



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA-UniCEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE- FACES**

PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

BRUNO ZAPPALÁ SANTOS

**DETECÇÃO SOROLÓGICA DE *RICKETTSIA* DO GRUPO DA FEBRE
MACULOSA EM CÃES DO DISTRITO FEDERAL, BRASIL**

**BRASÍLIA
2017**



BRUNO ZAPPALÁ SANTOS

**DETECÇÃO SOROLOGICA DE *RICKETTSIA* DO GRUPO DA FEBRE
MACULOSA EM CÃES DO DISTRITO FEDERAL, BRASIL**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e Pesquisa pela Faculdade de Ciências da Educação e da Saúde – FACES

Orientação: Bruno Silva Milagres

**BRASÍLIA
2017**

Agradecimentos

Primeiramente agradeço a minha família pelo apoio que prestaram durante a pesquisa, respeitando meus horários de trabalho, estudos e ouvindo meus resultados com o maior prazer.

Ao meu orientador por ter me proporcionado essa incrível experiência e por ter confiado em mim para esse trabalho, me dando a oportunidade para realiza-lo.

A minha amiga de Maitê Lobo Kolarik por me ajudar a conciliar a pesquisa com as obrigações da graduação, além de me prestar uma grande ajuda para o desenvolvimento dessa pesquisa.

Ao Professor Doutor Felipe Krawczak por realizar as reações de Imunofluorescência e a disposição para sanar qualquer duvida.

A clínica veterinária Prontovet por doar os soros dos animais para a realização das análises.

DETECÇÃO SOROLOGICA DE *RICKETTSIA* DO GRUPO DA FEBRE MACULOSA EM CÃES DO DISTRITO FEDERAL, BRASIL

Bruno Zappalá Santos – UniCEUB, PIC Institucional, aluno bolsista

bruno.zappala15@gmail.com

Bruno Silva Milagres – UniCEUB, professor orientador

bsmilagres@gmail.com

Felipe Krawczak – USP, colaborador

felipekvet@gmail.com

Eduardo Enrique Carvalho Grade Vallejo – Centro Educacional Leonardo Da Vinci, colaborador PIC Jr

vallejo@brturbo.com.br

Enzo D'Angelo Arruda Duarte – Centro Educacional Leonardo Da Vinci, colaborador PIC Jr

enzodandelo@gmail.com

A Febre Maculosa Brasileira é uma doença causada por bactérias do gênero *Rickettsia*, transmitidas através de carrapatos contaminados ao hospedeiro. As riquetsias mais associadas são a *Rickettsia rickettsii* e a *Rickettsia sp.* Cepa Mata Atlântica, a primeira relacionada a casos graves da doença, mais comumente encontrado nas regiões Sul e Sudeste, e a segunda, presente no Sul, Sudeste e Nordeste, causa uma forma mais branda da doença. Os principais carrapatos vetores da Febre Maculosa Brasileira são *Amblyomma cajennense*, *Amblyomma aureolatum*, *Amblyomma dubitatum* e *Amblyomma ovale*, mas qualquer espécie pode ser um reservatório de *Rickettsia rickettsii*. Os cães são considerados importantes sentinelas para riquetsioses, tal fato se justifica, pois a soroprevalência para *Rickettsia rickettsii* em cães de determinadas áreas geográficas se aproxima da encontrada em seres humanos. Além disso, existem relatos de casos de infecção em cães e seres humanos ocorrendo simultaneamente, podendo ser explicado pela proximidade que os humanos têm com animais que são hospedeiros de ectoparasitas e da bactéria simultaneamente. O objetivo da pesquisa foi descrever a epidemiologia da Febre Maculosa no Brasil, entre os anos 2014 e 2016, e a sorologia dos cães no Distrito Federal. Foi realizado um estudo descritivo, retrospectivo, do cenário dos casos de Febre Maculosa registrados no Brasil, os quais foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação e publicados em boletins do Ministério da Saúde e artigos da área médica. Com relação aos aspectos éticos, por se tratar de um estudo baseado em dados secundários e havendo a doação do material biológico, a aprovação no Comitê de Ética animal não foi necessário. Das 50 amostras de soro de cães doadas, foram feitos exames sorológico através de Imunofluorescência Indireta para identificar

anticorpos específicos para riquetsioses mais comuns. Em 20% dessas amostras, apresentaram resultado positivo, dentre os positivos 80% foi identificado a *Rickettsia amblyommatis* cepa Ac37, 10% foi identificado a *Rickettsia parkeri* cepa Mata Atlântica e 10% não foi possível identificar qual *Rickettsia*. Nos anos de 2014 a 2016 ocorreram 457 casos de Febre Maculosa no Brasil, sendo 0,9% na região norte, nenhum óbito relatado; 1,3% no nordeste, letalidade 17%; 72,2% no sudeste, letalidade 54%; 23% no sul letalidade 2%; e 2,6% no centro-oeste letalidade 8%. Acometendo principalmente a faixa etária de 20 a 59 anos, por estarem mais expostos a ambientes silvestres, predominantemente em homens com aproximadamente 64% dos casos, tendo o pico entre agosto e janeiro, temporada de temperaturas mais elevadas, o que faz todas as fases de vida do carrapato se acelerar, logo seu tamanho é reduzido e sua população aumentada. Concluindo que a melhor forma de prevenção é o uso de calças, camisas de manga comprida e botas, de preferência brancas ou tons claros, aliado com o repelente do vetor.

Palavras-chave: Zoonose. Riquetisioses. Epidemiologia.

Sumario

Lista de figuras.....	6
Introdução.....	7
Objetivo.....	8
Fundamentação teórica.....	9
Metodologia.....	11
Resultados e Discussão.....	13
Conclusão.....	31
Referencias.....	32

Lista de Figuras

Figura 1: Sinais e sintomas dos casos confirmados de Febre Maculosa no Brasil entre 2010 e 2014.

Figura 2: Representação espacial do número de casos confirmados de Febre Maculosa segundo Unidade da Federação entre 2014 e 2016.

Figura 3: Distribuição de faixa etária e sexo de casos confirmados de Febre Maculosa entre 2014 e 2015.

Figura 4: Incidência e taxa de letalidade da Febre Maculosa no Brasil por mês, em 2014 e 2015.

Figura 5: Proporção de casos confirmados em relação à zona de infecção de 2014 a 2015.

Figura 6: Resultado positivo para uma reação de Imunofluorescência indireta.

Tabela 1 – Número de casos confirmados e morbidade da Febre Maculosa em 2014 notificados no Boletim Epidemiológico por UF de notificação.

Tabela 2 – Número de casos confirmados e morbidade da Febre Maculosa em 2015 notificados no Boletim Epidemiológico por UF de notificação.

Tabela 3 - Número de casos confirmados e incidência de Febre Maculosa em 2016 notificados no Boletim Epidemiológico por UF de notificação.

Tabela 4: Óbitos e mortalidade (por 10.000.000 habitantes) da Febre Maculosa em estados relatados.

Tabela 5: Resultados da Reação de Imunofluorescência Indireta.

Introdução

Carrapatos são artrópodes hematófagos obrigatórios pertencentes à classe Arachnida, subclasse Acarina e ordem Ixodida (DANTAS-TORRES; CASTILHO; BARROS-BATTESTTI, 2009). Segundo Guglielmone et al. (2010), em todo o mundo, até o ano de 2010, foram descritas 896 espécies, distribuídas em 3 famílias: Ixodidae, com cerca de 702 espécies, compreendendo espécies popularmente conhecidas como carrapatos duros; Argasidae, que abrange 193 espécies conhecidas como carrapatos moles; e Nuttalliellidae, representada por apenas 1 espécie, *Nuttalliella namaqua*, existente apenas no continente africano, com características intermediárias entre as famílias Argasidae e Ixodidae. No território brasileiro foram descritas como endêmicas ou estabelecidas 64 espécies de carrapatos, sendo 44 ixodídeos e 20 argasídeos (DANTAS-TORRES; CASTILHO; BARROS-BATTESTTI, 2009; LABRUNA; VENZAL, 2009; NAVA et al., 2010). Diversos gêneros e espécies de bactérias, vírus e protozoários mantem ciclos zoonóticos na natureza utilizando como vetores os carrapatos, que infectam vertebrados tais como cães, capivaras, bois, homem entre outros.

Essas zoonoses caracterizam-se as febres maculosas, tifo, tifo murinho, erlichioses, borrelioses e babesioses. As zoonoses transmitidas por carrapatos representam uma séria ameaça para a saúde e o bem estar da população que, ao parasitarem o cachorro, possibilitam que essas doenças sejam transmitidas ao homem por meio da interação com esses animais (ARRAIS, 2013).

OBJETIVOS

Descrever as principais características taxonômicas e biológicas dos carrapatos vetores, além da análise sanguínea dos cachorros selecionados para serem pesquisados posteriormente quanto à presença de agentes causadores de riquetsioses.

Os objetivos específicos:

- 1 – Investigar pela Relação de Imunofluorescência indireta com uso de antígenos específicos, a presença de anticorpos anti-*Rickettsia parkeri* cepa *Mata Atlântica*, anti-*Rickettsia rickettsii* cepa *Taiacu*, anti-*Rickettsia amblyommatis* cepa *Ac37* e anti-*Rickettsia bellii* cepa *CL* em soros obtidos de cães domésticos de zona rural e urbana;
- 2 - Caracterizar as cidades satélites no entorno do Distrito Federal (DF) de estudo quanto à ocorrência de riquetsioses dos grupos da febre maculosa.
- 3 – Descrever a epidemiologia descritiva da Febre Maculosa no Brasil nos anos de 2014 a 2016.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Carrapatos são artrópodes hematófagos obrigatórios pertencentes à classe Arachnida, subclasse Acarina e ordem Ixodida (DANTAS-TORRES; CASTILHO; BARROS-BASTTETTI, 2009). Segundo Guglielmone et al. (2010), em todo o mundo, até o ano de 2010, foram descritas 896 espécies, distribuídas em três famílias: Ixodidae, com cerca de 702 espécies, compreendendo espécies popularmente conhecidas como carrapatos duros; Argasidae, que abrange 193 espécies conhecidas como carrapatos moles; e Nuttalliellidae, representada por apenas 1 espécie, *Nuttalliella namaqua*, existente apenas no continente africano, com características intermediárias entre as famílias Argasidae e Ixodidae. No território brasileiro foram descritas como endêmicas ou estabelecidas 64 espécies de carrapatos, sendo 44 ixodídeos e 20 argasídeos (DANTAS-TORRES; CASTILHO; BARROS-BATTESTTI, 2009; LABRUNA; VENZAL, 2009; NAVA et al., 2010). Diversos gêneros e espécies de bactérias, vírus e protozoários mantem ciclos zoonóticos na natureza utilizando como vetores carrapatos, que infectam vertebrados tais como cães, capivaras, bois, homem entre outros. Essas zoonoses caracterizam-se as febres maculosas, tifo, tifo murinho, erlichioses, borrelioses e babesioses. As zoonoses transmitidas por carrapatos representam uma séria ameaça para a saúde e o bem estar da população que, ao parasitarem o cachorro, possibilitam que essas doenças sejam transmitidas ao homem por meio da interação com esses animais em zonas urbanas e rurais (ARRAIS, 2013).

As riquetsioses uma das enfermidades cujo vetor é o carrapato, fazem parte de um grupo de doenças causadas por parasitas com características de bactérias gram-negativas, do grupo da febre maculosa dos gêneros *Rickettsia*, *Coxiella*, *Bartonella* e *Ehrlichia*, todos da Família Rickettsiaceae e Ordem Rickettsiales. Muitas espécies dessa ordem causam doenças no homem e em outros hospedeiros vertebrados e invertebrados, onde a transmissão está relacionada a picada do carrapato, apresentando uma larga distribuição no mundo (MILAGRES et al., 2010). O gênero *Rickettsia* geralmente é dividido em dois grupos: o grupo do tifo e o grupo das febres maculosas. O primeiro grupo inclui três espécies: *Rickettsia prowazekii*, o agente do tifo epidêmico (o qual não apresenta relatos no Brasil), a *Rickettsia typhi* agente causal do tifo murino, e a *Rickettsia canada*, isolada somente de carrapatos. O grupo das febres maculosas possui várias espécies, dentre as principais encontra-se a *Rickettsia rickettsii*, agente da febre das montanhas

rochosas e da febre maculosa brasileira, à qual nos referimos atualmente apenas como febre maculosa e a *Rickettsia conorii*, agente da febre maculosa do Mediterrâneo ou febre botonosa (MILAGRES et al., 2013). Novas riquetsias relacionadas a esse grupo têm sido isoladas tanto de artrópodes, como também de humanos a partir de diferentes países: *Rickettsia japonica*, *Rickettsia africae* e *Rickettsia felis* (MAHARA, 1984; KELLY et al, 1992; HIGGINS et al., 1996).

O diagnóstico diferencial da febre maculosa faz-se inicialmente com outras, riquetsioses, em especial o tifo murino e com a ehrlichiose humana. Também deve ser diferenciada do sarampo, da febre tifóide, da dengue, da mononucleose infecciosa, da febre amarela e da leptospirose (GALVÃO; RIBEIRO, 1993). A metodologia mais utilizada para confirmação do diagnóstico é através da sorologia utilizando a reação de imunofluorescência indireta - RIFI (DUMLER; WALKER, 1994).

Técnicas de biologia molecular, como a reação em cadeia de polimerase (PCR) também tem sido utilizada para o diagnóstico da febre maculosa. O sequenciamento de genes conservados a partir de regiões amplificadas pela PCR permitiu a identificação de riquetsias ainda não cultiváveis. Com esta estratégia foi possível a identificação de uma nova espécie denominada *Rickettsi felis*, detectada em gambás, pulgas e em pacientes com tifo murino nos EUA (AZAD et al., 1992, SCHRIEFER et al., 1994).

Em nosso país, existe o relato de casos de febre maculosa nos Estados do Rio de Janeiro (GONÇALVES et al., 1981), São Paulo (MELLES; COLOMBO; SILVA, 1992; LEMOS et al., 2001), Espírito Santo (SEXTON et al., 1993) e Bahia (MANCINI et al, 1983), entre outros Estados.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo descritivo, retrospectivo, do cenário dos casos de Febre Maculosa registrados no Brasil durante os anos de 2014 a 2016, os quais foram notificados no SINAN- Sistema de Informação de Agravos de Notificação e publicados em boletins do Ministério da Saúde e artigos da área médica. Ocorreu o apontamento das características como local de residência, sexo, faixa etária, sinais e sintomas, exposição ao vetor e a outros animais, antecedentes epidemiológicos entre outros. As análises foram realizadas por meio dos programas Microsoft Excel® versão 2010, Epi Info versão 3.5.1, TabWin versão 3.6 e ArcGis (ArcMap) versão 10 (ERSI). Para o estudo dos vetores e seus agentes causadores de doenças, este houve a busca na literatura sobre os principais vetores. Para o estudo dos reservatórios e animais sentinelas das causadoras de enfermidades, este foram baseados em busca na literatura através de artigos científicos da área de epidemiologia e saúde pública, sobre os principais animais e seu papel no ciclo epidemiológico deste agravo, buscando conciliar a ecologia e disseminação dos animais selvagens ao ambiente urbano devido ao processo de desmatamento ocasionado pela ação humana.

Com relação aos aspectos éticos, por se tratar de um estudo baseado em dados secundários e havendo a doação do material biológico, a aprovação no Comitê de Ética animal não foi necessário.

Sorologia: Os soro foram investigados em relação à presença de anticorpos IgG reativos aos antígenos de *Rickettsia rickettsii*, *R. parkeri*, *R. bellii*, *R. amblyommatis* e conjugados anti-anticorpo pela Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI). Os títulos iguais ou superiores a 1:64 serão considerados positivos. Resumidamente as lâminas foram incubadas em acetona por 15 minutos dentro do fluxo laminar devido à toxicidade. Após a secagem das mesmas, realizou-se a limpeza com etanol absoluto e distribuição delas sobre a superfície do fluxo. Em seguida colocou-se em cada poço da lâmina, com assistência de uma haste flexível a solução de poli-L-lisina (Sigma-Aldrich Co., EUA). Mantiveram-se as lâminas distribuídas sobre a superfície para uma nova secagem e aplicação do antígeno. O antígeno foi produzido, a partir de infecção com a taxa de 90 a 100% feita em cultivo celular por *Rickettsia*. O grau de infecção foi verificado com o microscópio óptico, pela coloração de Gimenez (1964). Procedeu-se então a raspagem das células juntamente com o meio, com auxílio de um raspador plástico descartável. O

conteúdo das garrafas foi colocado em tubo tipo *Falcon* de 50ml, sendo realizado centrifugação em centrífuga refrigerada com uma Fc de 1832,76N, por 5 minutos e 4°C. O sobrenadante foi descartado e o precipitado ressuspensionado em 16mL de PBS, contendo 10% de soro de bezerro bovino e 0,01% de azida sódica. Após uma nova centrifugação com as mesmas condições, o sobrenadante foi descartado em uma nova ressuspensão realizada com 16mL de PBS.

Com ajuda de um micro-pipetador multicanal, colocou-se 10µl dessa suspensão em cada poço da lâmina, visando atingir aproximadamente 10.000 células por poço. As lâminas permaneceram dentro do fluxo até a secagem total. Depois, foram submersas em acetona por 10 minutos para fixação do material, secadas e armazenadas a -70°C.

Alíquotas de soro diluído 1:64 de cães, diluídas em tampão fosfato (PBS pH 7,4) foram depositadas sobre lâminas contendo antígeno específico de *R. parkeri* cepa *Mata Atlântica*, *R. rickettsii* cepa *Taiacu*, *R. amblyommatidis* cepa *Ac37* e *R. bellii* cepa *CL* e incubadas a 37°C por 30 minutos em câmara úmida. A cada lâmina foi adicionado o conjugado total Fluorine H (Biolab, Brasil) anti-cão, marcados com isotiocianato de fluoresceína pela Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI). Os soros foram testados na diluição de 1:64, sendo este o ponto de corte utilizado (DUMLER; WALKER, 1994).

Em seguida, as lâminas foram lavadas duas vezes em tampão de lavagem (PBS + Triton 100x a 0,1%) por 15 minutos e secas a temperatura ambiente. À diluição do conjugado foi específica para os cães de 1:400; em seguida foram adicionados 15µl em cada poço da lâmina. Sendo que o conjugado utilizado para cães (Centro de Controle de Zoonoses/SP). Uma nova incubação foi realizada nas mesmas condições anteriores (37°C por 30 minutos) sendo em seguida feita a lavagem com tampão de lavagem acrescido de Azul de Evans (0,1%). As lâminas foram secas em câmara escura. Antes de fazer a leitura e a interpretação das reações em microscópio de fluorescência epifluorescente, foram adicionadas de 2 a 3 gotas de glicerina tamponada sobre cada lâmina, cobrindo-a com lamínula. Foram considerados positivos os títulos iguais ou superiores a 1:64. A leitura foi realizada em microscópio epifluorescente no referido laboratório. Os protocolos utilizados seguiram as recomendações de Walker et al. (1992).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Febre Maculosa Brasileira (FMB) é uma doença causada por bactérias do gênero *Rickettsia*, transmitidas através da picada e adesão de carrapatos contaminados ao hospedeiro, sendo relatado tempo mínimo de adesão para contaminação de 15 minutos. As riquetsias mais associadas à febre maculosa no Brasil são a *Rickettsia rickettsii* e a *Rickettsia* sp. cepa Mata Atlântica, a primeira relacionada a casos graves da doença, mais comumente encontrada nas regiões Sul e Sudeste, e a segunda, presente no Sul, Sudeste e Nordeste, causa uma forma mais branda da doença (OLIVEIRA, 2017). Segundo Milagres (2010), o avanço na área da Biologia Molecular tem favorecido a obtenção de conhecimentos a respeito dessas bactérias, permitindo a identificação de novas espécies, no entanto, por aparentemente não apresentarem riscos para o ser humano, nem todas são tratadas com a devida atenção.

O cão pode ter uma grande importância no ciclo da Febre Maculosa Brasileira, por ser um animal que tem um contato muito grande com humanos. Lemos et al. (1997) confirmam que regiões onde há uma reação sorológica positiva prevalente, demonstra um risco de infecção humana, uma vez que esses animais também são considerados como hospedeiros sentinelas dessa doença, além de serem hospedeiros para os vetores.

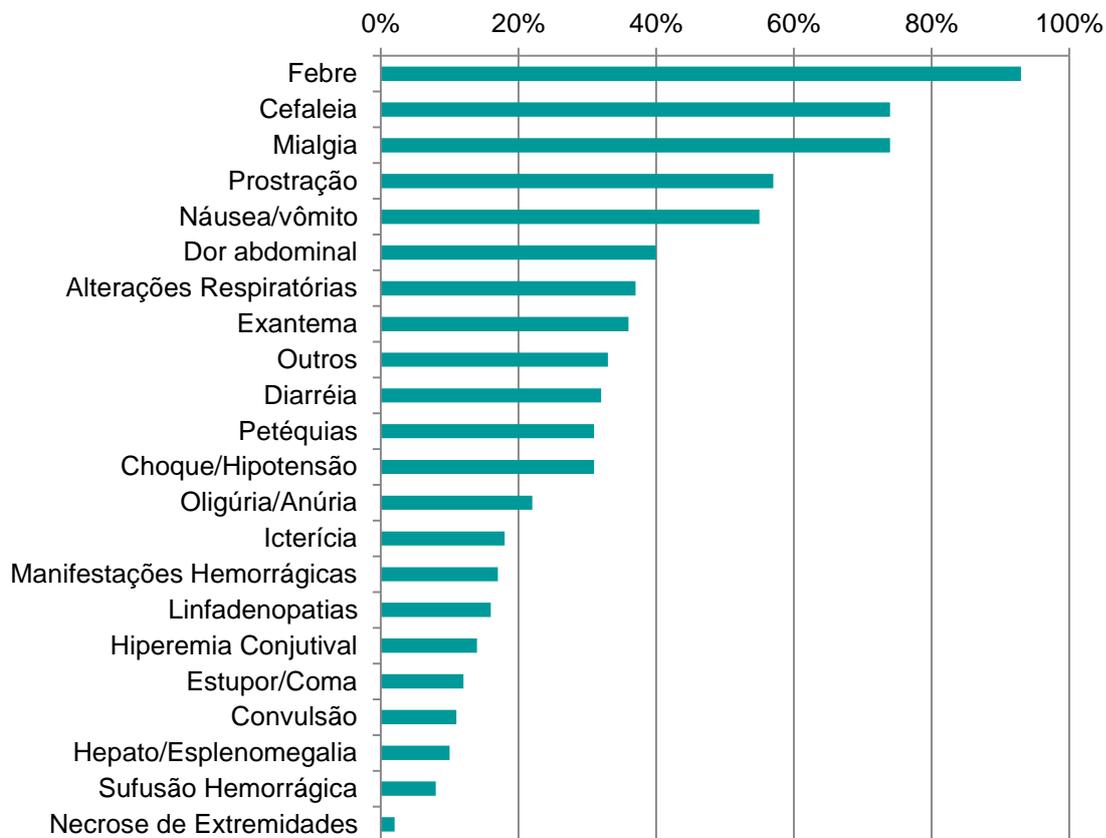
Os principais carrapatos vetores da FMB são *Amblyomma cajennense*, *Amblyomma aureolatum*, *Amblyomma dubitatum* e *Amblyomma ovale*, mas qualquer espécie pode ser reservatório de *R. rickettsii* (ARAÚJO; NAVARRO; CARDOSO, 2016; OLIVEIRA, 2016b). Esses vetores podem parasitar também antas, roedores, aves, capivaras, serpentes, morcegos, peixes, gambás, cães, gatos e equinos, que por sua vez, podem ser multiplicadores de *Rickettsia rickettsii*, exercendo um papel importante no aumento da virulência. A presença de numerosas populações desses vetores e desses animais multiplicadores é um achado comum nas áreas endêmicas para FMB (ARAÚJO; NAVARRO; CARDOSO, 2016; MILAGRES, 2010).

O prolongamento do foco endêmico se dá pela capacidade do vetor esperar de meses a anos até parasitar um hospedeiro, além da transmissão transovariana da bactéria, permitindo assim uma infecção em todas as fases evolutivas esteja presente (MILAGRES, 2010). A interferência riquetsial, é um evento que ocorre

dentro do vetor, onde mesmo havendo a infecção com mais de uma espécie de riquetsia, apenas uma continua e se desenvolve no carrapato (CARMICHAEL; FUERST, 2006). As fêmeas geralmente são as que mais precisam de se alimentar com o sangue, pois assim poderá dar início a cópula e ovoposição, que gera a morte da fêmea, sendo assim, as fêmeas geralmente são as mais responsáveis pela transmissão da febre maculosa (ARTHUR, 1965).

Os principais sinais e sintomas, de acordo com Portal da Saúde (2017), apresentados nos pacientes com Febre Maculosa entre 2010 e 2014 estão representados na figura 1, com febre (93%), cefaleia (74%), mialgia (74%), náusea ou vômitos (55%), e prostração (57%) sendo os mais frequentes. Segundo Oliveira (2017), esses sinais são inespecíficos e podem confundir o quadro com outros agravos como leptospirose, dengue, salmoneloses, enteroviroses e malária. Seu período de incubação é de 2 a 14 dias, mas o exantema, uma marca característica importante para identificação da doença, aparece somente entre o 4^o e 5^o dia de sintomas, o que leva a atrasos do diagnóstico de *R. rickettsii* (ARAÚJO; NAVARRO; CARDOSO, 2016).

Figura 1: Sinais e sintomas dos casos confirmados de Febre Maculosa no Brasil entre 2010 e 2014.



Fonte: BRASIL, 2017.

A sintomatologia inespecífica, causa uma dificuldade na identificação da febre maculosa como etiologia, podendo levar a um diagnóstico errado ou causar atraso no mesmo e no estabelecimento de medidas terapêuticas, ocasionando alta taxa de mortalidade, portanto, é possível que haja subnotificação de casos (ARAÚJO; NAVARRO; CARDOSO, 2016).

Na fase aguda, pode-se confundir os sinais de febre maculosa com a leptospirose, a dengue, as salmoneloses, as enteroviroses e a malária, enquanto com a progressão da doença, os sinais podem levar a suspeitas de febre amarela formas graves de malária e leptospirose, doenças exantemáticas ou doenças transmitidas por carrapatos, como tifo erliquioses e borreliose (OLIVEIRA, 2017).

É importante realizar um diagnóstico precoce para iniciar logo o tratamento adequado, com tetraciclina ou cloranfenicol, e evitar que o paciente vá a óbito (DEL

FIOL et al, 2010). A dificuldade em identificar as riquétias como agentes etiológicos traduz uma elevada taxa de mortalidade para a Febre Maculosa, por isso, essa doença foi reconhecida pelo Ministério da Saúde em 2001 como de notificação compulsória nacional (MILAGRES, 2010).

Analisando-se os dados de 2014 a 2016, foram confirmados 457 casos de Febre Maculosa em todo o Brasil, sendo 2014 o ano com maior número de casos (167 casos).

De acordo com a tabela 1, é possível observar que em 2014 os casos foram mais predominantes na região sudeste (107 casos) e sul (56 casos), e presentes no nordeste (2 casos) e no centro-oeste (2 casos). As unidades federativas (UF) com maior número de casos foram São Paulo (71 casos), Santa Catarina (51 casos), Rio de Janeiro (22 casos), Minas Gerais (11 casos), Paraná (4 casos), Espírito Santo (3 casos), Ceará (2 casos), Mato Grosso (2 casos) e Rio Grande do Sul (1 casos).

No entanto, as unidades federativas que apresentaram as maiores morbidades foram Santa Catarina (75,8 doentes a cada 10.000.000 habitantes), São Paulo (16,1 doentes a cada 10.000.000 habitantes), Rio de Janeiro (13,4 doentes a cada 10.000.000 habitantes), Espírito Santo (7,7 doentes a cada 10.000.000 habitantes), Mato Grosso (6,2 doentes a cada 10.000.000 habitantes), Minas Gerais (5,3 doentes a cada 10.000.000 habitantes), Paraná (3,6 doentes a cada 10.000.000 habitantes), Ceará (2,3 doentes a cada 10.000.000 habitantes) e Rio Grande do Sul (0,9 doentes a cada 10.000.000 habitantes).

Tabela 1 – Número de casos confirmados e morbidade da Febre Maculosa em 2014 notificados no Boletim Epidemiológico por UF de notificação.

Região/UF de notificação	Casos confirmados	Morbidade (/10.000.000 hab.)
Região Norte	0	0,0
Rondônia	0	0,0
Acre	0	0,0
Amazonas	0	0,0
Roraima	0	0,0
Pará	0	0,0
Amapá	0	0,0
Tocantins	0	0,0
Região Nordeste	2	0,4
Maranhão	0	0,0
Piauí	0	0,0
Ceará	2	2,3
Rio Grande do Norte	0	0,0
Paraíba	0	0,0
Pernambuco	0	0,0
Alagoas	0	0,0
Sergipe	0	0,0
Bahia	0	0,0
Região Sudeste	107	12,6
Minas Gerais	11	5,3
Espírito Santo	3	7,7
Rio de Janeiro	22	13,4
São Paulo	71	16,1
Região Sul	56	19,3
Paraná	4	3,6
Santa Catarina	51	75,8
Rio Grande do Sul	1	0,9
Região Centro-Oeste	2	1,3
Mato Grosso do Sul	0	0,0
Mato Grosso	2	6,2
Goiás	0	0,0
Distrito Federal	0	0,0
Brasil	167	8,2

Fonte: BRASIL, 2017.

Em 2015, de acordo com a tabela 2, o cenário se altera um pouco. As regiões sudeste (124 casos) e sul (26 casos) se mantem como as mais predominantes, mas a região centro-oeste apresenta um aumento de casos em relação a 2014 (6 casos), assim como a região nordeste (6 casos) e a região norte, que apresentou 2 casos. As unidades federativas com maiores números de casos foram São Paulo (89 casos), Santa Catarina (20 casos), Minas Gerais (16 casos), Rio de Janeiro (14 casos), Paraná (6 casos), Espírito Santo (5 casos), Goiás (4 casos), Ceará (3 casos), Mato Grosso do Sul (2 casos), Pernambuco (1 caso), Roraima (1 caso) e Rondônia (1 caso).

Enquanto à morbidade, Santa Catarina apresentou 29,3 doentes a cada 10.000.000 habitantes, seguida por São Paulo (20,0 doentes a cada 10.000.000 habitantes), Roraima (19,8 doentes a cada 10.000.000 habitantes), Espírito Santo (12,7 doentes a cada 10.000.000 habitantes), Rio de Janeiro (8,5 doentes a cada 10.000.000 habitantes), Minas Gerais (7,7 doentes a cada 10.000.000 habitantes), Mato Grosso do Sul (7,5 doentes a cada 10.000.000 habitantes), Goiás (6,1 doentes a cada 10.000.000 habitantes), Rondônia (5,7 doentes a cada 10.000.000 habitantes), Paraná (5,4 doentes a cada 10.000.000 habitantes), Ceará (3,4 doentes a cada 10.000.000 habitantes) e Pernambuco (1,1 doentes a cada 10.000.000 habitantes).

Tabela 2 – Número de casos confirmados e morbidade da Febre Maculosa em 2015 notificados no Boletim Epidemiológico por UF de notificação.

Região/UF de notificação	Casos confirmados	Morbidade (/10.000.000 hab.)
Região Norte	2	1,1
Rondônia	1	5,7
Acre	0	0
Amazonas	0	0
Roraima	1	19,8
Pará	0	0
Amapá	0	0
Tocantins	0	0
Região Nordeste	4	0,7
Maranhão	0	0
Piauí	0	0
Ceará	3	3,4
Rio Grande do Norte	0	0
Paraíba	0	0
Pernambuco	1	1,1
Alagoas	0	0
Sergipe	0	0
Bahia	0	0
Região Sudeste	124	14,5
Minas Gerais	16	7,7
Espírito Santo	5	12,7
Rio de Janeiro	14	8,5
São Paulo	89	20,0
Região Sul	26	8,9
Paraná	6	5,4
Santa Catarina	20	29,3
Rio Grande do Sul	0	0,0
Região Centro-Oeste	6	3,9
Mato Grosso do Sul	2	7,5
Mato Grosso	0	0,0
Goiás	4	6,1
Distrito Federal	0	0,0
Brasil	162	7,9

Fonte: BRASIL, 2017.

Em 2016, as regiões sudeste (99 casos) e sul (23 casos) se mantiveram as mais predominantes, a região centro-oeste (4 casos) apresentou uma discreta diminuição de casos no total desde o ano anterior, mas apresentou pelo menos um caso em cada estado e no Distrito Federal. A região norte se manteve com dois casos e não foram relatados casos na região nordeste.

Os estados com mais casos foram São Paulo (61 casos), Santa Catarina (22 casos), Minas Gerais (20 casos), Rio de Janeiro (1 caso), Espírito Santo (6 casos), Mato Grosso do Sul (1 caso), Mato Grosso (1 caso), Goiás (1 caso), Distrito Federal (1 caso), Paraná (1 caso), Rondônia (1 caso) e Tocantins (1 caso).

Novamente, a maior morbidade foi a de Santa Catarina (31,8 doentes a cada 10.000.000 habitantes), seguido por Espírito Santo (15,1 doentes a cada 10.000.000 habitantes), São Paulo (13,6 doentes a cada 10.000.000 habitantes), Minas Gerais (9,5 doentes a cada 10.000.000 habitantes), Rio de Janeiro (7,2 doentes a cada 10.000.000 habitantes), Tocantins (6,5 doentes a cada 10.000.000 habitantes), Rondônia (5,6 doentes a cada 10.000.000 habitantes), Mato Grosso do Sul (3,7 doentes a cada 10.000.000 habitantes), Mato Grosso (3,0 doentes a cada 10.000.000 habitantes), Distrito Federal (3,4 doentes a cada 10.000.000 habitantes), Goiás (1,5 doentes a cada 10.000.000 habitantes), e Paraná (0,9 doentes a cada 10.000.000 habitantes).

Tabela 3 - Número de casos confirmados e incidência de Febre Maculosa em 2016 notificados no Boletim Epidemiológico por UF de notificação.

Região/UF de notificação	Casos confirmados	Morbidade (/10.000.000 hab.)	Fonte:
Região Norte	2	1,1	
Rondônia	1	5,6	
Acre	0	0,0	
Amazonas	0	0,0	
Roraima	0	0,0	
Pará	0	0,0	
Amapá	0	0,0	
Tocantins	1	6,5	
Região Nordeste	0	0,0	
Maranhão	0	0,0	
Piauí	0	0,0	
Ceará	0	0,0	
Rio Grande do Norte	0	0,0	
Paraíba	0	0,0	
Pernambuco	0	0,0	
Alagoas	0	0,0	
Sergipe	0	0,0	
Bahia	0	0,0	
Região Sudeste	99	11,5	
Minas Gerais	20	9,5	
Espírito Santo	6	15,1	
Rio de Janeiro	12	7,2	
São Paulo	61	13,6	
Região Sul	23	7,8	
Paraná	1	0,9	
Santa Catarina	22	31,8	
Rio Grande do Sul	0	0,0	
Região Centro-Oeste	4	2,6	
Mato Grosso do Sul	1	3,7	
Mato Grosso	1	3,0	
Goiás	1	1,5	
Distrito Federal	1	3,4	
Brasil	128	6,2	

BRASIL, 2017.

A febre maculosa é uma doença considerada de alta letalidade. Segundo a tabela 4, foram 182 óbitos por Febre Maculosa no Brasil entre 2014 e 2016. Os estados que apresentaram maior número de óbitos foram São Paulo (143), Rio de Janeiro (16), Minas Gerais (14), Espírito Santo (5), Paraná (2), Pernambuco (1) e Mato Grosso (1). A maior mortalidade em 2014 foi em São Paulo (12,3 óbitos a cada 10.000.000 habitantes), Rio de Janeiro (4,3 óbitos a cada 10.000.000 habitantes), Mato Grosso (3,1 óbitos a cada 10.000.000 habitantes) e Minas Gerais (1,9 óbitos a cada 10.000.000 habitantes). Em 2015, a maior mortalidade continuou sendo em São Paulo (18,5 óbitos a cada 10.000.000 habitantes), mas Minas Gerais sofreu um aumento abrupto (10,2 óbitos a cada 10.000.000 habitantes), assim como Pernambuco (3,0 óbitos a cada 10.000.000 habitantes), Paraná (2,9 óbitos a cada 10.000.000 habitantes), Espírito Santo (1,8 óbitos a cada 10.000.000 habitantes), enquanto o Rio de Janeiro sofreu uma queda no número de óbitos (0,5 óbitos a cada 10.000.000 habitantes). Já em 2016, São Paulo teve uma diminuição no número de óbitos e em sua mortalidade (7,8 óbitos a cada 10.000.000 habitantes), assim como o Espírito Santo (5,0 óbitos a cada 10.000.000 habitantes) e Minas Gerais (2,9 óbitos a cada 10.000.000 habitantes), mas o Rio de Janeiro (4,2 óbitos a cada 10.000.000 habitantes) apresentou o número de óbitos e a taxa de mortalidade similares aos de 2014.

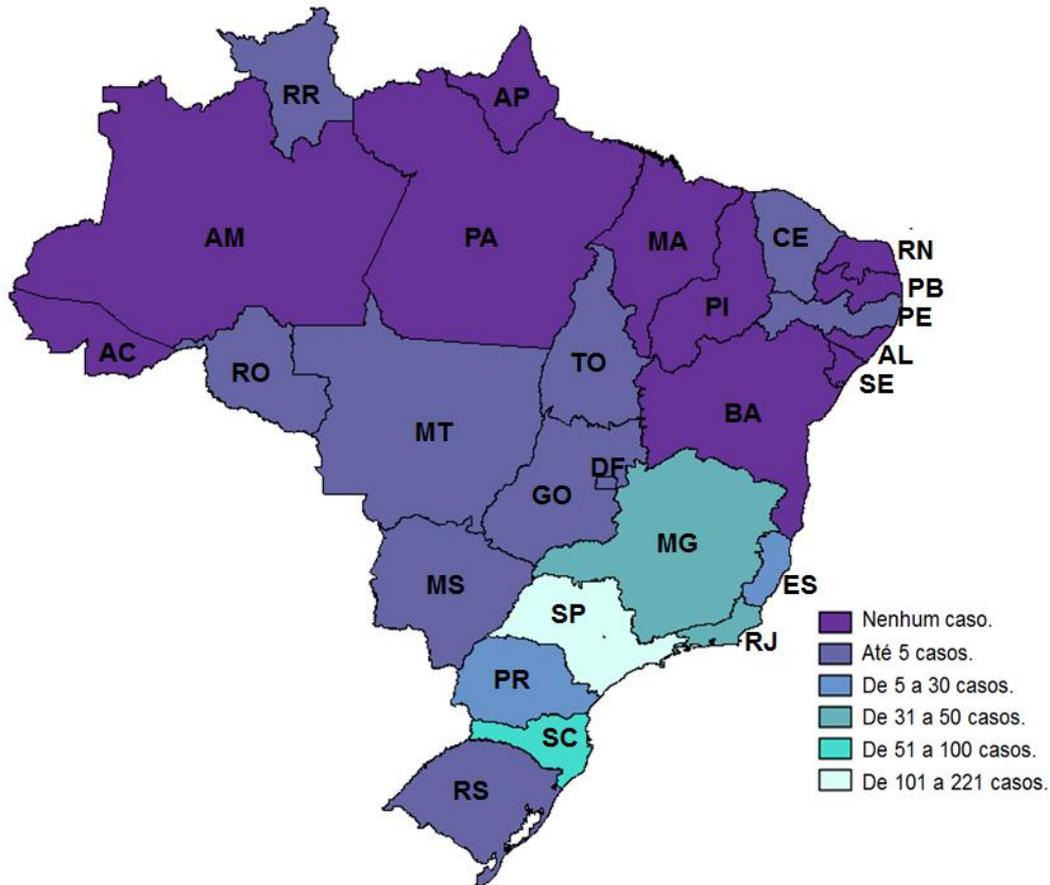
Tabela 4: Óbitos e mortalidade (por 10.000.000 habitantes) da Febre Maculosa em estados relatados.

	2014		2015		2016	
	Óbitos	Mortalidade	Óbitos	Mortalidade	Óbitos	Mortalidade
Pernambuco	0	0,0	1	3,0	0	0,0
Minas Gerais	4	1,9	4	10,2	6	2,9
Espírito Santo	0	0,0	3	1,8	2	5,0
Rio de Janeiro	7	4,3	2	0,5	7	4,2
São Paulo	54	12,3	54	18,5	35	7,8
Paraná	0	0,0	2	2,9	0	0,0
Mato Grosso	1	3,1	0	0,0	0	0,0
Brasil	66	3,3	66	3,2	50	2,4

Fonte: BRASIL, 2017.

Na Figura 2, é possível observar a distribuição dos casos confirmados de acordo com sua representação espacial. Observa-se que os estados com maiores números de casos (São Paulo, Santa Catarina, Paraná, Rio de Janeiro, Minas Gerais e Espírito Santo) são próximos geograficamente.

Figura 2: Representação espacial do número de casos confirmados de Febre Maculosa segundo Unidade da Federação entre 2014 e 2016.



Fonte: BRASIL, 2017.

Os casos de febre maculosa brasileira, como vistos na tabela 1, na tabela 2, na tabela 3 e na figura 2, estão mais concentrados na região sudeste, onde o principal vetor e reservatório, o carrapato estrela (*Amblyomma cajennense*) está presente (DEL FIOLE et al, 2010).

Segundo Oliveira (2016b), foram identificados casos mais brandos de febre maculosa nas regiões Sul, Sudeste e Nordeste, associada à *Rickettsia* sp. Cepa Mata Atlântica, que apresenta sintomas mais brandos, tornando a obtenção de

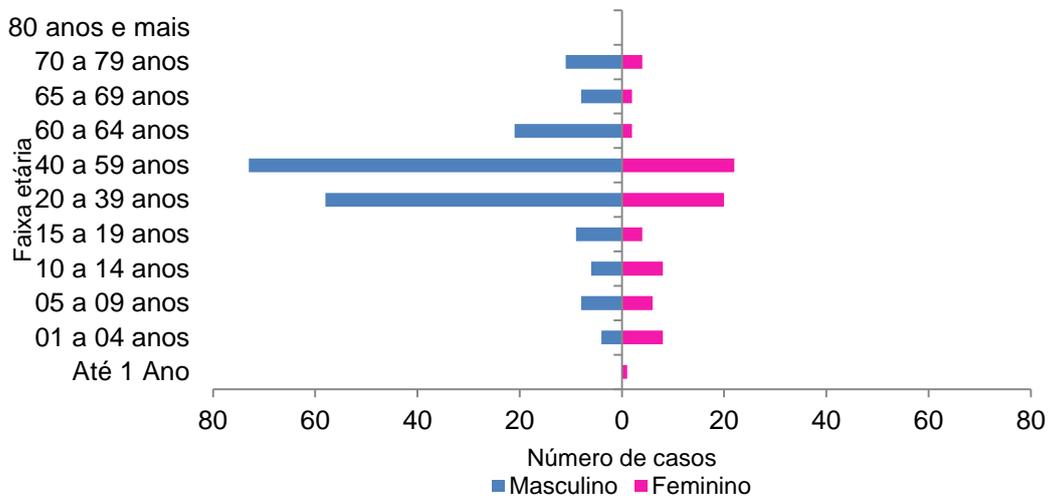
dados mais difícil para se avaliar corretamente a febre maculosa em áreas silenciosas, como as regiões Norte, Centro-Oeste e parte da região Nordeste.

Esses outros estados que não possuem grandes números de vetores, provavelmente tem aumento de número de casos explicados pelo transporte dos parasitas através de outros animais vertebrados, domésticos, rurais ou silvestres, que servem como multiplicadores das bactérias e alastram a doença. O aumento do ecoturismo e da utilização do espaço rural pelo homem para atividades de lazer aumenta o contato do ser humano com o vetor, favorecendo o aumento do número de casos (ARAÚJO; NAVARRO; CARDOSO, 2016).

A mortalidade e a letalidade causados pela febre maculosa são dependentes do diagnóstico rápido seguido da terapia adequada, mas a falta de conhecimento e desinformação da população e dos profissionais da área da saúde locais dificultam a inclusão da febre maculosa nas hipóteses diagnósticas (ARAÚJO; NAVARRO; CARDOSO, 2016). Também existem outras doenças como malária, febre amarela, dengue, Zika e Chikungunya que podem estar presentes nessas populações e que são o foco dos serviços de saúde, consumindo a sua capacidade de resposta (OLIVEIRA, 2016b).

Na figura 3, observa-se que em geral, os homens são mais atingidos que mulheres, predominando a faixa etária adulta (20 a 59 anos) em ambos os gêneros, que representa indivíduos economicamente ativos.

Figura 3: Distribuição de faixa etária e sexo de casos confirmados de Febre Maculosa entre 2014 e 2015.

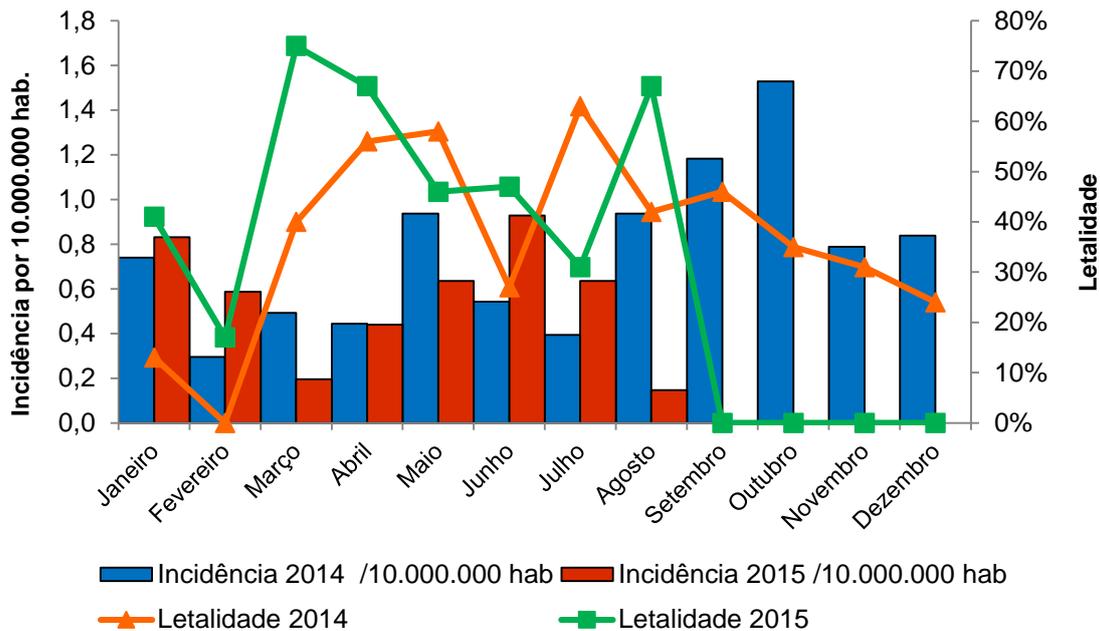


Fonte: SINAN, 2017.

Segundo Oliveira (2017), o homem fica mais exposto ao carrapato por estar mais no ambiente rural, seja para atividades de lazer ou como forma de trabalho, já as mulheres apresentam o ambiente domiciliar como forma de contato com o carrapato, por isso o menor número de casos em mulheres. O aumento de casos em mulheres pode se dar pela ascensão do feminismo, onde as mulheres deixam o domicílio e se expõem mais ao ambiente rural, procurando formas de lazer e trabalho igualitárias aos dos homens. Por uma negligência maior com a sua própria saúde, homens tem um maior risco de chegar ao óbito do que as mulheres (OLIVEIRA et al., 2016a).

Na figura 4 pode-se observar que não há uma diferença tão significativa no número de casos no decorrer dos meses, porém o pico no ano de 2014 começou em agosto e teve seu ápice em outubro. Em 2015, devido à falta de informação após o mês de agosto, só podemos observar a semelhança dos meses de janeiro a agosto.

Figura 4: Incidência e taxa de letalidade da Febre Maculosa no Brasil por mês, em 2014 e 2015.

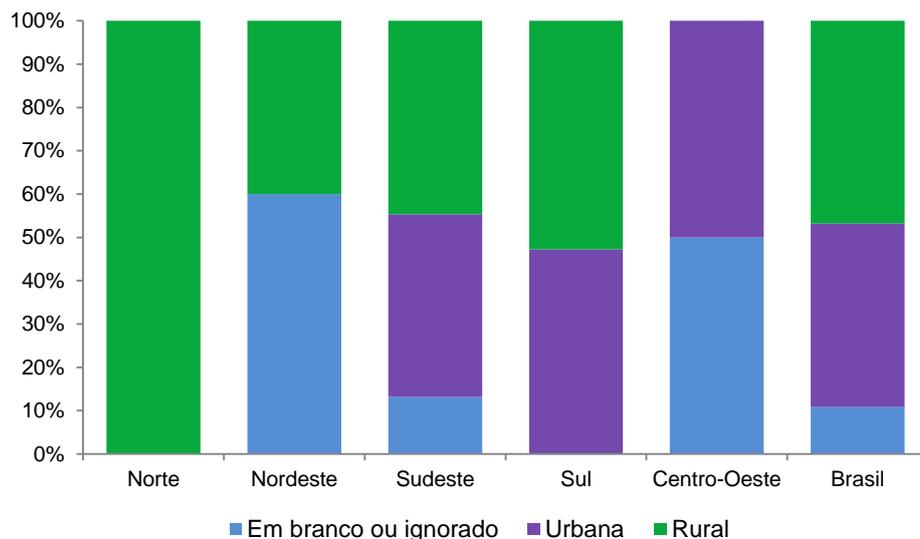


Fonte: SINAN, 2017.

De acordo com Verissimo (2015) a temperatura ambiente interfere no ciclo de vida dos carrapatos, em meses mais frios, os estágios de evolução podem reduzir até parar em alguns casos, enquanto nos meses quentes os estágios de vida livre são acelerados. Isso explica o pico de casos de febre maculosa nos meses de agosto a janeiro como demonstrado na tabela 6, pois são meses quentes no Brasil, logo há uma maior presença do vetor o que causa uma maior contaminação em relação aos meses mais frios. A divisão de óbitos por meses deveria se dar pelo período de evolução da doença, onde os picos são poucos meses depois do pico da incidência de casos. Não há uma causa bem definida para as alterações demonstradas na figura 4, podendo haver uma falha na notificação da causa da morte por conta de óbitos que ocorreram em casa.

Na figura 5 apesar de um elevado numero de indivíduos não terem respondido ou deixado em branco foi possível interpretar que a maior parte dos casos se concentra na zona rural.

Figura 5: Proporção de casos confirmados em relação à zona de infecção de 2014 a 2015.



Fonte: SINAN, 2017.

Oliveira (2017) comenta que, em zonas rurais, o parasitismo por carrapatos é uma situação frequente, porém se desconhece seus perigos. A figura 5 demonstra que a maioria dos casos é rural, uma vez que há um maior contato com o vetor, além de não haver tanta assistência veterinária para os animais e nem médica para os indivíduos, já nos ambientes urbanos, quando ocorre um processo parasitário por carrapato, devido à presença de animais domésticos como cães, ou proveniente de algum lazer ou atividade ocupacional onde o indivíduo entra em contato com o carrapato, como por exemplo, a equitação ou trabalho em jardins zoológicos, o indivíduo procura assistência médica e acaba relatando para o médico sobre o ocorrido, muitas vezes sem saber que é um antecedente epidemiológico que facilita o diagnóstico.

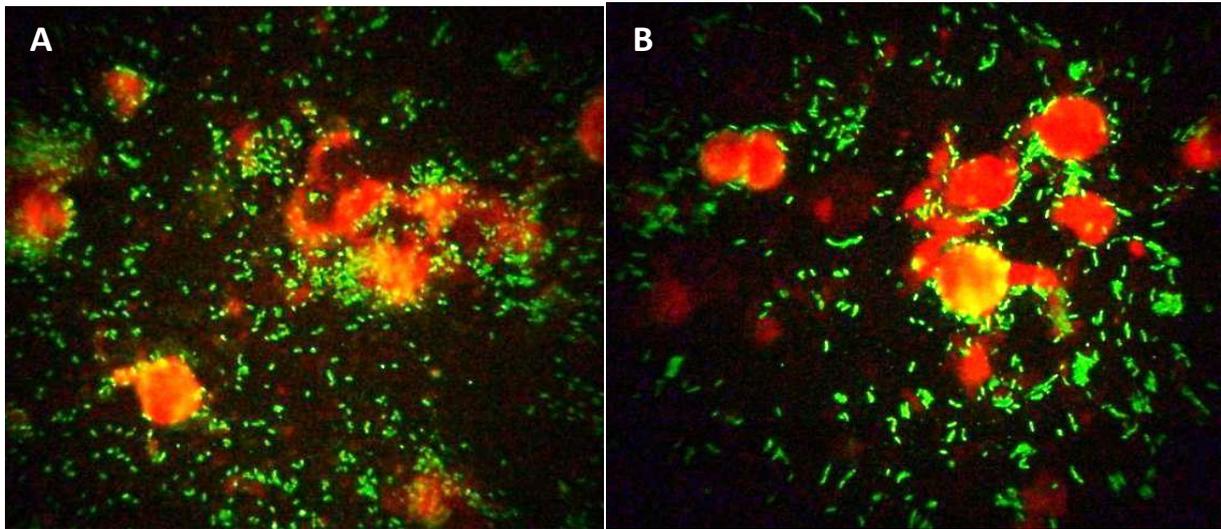
Tabela 5: Resultados da Reação de Imunofluorescência Indireta.

ID ANIMAL	ID ANIMAL ORIGINAL	R.P cepa MA	RR	RA	RB
1	1	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
2	8856	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
3	11399	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
4	21908	Negativo	256	128	Negativo
5	21746	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
6	20484	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7	21880	Negativo	Negativo	128	Negativo
8	7330	Negativo	Negativo	512	Negativo
9	18310	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
10	21841	Negativo	Negativo	128	Negativo
11	21692	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
12	21611	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
13	19713	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
14	19967	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
15	7973	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
16	12667	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
17	21769	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
18	21757	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
19	21699	Negativo	Negativo	128	Negativo
20	21907	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
21	11301	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
22	21883	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
23	20145	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
24	21874	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
25	21698	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
26	21910	Negativo	Negativo	128	Negativo
27	20126	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
28	20685	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
29	21893	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
30	17746	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
31	21628	Negativo	Negativo	128	Negativo
32	21850	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
33	21684	Negativo	Negativo	512	Negativo
34	21750	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

35	4601	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
36	21771	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
37	21909	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
38	21781	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
39	19755	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
40	21706	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
41	21455	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
42	21089	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
43	21778	>1024	256	256	Negativo
44	18276	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
45	19049	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
46	16045	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
47	21817	Negativo	Negativo	128	Negativo
48	18695	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
49	21768	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
50	21690	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

As amostras apresentaram 20% de resultado positivo, dentre os positivos 80% foi identificado a *Rickettsia amblyommatis* cepa Ac37, sendo os indivíduos 7, 8, 10, 19, 26, 31, 33 e 47; 10% identificado a *Rickettsia parkeri* cepa Mata Atlântica, indivíduo 43 e 10% não foi possível identificar qual *Rickettsia*, indivíduo 4, pois quando há a presença de mais de um antígeno, é preciso uma diferença de quatro vezes entre as titulações, como foi observado no indivíduo 43. Pode ocorrer reações cruzadas como visto nos indivíduos 4 e 43, pois alguns antígenos são iguais dentro de espécies de riquetsias diferentes, essas reações cruzadas pode ser entre as bactérias de biogrupos diferentes, por exemplo as causadoras de febres exantemáticas e tifo, o que acaba por diminuir um pouco a especificidade do teste. Permanecendo de uma semana após a infecção até quatro anos, os anticorpos IgG são específicos dentro dos biogrupos (CALIC et al., 2004).

Figura 6: Resultado positivo para uma reação de Imunofluorescência indireta.



Fonte: MILAGRES, 2010

A organização mundial de Saúde (OMS) elegeu a reação de imunofluorescência indireta (RIFI) como o diagnóstico laboratorial, necessitando de um aumento no título 15 dias depois da primeira amostra positiva para ocorrer à confirmação (GALVÃO et al., 2005).

CONCLUSÃO

A melhor forma de prevenir a FMB assim como outras riquetsioses é o controle dos ectoparasitas nos animais, por exemplo, cães, cavalos e outros animais domésticos, que se tem um maior contato e uma assistência veterinária, reduzindo o numero de vetores disponíveis naquele ambiente.

Outra forma de se prevenir é tomando os cuidados necessários para que o carrapato não atinja os indivíduos que tenham contato. Os cuidados são as vestimentas que não deixem a pele exposta, essas vestimentas são calças e botas para os membros inferiores e camisa de manga comprida e luva para os membros superiores, outro cuidado é a aplicação de repelente, no mínimo na pele exposto, como o rosto e outras regiões que as vestimentas não cobrem, sendo o ideal aplicar no corpo todo, evitando assim que o carrapato faça o processo parasitário, evitando também que a bactéria seja transmitida para os indivíduos, principalmente em áreas endêmicas da doença, rurais e urbanas e quando indivíduos vão invadir ambiente silvestre.

REFERENCIAS

AGUIAR, D. M. et al.; **Diagnóstico sorológico de erliquiose canina com antígeno brasileiro *Erlchia canis***. Santa Maria, 2007.

ARAUJO, R.P.; NAVARRO, M. B. M. A.; CARDOSO, T. A. O. Febre maculosa no Brasil: estudo da mortalidade para a vigilância epidemiológica. **Caderno de saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 3, p. 339-346, Set 2016.

ARRAIS, R. C.; **Ocorrência de patógenos transmitidos por carrapatos (*Anaplasma ssp*, *Babesia ssp*, *Erlchia ssp*, *Hepatozoon ssp* e *Rickettsia ssp*) em lobo guará (*Chysosyoun brachyurus*) e cães domésticos da região do parque Nacional da Serra da Canastra**. Dissertação (Pós- graduação) faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

ARTHUR, D. R.; Feeding in ectoparasitic Acari with special reference to ticks. **Advances in Parasitology**, v.3, p.249-298. 1965.

AZAD, A. F. et al.; Genetic characterization and transovarial transmission of a typhus-like rickettsia found in cat fleas. Proc **National Academy of Science**. v.89, p.43-46, 1992.

CALIC, S. B. et al.; Human ehrlichioses in Brazil: first suspect cases. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.8, p.259-262, 2004.

CANTADORI, D. T. et al.; **Azitromicina no tratamento da erlichiose monocítica em cães naturalmente infectados**. Goiânia, 2014. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S180968912014000400011&lng=pt

CARMICHAEL, J. R.; FUERST, P. A.; A rickettsial mixed infection in a *dermacentor variabilis* tick from Ohio. **Annals New York Academy of Sciences**, v.1078, p.334-337, 2006

CHAVES, L. A. et al.; **Erliquiose Canina**. Manaus, 2007.

DANTAS-TORRES F.; CASTILHO V.O.; BARROS-BATTESTTI D.M.; The Ticks (Acari: Ixodida: Argasidae, Ixodidae) of Brazil. **Systematic & Applied Acarology**, v.14: p.30-46, 2009.

DEL FIOL, F.S. et al. A febre maculosa no Brasil. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 27, n. 6, p. 461-466, 2010.

DUMLER, S. J.; WALKER, D. H.; Diagnostic tests for Rocky Mountain spotted fever and other rickettsial diseases. **Dermatologic Clinics**, 1994.

DUMLER, J. S.; WALKER, D. H.; Diagnostic tests for Rocky Mountain spotted fever and other rickettsial diseases. **Dermatologic clinics**, v.12, p.25-36, 1994.

GALVÃO M. A. M.; RIBEIRO J. G. L.; Febre maculosa. In: PEDROSO E. R. P.; ROCHA M. O. C.; SILVA O. A.; eds. *Clínica Médica: os princípios da prática ambulatorial*. São Paulo: Atheneu, 1374-88, 1993.

GALVÃO, M. A. M. et al.; Riquetsioses no Brasil e Portugal: ocorrência, distribuição e diagnóstico. *Revista de Saúde Pública*, v. 39, p.850-856, 2005.

GONÇALVES, A. J. R. et al. Riquetsioses: a propósito de quatro casos de febre maculosa Brasileira diagnosticados no Rio de Janeiro. *Folha Médica*, v.82, p.127-134, 1981.

GOMES, R. et al.; **Resposta immune-humoral de búfalos contra *Anaplasma marginale***. Brasil, 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S198429612008000200003>.

GUGLIELMONE A. A.; et al.; The Argasidae, Ixodidae and Nuttalliellidae (Acari: Ixodida) of the world: **a list of valid species names**. *Zootaxa*, v.2528: p.1-28, 2010.
HIGGINS, J. A.; et al.; **Rickettsia felis: a new species of pathogenic rickettsia isolated from cat fleas**. *J Clin Microbiol* 34 (3): 671-674, 1996.

KELLY, P. J.; et al.; **African tick bite fever: a new spotted fever group rickettsiosis under an old name**. *Lancet* 340: 982-983, 1992.

LABRUNA M. B.; VENZAL J. M.; *Carios fonsecai* sp. nov. (Acari, Argasidae), a bat tick from the centralwestern region of Brazil. *Acta parasitologica*, v.54, n.4: p.355-363, 2009.

LEMOS, E. R. S.; et al.; Rickettsiae-infected ticks in a endemic area of spotted fever in state of Minas Gerais, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 92, n. 4, p. 477-481, 1997.

LEMOS, E. R. S. et al.; Spotted fever in Brazil: a seroepidemiological study e description of clinical cases in a endemic area in the state of São Paulo. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. V.65, p.329-334, 2001.

MAHARA, F. **Three Weil-Felix reaction OX2 positive cases with skin eruptions and high fever**. *J Anan Med Assoc* 68: 4-7, 1984.

MANCINI, D. A. P. et al.; A ocorrência de riquetsioses do grupo *Rickettsia rickettsi*. *Revista de Saúde Pública* v.17 n.6 São Paulo Dec. 1983.

MELLES, H. H.; COLOMBO, S.; SILVA, M. V.; Spotted fever: isolation of *Rickettsia* from a skin biopsy sample. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v.34, p.37-41, 1992.

MILAGRES, B.S.; **Perfil sorológico de algumas infecções em capivara (*Hydrochoerus hydrochoerus*) capturadas no estado de São Paulo e Minas Gerais, Brasil**. (2004). Dissertação de mestrado em Medicina Veterinária. Universidade Federal de Viçosa, Viçosa 2004.

MILAGRES, B. S. **Pesquisa de Rickettsia em animais sinantrópicos e domésticos em seus ectoparasitas em duas áreas de baixa endemicidade para febre maculosa brasileira da região leste de Minas Gerais, de 2005-2007.** 2010. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Ouro Preto. Ouro Preto.

MILAGRES, B. S.; et al.; Investigation of Rickettsia in Synanthropic and Domestic Animals and in their Host from two areas of low endemicity for Brazilian Spotted Fever, in the east Region of Minas Gerais state, Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 83, p. 1305-1307, 2010.

MILAGRES, B. S.; et al.; Spotted fever group Rickettsia in small rodents from areas of low endemicity for Brazilian spotted fever in the eastern region of Minas Gerais state, Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.88, p.937 - 939, 2013.

NAVA S. et al.; Description of a new argasid tick (Acari: Ixodida) from bat caves in Brazilian Amazon. **The Journal of Parasitology**, v.96, n.6: p.1089-1101, 2010.

OLIVEIRA, S. V. et al. An update on the epidemiological situation of spotted fever. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, Brasil, v. 22, p. 2-8, ago. 2016a.

OLIVEIRA, S. V. et al. Vigilância de ambientes da febre maculosa: explorando as áreas silenciosas do Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 7, n. 3, p. 65-72, set. 2016b.

OLIVEIRA, S. V. **Febre Maculosa no Brasil: Situação epidemiológica atual e a distribuição geográfica de carrapatos em cenários de mudanças climáticas.** 2017. Tese (Doutorado) - Universidade da Brasília. Brasília.

PORTAL DA SAÚDE. **Febre maculosa: análise dos dados epidemiológicos de 2010 a 2014.** Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/693-secretaria-svs/vigilancia-de-a-az/febre-maculosa/11269-situacao-epidemiologica-dados>>. Acesso em 07 maio 2017.

SCHRIEFER, M. E. et al.; Identification of a novel rickettsial infection in a patient diagnosed with murine typhus, **Journal of Clinical Microbiology**, v.32, n.4, p.949-954, 1994.

SEXTON, D. J. et al.; Brazilian spotted fever in Espírito Santo Brazil: description of a focus of infection in a new endemic region. **Am J Trop Med Hyg**, v.49, p.222-226, 1993.

VERISSIMO, C.J. Fatores que afetam a fase de vida livre de carrapatos. In: III Workshop Controle de Carrapatos, v. 3, 2013, Nova Odessa. **Controle de carrapatos nas pastagens.** Nova Odessa: Instituto de zootecnia, 2015. Disponível em <<http://docplayer.com.br/2249963-Controle-de-carrapatos-nas-pastagens-2-ed-rev-e-ampl-organizacao-verissimo-c-j.html>>. Acesso em 07 maio 2017.

WALKER, D. H. et al.; Antigenic diversity of *Rickettsia conorii*. **NAmerican Journal Medicine and Higiene**, v.47, p. 78-86, 1992.