

Febre Maculosa Brasileira

*Pâmella Oliveira Duarte
André de Abreu Rangel Aguirre
Leandro de Oliveira Souza Higa
Renato Andreotti*

INTRODUÇÃO

A febre maculosa (FM) é uma doença infecciosa aguda transmitida pela picada de carrapatos infectados com bactérias do gênero *Rickettsia* (Figura 1). Foi relatada pela primeira vez no Estado de Idaho, nos Estados Unidos, em 1899 e, em 1906, Howard Taylor Ricketts demonstrou a importância do carrapato na transmissão da doença (Harden, 1985; Ricketts, 1991). Sua distribuição espacial ocorre em países ocidentais como Estados Unidos, Canadá, México, Panamá, Costa Rica, Argentina, Colômbia e Brasil (Dantas-Torres, 2007).

No Brasil, a FM também é conhecida como tifo transmitido pelo carrapato, febre petequial ou febre maculosa brasileira (FMB). Foi descrita pela primeira vez em 1929, em São Paulo, e, logo em seguida, relatada no Rio de Janeiro e Minas Gerais (Dias; Martins, 1939).

Vamos abordar este tema devido à importância dessa doença para a saúde pública no Brasil, principalmente na área rural, por colocar em risco os trabalhadores da cadeia produtiva de bovinos.

ETIOLOGIA

Riquétsias são bactérias classificadas no Filo das Proteobactérias, Classe Alphaproteobactérias, Ordem Rickettsiales, Família Rickettsiaceae e Gênero *Rickettsia* (Garrity et al., 2004). São microrganismos Gram-negativos e parasitas intracelulares obrigatórios, tendo predileção por glândulas salivares e ovários de artrópodes hospedeiros, podendo também colonizar células intestinais, túbulos de Malpighi e hemolinfa (Yu; Walker, 2006; Azad, Beard, 1998; Billings et al., 1998).

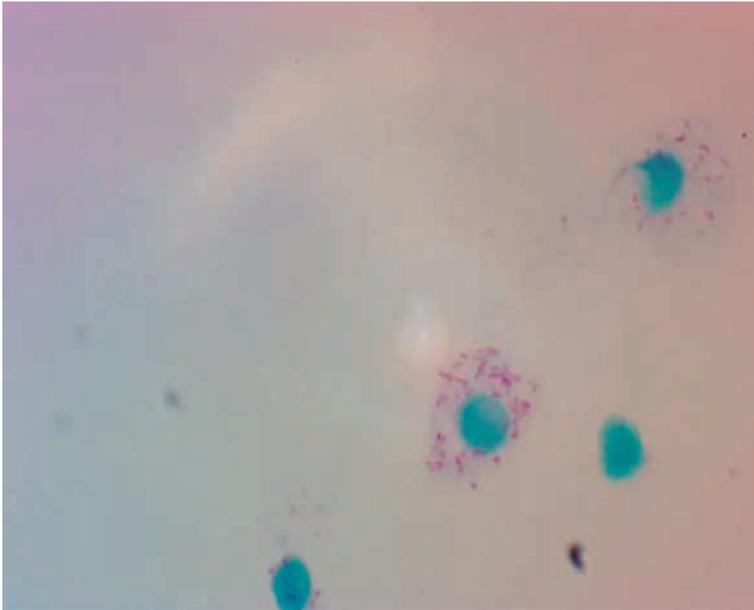


Figura 1. *Rickettsia parkeri* parasitando hemócito do carrapato *Amblyomma ovale* (Coloração de Gimenez). Fonte: acervo do Museu do Carrapato da Embrapa Gado de Corte.

Em 2009, foram identificados novos grupos para o gênero *Rickettsia*, utilizando técnicas de filogenia molecular. Aproximadamente 150 milhões de anos atrás, o gênero *Rickettsia* se dividiu em dois clados principais, um que infecta, principalmente artrópodes, e outro que pode infectar diversos protistas, outros eucariotos e artrópodes. Houve então uma radiação rápida há cerca de 50 milhões de anos, e isso coincidiu com a evolução das adaptações que ocorreram na história de vida em alguns ramos da filogenia e, então, novos clados foram formados para o gênero *Rickettsia* (Weinert et al., 2009).

Estudos baseados em análise filogenética classificaram as espécies de *Rickettsia* spp. em cinco grupos principais: grupo da febre maculosa (GFM), grupo tifo (GT), o grupo transicional (GTR), grupo *R. canadensis* e o grupo *R. bellii* (Weinert et al., 2009; Parola et al., 2013).

O GFM inclui mais de 20 espécies associadas a carrapatos (Roux et al., 1997). Dentre essas espécies podemos citar os agentes responsáveis pela febre das Montanhas Rochosas e febre maculosa brasileira (*R. rickettsii*), febre maculosa do mediterrâneo ou febre botonosa (*R. conorii*), febre da picada do carrapato (*R. africae*), tifo do carrapato de Queensland (*R. australis*), tifo da Ilha Flinders (*R. honei*), tifo siberiano ou do norte da Ásia (*R. sibirica*), febre maculosa oriental (*R. japonica*), tibola (*R. slovacae*), rickettsiose associada a linfangite (*R. sibirica mongolotimonae*), rickettsiose europeia (*R. helvetica*), febre maculosa causada por *R. parkeri*, tifo das pulgas californianas (*R. felis*), rickettsiose variceliforme ou vesicular por ácaro (*R. akari*) (Raoult; Roux, 1997; Fournier et al., 2000a, b; Fournier et al., 2005; Lakos, 2002; Uslan; Sia, 2004; CDC, 2006; Baird et al., 1996; Chung et al., 2006; Dyer et al., 2005). O GFM possui ainda três espécies consideradas emergentes, que são a *R. massiliae* (Beati; Raoult, 1993), *R. aeschlimannii* (Raoult et al., 2002) e a *R. amblyommii* (Apperson et al., 2008).

CIRCULAÇÃO DO PATÓGENO

Embora as espécies de *Rickettsia* sejam disseminadas, primariamente, por transmissão vertical em artrópodes, isso auxilia na permanência do patógeno na natureza, mas, para algumas bactérias deste gênero, o ciclo de vida inclui artrópodes infectados com um ou mais animais hospedeiros para estas bactérias, que são necessários para garantir a sobrevivência destes patógenos na natureza. Sendo assim, associações de hospedeiros são de curta duração, com frequentes mudanças para outros novos hospedeiros. A recombinação em todo o gênero é geralmente incomum, embora haja evidências de transferência gênica horizontal (Weinert et al., 2009).

As principais bactérias do gênero *Rickettsia* que são transmissíveis para os seres humanos e que são encontradas na América do Sul, além das já conhecidas *R. rickettsii*, *R. prowazekii* e *R. typhi*, são: *R. felis* infectando pulgas e os agentes associados a carrapatos, *R. parkeri*, *R. massiliae*, *Candidatus "R. amblyommii"*, *R. bellii*, *R. rhipicephali* e *Candidatus "R. andeanae"*. Entre essas outras riquetsias, apenas *R. felis*, *R. parkeri* e *R. massiliae* são atualmente reconhecidas como patógenos humanos. *R. rickettsii* é um agente raro na natureza, infectando $\leq 1\%$ de indivíduos em algumas populações de carrapatos (Labruna, 2009).

Em contraste, *R. parkeri*, *Candidatus "R. amblyommii"*, *R. rhipicephali* e *R. bellii* são geralmente encontrados infectando 10 a 100% dos indivíduos em diferentes populações de carrapatos. Apesar de a transmissão ser vertical nestes patógenos, através das gerações de carrapatos, as baixas taxas de infecção para *R. rickettsii* estão possivelmente relacionadas ao efeito patogênico de *R. rickettsii* nos carrapatos, como mostrado para *A. aureolatum* em condições de laboratório. Este cenário implica que *R. rickettsii* necessita de hospedeiros vertebrados amplificadores para sua perpetuação na natureza, a fim de criar novas linhagens de carrapatos infectados (transmissão horizontal) (Parola et al., 2013).

Por definição para transmissão vertical, *Rickettsia* spp. se multiplicam nos tecidos e pode ocorrer disseminação completa do agente para todos os tecidos do carrapato, com tropismo para a glândula salivar e ovários (Pereira; Labruna, 1998).

Por consequência, quando as formas larvais dos carrapatos eclodem, estarão infectadas e, devido à grande amplitude parasitária destes vetores, infestam os seres humanos, transmitindo assim o agente da FMB com que o carrapato se infectou pelo patógeno (Pereira; Labruna, 1998; Labruna, 2004; Almeida et al., 2012).

Em contraste com a transmissão vertical, os modos de transmissão horizontal exigem que os patógenos sejam transferidos diretamente do reservatório/hospedeiro, para o vetor. Sendo assim, a capacidade vetorial é a capacidade de um dado vetor sustentar a transmissão de qualquer patógeno (Spielman et al., 1984).

FEBRE MACULOSA NO BRASIL

A partir de 2001, a doença passou a ser de notificação obrigatória no Brasil regulamentada pela portaria 1.943, de 18 de outubro de 2001. A febre maculosa brasileira (FMB) é causada pelo patógeno *R. rickettsii* e, desde sua primeira descrição em 1929, tem sido considerada um importante problema de saúde pública no Brasil, devido à expansão das áreas de transmissão, à ocorrência de transmissão urbana e à alta taxa de letalidade (Angerami et al., 2006; Labruna, 2009).

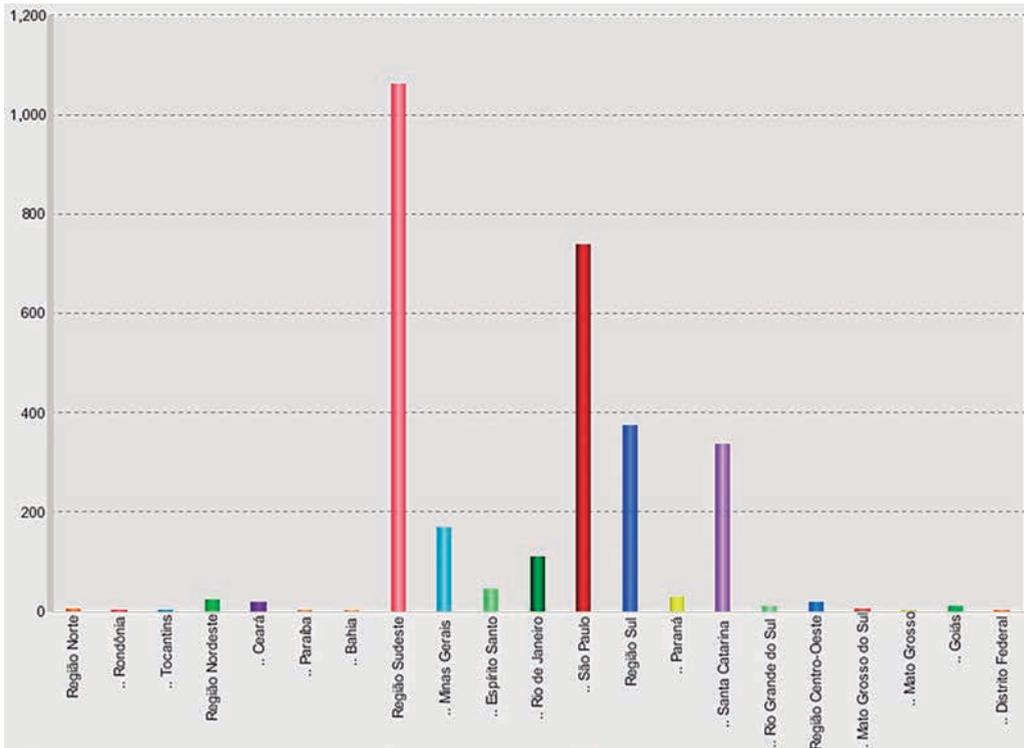


Figura 2. Casos confirmados de febre maculosa no Brasil nas Regiões/ Unidades da Federação de notificação, no período de 2007 a 2017. Fonte: Ministério da saúde/SVS – Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan Net.

O Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Brasil (SINAN - NET) aponta um total de 1480 casos confirmados no período de 2007 a 2017. Os estados com maior número de casos confirmados notificados são: São Paulo (738 casos), Santa Catarina (335 casos), Minas Gerais (168 casos) e Rio de Janeiro (109 casos), embora todas as cinco regiões do Brasil tenham casos confirmados (Figura 2). Surtos de FMB vêm sendo reportados desde 2001 com maior frequência nos estados supracitados, entre outros. Ainda segundo o SINAN, em 2017, foram registrados 49 óbitos causados por FM, sendo 48 na Região Sudeste e 1 na Região Sul. Para 2017 temos 46,6% de óbitos relacionados com o total de registros. Significa que, considerando que existe um tratamento de eleição, o sistema público de saúde não está alcançando em tempo as pessoas com essa enfermidade.

Segundo Liu (2015), o principal carrapato responsável pela transmissão da *Rickettsia rickettsii* na América do Sul é a espécie *Amblyomma cajennense*. No entanto, estudos morfológicos e filogenéticos demonstraram que este táxon na verdade é formado por um complexo de seis espécies, dos quais dois se encontram no Brasil: *Amblyomma sculptum* (encontrado na região centro-sul e periamazônica) e *Amblyomma cajennense* (região amazônica e norte) (Beati et al., 2013; Nava et al., 2014). Assim sendo, os principais vetores da FM no Brasil são os carrapatos do gênero *Amblyomma*, espécies *A. cajennense* (e *A. sculptum*), *A. aureolatum* e *A. dubitatum* (Lemos, 2013), mas qualquer espécie pode ser considerada um potencial reservatório para *R. rickettsii* (Vélez et al., 2012; Ogrzewalska et al., 2012).

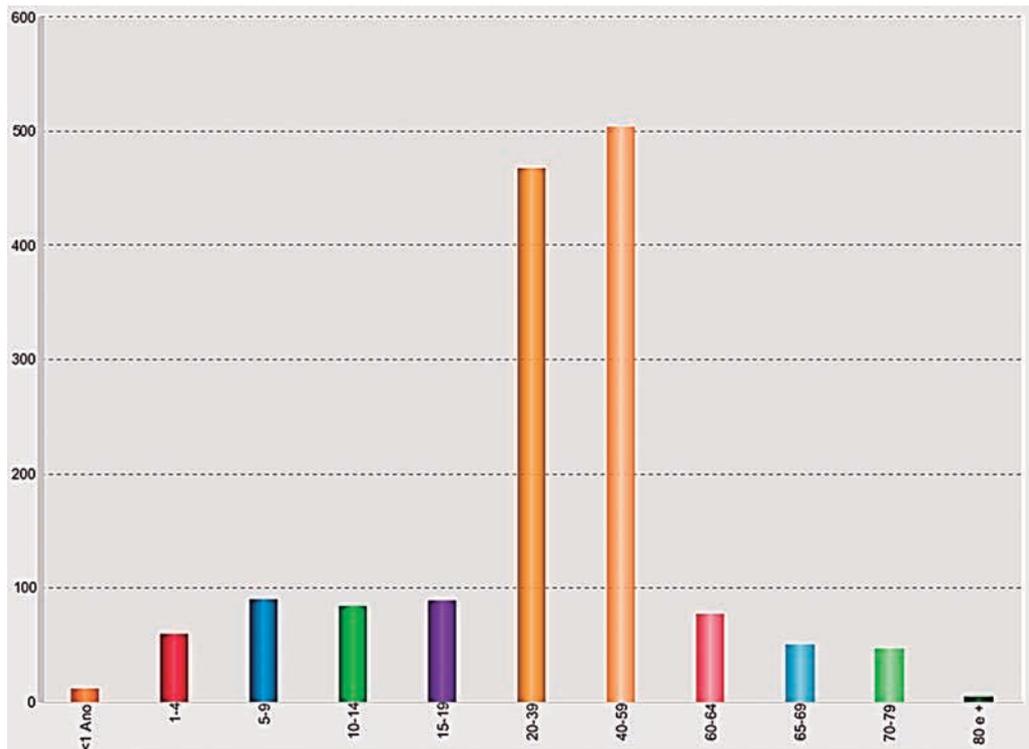


Figura 3. Casos confirmados de febre maculosa, no Brasil, segundo Faixa Etária dos pacientes apurado no período de 2007 a 2017. Fonte: Ministério da saúde/SVS – Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan Net.

Nestes últimos anos, nota-se que o número de casos notificados aumenta geralmente no período da seca, que se estende de maio a agosto (Angerami et al., 2009). Esse período é conhecido como “temporada da febre maculosa”, que coincide com a época onde é mais frequente a prevalência do estágio ninfal do carrapato *Amblyomma sculptum*, fazendo com que a presença deste instar no ambiente seja o maior fator responsável pelos surtos de FMB ocorridos anualmente (Brites-Neto et al., 2013).

Fatores de risco para aquisição da FMB incluem uma série de características. A idade é relacionada a um maior número de casos em adolescentes e jovens adultos (Figura 3). Este fato, aliado também ao maior número de casos em indivíduos do sexo masculino, sugere que esse estrato social seja mais suscetível devido a ser mais exposto aos carrapatos vetores, uma vez que participam com maior frequência de atividades laborais em áreas de risco, como em zona rural. De maneira geral, áreas são consideradas de risco quando estão presentes o vetor *A. sculptum* (no Cerrado) ou *A. aureolatum* (Mata Atlântica); reservatórios naturais (capivaras, gambás e pequenos roedores); hospedeiros amplificadores (equinos e cães), em regiões periurbanas, com presença de vegetação média a densa, principalmente, em áreas onde a vegetação primária é degradada e está próxima a fontes de água (Milagres et al., 2013; Souza et al., 2015; Scinachi et al., 2017).

Embora a *R. rickettsii* tenha sido isolada pela primeira vez em meados do século XX, e tenha sido considerada, por muito tempo, como única transmitida por carrapatos, outras

espécies desse gênero de bactérias já foram identificadas. Dessa forma, além da FMB, existem outras riquetsioses que utilizam carrapatos como vetores de seus agentes, apesar de geralmente apresentarem sintomas mais brandos (Parola et al., 2005; Merhej; Raoult, 2011).

De fato, a FMB é a riquetsiose mais letal no Brasil, com taxa de letalidade de 40%, tornando-a de maior importância para saúde pública neste país (Labruna, 2009). Capivaras e gambás são os principais reservatórios naturais da *R. rickettsii* em seu ciclo enzoótico, no meio silvestre (Horta et al., 2009; Souza et al., 2009). Em ambientes rural, urbano e periurbano, os animais domésticos, principalmente cães e equinos, são responsáveis por deslocar tanto a bactéria, quanto os vetores *A. sculptum* e *A. aureolatum*, do ciclo enzoótico para o zoonótico, funcionando como hospedeiros amplificadores da *R. rickettsii* (Labruna et al., 2007; Labruna, 2009).

Em áreas endêmicas para FMB, até 80% dos cães e 100% dos equinos podem se mostrar soropositivos para *R. rickettsii*, mesmo apresentando uma população de carrapatos com baixa taxa de infecção, o que torna estes animais importantes sentinelas para vigilância epidemiológica (Vianna et al., 2008). Estima-se que 1% seja a taxa de infecção de *R. rickettsii* em carrapatos *A. sculptum* (Guedes et al., 2005).

Apesar de a FMB ser considerada a de maior importância em saúde pública, outras riquetsioses ocorrem no Brasil, e muitas vezes passam despercebidas por médicos e autoridades de saúde, por apresentarem baixa morbidade e sintomas inespecíficos. A *R. parkeri* no Brasil tem sido relacionada como *Rickettsia* sp. cepa Mata Atlântica (Krawczak et al., 2016a). Seu principal vetor é o *A. ovale*, encontrado comumente nos biomas florestais da Mata Atlântica e Amazônia, causando uma riquetsiose com sintomas brandos e inespecíficos (Martins et al., 2014; Krawczak et al., 2016b; Luz et al., 2016).

Rickettsia amblyommatis é outro agente com potencial patogênico que tem sido reportado recentemente associado a carrapatos no Brasil. Já foi relatado infectando *A. cajennense s.l.*, *A. cajennense s.s.*, *A. coelebs* e *A. oblongoguttatum*, no estado de Rondônia, *A. sculptum*, no Mato Grosso e *A. longirostre*, no Rio Grande do Sul (Labruna et al., 2004; Alves et al., 2014; Delisle et al., 2016; Krawczak et al., 2016b; Aguirre et al., 2018).

Amblyomma oblongoguttatum tem sido relatado parasitando humanos no Brasil, principalmente em áreas da floresta amazônica, outro hospedeiro viável para este ectoparasita são os cães, possíveis amplificadores para *R. amblyommatis*, pertencente ao grupo FM (Labruna et al., 2000; Aguirre et al., 2018).

Em Mato Grosso do Sul (MS), predominantemente com bioma de Cerrado, tipo de savana tropical caracterizada pela biodiversidade e estações climáticas bem definidas, solo arenoso e vegetação baixa e arbustiva, frequentemente têm sido relatados patógenos do gênero *Rickettsia* associados a carrapatos.

Em 2013, um estudo em Campo Grande, capital do estado de Mato Grosso do Sul, foram coletados carrapatos de cães domésticos, pertencentes à espécie *Rhipicephalus sanguineus*. Este estudo destacou a importância deste carrapato como vetor de agentes zoonóticos. Foi detectada por método molecular a presença da cepa mais antigênica dentre as *Rickettsia* spp. do grupo da febre maculosa, o patógeno *R. rickettsii*, além de outro patógeno que infecta humanos, *Leishmania chagasi* (Almeida et al., 2013a).

Estudos com 43 animais selvagens capturados, 192 carrapatos foram coletados; e taxonomicamente identificados como *A. sculptum*, *A. ovale* e *A. nodosum*. Quatro amostras de *A. nodosum* coletadas de *Tamandua tetradactyla* foram positivas para *Rickettsia*

spp. detectadas pelo método de reação em cadeia da polimerase (PCR), indicaram que *Rickettsia* spp. cepa CG circula entre a população de carrapatos em Campo Grande, MS (Almeida et al., 2013b).

Ainda no ano de 2013, em um estudo realizado por Ogrzewalska et al. (2013), foi capturado um total de 142 pássaros pertencentes a 42 espécies, provenientes das cidades de Nova Andradina e Ivinhema, no estado de Mato Grosso do Sul. Dentre os animais coletados, sete se encontravam parasitados por quatro ninfas de *Amblyomma calcaratum* e larvas de *Amblyomma* spp., sendo as ninfas positivas para a presença de bactérias “tipo *Rickettsia parkeri*” (PCR). Este estudo não só indica a presença da bactéria no interior do estado estudado como a participação de outros animais e espécies de carrapatos na manutenção do patógeno no ambiente.

Em outro estudo, com 1097 carrapatos coletados no ambiente e em animais selvagens, foi detectado, por método de PCR convencional, o patógeno *Rickettsia sibirica*, do grupo da febre maculosa. Este patógeno foi detectado no vetor, taxonomicamente identificado como *A. dubitatum*. Essa foi a primeira descrição deste patógeno em específico, em área urbana no município de Campo Grande (Matias et al., 2015).

Existe uma necessidade em continuar as investigações sobre carrapatos infectados como vetores, devido à estreita relação entre hospedeiros domésticos como cães e equinos na área rural, como também animais silvestres como capivara, gambás e pequenos roedores, além do ser humano, fazendo a associação patógeno/vetor/hospedeiro perfeita para continuidade do ciclo enzoótico da *Rickettsia* spp.

A presença de *Rickettsia* spp. em carrapatos serve de alerta aos serviços públicos de saúde para a inclusão da febre maculosa no diagnóstico diferencial de casos com sinais clínicos compatíveis no país, bem como a antibioticoterapia imediata em casos suspeitos.

TRANSMISSÃO

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 acima de 4 horas. A doença não é transmitida de pessoa a pessoa e possui um período de incubação de 2 a 14 dias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009; 2017).

Sintomas

Os sinais clínicos mais comuns em humanos são: febre, mialgia, hemorragias, dor de cabeça, icterícia, alterações do sistema nervoso central, vômito, dor abdominal, dificuldades respiratórias, insuficiência renal aguda e exantema máculo-papular de evolução centrípeta e predomínio nos membros inferiores, podendo acometer região palmar e plantar e posteriormente progredir para petéquias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009; 2017; Angerami et al., 2006). A erupção petequial é um indicativo de progressão para o quadro clínico de doença grave e o tratamento deve ser realizado antes que as petéquias se desenvolvam (Stafford III, 2004).

Diagnóstico

Durante os primeiros dias de infecção o diagnóstico precoce é dificultado pelas manifestações clínicas que podem sugerir outras doenças infecciosas, tais como: leptospirose, dengue, hepatite viral, salmonelose, encefalite, malária e pneumonia por *Mycoplasma*

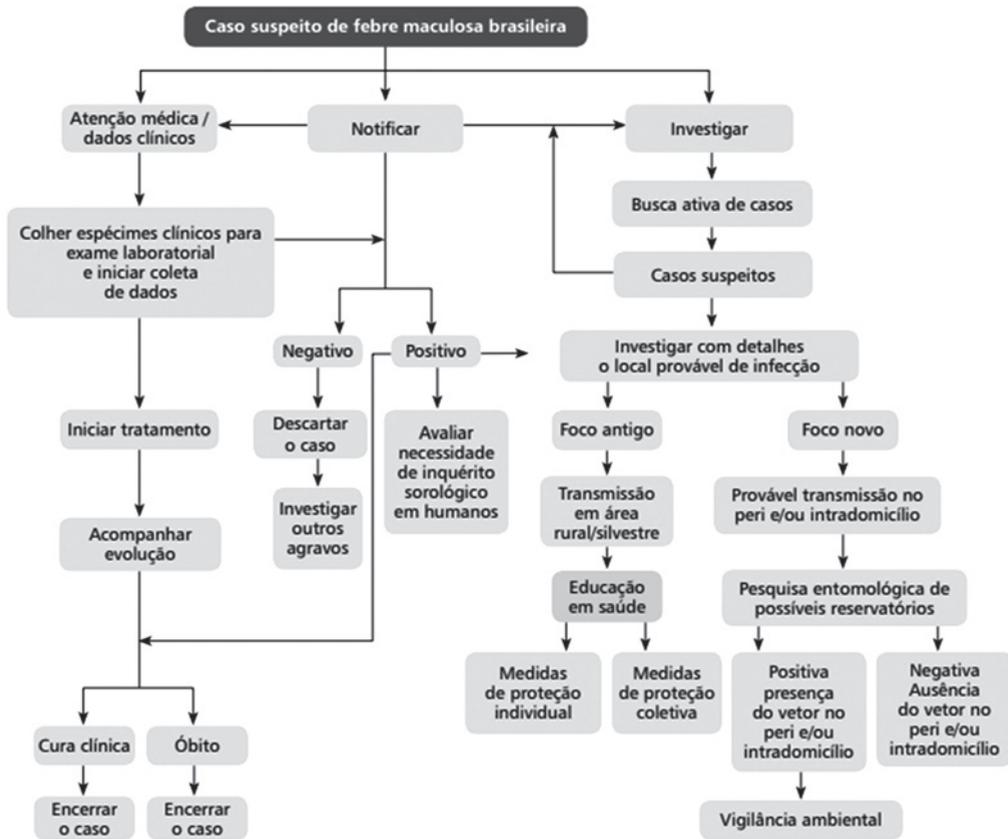


Figura 4. Fluxograma recomendado para investigação epidemiológica da Febre Maculosa Brasileira (FMB). Fonte: Ministério da Saúde, 2017.

pneumoniae. Embora o exantema seja um importante achado clínico, não deve ser considerada uma única condição de suspeita diagnóstica. O diagnóstico laboratorial da FMB pode ser realizado por exames específicos como reação de imunofluorescência indireta (RIFI), histopatologia/imunohistoquímica, técnicas de biologia molecular, isolamento e exames inespecíficos como hemograma e enzimas. O roteiro para a coleta de dados é a Ficha de Investigação da FMB que é padronizada para utilização em todo o país (Figura 4) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009, 2017).

PREVENÇÃO

Como forma de prevenção, o Ministério da Saúde recomenda o uso de mangas longas, botas e calça comprida com a parte inferior colocada para dentro das meias nos casos de contato com áreas com presença de carrapatos. Dar preferência para roupas de cor clara, para facilitar a visualização dos carrapatos e após a utilização, colocar todas as peças de roupas em água fervente para a retirada dos mesmos e em caso de encontrar carrapato fixado ao corpo retirar o mais rápido possível para diminuir o risco de contrair a doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009, 2017).

Quando uma pessoa apresentar sintomas de febre alta, é importante lembrar se houve contato com carrapatos e, quando procurar um médico, e não se esquecer de citar essa informação.

Referências

- AGUIRRE, A. A. R.; GARCIA, M. V.; COSTA, I. N.; CSORDAS, B. G.; RODRIGUES, V. S.; MEDEIROS, J. F.; ANDREOTTI, R. New records of tick-associated spotted fever group *Rickettsia* in an Amazon-Savannah ecotone, Brazil. **Ticks and tick-borne diseases**, v. 9, n. 4, 2018. 1038-1044 p.
- ALMEIDA, R. F. C.; MATIAS, J.; GARCIA, M. V.; CUNHA, R. C.; ANDREOTTI, R. **Importância dos carrapatos na transmissão da Febre Maculosa Brasileira**. Brasília, DF: Embrapa, 2012. 32 p.
- ALMEIDA, R. F. C.; GARCIA, M. V.; CUNHA, R. C.; MATIAS, J.; SILVA, E. A.; MATOS, M. D. F. C.; ANDREOTTI, R. Ixodid fauna and zoonotic agents in ticks from dogs: first report of *Rickettsia rickettsii* in *Rhipicephalus sanguineus* in the state of Mato Grosso do Sul, mid-western Brazil. **Experimental and applied acarology**, v. 60, n. 1, 2013a. 63-72 p.
- ALMEIDA, R. F. C.; GARCIA, M. V.; CUNHA, R. C.; MATIAS, J.; LABRUNA, M. B.; ANDREOTTI, R. The first report of *Rickettsia* spp. in *Amblyomma nodosum* in the State of Mato Grosso do Sul, Brazil. **Ticks and tick-borne diseases**, v. 4, n. 1-2, 2013b. 156-159 p.
- ALVES, A. S.; MELO, A. L.; AMORIM, M. V.; BORGES, A. M.; SILVA, L. G.; MARTINS, T. F.; LABRUNA, M. B.; AGUIAR, D. M.; PACHECO, R. C. Seroprevalence of *Rickettsia* spp. in equids and molecular detection of 'Candidatus *Rickettsia amblyommii*' in *Amblyomma cajennense* sensu lato ticks from the Pantanal region of Mato Grosso, Brazil. **Journal of Medical Entomology**, v. 51, n. 6, 2014. 1242-1247 p.
- ANGERAMI, R. N.; RESENDE, M. R.; FELTRIN, A. F.; KATZ, G.; NASCIMENTO, E. M.; STUCCHI, R. S.; SILVA, L. J. Brazilian spotted fever: a case series from an endemic area in southeastern Brazil. **Annals of the New York Academy of Sciences**, n. 1078, v. 1, 2006. 252-254 p.
- ANGERAMI, R. N.; NUNES, E. M.; MENDES NASCIMENTO, E. M.; RIBAS FREITAS, A.; KEMP, B.; FELTRIN, A. F. C.; PACOLA, M. R.; PERECIN, G. E. C.; SINKOC, V.; RIBEIRO RESENDE, M.; KATZ, G.; SILVA, L. J. Clusters of Brazilian spotted fever in São Paulo State, southeastern Brazil. A review of official reports and the scientific literature. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 15, n. 2, 2009. 202-204 p.
- APPERSON, C. S.; ENGBER, B.; NICHOLSON, W. L.; MEAD, D. G.; ENGEL, J.; YABSLEY, M. J.; DAIL, K.; JOHNSON, J.; WATSON, D. W. Tick-Borne Diseases in North Carolina: Is "*Rickettsia amblyommii*" a Possible Cause of Rickettsiosis Reported as Rocky Mountain Spotted Fever. **Vector-Borne and Zoonotic Diseases**, v.8, n.5, 2008. 597-606 p.
- AZAD, A. F.; BEARD, C. B. Rickettsial pathogens and their arthropod vectors. **Emerging infectious diseases**, v. 4, n. 2, 1998. 179 p.
- BAIRD, R. W.; STENOS, J.; STEWART, R.; HUDSON, B.; LLOYD, M.; AIUTO, S.; DWYER, B. Genetic variation in Australian spotted fever group rickettsiae. **Journal of clinical microbiology**, v. 34, n. 6, 1996. 1526-1530 p.
- BEATI, L.; RAOULT, D. *Rickettsia massiliae* sp. nov., a new spotted fever group *Rickettsia*. **International journal of systematic Evolutionary Microbiology**, v. 43, n. 4, 1993. 839-840 p.
- BEATI, L.; NAVA, S.; BURKMAN, E. J.; BARROS-BATTESTI, D. M.; LABRUNA, M. B.; GUGLIELMONE, A. A.; CÁCERES, A. G.; GÚZMAN-CORNEJO, C. M.; LEÓN, R.; DURDEN, L. A.; FACCINI, J. L. H. *Amblyomma cajennense* (Fabricius, 1787) (Acari: Ixodidae), the Cayenne tick: phylogeography and evidence for allopatric speciation. **BMC Evolutionary Biology**, v. 13, n. 1, 2013. 267-287 p.
- BILLINGS, A. N.; YU, X. J.; TEEL, P. D.; WALKER, D. H. Detection of a spotted fever group *Rickettsia* in *Amblyomma cajennense* (Acari: Ixodidae) in south Texas. **Journal of medical entomology**, v. 35, n. 4, 1998. 474-478 p.
- BRITES-NETO, J.; NIERI-BASTOS, F. A.; BRASIL, J.; DUARTE, K. M. R.; MARTINS, T. F.; VERÍSSIMO, C. J.; BARBIERI, A. R. M.; LABRUNA, M. B. Environmental infestation and rickettsial infection in ticks in an area endemic for Brazilian spotted fever. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 22, n. 3, 2013. 367-372 p.
- CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Diagnosis and Management of Tickborne Rickettsial Diseases: Rocky Mountain Spotted Fever, Ehrlichioses, and Anaplasmosis - United States; a practical guide for physicians and other health-care and public health professionals. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, CDC, Atlanta, GA. v.55, n.RR-4, 2006. 36 p.

- CHUNG, M. H.; LEE, S. H.; KIM, M. J.; LEE, J. H.; KIM, E. S.; LEE, J. S.; KIM, M. K.; PARK, M. Y.; KANG, J. S. Japanese spotted fever, South Korea. **Emerging infectious diseases**, v. 12, n. 7, 2006. 1122 p.
- DANTAS-TORRES, F. Rocky Mountain spotted fever. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 7, n. 11, 2007. 724-732 p.
- DELISLE, J.; MENDELL, N. L.; STULL-LANE, A.; BLOCH, K. C.; BOUYER, D. H.; MONCAYO, A. C. Human infections by multiple spotted fever group Rickettsiae in Tennessee. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 94, n. 6, 2016. 1212-1217 p.
- DIAS, E.; MARTINS, A. V. Spotted fever in Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 1, n. 2, 1939. 103-108 p.
- DYER, J. R.; EINSIEDEL, L.; FERGUSON, P. E.; LEE, A. S.; UNSWORTH, N. B.; GRAVES, S. R.; GORDON, D. L. A new focus of *Rickettsia honei* spotted fever in South Australia. **Medical Journal of Australia**, v. 182, n. 5, 2005. 231-234 p.
- FOURNIER, P. E.; GRUNNENBERGER, F.; JAULHAC, B.; GASTINGER, G.; RAOUL, D. Evidence of *Rickettsia helvetica* infection in humans, eastern France. **Emerging Infection Diseases**, v.6, n.4, 2000a. 289-392 p.
- FOURNIER, P. E.; TISSOT-DUPONT, H.; GALLAIS, H.; RAOULT, D. *Rickettsia mongolotimonae*: A Rare Pathogen in France. **Emerging Infectious Diseases**, v. 6, n. 3, 2000b. 290-292 p.
- FOURNIER, P. E.; GOURIET, F.; BROUQUI, P.; LUCHT, F.; RAOULT, D. Lymphangitis-Associated Rickettsiosis, a New Rickettsiosis Caused by *Rickettsia sibirica mongolotimonae*: Seven New Cases and Review of the Literature. **Clinical Infectious Diseases**, v. 40, N. 10, 2005. 1435-1444 p.
- GARRITY, G. M.; BELL, J. A.; LILBURN, T. G. **Taxonomic outline of the prokaryotes. Bergey's Manual of systematic of bacteriology**. Springer, New York, Berlin, Heidelberg, 2004. 401 p.
- GUEDES, E.; LEITE, R. C.; PRATA, M. C.; PACHECO, R. C.; WALKER, D. H.; LABRUNA, M. B. Detection of *Rickettsia rickettsii* in the tick *Amblyomma cajennense* in a new Brazilian spotted fever-endemic area in the state of Minas Gerais. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 100, n. 8, 2005. 841-845 p.
- HARDEN, V. A. Rocky Mountain Spotted Fever Research and the Development of the Insect Vector Theory, 1900-1930. **Bulletin of the History of Medicine**, v. 59, n. 4, 1985. 449-466 p.
- HORTA, M. C.; MORAES-FILHO, J.; CASAGRANDE, R. A.; SAITO, T. B.; ROSA, S. C.; OGRZEWALSKA, M.; MATUSHIMA, E. R.; LABRUNA, M. B. Experimental infection of opossums *Didelphis aurita* by *Rickettsia rickettsii* and evaluation of the transmission of the infection to ticks *Amblyomma cajennense*. **Vector-Borne and Zoonotic Diseases**, v. 9, n. 1, 2009. 109-118 p.
- KRAWCZAK, F. S.; MUÑOZ-LEAL, S.; GUZTZAZY, A. C.; OLIVEIRA, S. V.; SANTOS, F. C.; ANGERAMI, R. N.; MORAES-FILHO, J.; SOUZA Jr, J. C.; LABRUNA, M. B. Case report: *Rickettsia* sp. strain Atlantic rainforest infection in a patient from a spotted fever-endemic area in southern Brazil. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 95, n. 3, 2016a. 551-553 p.
- KRAWCZAK, F. S.; BINDER, L. C.; OLIVEIRA, C. S.; COSTA, F. B.; MORAES-FILHO, J.; MARTINS, T. F.; SPONCHIADO, J.; MELO, G. L.; GREGORI, F.; POLO, G.; OLIVEIRA, S. V.; LABRUNA, M. B. Ecology of a tick-borne spotted fever in southern Brazil. **Experimental and Applied Acarology**, v. 70, n. 2, 2016b. 219-229 p.
- LABRUNA, M. B.; HOMEM, V. S. F.; HEINEMANN, M. B.; NETO, J. S. F. Ticks (Acari: Ixodidae) associated with rural dogs in Uruará, eastern Amazon, Brazil. **Journal of Medical Entomology**, v. 37, n. 5, 2000. 774-776 p.
- LABRUNA, M. B. Carta acarológica. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 13, n. Supl. 1, 2004. 199-202 p.
- LABRUNA, M. B. Ecology of *Rickettsia* in South America. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1166, n. 1, 2009. 156-166 p.
- LABRUNA, M. B.; WHITWORTH, T.; BOUYER, D. H.; MCBRIDE, J.; CAMARGO, L. M. A.; CAMARGO, E. P.; POPOV, V.; WALKER, D. H. *Rickettsia bellii* and *Rickettsia amblyommii* in *Amblyomma* ticks from the State of Rondônia, Western Amazon, Brazil. **Journal of medical entomology**, v. 41, n. 6, 2004. 1073-1081 p.
- LABRUNA, M. B.; HORTA, M. C.; AGUIAR, D. M.; CAVALCANTE, G. T.; PINTER, A.; GENNARI, S. M.; CAMARGO, L. M. A. Prevalence of *Rickettsia* infection in dogs from the urban and rural areas of Monte Negro municipality, western Amazon, Brazil. **Vector-Borne and Zoonotic Diseases**, v. 7, n. 2, 2007. 249-255 p.
- LAKOS, A. Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA). **Wiener Klinische Wochenschrift**, v. 114, n. 13/14, 2002. 648-653 p.

- LEMOS, E. R. S. Rickettsioses. In: COURA, J. R. **Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. 1626-1645 p.
- LIU, D. Rickettsia. In: TANG, Y.; SUSSMAN, M.; LIU, D.; POXTON, I.; SCHWARTZMAN, J. **Molecular Medical Microbiology**. 1.ed. Academic Press, cap. 111, 2015. 2043-2055 p.
- LUZ, H. R.; MCINTOSH, D.; FURUSAWA, G. P.; FLAUSINO, W.; ROZENTAL, T.; LEMOS, E. R.; LANDULFO, G. A.; FACCINI, J. L. H. Infection of *Amblyomma ovale* with *Rickettsia* species Atlantic rainforest in Serra do Mar, São Paulo State, Brazil. **Ticks and Tick-borne Diseases**, v. 7, n. 6, 2016. 1265-1267 p.
- MARTINS, T. F.; VENZAL, J. M.; TERASSINI, F. A.; COSTA, F. B.; MARCILI, A.; CAMARGO, L. M.; BARROS-BATTESTI, D. M.; LABRUNA, M. B. New tick records from the state of Rondônia, western Amazon, Brazil. **Experimental and Applied Acarology**, v. 62, n. 1, 2014. 121-128 p.
- MATIAS, J.; GARCIA, M. V.; CUNHA, R. C.; AGUIRRE, A. A. R.; BARROS, J. C.; CSORDAS, B. G.; ANDREOTTI, R. Spotted fever group *Rickettsia* in *Amblyomma dubitatum* tick from the urban area of Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil. **Ticks and tick-borne diseases**, v. 6, n. 2, 2015. 107-110 p.
- MERHEJ, V.; RAOULT, D. Rickettsial evolution in the light of comparative genomics. **Biological Reviews**, v. 86, n. 2, 2011. 379-405 p.
- MILAGRES, B. S.; PADILHA, A. F.; MONTANDON, C. E.; FREITAS, R. N.; PACHECO, R.; WALKER, D. H.; LABRUNA, M. B.; MAFRA, C. L.; GALVÃO, M. A. 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, n. 5, 2013. 937-939 p.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Febre maculosa brasileira/Capítulo 6. In: Guia de Vigilância Epidemiológica. 7 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil), Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços, volume único [recurso eletrônico]. Febre maculosa brasileira e outras Riquetsioses/ Capítulo 6. In: Guia de Vigilância em Saúde. 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
- NAVA, S.; BEATI, L.; LABRUNA, M. B.; CÁCERES, A. G.; MANGOLD, A. J.; GUGLIELMONE, A. A. Reassessment of the taxonomic status of *Amblyomma cajennense* (Fabricius, 1787) with the description of three new species, *Amblyomma tonelliae* n. sp., *Amblyomma interandinum* n. sp. and *Amblyomma patinoi* n. sp., and reinstatement of *Amblyomma mixtum* (Ixodidae: Ixodidae). **Ticks and Tick-borne Diseases**, v. 5, n. 3, 2014. 252-276 p.
- OGRZEWALSKA, M.; SARAIVA, D. G.; MORAES-FILHO, J.; MARTINS, T. F.; COSTA, F. B.; PINTER, A.; LABRUNA, M. B. Epidemiology of Brazilian spotted fever in the Atlantic Forest, state of São Paulo, Brazil. **Parasitology**, v. 139, n. 10, 2012. 1283-1300 p.
- OGRZEWALSKA, O.; MARTINS, T.; CAPEK, M.; LITERAK, I.; LABRUNA, M. B. A *Rickettsia parkeri*-like agent infecting *Amblyomma calcaratum* nymphs from wild birds in Mato Grosso do Sul, Brazil. **Ticks and Tick Borne Disease**, v. 4, n. 1-2, 2013. 145-147 p.
- PAROLA, P.; PADDOCK, C. D.; RAOULT, D. Tick-borne rickettsioses around the world: Emerging diseases challenging old concepts. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 18, n. 4, 2005. 719-756 p.
- PAROLA, P.; PADDOCK, C. D.; SOCOLOVSKI, C.; LABRUNA, M. B.; MEDIANNIKOV, O.; KERNIF, T.; ABDAD, M. Y.; STENOS, J.; BITAM, I.; FOURNIER, P. E.; RAOULT, D. Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach. **Clinical microbiology reviews**, v. 26, n. 4, 2013. 657-702 p.
- PEREIRA, M. C.; LABRUNA, M. B. Febre maculosa: aspectos clínicos e epidemiológicos. **Clínica Veterinária**, v. 3, n. 12, 1998. 19-23 p.
- RAOULT, D.; ROUX, V. Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases. **Clinical Microbiology Reviews**. v.10, n.4, 1997. 694-719 p.
- RAOULT, D.; FOURNIER, P. E.; ABOUD, P.; CARON, F. First Documented Human *Rickettsia aeschlimannii* Infection. **Emerging Infectious Diseases journal**, v.8, n.7, 2002. 748 p.
- RICKETTS, H. T. Some aspects of Rocky Mountain spotted fever as shown by recent investigations. 1909. **Reviews of Infectious Diseases**, n. 13, v. 6, 1991. 1227-1240 p.
- ROUX, V.; RYDKINA, E.; EREMEEVA, M.; RAOULT, D. Citrate synthase gene comparison, a new tool for phylogenetic analysis and its application for the rickettsiae. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v. 47, n. 2, 1997. 252-261 p.

- SCINACHI, C. A.; TAKEDA, G. A.; MUCCI, L. F.; PINTER, A. Association of the occurrence of Brazilian spotted fever and Atlantic rain forest fragmentation in the São Paulo metropolitan region, Brazil. **Acta Tropica**, v. 166, 2017. 225-233 p.
- SOUZA, C. E.; MORAES-FILHO, J.; OGRZEWALSKA, M.; UCHOA, F. C.; HORTA, M. C.; SOUZA, S. S.; BORBA, R. C. M.; LABRUNA, M. B. Experimental infection of capybaras *Hydrochoerus hydrochaeris* by *Rickettsia rickettsii* and evaluation of the transmission of the infection to ticks *Amblyomma cajennense*. **Veterinary Parasitology**, v. 161, n. 1-2, 2009. 116-121 p.
- SOUZA, C. E., PINTER, A., DONALISIO, M. R. 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**, v. 48, n. 1, 2015. 11-17 p.
- SPIELMAN, A.; LEVINE, J. F.; WILSON, M. L. Vectorial capacity of North American Ixodes ticks. **The Yale journal of biology and medicine**, v. 57, n. 4, 1984. 507 p.
- STAFFORD III, K. C. Tick management handbook. **An integrated guide for homeowners, pest control operators and public health officials for the prevention of tick-associated diseases. New Haven, USA: The Connecticut Agricultural Experiment Station**, 2004.
- USLAN, D. Z.; SIA, I. G. African tick-bite fever. In: **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, 2004. 1007 p.
- VÉLEZ, J. C. Q.; HIDALGO, M.; GONZÁLEZ, J. D. R. Rickettsiosis, una enfermedad letal emergente y re-emergente en Colombia. **Universitas Scientiarum**, v. 17, n. 1, 2012. 82-99 p.
- VIANNA, M. C. B.; HORTA, M. C.; SANGIONI, L. A.; CORTEZ, A.; SOARES, R. M.; MAFRA, C. L.; GALVÃO, M. A. M.; LABRUNA, M. B.; GENNARI, S. M. Rickettsial spotted fever in Capoeirão village, Itabira, Minas Gerais, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 50, n. 5, 2008. 297-301 p.
- WEINERT, L. A.; WERREN, J. H.; AEBI, A.; STONE, G. N.; JIGGINS, F. M. Evolution and diversity of *Rickettsia* bacteria. **Bmc Biology**, v. 7, n. 1, 2009. 6 p.
- YU, X. J.; WALKER, D. H. The order rickettsiales. In: **The Prokaryotes**. Springer, New York, 2006. 493-528 p.