

**FEBRE MACULOSA E OS POSSÍVEIS MÉTODOS
DIAGNÓSTICOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

**ROCKY MOUNTAIN SPOTTER FEVER AND POSSIBLE
DIAGNOSTIC METHODS: A LITERATURE REVIEW**

**FIEBRE MANCHADA DE LAS MONTAÑAS TOCOSAS Y
POSIBLES MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO: UMA REVISIÓN DE LA
LITERATURE**

Adalberto de Oliveira Almeida Kelly

Centro Universitário de Barra Mansa - UBM,
Departamento de Saúde
Barra Mansa - Rio de Janeiro
Acadêmica do Curso de Farmácia
<https://orcid.org/0009-0007-1633-3829>
adalberto_bm_2011@hotmail.com

Giselle Pergamini de Paula

Centro Universitário de Barra Mansa - UBM,
Departamento de Saúde
Barra Mansa - Rio de Janeiro
Acadêmica do Curso de Farmácia
<https://orcid.org/0009-0006-1820-4783>
gi.pergamini@gmail.com

Rúbia Passos Graciani

Centro Universitário de Barra Mansa - UBM,
Departamento de Saúde
Barra Mansa - Rio de Janeiro
Acadêmica do Curso de Farmácia
<https://orcid.org/0009-0000-8264-195X>
rubiag81@gmail.com

Bruna Karoline Lima Piazero

Centro Universitário de Barra Mansa - UBM,
Departamento de Saúde
Barra Mansa - Rio de Janeiro
Mestre em Ciências pela UFRJ,
Orientadora
Docente dos cursos de Biomedicina,
Biologia e Farmácia
Centro Universitário de Barra Mansa
<https://orcid.org/0000-0001-8922-8551>
piazerab@gmail.com

ARTIGO CIENTÍFICO
Submetido em: 02/05/2023
Aprovado em: 15/06/2023

RESUMO

Trata-se de uma revisão bibliográfica, cujo objetivo foi analisar os possíveis métodos de diagnóstico da febre maculosa. A metodologia envolveu a consulta de artigos científicos, estudos e matérias recentes sobre o assunto. Os métodos mais utilizados foram: teste sorológico, ensaio de imunofluorescência indireta (RIFI), ensaio de imunoensaio enzimático (ELISA) e exame de imuno-histoquímica (IHQ). Conclui-se que outras formas de diagnóstico mais caras e menos utilizados podem ajudar em um resultado preciso e verdadeiro, facilitando o tratamento e evitando mortes decorrentes a não identificação da doença.

Palavras-Chave: “febre maculosa”, “*Rickettsia rickettsii*”, “*Amblyomma cajennense*”

RESUMEN

Se trata de una revisión bibliográfica, cuyo objetivo fue analizar los posibles métodos de diagnóstico de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas. La metodología implicó la consulta de artículos científicos, estudios y noticias recientes sobre el tema abordado. Los métodos más utilizados son: prueba serológica, prueba de inmunofluorescencia indirecta (IFAT), prueba de inmunoensayo enzimático (ELISA) y prueba de inmunohistoquímica (IHC). Se concluye que otras formas de diagnóstico más costosas y menos utilizadas pueden ayudar en un resultado certero y veraz, facilitando el tratamiento y evitando muertes por no identificación de la enfermedad.

Palavras Clave: “fiebre manchada de las Montañas Rocosas”, “*Rickettsia rickettsii*”, “*Amblyomma cajennense*”

ABSTRACT

This is a bibliographical review, whose objective was to analyze the possible methods of diagnosing Rocky Mountain spotted fever. The methodology involved consulting scientific articles, studies and recent news on the subject addressed. The most used methods are: serological test, indirect immunofluorescence test (IFAT), enzyme immunoassay test (ELISA) and immunohistochemistry test (IHC). It is concluded that other more expensive and less used forms of diagnosis can help in an accurate and true result, facilitating the treatment and avoiding deaths resulting from the non-identification of the disease.

Keywords: “Rocky Mountain spotted fever”, “*Rickettsia rickettsii*”, “*Amblyomma cajennense*”

1 INTRODUÇÃO

A febre maculosa é uma doença infecciosa grave causada pela bactéria *Rickettsia rickettsii*. Ela é transmitida aos seres humanos por meio da picada de carrapatos infectados, principalmente das espécies *Amblyomma cajennense* e *Amblyomma sculptum*, sendo um dos seus principais hospedeiros no Brasil a capivara (OLIVEIRA S. V. et al, 2016). A doença recebe esse nome devido às manchas avermelhadas (máculas) que podem se desenvolver na pele dos pacientes que foram infectados (CDC, 2023; RICHARDS, 2012).

A bactéria *Rickettsia rickettsii* é encontrada em diversas regiões do mundo, incluindo a América do Norte, América Central, América do Sul e algumas partes da Ásia (BARROSO-SILVA, 2014). A transmissão ocorre quando carrapatos (*Amblyomma*) infectados se alimentam do sangue humano, permitindo que as bactérias entrem na corrente sanguínea. Uma vez no organismo, uma *Rickettsia rickettsii* invade as células do endotélio vascular, que reveste os vasos sanguíneos, causando danos (RENNOLL-BANKERT et al., 2015).

Os sintomas iniciais da febre maculosa podem ser semelhantes com outras doenças, como a dengue, incluindo febre alta, dor de cabeça, dores musculares e machas avermelhas pelo corpo (RICHARDS, 2012). Além disso, os pacientes podem desenvolver sintomas respiratórios, gastrointestinais e emocionais, como tosse, náuseas, vômitos, confusão mental e convulsões (MARTINS T. F. et al, 2016).

A febre maculosa é uma condição muito grave e requer diagnóstico precoce, para que ocorra um tratamento imediato com antibióticos, evitando assim, complicações e reduzindo o risco de morte (MONTEIRO et al, 2014). Se o paciente não for tratado, a doença pode levar a problemas renais, pneumonia respiratória, falência de órgãos múltiplos e, em casos mais graves, ao óbito (LABRUNA et al., 2011). No ano de 2023 ocorreu um aumento significativo de casos da febre maculosa. No Brasil, as principais incidências desses casos vêm sendo em Minas Gerais, São Paulo, Paraná, Rio de Janeiro e Espírito Santo, onde a espécie de carrapato predominante é a *cajennense* (OLIVEIRA S. V. et al, 2016). Segundo a Agência Brasil (2023), no ano de 2013 à junho de 2023, tiveram 2059 casos e 53 óbitos, sendo que a maior concentração de casos, ocorreu no sudeste do país, tendo 1292 casos e 30 óbitos.

O principal objetivo desta revisão bibliográfica é analisar os possíveis métodos de diagnóstico da febre maculosa. Para isso, foram consultados artigos científicos e assuntos recentes sobre o assunto, com o intuito de que, este estudo busque contribuir para o conhecimento sobre os métodos de diagnóstico da febre maculosa, fornecendo informações atualizadas sobre os métodos mais utilizados atualmente, como o teste sorológico, ensaio de

imunofluorescência indireta (RIFI), ensaio de imunoensaio enzimático (ELISA) e exame de imuno-histoquímica (IHQ). Além do mais, destaca-se a importância de explorar outras formas de diagnóstico mais caras e menos utilizadas, que podem auxiliar na obtenção de resultados mais precisos e verdadeiros (MONTEIRO K. J. L. et al, 2014; MONTENEGRO D. C. et al, 2017).

Espera-se que essa análise possa contribuir para melhorar a eficácia do diagnóstico da febre maculosa, facilitando o tratamento adequado e prevenindo complicações e mortes decorrentes da não identificação da doença (CDC, 2023; KRAWCZAK F. C. et al, 2016).

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica, por meio do levantamento de artigos científicos pelas plataformas PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e BIREME (Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde). Utilizou-se as seguintes palavras chaves: “febre maculosa”, “*Rickettsia rickettsii*”, “*Amblyomma cajennense*”, “*diagnóstico e febre maculosa*”. Os parâmetros de inclusão foram artigos completos e publicados entre os períodos 2011 e 2023. Excluiu-se trabalhos que fugissem ao tema.

3 FEBRE MACULOSA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

3.1 SINTOMATOLOGIA

Os sintomas iniciais da febre maculosa podem incluir febre alta, dor de cabeça intensa, dores musculares, fadiga, falta de apetite e diarreia. E à medida em que a infecção progride, a febre maculosa pode causar danos nos vasos sanguíneos e na disfunção endotelial. Isso pode levar ao desenvolvimento de uma erupção cutânea característica, que começa como pequenas manchas vermelhas (máculas) e evolui para manchas escuras e petéquias, que são pequenos pontos vermelhos causados por sangramento capilar. Esses sintomas podem ser confundidos com outras doenças febris, como por exemplo dengue, Chikungunya e Zika, dificultando o diagnóstico precoce (PADDOCK et al., 2016. MONTEIRO et al, 2014).

Além desses sintomas, ela pode afetar outros órgãos e sistemas do corpo. Essa infecção pode causar pneumonia, causada em tosse, falta de ar e dor no peito. É possível ainda o comprometimento renal, levando a sintomas como diminuição da produção de urina, inchaço nas pernas e tornozelos, e aumento da pressão arterial. Outros órgãos, como o fígado, o coração e os pulmões, também podem ser afetados pela infecção (OLIVEIRA S. V. et al. 2020).

A demora no início do tratamento com antibióticos adequados, como a doxiciclina, pode permitir a progressão da doença e o agravamento dos sintomas. Além disso, a gravidade da infecção e a presença de complicações, como disfunção renal ou insuficiência respiratória, aumentaram o risco de mortalidade (PADDOCK et al., 2016; KJEMTRUP A. M. et al. 2022).

3.2 ETIOLOGIA

No ano de 1906, o microbiologista Howard Taylor Ricketts (1871 – 1910) se preocupou em estudar a febre maculosa das montanhas rochosas e encontrou o agente etiológico da doença, a bactéria *Rickettsia rickettsii*, no sangue de pessoas infectadas. Em 1910, houve um trágico acidente, onde Ricketts foi infectado e morreu pouco tempo depois, porque, estava isolando uma outra espécie de *Rickettsia prowazeki* (MULLEN, 1983; MONTEIRO K. J. L. et al, 2014).

A *Rickettsia rickettsii* é uma bactéria gram-negativa intracelular obrigatória que pertence à família *Rickettsiaceae*. Essa bactéria é o agente causador da febre maculosa das Montanhas Rochosas, uma doença infecciosa transmitida por carrapatos (*Amblyomma cajennense*) (PADDOCK et al., 2016). A infecção envolve a invasão das células endoteliais, que revestem os vasos sanguíneos, pelo patógeno. Essa bactéria é capaz de se multiplicar dentro dessas células e induzir uma resposta inflamação localizada (WALKER et al., 2014).

Quadro 01: Características da bactéria *Rickettsia Rickettsii*

Características	
Tipo de bactéria	Gram negativa
Classificação	Caráter atípico (intracelular obrigatório), ou seja, elas só conseguem sobreviver dentro das células.
Genoma	Um cromossomo celular único e bem conservado
Multiplicação	Divisão binária
Parede celular	<ul style="list-style-type: none"> • LPS (lipopolissacarídeo) e; • Duas proteínas: <ul style="list-style-type: none"> - Omp A (outer membrane proteín A), exclusivas das <i>Rickettsia</i> do grupo da febre maculosa; - ompb (outer membrane proteín B), presente em todas as espécies de <i>Rickettsia</i>.
Função das proteínas omps	Conseguem fazer a ligação com as células eucarionte do hospedeiro.

Fonte: (WALKER et al., 2004; DANTAS-TORRES, 2007; ANGERAMI et al., 2021)

3.3 FISIOPATOLOGIA

O primeiro processo de infecção ocorre com a picada do carrapato infectado e durante a alimentação, apresenta nas glândulas salivares, onde é transmitida ao hospedeiro humano (CDC, 2023; MONTEIRO et al, 2014).

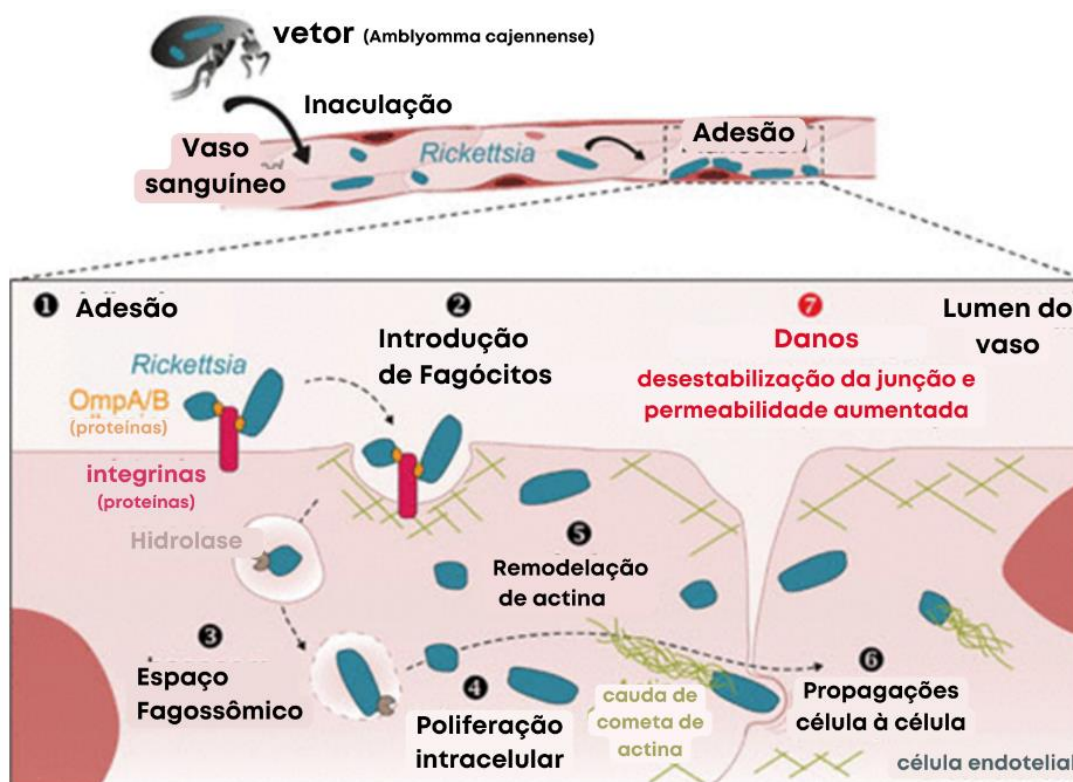
Após a introdução no hospedeiro, a bactéria entra na corrente sanguínea e infecta diferentes órgãos e tecidos. A invasão das células endoteliais é um passo crucial na fisiopatologia, no qual, a bactéria é capaz de aderir às células endoteliais e manipular a invasão para penetrar na célula hospedeira (WALKER ET AL., 2014). A interação entre proteínas (Omps) de adesão de bactérias e proteínas do hospedeiro, como integrinas de adesão celular, desempenhando um papel importante na entrada da *Rickettsia rickettsii* nas células endoteliais (RENNOLL-BANKERT et al., 2015; SOARES et al., 2020).

Depois da invasão, a *Rickettsia rickettsii* é capaz de sobreviver e se multiplicar dentro das células endoteliais. A bactéria manipula as vias de sinalização celular do hospedeiro para garantir sua própria replicação e evitar a destruição pelo sistema imunológico (SOARES et al., 2020). Estudos têm mostrado que a bactéria é capaz de modificar a resposta imune do hospedeiro, suprimindo a expressão de genes envolvidos na resposta inflamatória e evitando a ativação de células imunes (SOARES et al., 2020; DÍAZ-MONTERO et al., 2013; OBINO e DUMÉNIL. 2019).

A resposta imune do hospedeiro desempenha um papel importante na infecção. A ativação do sistema imunológico resulta na liberação de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que estão envolvidos na inflamação e na resposta imune (DÍAZ-MONTERO et al., 2013).

Portanto, o percurso da infecção pela *Rickettsia rickettsii* envolve a picada do carrapato vetor, a entrada e disseminação da bactéria pelo sistema circulatório, a invasão de células endoteliais e a resposta imune do hospedeiro. O entendimento dos envolvidos na patogênese da infecção é essencial para o desenvolvimento de estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento eficazes (OBINO e DUMÉNIL. 2019; OGRZEWALSKA M. et al, 2012).

Figura 01: Infecção do endotélio por *Rickettsia rickettsii*



Fonte: (Adaptado de OBINO e DUMÉNIL., 2019)

A figura 1 mostra que, após a inoculação bacteriana no lúmen dos vasos sanguíneos, ocorre a adesão da *Rickettsia* na superfície do endotélio através da expressão das proteínas OmpA e OmpB. A ligação de Omps às integrinas da superfície celular do hospedeiro, induz a fagocitose de bactérias e a remodelação da actina. Em seguida, proliferam intracelularmente e utilizam componentes celulares, como monômeros, para montar caudas de cometa de actina, que suportam o movimento bacteriano e a disseminação célula a célula. Tanto a remodelação da actina quanto a propagação bacteriana, afetam a desestabilização das junções celulares responsáveis pelo aumento da permeabilidade dos vasos (OBINO e DUMÉNIL. 2019).

3.4 VETORES

O *Amblyomma cajennense* é uma espécie do carrapato que pertence à família *Ixodidae*, que é composta por carrapatos duros ou de casca dura. Carrapatos do gênero *Amblyomma* são conhecidos como carrapatos estrela devido à presença de uma estrutura em forma de estrela em seu escutelo dorsal. Também é um vetor importante na transmissão de várias doenças

infeciosas, como a febre maculosa, causada pela bactéria *Rickettsia rickettsii* (DANTAS-TORRES et al., 2012; LABRUNA et al., 2011).

O gênero *Amblyomma* inclui diversas espécies encontradas em diferentes regiões do mundo. Alguns exemplos de espécies são: *Amblyomma americanum*, *Amblyomma cajennense* e *Amblyomma variegatum*. Essas espécies de carrapatos têm ampla distribuição geográfica, estando presentes em diversas regiões da América, África e Ásia (LABRUNA et al., 2011; NAVA et al., 2018).

Esses carrapatos possuem um ciclo de vida que inclui larvais, ninfas e adultos felizes. Durante cada estágio, eles recebem a alimentação sanguínea em um hospedeiro vertebrado para completar seu desenvolvimento. E também, são conhecidos por terem um amplo espectro de hospedeiros, podendo parasitar mamíferos, aves e répteis, incluindo animais domésticos e selvagens (LABRUNA et al., 2011; NAVA ET AL., 2018). E no Brasil seu principal hospedeiro são as capivaras.

O *Amblyomma cajennense* é conhecido por transmitir a bactéria *Rickettsia rickettsii*, causadora da febre maculosa das Montanhas Rochosas. Essa bactéria é transmitida aos seres humanos quando o carrapato infectado se alimenta do sangue de um hospedeiro. Durante o processo de alimentação, as formas infectantes da bactéria presentes na glândula salivar do carrapato entram na corrente sanguínea do hospedeiro, causando uma infecção. E essa contaminação ocorre quando os pastos são encontrados sujos, tornando-se um ambiente propício para esses vetores ser contaminados pela bactéria *Rickettsia rickettsii*, e com isso, se tornarem transmissores da febre maculosa (CDC, 2023; LABRUNA et al., 2013).

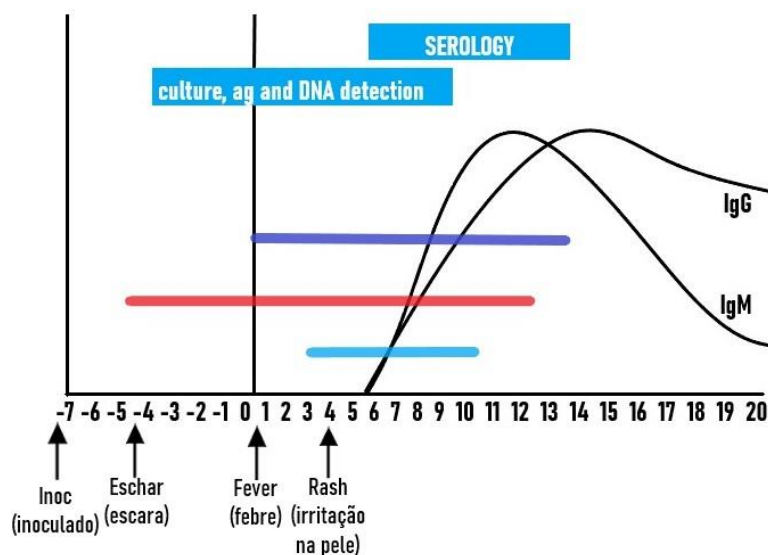
3.5 DIAGNÓSTICO

No início da infecção, os sintomas inespecíficos, como febre alta, dor de cabeça, dores musculares, fadiga e manchas avermelhadas (máculas), podem se assemelhar a outras doenças, como por exemplo a Dengue (COURA J. R. et al., 2013). No entanto, para o diagnóstico da febre maculosa, precisa-se primeiramente do histórico de exposição ao carrapato, pelo paciente. A coleta adequada dessas informações clínicas e epidemiológicas é fundamental para orientar a suspeita da doença. (FACCINI-MARTINEZ et al, 2018; MONTEIRO et al, 2014).

Já o diagnóstico laboratorial envolve a detecção de objetos específicos contra a bactéria *Rickettsia rickettsii* por meio de testes sorológicos (DUARTE P. O. et al, 2019). Esses testes podem incluir a detecção de anticorpos IgM e IgG por ensaios de imunofluorescência indireta (IFI) ou ensaios de imunoensaio enzimático (ELISA) (PADDOCK et al., 2016).

Para identificar o patógeno *Rickettsias*, deve-se identificar o curso temporal da infecção, como é mostrado na figura abaixo (fig. 2). O 'Inoc' na figura refere-se ao tempo que o agente *rickettsial* é inoculado. O 'Eschar' (barra vermelha) refere-se à lesão no local da picada. 'Fever' (barra azul royal) refere-se ao tempo em que o paciente apresenta febre e outros sinais e sintomas de doenças. 'Rash' (barra azul clara) refere-se ao aparecimento de maculopápulas, papulovesículas e/ou petéquias aproximadamente 3 a 5 dias (RICHARDS A. L., 2012).

Figura 02: Curso de tempo de marcadores de infecção por riquetsias em relação à detecção e diagnóstico



Fonte: (Adaptado de RICHARDS A. L., 2012)

As Imunoglobulinas, IgM e IgG, aparecem em níveis detectáveis ao mesmo tempo, aproximadamente de 5 a 10 dias após a apresentação da doença e duram meses a anos, respectivamente. Por tanto, quando há investigações envolvendo a sorologia de IgM e IgG, não são confiáveis nessa fase inicial da infecção, pois, o indivíduo pode já ter sido exposto pelo patógeno. Sendo indicado a realização da coleta de 10 a 20 dias (RICHARDS A. L., 2012).

A confirmação definitiva da infecção por *Rickettsia rickettsii* pode ser controlada por meio da detecção do DNA bacteriano por técnicas moleculares, como a reação em cadeia da polimerase (PCR) (PADDOCK et al., 2016). A PCR é um método sensível e específico que permite à amplificação e identificação do material genético da bactéria presente no sangue, tecidos ou líquido cefalorraquidiano (DUARTE P. O. et al, 2019).

A obtenção das amostras para testes laboratoriais deve ser realizada de acordo com a fase da doença e orientação médica. Em casos graves, nos quais o paciente pode requerer intubação e ventilação mecânica, a obtenção de amostras sanguíneas ou de outros tecidos para análise laboratorial pode ser realizada antes ou durante a intubação, a fim de obter material adequado para o diagnóstico (PADDOCK et al., 2016; BARROSO-SILVA, 2014).

3.5.1 MÉTODOS PARA OS DIAGNÓSTICOS

Dentre os tipos de Diagnósticos Laboratoriais que existem, no mercado os mais encontrados são: Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI), exame de imuno-histoquímica (IHQ), Técnicas Biologia Molecular e Isolamento de *R. rickettsi* (MONTEIRO et al, 2014).

O exame de RIFI é realizado a partir da coleta de sangue do paciente, se houver detecção do anticorpo IgG, significa que o paciente está infectado (MONTEIRO et al, 2014). Entretanto, o teste não é de absoluta confiança, pois pode gerar resultados falso-positivos, visto que na fase aguda, ou seja, inicial da doença, os anticorpos podem não aparecer devidamente elevados, gerando de primeira instância, um resultado negativo (MONTENEGRO D. C. et al, 2017).

Já o exame de IHQ, é feito por meio de biópsia, isolando o tecido com coloração utilizando hematoxilina e eosina, posteriormente, utilizar o microscópio para análise. Essa técnica não se faz necessário na fase crônica da infestação, pois na fase aguda já consegue-se obter um diagnóstico preciso (MARTINS T. F. et al, 2016; MONTEIRO et al, 2014).

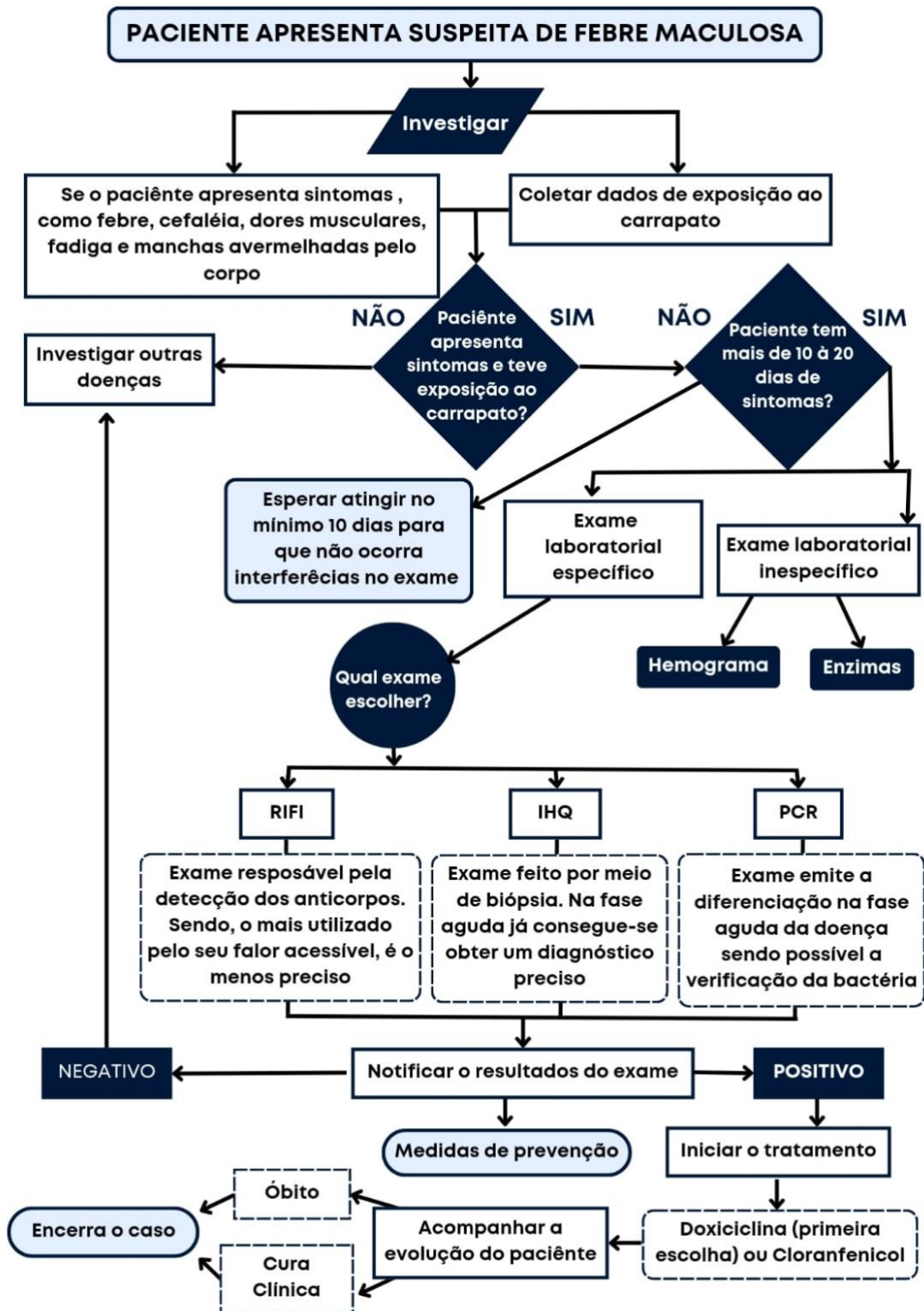
O exame utilizando Técnicas Biologia Molecular, são utilizadas amostras de sangue ou tecido, utilizando técnica de PCR, onde a análise está associada a polimorfismos, entretanto uma técnica que não se consegue ver com exatidão todas as espécies. Temos ainda o PCR/sequenciamento, que permite o agrupamento de sequências de bases de fragmentos de genes *rickettsi* amplificados. Essa técnica diferentemente da outra, permite a diferenciação das espécies e na fase aguda da doença é possível a verificação pela bactéria (FACCINI-MARTINEZ et al, 2018).

Visto da diferença dos exames, o mais utilizado ultimamente é o de RIFI devido seu valor monetário em comparação aos outros exames como, por exemplo, o IHQ e PCR. Contudo, o mesmo só pode fornecer um resultado preciso e verídico quando a doença já não está mais em sua fase aguda, precisando do apoio de outro exame para sua exatidão (MONTEIRO et al, 2014).

Devido ao acúmulo de casos, um investimento em possíveis portadores da febre poderia ser pensado. Levando em consideração a diminuição de custos com outros testes além do RIFI

para precisão e menor índice de mortalidade e sequelas da doença (MONTEIRO K. J. L. et al, 2014; MONTENEGRO D. C. et al, 2017)

Figura 03: Fluxograma de investigação epidemiológica da febre maculosa para o diagnóstico



Fonte: (FACCINI-MARTINEZ et al, 2018; KRAWCZAK F. C. et al, 2016; MARTINS T. F. et al, 2016; MONTEIRO K. J. L. et al, 2014).

O fluxograma acima mostra o passo a passo de uma investigação epidemiológica da febre maculosa, para um correto diagnóstico, escolha do exame, tratamento e a notificação dos casos. E segundo a portaria nº 264 de 17 de fevereiro de 2020, fala que em todos os casos de febre maculosa é preciso notificar às autoridades locais de saúde, iniciando uma investigação epidemiológica em até 48h após a notificação, avaliando a necessidade de adoção de medidas de controle.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com a revisão bibliográfica apresentada, com vista a atender aos objetivos propostos, pode-se concluir-se que a febre maculosa é uma doença grave, transmitida por carrapatos e causada pela bactéria *Rickettsia rickettsii*, onde apresenta sintomas semelhantes e que muitas das vezes são confundidas com outras doenças, resultado no seu agravamento ou até mesmo a morte do paciente. Portanto, o diagnóstico precoce, a escolha correta para a realização dos exames e o tratamento adequado são fundamentais para o sucesso na recuperação do indivíduo infectado. É necessário que aumente ainda mais os estudos e pesquisas acerca dos exames realizados para detecção da doença, principalmente testes mais baratos e precisos.

REFERÊNCIAS

Allen L. Richards. **Detecção e identificação mundial de novas e antigas rickettsias e doenças rickettsiais**, *FEMS Immunology & Medical Microbiology* , Volume 64, edição 1, fevereiro de 2012.

Barbieri, JM, Da Rocha, CM, Bruhn, FR, Cardoso, DL, Pinter, A., & Labruna, MB. **Avaliação altitudinal de *Amblyomma aureolatum* e *Amblyomma ovale* (Acari: Ixodidae), vetores de rickettsioses do grupo da febre maculosa no Estado de São Paulo, Brasil**. *Jornal de entomologia médica*, 52(5), 1170–1174, 2015.

Barros-Silva, PMR, Pereira, SVC, Fonseca, LX, Maniglia, FVP, de Oliveira, SV, & de Caldas, EP. **Febre maculosa: uma análise epidemiológica dos registros do sistema de vigilância do Brasil**. Scientia Plena, 2014.

Brasil - **Ministério da Saúde. 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*, 2016.

Brasil - **Ministério da Saúde**. Casos confirmados de febre maculosa. Brasil, grandes regiões e unidades federadas. 2000 a 2019. Região. Sistema de Informação Agravos Notificação - SINAN, 2019.

Coura, JR. **Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias**. 2ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

Dantas-Torres F, Chomel BB, Otranto D. **Carrapatos e doenças transmitidas por carrapatos: uma perspectiva de saúde única**. *Trends Parasitol*. 2012

Díaz-Montero CM, Feng HM, Crocquet-Valdes PA, et al. **Interações macrófagos e células endoteliais in vitro: Papel da invasina rickettsial OmpB**. *PLoS One*. 2013.

Duarte, PO, Aguirre, A., Higa, L., & Andreotti, R. **Febre Maculosa Brasileira**. Embrapa Gado de Corte-Capítulo em livro científico (ALICE), 2019.

Faccini-Martínez, Á. A., de Oliveira, SV, Junior, CC, & Labruna, MB. **Febre Maculosa por Rickettsia parkeri no Brasil: condutas de vigilância epidemiológica, diagnóstico e tratamento**. Journal of Health & Biological Sciences, 6(3), 299-312, 2018.

Krawczak, FS, Agostinho, WC, Polo, G., Moraes-Filho, J., & Labruna, MB. **Avaliação comparativa de carrapatos Amblyomma ovale infectados e não infectados por Rickettsia sp. cepa da Mata Atlântica, agente de uma riquetsiose emergente no Brasil**. Carrapatos e doenças transmitidas por carrapatos, 2016.

Labruna MB, McBride JW, Bouyer DH, et al. **Rickettsia doenças das Américas: epidemiologia, eco-epidemiologia e abordagens para a prevenção**. Ann NY Acad Sci. 2011.

Martins, TF, Barbieri, AR, Costa, FB, Terassini, FA, Camargo, LM, Peterka, CR, ... & Labruna, MB. **Distribuição geográfica de carrapatos Amblyomma cajennense (sensu lato) (Parasitiformes: Ixodidae) no Brasil, com descrição da ninfa de A. cajennense (sensu stricto)**. Parasitas e vetores, 2016.

Meira, AMD, Cooper, M., Ferraz, KMPMDB, Monti, JDA, Caraméz, RB, & Delitti, WBC. **Febre maculosa: dinâmica da doença, hospedeiros e vetores**. In: **Febre maculosa: dinâmica da doença, hospedeiros e vetores** (pp. 176-176), 2013.

MONTEIRO, Kerla Joeline Lima; ROZENTHAL, Tatiana; LEMOS, Elba Regina Sampaio de. **Diagnóstico diferencial entre a febre maculosa brasileira e o dengue no contexto das doenças febris agudas**. Rev Patol Trop., v.43, n.3, p. 241-250, jul.-set. 2014.

Montenegro, DC, Bitencourth, K., de Oliveira, SV, Borsoi, AP, Cardoso, KM, Sousa, MS, ... & Brasil, RP. **Febre maculosa: epidemiologia e relação vetor-riquetsia-hospedeiro no estado do Rio de Janeiro**. Fronteiras em microbiologia, 8, 505. 2017.

Nava S, Beati L, Labruna MB, et al. **Amblyomma sculptum: diversidade genética e rickettsias no bioma Cerrado brasileiro.** Carrapatos Tick Borne Dis. De abril de 2018.

Ogrzewalska, M., Saraiva, DG, Moraes-Filho, J., Martins, TF, Costa, FB, Pinter, A., & Labruna, MB. **Epidemiologia da febre maculosa brasileira na Mata Atlântica, estado de São Paulo, Brasil.** Parasitologia, 139(10), 2012.

Oteo, J. A, Nava, S., Mattar, S., Venzal, JM, Abarca, K., Labruna, MB, & Zavala-Castro, J. **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, 2014.

Pritt BS, Mead PS, Johnson DKH, et al. **Identificação de uma nova espécie patogênica de Borrelia causando borreliose de Lyme com espiroquetemia anormalmente alta: um estudo descritivo.** Lancet Infect Dis. 2016.

Soares HS, Barbieri AME, Martins TF, et al. **Rickettsia rickettsii Invasão de células endoteliais humanas leva à interrupção da sinalização do fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP2).** Patógenos. 4 de julho de 2020.