. V., Pinter, A., Veronez, V. A., ... & Vogliotti, A. (2006). Ticks (Acari: Ixodidae) parasitizing humans in an Atlantic rainforest reserve of Southeastern Brazil with notes on host suitability. *Experimental & applied acarology*, 39(3), 339-346.
- Toledo, R. D. S., Tamekuni, K., Haydu, V. B., & Vidotto, O. (2008). Dinâmica sazonal de carrapatos do gênero *Amblyomma* (Acari: Ixodidae) em um parque urbano da cidade de Londrina, PR. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 17(1), 50-54.
- Walker, D. H., Barbour, A. G., Oliver, J. H., Lane, R. S., Dumler, J. S., Dennis, D. T., ... & McSweeney, E. (1996). Emerging bacterial zoonotic and vector-borne diseases: ecological and epidemiological factors. *Jama*, 275(6), 463-469.

Weinert, L. A., Werren, J. H., Aebi, A., Stone, G. N., & Jiggins, F. M. (2009). Evolution and diversity of Rickettsia bacteria. *BMC biology*, 7(1), 1-15.

Weiss, E., & Strauss, B. S. (1991). The life and career of Howard Taylor Ricketts. *Reviews of infectious diseases*, 13(6), 1241-1242.

Yu, X. J., & Walker, D. H. (2006). The order rickettsiales. *Prokaryotes*, 5, 493-528.