



**SÉRGIO TOSHIYUKI HAMADA**

**FEBRE MACULOSA - ALASTRAMENTO NO BRASIL, PATOGENIA E  
PROFILAXIA**

**Curitiba**

**2011**

**SÉRGIO TOSHIYUKI HAMADA**



**FEBRE MACULOSA - ALASTRAMENTO NO BRASIL, PATOGENIA E  
PROFILAXIA**

Monografia apresentada como requisito parcial, para obtenção do título de Especialista, no Curso de Especialização em Defesa Agropecuária, Ênfase em Defesa Sanitária Animal, Setor de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Paraná.

**Orientador:** Prof. Dr. Alexander Biondo

Curitiba

2011

## **TERMO DE APROVAÇÃO**

SERGIO TOSHIYUKI HAMADA

### **FEBRE MACULOSA - ALASTRAMENTO NO BRASIL, PATOGENIA E PROFILAXIA**

Monografia aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de especialista no Curso de Especialização em Defesa Agropecuária, Ênfase em Defesa Sanitária Animal, da Universidade Federal do Paraná pela seguinte banca examinadora.

---

Prof. Jair Alves Dionísio – Coordenador  
do curso de Defesa Sanitária Agropecuária

---

Prof. Dr. António Waldir Cunha – Coordenador  
do curso de Defesa Sanitária Animal

---

Prof. Dr. Alexander Biondo – Orientador  
Departamento de Ciências Agrárias

## AGRADECIMENTOS

*Em primeiro lugar agradeço a Deus, por esta oportunidade única, que me foi concebida, onde eu pude aprimorar meus conhecimentos, fazer novas amizades, e que se Deus quiser possa passar a diante tudo que aprendi.*

*Agradecimentos especiais aos nossos mestres que não só transmitiram as matérias, com dedicação, como amigos e companheiros, demonstrando suas experiências e nos apoiando nas dificuldades.*

*Agradeço também, meus familiares que souberam compreender a nossa ausência, que na busca de enfrentar novos horizontes nos propusemos a qualificarmos melhor na busca de nossos objetivos.*

*E por último agradeço a Secretaria do Estado da Agricultura e do Abastecimento, local onde trabalho, a oportunidade que nos foi oferecida de realizarmos este curso de pós-graduação.*

*“Os momentos mais esplêndidos da vida não são os chamados dias de êxito, mas sim, aqueles dias em que, saindo do desânimo e do desespero, sentimos erguer-se dentro de nós um desafio: a vida e a promessa de futuras realizações”.*

*Gustave Flaubert*

## SUMÁRIO

|   |             |
|---|-------------|
| <b>LISTA DE FIGURAS.....</b>                  | <b>vi</b>   |
| <b>LISTA DE ANEXOS.....</b>                   | <b>vii</b>  |
| <b>RESUMO.....</b>                            | <b>viii</b> |
| <b>ABSTRACT.....</b>                          | <b>ix</b>   |
| <b>1 INTRODUÇÃO.....</b>                      | <b>1</b>    |
| <b>2 METODOLOGIA.....</b>                     | <b>2</b>    |
| <b>3 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>           | <b>3</b>    |
| 3.1 AGENTE ETIOLÓGICO.....                    | 3           |
| 3.2 SINÁIS CLÍNICOS.....                      | 5           |
| 3.3 A FEBRE MACULOSA EM BOVINOS E OVINOS..... | 9           |
| 3.4 EPIDEMIOLOGIA.....                        | 9           |
| 3.5 CICLO BIOLÓGICO DOS VETORES.....          | 16          |
| 3.6 PATOGENIA.....                            | 21          |
| 3.7 DIAGNÓSTICO.....                          | 23          |
| 3.8 TRATAMENTO.....                           | 31          |
| 3.9 PROFILAXIA.....                           | 32          |
| <b>4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>            | <b>36</b>   |
| <b>REFERÊNCIAS.....</b>                       | <b>37</b>   |

## LISTA DE FIGURA

|   |    |
|---|----|
| FIGURA 1- : Células de hemolinfa infectadas com <i>R. rickettsii</i> , coloração Gimenez..... | 04 |
| FIGURA 2- Edema e Exantema Purpúrico, lesões causadas pela Febre Maculosa.....                | 08 |
| FIGURA 3- : Distribuição da Febre Maculosa no Brasil .....                                    | 12 |
| FIGURA 4 - <i>Amblyomma cajennense</i> – carrapato estrela – carrapato de cavalo-ninfa.....   | 16 |
| FIGURA 5- – <i>Amblyomma cajennense</i> – macho e fêmea respectivamente.....                  | 17 |
| FIGURA 6 - Ciclo Trasovariano.....  | 18 |
| FIGURA 7- Ciclo biológico do carrapato <i>Amblyomma cajennense</i> .....                      | 20 |
| FIGURA 8 - Carrapatos – Família.....  | 21 |
| FIGURA 9 - Pesquisa de IgG e IgM, titulação acima de 1:64, a partir do 5 dia da doença.....   | 26 |
| FIGURA 10- Técnica histológica de Imunohistoquímica.....                                      | 27 |

## LISTA DE ANEXOS

|  |               |
|--|---------------|
| <b>ANEXO 1- SINAIS CLÍNICOS ASSOCIADOS AOS NÚMEROS DE CASOS EM CAMPINAS SP....</b>                                     | <b>07</b>     |
| <b>ANEXO 2 - Casos confirmados de Febre maculosa. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1997 a 2009.....</b>   | <b>13</b>     |
| <b>ANEXO 3 - Óbitos de Febre Maculosa. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990-2009.....</b>                | <b>14</b>     |
| <b>ANEXO 4- Numero de casos com relação ao numero de mortes.....</b>   | <b>15</b>     |
| <b>ANEXO 5 - Números de casos registrados divididos pelos estados brasileiros .....</b>                                | <b>15</b>     |
| <b>ANEXO 6 – Normas para coleta, conservação e encaminhamento de material para diagnóstico de Febre maculosa.....</b>  | <b>28, 29</b> |
| <b>ANEXO 7 - Laboratórios credenciados para o envio de amostras para diagnóstico de febre maculosa brasileira.....</b> | <b>30</b>     |
| <b>ANEXO 8 - Antibioticoterapia recomendada .....</b>  | <b>32</b>     |

## RESUMO

O objetivo deste trabalho é um alerta às autoridades de saúde, e a população em geral, a respeito do alastramento da febre maculosa, uma zoonose que está atingindo todo o Brasil. O melhor conhecimento do estudo epidemiológico e as varias maneiras de profilaxias. Um grande problema á saúde publica, que com um diagnóstico tardio podem levar as pessoas a óbitos rapidamente. Levando um pouco de informação e um melhor aprimoramento técnico aos colegas, que estão em contato diariamente com seus vetores .

**Palavras-chave:** Febre Maculosa, Febre do carrapato, Febre das montanhas rochosas, Sarampo negro, Carrapato estrela, Rickettsiose, *Rickettsia rickettsii*

## **ABSTRACT**

The objective of this work is an alert to the authorities of health, and the population in general, regarding the spread fever, a zoonosis that it has been reaching all the Brazil. The best knowledge of the epidemic study and several ways of prophylactics. A big problem for the public health, that with a diagnostic late, they can take the people to death quickly. Taking some information and the better technical improvement to the colleagues, that are in contact daily with their vectors.

**Keywords: Spotted Fever, Tick Fever, Rocky Mountains Fever, Black Measles, Star Tick, Rickettsiose, *Rickettsia rickettsia*.**

## 1 INTRODUÇÃO

Por considerar que a Febre Maculosa se trata de uma doença pouco ou quase nada divulgada no país, torna-se interessante conhecer sobre essa enfermidade e a origem da mesma.

Com o avanço da doença na região sul do país, pelo aumento de capivaras cada vez mais próximas das regiões urbanas, conseqüentemente o aumento de seus vetores, carrapatos estrelas, observamos o aumento de casos humanos e até mesmo a morte de pacientes acometidos por diagnósticos inconclusivos.

Também é importante ressaltar quais sejam os sinais clínicos decorrentes dessa enfermidade, como diagnosticá-la, o tratamento correto e o controle que se deve exercer a fim de minimizar situações desse tipo de doença no país.

Desta forma, após conhecer as conceituações de médicos e especialistas no assunto, pretende-se apresentar sugestões que visem minimizar essa situação no país, com orientações e divulgação de procedimentos básicos voltados à melhoria da saúde humana.

Estudando a epidemiologia dos vetores, reservatórios e hospedeiros, para podermos detectar e tratar o mais rápido possível os casos suspeitos com o objetivo de reduzir ao máximo os casos de letalidade, investigando e controlando os surtos, conhecendo a distribuição da doença, para podermos traçar as melhores estratégias de prevenção.

Alertando a população com relação a ataques de carrapatos, evitando locais infestados, com uso de repelentes ao adentrar em capoeiras, pastagens, brejos, etc... Mostrando os sinais clínicos e sintomas das doenças (febre, cefaléia e mialgias) orientações terapêuticas e diagnósticos laboratoriais, colocando a comunidade sob vigilância. Observando o modo de vida dos habitantes, principalmente com invasão de matas, transformações sociais e econômicas, correlacionando com as ocorrências da doença.

## **2 METODOLOGIA**

A monografia é baseada em pesquisas bibliográficas, por meio de revisão teórica, através da qual será possível utilizar livros, periódicos, revistas, informativos, legislação e outros documentos que tratem do assunto proposto, incluindo relato de alguns casos epidemiológicos na região norte do Paraná.

Completando-se com entrevistas orais com produtores rurais e profissionais da área de saúde. Estas entrevistas foram realizadas no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2010, onde se buscaram dados regionais da maior infestações causadas pelos vetores, locais de maior incidência, épocas do ano, clima, tudo que possa ser um fator de alastramento da doença.

## 3 REVISÃO DE LITERATURA

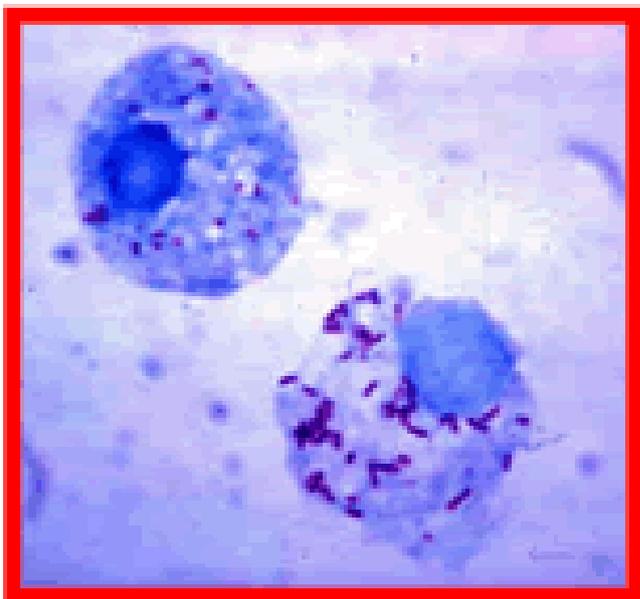
### 3.1 AGENTE ETIOLÓGICO

Conforme ensina Meldau (2010), também conhecida como febre do carrapato, a febre maculosa é uma doença infecciosa aguda transmitida pela *Rickettsia rickettsii*, da família das *rickettsioses*, cujo vetor biológico é o carrapato, cientificamente denominado de *Amblyomma cajennense* ou carrapato estrela. A doença recebe em outros países o nome de "tifo de carrapato", "Rocky Mountain spotted fever" nos Estados Unidos, "Fiebre de Tobia" na Colômbia, e "Fiebre Manchada" no México.

As rickettsias são pequenos cocobacilos ( 0,1 a 0,3  $\mu\text{m}$ ), obrigatoriamente intracelulares e tem a capacidade de multiplicação no núcleo, assim como no citoplasma das células de mamíferos e carrapatos, produzindo antígenos comuns e individuais específico para cada espécie e o período de incubação tem variado de 2 a 14 dias; e as doenças graves parecem estar associados a períodos de incubação mais curtos (BEESON; MCDERMOTT; 1977).

As Rickettsias são divididas através de caracteres moleculares e antigênicos, em três grupos: o grupo do Tifo (GT), o grupo da Febre Maculosa (GFM) e o grupo ancestral. O GT inclui apenas as espécies *Rickettsia prowazekii* e *Rickettsia typhi*, ambas patogênicas para humanos, causadoras do tifo epidêmico e tifo endêmico, respectivamente.

**FIGURA 1: Células de hemolinfa infectadas com *R. rickettsii*, coloração Gimenez.**



Fonte: [www.vet.uga.edu/vpp/clerk/otis/](http://www.vet.uga.edu/vpp/clerk/otis/)

Trata-se, portanto de uma zoonose que afeta tanto o ser humano como os animais, com número que têm aumentado a partir de 1996, especialmente na zona rural do interior dos Estados de São Paulo, Minas gerais e Rio de Janeiro.

Sobre a forma de transmissão, existem literaturas que afirmam que ela se dá por meio da picada do carrapato, tanto no ser humano quanto no animal, depois de ficar fixado no hospedeiro por um período aproximado de 4 a 6 horas e ficando incubado por cerca de 2 a 14 dias. Não há transmissão homem a homem, não sendo necessário o isolamento do paciente. No Brasil, a febre maculosa brasileira foi incluída na Lista Nacional de Doenças de Notificação Compulsória, do Ministério da Saúde, pela Portaria GM/MS n<sup>o</sup> 1.943, de 18 de outubro de 2001. A partir de 2007, a doença passou a integrar o Sistema de Informação de Agravos de Notificação

## 3.2 SINAIS CLÍNICOS

A respeito dos sinais clínicos, Galvão (1999) afirma que os primeiros deles têm início, de forma brusca, com febre alta, cefaléia, mialgia, calafrios e congestão das conjuntivas. Do segundo ao sexto dia, ocorrem as manifestações cutâneas e, comumente surgem também os edemas nos membros inferiores, oligúria nos casos mais graves e hepato e esplenomegalia pouco acentuada.

A febre, de moderada a alta, dura geralmente 2 a 3 semanas. A cefaléia costuma ser intensa e a mialgia ocorre por importante rabdomiólise e necrose focal múltipla.

A cefaléia e a febre podem vir acompanhados por calafrios brandos, nos primeiros dias o paciente queixa-se de dores nos ossos, nas juntas e músculos, fotofobia e crescente prostração. Observa-se um rubor cutâneo, congestão das conjuntivas e tosse seca. No segundo dia aparece febre acima dos 40° C, iniciando o aparecimento das máculas, assemelhando a erupção de sarampo, tornando-se petequiral e nos casos graves hemorrágicas. Podendo aparecer distúrbios no sistema nervoso central, como agitação, insônia, delírio e até coma. Na segunda semana podem ocorrer as complicações circulatórias e respiratórias mais graves, com gangrena das extremidades e pneumonias (BEESON; MCDERMOTT; 1977).

Ocorre, também precocemente no curso da doença, náuseas, vômitos, diarréia e dor abdominal difusa. A doença evolui rapidamente com toxemia, hiperemia e congestão conjuntival.

Ainda sobre os sinais clínicos, Varella (apud MELDAU 2010, p. 2) afirma:

A mácula (origem do nome da doença) pode aparecer logo nos primeiros dias de febre. São lesões de pele, de coloração rosada, localizadas nos punhos e tornozelos, progredindo para o tronco, face, mãos e pés. Após alguns dias estas lesões podem ser sentidas ao toque, devido a um aumento de volume e ganham uma tonalidade mais escura, podendo ficar arroxeadas após 4 dias. Em áreas mais intensas, pode haver descamação e onde houve a picada, pode aparecer uma úlcera necrótica. [...] Já nos casos mais grave, pode haver áreas de necrose nos dedos, orelhas, palato mole e genital, podendo vir acompanhado de sangramento da gengiva, do nariz, vômitos e forte tosse seca.

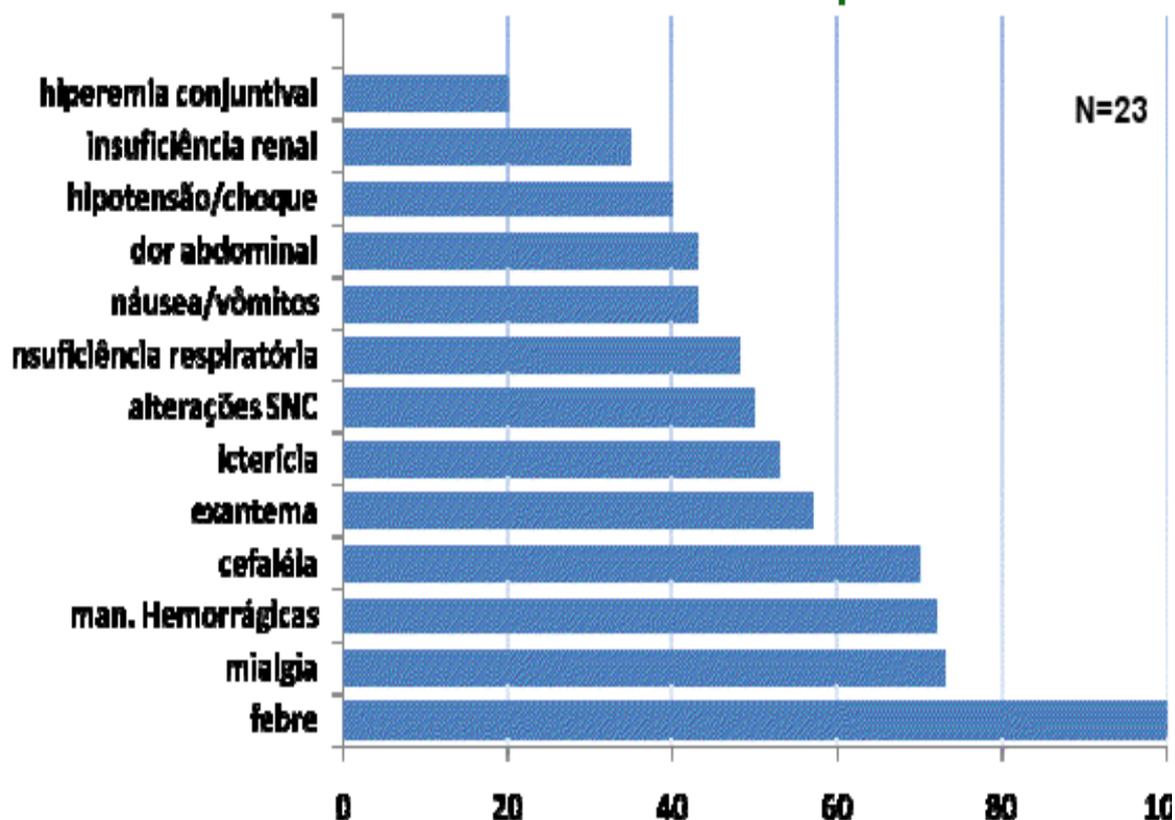
O exantema é o passo posterior a mácula, ocorrendo a partir do terceiro dia com cerca de um a cinco milímetros de diâmetro, ocorrendo principalmente na região palmo-plantar, chegando a formar petéquias hemorrágicas, necrose da pele e gangrena, sendo importante assinalar que em cerca de dezesseis por cento dos casos ele é ausente. O esmaecimento e a descamação do exantema costuma coincidir com a queda da temperatura, no final da segunda semana.

Se a doença não for tratada no início, ocorre uma piora clínica com surgimento de sinais de sepse e exantema purpúrico tipicamente afetando as mãos e os pés dos pacientes acometidos, o que geralmente leva a suspeita do diagnóstico, aparece lesões no sistema nervoso, pulmões e rins. No sistema nervoso central ocorre uma confusão mental e letargia, chegando a ter convulsões e coma, podem ocorrer déficits focais neurológicos, surdez transitória, meningismo, fotofobia, meningite ou mesmo meningoencefalite. E o óbito ocorre cerca de oito a quinze dias após o início dos sintomas, sem o tratamento adequado. Porém, pode ocorrer a forma fulminante com óbito entre o primeiro e o quinto dia de doença, dificultando o diagnóstico, pelo curso rápido.

A susceptibilidade é universal e a imunidade provavelmente é duradoura.

## Anexo1: Sinais clínicos associados aos números de casos em Campinas SP.

### Sinais e Sintomas casos atendidos no hospital UNICAMP/SP



Fonte: Dados cedidos pelo Dr. Rodrigo Angerami

Fonte: [portal.saude.gov.br/portal/arquivos/.../Maculosa%20A%20a%20Z%202.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/.../Maculosa%20A%20a%20Z%202.pdf)

**FIGURA 2-Edema e Exantema Purpúrico, lesões causadas pela F. Maculosa.**



Fonte: [HTTP://WWW.GOOGLE.COM.BR/URL?SOURCE=IMGRES&CT=IMG&Q=HTTP://WWW.RISCO  
BIOLOGICO.ORG/UPLOAD/ARQUIVOS/IMAGEM](http://www.google.com.br/url?source=imgres&ct=img&q=http://www.risco-biologico.org/upload/arquivos/imagem)

### 3.3 A FEBRE MACULOSA EM BOVINOS E OVINOS.

Trata-se de um tipo de febre considerada como afecção dos bovinos e ovinos, também causada por *rickettsia* e caracterizada clinicamente por uma febre moderada e de pequeno curso. Em relação à incidência, há registros que a doença surgiu no Reino Unido, Escandinávia e Índica (somente em carneiros), é de menor importância por causa de sua natureza branda, causando perdas de peso em cordeiros.

Esse tipo de febre pode ocorrer anualmente em fazendas onde existam animais afetados e um de seus efeitos indiretos é o aumento da susceptibilidade de cordeiros à piemia estafilocócica, pneumonia estafilocócica e possivelmente outras doenças. A taxa de mortalidade pode ser considerada insignificante em bovinos, mas pode ser elevada em ovinos.

Em ovinos a síndrome é semelhante à observada em bovinos, à exceção referente à dificuldade respiratória. A reação em cordeiros jovens é extremamente branda e manifesta-se apenas por um pequeno aumento na temperatura. Ovelhas expostas à doença pela primeira vez em geral são vítimas de aborto, e os carneiros afetados ficam temporariamente estéreis. Uma síndrome hemorrágica afetando a mucosa intestinal foi observada e ovinos adultos infectados experimentalmente.

### 3.4 EPIDEMIOLOGIA

A primeira descrição da doença foi feita por Kenneth Maxcy, em 1899, na região montanhosa dos Estados Unidos quando descreve as manifestações clínicas da febre das Montanhas Rochosas. No período de 1906 a 1909, Howard Taylor Ricketts conseguiu sucesso na transmissão dessa doença para porquinhos da Índia, incriminou o carrapato como vetor e observou *rickettsias* a partir de tecidos de carrapatos. Ricketts foi o primeiro a identificar o organismo infeccioso causador da doença. Ele e outros descreveram as características epidemiológicas básicas da doença, incluindo o papel dos carrapatos vetores. Seus estudos demonstraram que a febre maculosa é causada pela *Rickettsia rickettsii*. Esta espécie é perpetuada na natureza por um ciclo complexo

que envolve carrapatos e mamíferos; os seres humanos são considerados hospedeiros acidentais e não estão envolvidos no ciclo natural de transmissão deste patógeno (BAPTISTA, T. V. S.; Manual de Zoonoses, Volume 1, 2009, p.35-45.

A distribuição geográfica da doença está limitada à América do Norte e do Sul. A febre maculosa foi reconhecida inicialmente em 1896 no vale do rio Snake no estado americano de Idaho e originalmente foi denominada "sarampo preto" "Black Measles" por causa do exantema característico. Era uma doença assustadora e freqüentemente fatal que afetava centenas de pessoas nesta área.

No início do século XX, a distribuição geográfica conhecida desta doença abrangia partes dos Estados Unidos tão distantes ao norte como os estados de Washington e Montana, quanto os estados do sul, como a Califórnia, o Arizona e o Novo México.

E na década de 30 no Brasil, México, Canadá e Colômbia, com uma mortalidade em média de seis por cento dos casos. E com o aparecimento do DDT, com sua ação letal sobre os artrópodos, passou a ser uma arma importante no controle no combate e controle dos vetores de doenças do homem e dos animais e depois da Segunda Guerra, com o surgimento dos antibióticos, trouxeram resultados surpreendentes nos tratamentos das rickettsioses.

Foi também observado o ressurgimento da febre maculosa, na Europa, na cidade de Sassari, Itália, e na cidade de Sabadell (província de Barcelona), Espanha, no período de 1978-1980. Essa situação assemelha-se a de outras áreas geográficas onde a doença é endêmica. Admite-se que a reincidência urbana da febre maculosa, deve-se ao fato do aumento do número de animais domésticos, nessas cidades. Na primeira metade da década de 70, durante estudos de focos naturais ativos de riquetsioses do grupo da febre maculosa, na Checoslováquia, foram isoladas riquetsias em carrapatos, mosquitos e piolhos e detectados anticorpos com riquetsias em diversas espécies de animais silvestres e domésticos, além de seres humanos (*Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, Fev 1992, vol.34, no.1, p.37-41. ISSN 0036-4665).

Os carrapatos tanto são vetores como um reservatório da infecção, os principais animais acometidos são os pequenos animais silvestres, como ratos, coelhos

camundongos, doninhas, esquilos, nos Estados Unidos, e no Brasil, animais domésticos como o cavalo, o boi e o cachorro e animais silvestres como a capivara, abundante em todo território nacional. A maior incidência da doença em humanos anteriormente atingia homens adultos do sexo masculino, mas atualmente mais da metade dos casos, crianças com menos de 15 anos de idade (BEESON; MCDERMOTT; 1977).

Observou-se também que é uma doença sazonal onde 90 por cento dos casos ocorrem na primavera e verão, períodos mais quentes e maior atividade dos vetores.

Dados da Secretaria de Vigilância em Saúde e do Ministério da Saúde, indicam que foram registrados no Brasil, nos últimos dez anos, 386 casos de febre maculosa com 107 óbitos. Com exceção de Santa Catarina, onde a doença tem se apresentado como casos isolados ou em surtos de pequena magnitude com vinte e seis notificações, sem registro de óbitos, todos os outros ocorreram no sudeste: cento e trinta e nove em São Paulo com quarenta e dois por cento de letalidade, cento e trinta e seis em Minas Gerais com vinte e dois por cento de mortalidade, cinqüenta e cinco no Rio de Janeiro com vinte e quatro por cento vieram a óbito e trinta no Espírito Santo com vinte e três por cento de letalidade, (BARCI, L. A. G.; NOGUEIRA, A. H.C.,2006).

Segundo o Professor Alexandre Vranjac, Minas Gerais é o estado com maior número de casos de febre maculosa que em algumas áreas apresenta-se, inclusive, de forma epidêmica com elevado número de óbitos. Os casos estão ocorrendo desde 1981 praticamente em todo o estado, com exceção da região sul e Triângulo Mineiro, com predominância nos Vales do Mucuri, Jequitinhonha e Rio Doce, (Secretaria de Estado da Saúde do Governo de São Paulo).

Entre 1988 e 1997 foram confirmados 25 casos em seis municípios paulistas e, entre 1998 e 2007, esse número aumentou dez vezes, chegando a 255 casos em 54 municípios. O crescimento se explica em parte porque em 2001 a Secretaria da Saúde tornou obrigatória a notificação do diagnóstico de febre maculosa, . Mas há fatores que contribuem para o aumento real da enfermidade.

Figura 3: Distribuição da Febre Maculosa no Brasil .

## Distribuição no Brasil

**SP: 1929**  
**MG: década de 30**  
**RJ: 1981**  
**ES: 2000**  
**SC: 2003**  
**DF: 2005**  
**PR: 2005**  
**RS: 2005**



Fonte: SVS/MS

**Anexo 2: Casos confirmados de Febre maculosa. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1997 a 2009\***

| Região e UF                | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 |
|----------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| <b>Região Norte</b>        | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 1    | 1    | 1    |
| Rondônia                   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 1    | 0    |
| Acre                       | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 1    | 0    | 0    |
| Amazonas                   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| Roraima                    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| Pará                       | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| Amapá                      | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| Tocantins                  | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 1    |
| <b>Região Nordeste</b>     | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 1    | 0    | 0    |
| Maranhão                   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| Piauí                      | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| Ceará                      | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| Rio Grande do Norte        | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| Paraíba                    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| Pernambuco                 | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| Alagoas                    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| Sergipe                    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| Bahia                      | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 1    | 0    | 0    |
| <b>Região Sudeste</b>      | 24   | 22   | 15   | 41   | 25   | 20   | 54   | 76   | 90   | 62   | 56   | 57   | 49   |
| Minas Gerais               | 22   | 9    | 13   | 23   | 9    | 10   | 9    | 24   | 11   | 18   | 14   | 9    | 5    |
| Espírito Santo             | 0    | 0    | 0    | 2    | 0    | 0    | 13   | 11   | 0    | 0    | 3    | 1    | 0    |
| Rio de Janeiro             | 0    | 0    | 0    | 0    | 1    | 1    | 2    | 0    | 24   | 7    | 9    | 6    | 4    |
| São Paulo                  | 2    | 13   | 2    | 16   | 15   | 9    | 30   | 41   | 55   | 37   | 30   | 41   | 40   |
| <b>Região Sul</b>          | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 6    | 8    | 39   | 22   | 34   | 25   | 18   |
| Paraná                     | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 1    | 2    | 2    | 2    |
| Santa Catarina             | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 6    | 8    | 36   | 21   | 30   | 23   | 15   |
| Rio Grande do Sul          | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 3    | 0    | 2    | 0    | 1    |
| <b>Região Centro-Oeste</b> | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 1    | 1    | 0    | 0    | 0    |
| Mato Grosso do Sul         | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| Mato Grosso                | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 1    | 1    |
| Goiás                      | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| Distrito Federal           | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 1    | 1    | 0    | 0    | 0    |
| <b>Brasil</b>              | 24   | 22   | 15   | 41   | 25   | 20   | 60   | 84   | 130  | 85   | 92   | 83   | 68   |

Fonte: SES - atualizado em 15/01/10  
Ministério da Saúde

### Anexo 3: Óbitos de Febre Maculosa. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990-2009.\*

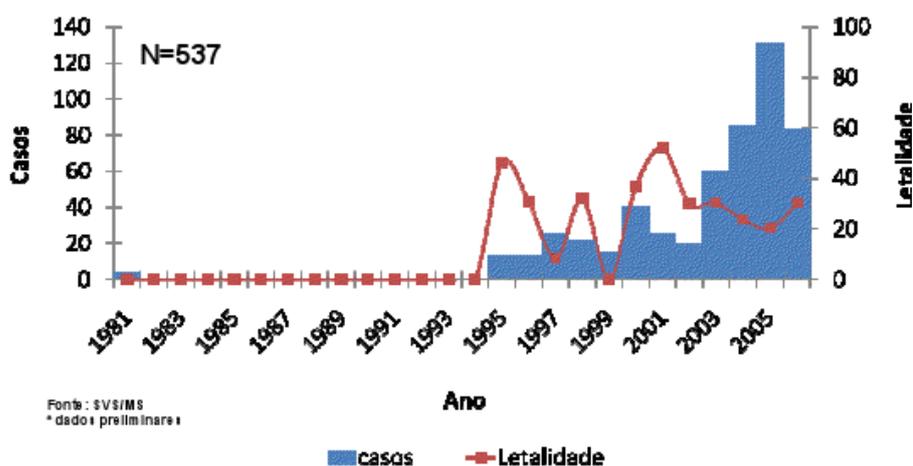
|                            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |   |    |    |    |    |    |    |    |
|----------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|---|----|----|----|----|----|----|----|
| Região e UF/<br>ano        | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2  | 2  | 2 | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  |    |
|                            | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 0  | 0  | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |    |
|                            | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 0  | 0  | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |    |
|                            | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 0  | 1  | 2 | 3  | 4  | 5  | 6  | 7  | 8  | 9  |
| <b>Região Norte</b>        | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 1  |
| Rondônia                   | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| Acre                       | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| Amazonas                   | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| Roraima                    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| Pará                       | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| Amapá                      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| Tocantins                  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 1  |
| <b>Região Nordeste</b>     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| Maranhão                   | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| Piauí                      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| Ceará                      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| Rio Grande do Norte        | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| Paraíba                    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| Pernambuco                 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| Alagoas                    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| Sergipe                    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| Bahia                      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| <b>Região Sudeste</b>      | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 6 | 4 | 2 | 7 | 0 | 15 | 13 | 6 | 18 | 20 | 26 | 25 | 17 | 21 | 13 |
| Minas Gerais               | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 11 | 1  | 1 | 1  | 9  | 6  | 8  | 6  | 5  | 2  |
| Espírito Santo             | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2  | 0  | 0 | 4  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| Rio de Janeiro             | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 1  | 1 | 1  | 0  | 4  | 5  | 2  | 2  | 1  |
| São Paulo                  | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 4 | 3 | 1 | 6 | 0 | 2  | 11 | 4 | 12 | 11 | 16 | 12 | 9  | 14 | 10 |
| <b>Região Sul</b>          | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 1  |
| Paraná                     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 1  |
| Santa Catarina             | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| Rio Grande do Sul          | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| <b>Região Centro-Oeste</b> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 1  | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| Mato Grosso do Sul         | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| Mato Grosso                | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 1  | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| Goiás                      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| Distrito Federal           | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| <b>Brasil</b>              | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 6 | 4 | 2 | 7 | 0 | 15 | 14 | 6 | 18 | 20 | 26 | 25 | 17 | 21 | 15 |

Fonte: SES - Atualizado em 15/01/10  
Ministério da Saúde

#### ANEXO 4: NUMERO DE CASOS COM RELAÇÃO AO NUMERO DE MORTES

### Distribuição no Brasi

#### Casos de rickettsioses no Brasil, 1981 a 2006\*:

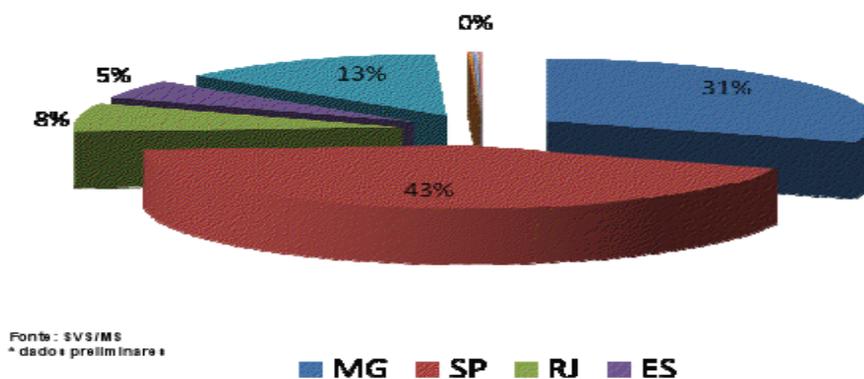


FONTE: [portal.saude.gov.br/portal/arquivos/.../Maculosa%20A%20a%20Z%202.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/.../Maculosa%20A%20a%20Z%202.pdf)

#### ANEXO 5: NÚMEROS DE CASOS REGISTRADOS DIVIDIDOS PELOS ESTADOS BRASILEIROS

### Distribuição no Brasi

#### Casos de rickettsioses no Brasil, 1981 a 2006\*:



FONTE: [portal.saude.gov.br/portal/arquivos/.../Maculosa%20A%20a%20Z%202.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/.../Maculosa%20A%20a%20Z%202.pdf)

### 3.5 CICLO BIOLÓGICO DOS VETORES

Os carrapatos vetores conhecidos no Brasil são das espécies *Amblyomma aureolatum*, que é conhecido como o carrapato-amarelo-do-cão e o *Amblyomma cajennense* conhecido como *carrapato estrela*, *carrapato de cavalo* ou *rodoleiro*, as larvas por micuins, e as ninfas por *vermelhinhos*. São hematófagos obrigatórios, necessitando de repastos em três hospedeiros para completar seu ciclo de vida. O homem é intensamente atacado nas fases de larvas e ninfas do *Amblyomma cajennense* e menos freqüentemente pela fase adulta .

Para o *A. aureolatum* a transmissão para o homem é feita exclusivamente pelo estágio adulto, sendo que as larvas e ninfas são parasitas exclusivos de animais silvestres (Sucen- Superintendência de controle de endemias).

**Figura 4 – *Amblyomma cajennense* – carrapato estrela – carrapato de cavalo – ninfa.**



Fonte: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Carrapato-estrela>

**FIGURA 5 – *Amblyomma cajennense* – macho e fêmea respectivamente.**



Fonte: <http://www.brasilecola.com/animais/carrapato.htm>

Os carrapatos permanecem infectados durante toda a vida, em geral de 18 meses a 36 meses. A partir de um carrapato infectado, outros podem tornar-se infectados, por meio da transmissão vertical ou transovariana, transmissão estágio-estádio ou transestadial ou transmissão através da cópula, além da possibilidade de alimentação simultânea de carrapatos infectados com não infectados em animais com suficiente riquetsemia (Ministério da Saúde-SVS-DVE-8º edição-revista- Brasília-2010). O carrapato infectado pica o hospedeiro e através de sua regurgitação inocula a *Rickettsia* na corrente sanguínea do animal.

No Brasil, as infestações por larvas ou micuins são observadas particularmente a partir dos meses de março e abril até meados de julho quando se inicia o período de ninfa. As larvas podem permanecer no ambiente até seis meses sem se alimentar. Após a fixação no hospedeiro, elas iniciam o repasto com linfa e/ou sangue e tecidos digeridos durante aproximadamente cinco dias. Após este período, as larvas desprendem-se do hospedeiro, caem no chão e buscam abrigo no solo para realizar uma muda para o estágio ninfal, que ocorre em um período médio de 25 dias. A ninfa pode aguardar em jejum pelo hospedeiro por um período estimado de até um ano. Seu período máximo de atividade é observado durante os meses de julho a outubro, podendo também ocorrer durante o ano todo dependendo das condições ambientais do local onde está ocorrendo. Encontrando o segundo hospedeiro, a ninfa se fixa e inicia um período de alimentação de aproximadamente 5 a 7 dias quando, completamente ingurgitada, se solta do hospedeiro, cai no chão e realiza a segunda muda. Após um

período de aproximadamente 25 dias emergem um macho ou uma fêmea jovem que, em 7 dias, encontra-se apta a realizar seu terceiro estágio parasitário. Neste ambiente, os adultos podem permanecer sem se alimentar, por um período de até 24 meses, aguardando o hospedeiro. Quando isto acontece, machos e fêmeas fixam-se, fazem um repasto tissular e sanguíneo, acasalam-se e a fêmea fertilizada inicia um processo de ingurgitamento que finda num prazo aproximado de 10 dias. Após este período, as fêmeas fecundadas e ingurgitadas se desprendem do hospedeiro, caindo no solo para realizar postura única de 5.000 a 8.000 ovos, iniciando uma nova geração. Esta fase, observada durante os meses de outubro a março, completa o ciclo biológico e indica a ocorrência de uma geração anual da espécie, BARCI, L. A. G.; NOGUEIRA, A. H.C.,2006.

**FIGURA 6: Ciclo Trasovariano**



FONTE: <http://www.google.com.br/url?source=imgres&ct=img&q=http://www.marica.com.br/2005b/1811maculosa.jpg&sa>

Para Meldau (2010, p. 1)

O vetor desta rickettsia é o maior responsável pela manutenção da *R. rickettsii* na natureza, pois há a transmissão transovariana (transmissão por ovos e larvas) e a transmissão transestadial (transmissão da rickettsia presente nas larvas, para as fases de ninfa e adulto).

Diante das colocações da autora, pode-se afirmar que o carrapato é capaz de ficar infectado por toda a sua vida e também por várias gerações, ressaltando-se que após a picada do vetor, os sintomas decorrentes desta ação.

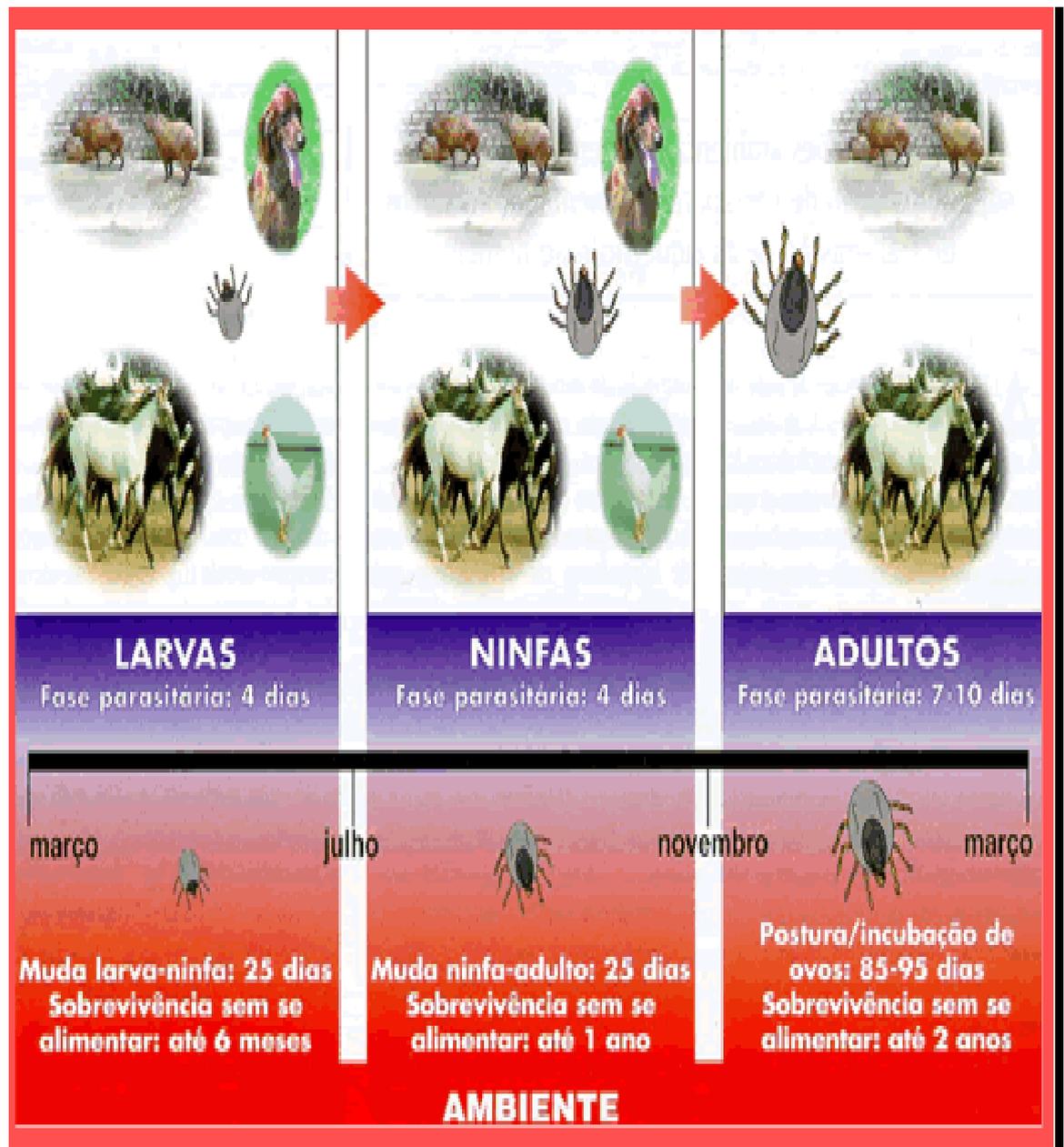
As formas juvenis ou ninfas ou micuins, que atacam em grande numero podem ser potencialmente mais perigosos. Acredita-se que os carrapatos adultos necessitam de pelo menos 24 horas de adesão para que a infecção possa ocorrer. As ninfas infestam mais nos períodos secos, de março a outubro, enquanto que as formas adultas infestam mais nos períodos mais úmidos, de novembro a março.

A capivara (*Hydrochares hydrochaeris*) assim como provavelmente alguns outros grupos de mamíferos silvestres, em condições naturais, são reservatórios transitórios das Rickettsias, adquirindo resistência duradoura após período parasitêmico, variável entre alguns dias e poucas semanas. *Amblyomma dubitatum* (antigo *A. cooperi*), carrapato da capivara, é um importante vetor de doença em humanos, pois é heteroxênico, com elevado índice de infecção, aglomera-se em grande número nos animais, e a observação do constante aumento da população de capivaras, por falta de predadores naturais, proibição da caça, grande numero de progênie e fácil adaptação nos mais variados habitats.

O carrapato do cachorro, no Brasil o carrapato *Rhipicephalus sanguineus*, pode estar associado a febre maculosa, sendo um grande risco porque estaria muito mais ligados aos seres humanos, verificados em artigos da Vector-Borne and Zoonotic diseases em dois mil e cinco, onde foram coletados quatrocentos e oitenta e um carrapatos de cães no município de Santo André, SP., onde observou-se que um virgula três por cento dos carrapatos estavam contaminados com a *Rickettsia rickettsii*, mesmo nível encontrado no carrapato estrela. O cão quando infectado desenvolve uma

forma branda da doença, que geralmente evolui para a cura. E o carrapato do coelho, *Haemaphysalis laporispalustris*, pode ter alguma importância no ciclo silvestre.

**FIGURA 7: Ciclo biológico do carrapato *Amblyomma cajennense*.**



FONTE: [HTTP://WWW.INFOFIBOS.COM/ARTIGOS/FEBREMACULOSA/FEBREMACULOSA.HTM](http://www.infofibos.com/artigos/febreMACULOSA/febreMACULOSA.htm)

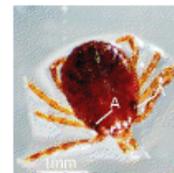
FIGURA 8: CARRAPATOS – FAMÍLIA AMBLYOMMA

**Principal carrapato:**

- ✓ *Amblyomma cajennense*
  - ✓ Carrapato estrela, do cavalo, rodoleiro
  - ✓ Vermelhinhos
  - ✓ Micuins

*A. cajennense**A. aureolatum***Outros carrapatos envolvidos:**

- ✓ *Amblyomma dubitatum (cooperi)*
- ✓ *Amblyomma aureolatum*

*A. dubitatum*

Fonte: [PORTAL.SAUDE.GOV.BR/PORTAL/ARQUIVOS/.../MACULOSA%20A%20A%20Z%202.PDF](http://PORTAL.SAUDE.GOV.BR/PORTAL/ARQUIVOS/.../MACULOSA%20A%20A%20Z%202.PDF)

**3.6 PATOGENIA**

Muitos autores consideram as rickettsias como bactérias incompletas por conterem ácido murâmico na parede celular, são microorganismos maiores que os vírus apresentando sob forma de corpúsculos que variam aproximadamente de 200 nm até 500 a 1.00nm. São parasitas intracelulares e geralmente são transmitidos ou vetoriados por artrópodes, podendo ser cultivados em células vivas (Correa & Correa 1983) .

Após a introdução na pele através da picada do carrapato, as rickettsias invadem células da vizinhança da porta de entrada, passam para a circulação, alcançando as células endoteliais de vênulas, arteríolas e capilares.

Do ponto de vista histopatológico, a doença constitui uma endoangeíte, começando nas células endoteliais e se estendendo para o músculo liso das paredes vasculares, causando vários distúrbios circulatórios no organismo. Formam-se trombos nos pontos de inflamação que levam a áreas de necrose focal e hemorragia. Os principais sistemas orgânicos comprometidos são a pele, os tecidos subcutâneos e o sistema nervoso central. Pode ocorrer uma leucocitose moderada, colapso vascular periférico, consequência mais grave da doença, podendo resultar na estagnação do sangue nos capilares lesados em virtude da perda de água, eletrólitos e proteínas para o espaço extravascular, causando um edema e uma hipotensão, com morte tecidual (necrose) local e distúrbios da coagulação intravascular disseminada, causando obstruções (infartos) de vasos sanguíneos, subsequente suspensão da irrigação sanguínea (isquemia) no cérebro, principalmente no mesencéfalo e nas regiões dos núcleos, e, menos freqüentemente, no coração. Com diminuição do hematócrito, cloreto sanguíneo e proteínas séricas, aumentando o nível de nitrogênio não protéico do soro, e também trombocitopenia nos casos graves (BEESON; MCDERMOTT; 1977).

As alterações renais assinalam um prognóstico desfavorável, pelo aumento da permeabilidade vascular ocorre desidratação com hipovolemia, insuficiência renal e pré-renal, azotemia e em alguns casos necrose tubular aguda. Ocorre perda proteica acentuada que explica o edema observado em muitos casos. Observa-se lesões vasculares intersticiais focais, acometendo uns poucos néfrons. (BARCI, L. A. G.; NOGUEIRA, A. H.C. 2006).

O acometimento pulmonar ocorre em dezessete por cento dos pacientes e também se relaciona ao prognóstico. Caracteriza-se por pneumonia intersticial, infiltrado alveolar e derrame pleural. A principal causa de óbito é a síndrome de angústia respiratória do adulto.

Todo o trato gastrointestinal pode ser acometido, no fígado, pode haver lesão ao redor dos vasos (perivascular), com degeneração gordurosa das células do fígado (hepatócitos), ocorrendo necrose hepatocelular focal com aumento de enzimas hepáticas sem a falência hepática (a icterícia ocorre em oito a nove por cento dos casos), lesões pancreáticas, esplênias e sangramentos relacionados às vasculites.

### 3.7 Diagnóstico

O diagnóstico não é difícil, se já houver suspeita da doença, devido à facilidade com que a rickettsia é encontrada nos leucócitos. A restrição estritamente geográfica da doença e sua relação com a infestação por carrapatos são aspectos diagnosticáveis. A doença em bovinos tem alguma semelhança com a febre de petéquias de bovinos (doenças de Ondiri), que ocorre apenas no Quênia.

Diante dos sinais clínicos apontados pelos autores, acredita-se ser fundamentalmente importante diagnosticar o mal súbito pelo qual está passando o ser humano e isso deve ocorrer através de exames laboratoriais, como a imunofluorescência indireta (RIFI) que consiste num exame específico para esta doença. Veronesi e Focaccia (2004) sugerem que seja feito um diagnóstico através do teste sorológico após 2 a 14 dias de incubação.

A RIFI é uma reação de alta sensibilidade e especificidade e que pode ser utilizada para identificar e quantificar imunoglobulinas específicas da classe IgM e da classe IgG. Embora com alta especificidade, geralmente observamos ocorrência de reação cruzada entre riquetsias do grupo tifo e do grupo da febre maculosa. Em geral, os anticorpos são detectados a partir do sétimo ao décimo dia de doença. Os anticorpos IgM podem apresentar reação cruzada com outras doenças (dengue, leptospirose, entre outras) e, portanto, devem ser analisados com critério. Já os anticorpos do tipo IgG aparecem pouco tempo depois dos IgM e são mais específicos. O diagnóstico laboratorial por RIFI é estabelecido pelo aparecimento de anticorpos específicos no soro de pacientes, que com a evolução da doença aumentam em título. Para tanto, é necessário que a primeira amostra de soro seja coletada nos primeiros dias da doença, ou seja, na fase aguda, e a segunda amostra de quatorze a vinte e um dias após a coleta da primeira amostra. A presença de um aumento de quatro vezes nos títulos de anticorpos, observado em amostras pareadas de soro, são os requisitos para confirmação diagnóstica pela sorologia. As coletas de amostras de soro devem ser colhidas com intervalo de duas a três semanas, e o processamento das mesmas deve

ser, preferencialmente, pareado, ou seja, nas mesmas condições e analisadas pelo mesmo operador (Secretaria de Vigilância em Saúde /MS).

Segundo Woodward, et al, é possível a confirmação da Febre Maculosa pela visualização da *Rickettsia* através da Imunofluorescência, a partir da biópsia de pele entre o quarto e o oitavo dia de infecção.

O diagnóstico sorológico é possível atualmente com o desenvolvimento de uma técnica muito específica para um teste de fixação de complemento. Com a presença de anticorpos específicos, ocorrendo o aumento de IgM específico, podendo ser diagnosticado por seqüência de titulações que tem aumento gradativo, conforme o desenvolver da doença. Por outro lado, a rickettsia está presente nos neutrófilos e monócitos durante cada período febril; em bovinos, por poucos dias após, e por várias semanas em ovinos, podendo ser detectada em esfregaços de sangue.

Hayes, em 1985, demonstrou em crianças a presença de IgM específico, precocemente, indicativa de infecção em atividade confirmatória do diagnóstico etiológico.

No auge da febre ocorre uma leucopenia acentuada (4.000 a 5.000 por  $\text{cm}^3$ ), devida em grande parte a uma redução dos neutrófilos, o que é logo seguido por uma leucocitose com acentuado crescimento de neutrófilos imaturos. No início da febre, nas afecções induzidas experimentalmente, registrar-se grave mas transitória trombocitopenia. A transmissão da doença pode efetivar-se através de uma injeção intravenosa de sangue retirado durante o auge da febre.

O isolamento é muito difícil, por não crescer em meios de culturas tradicionais, tendo de haver inoculação em animais e cultivo celular ou ovos embrionados.

O exame de PCR (Reação em Cadeia de Polimerase), realizada em amostras de sangue, coágulos formados após centrifugação do sangue coletado, tecido de biópsia ou necropsia. Apesar de ser um método rápido, não possui um padrão específico, e a sensibilidade e a especificidade diagnóstica podem variar entre os testes. As técnicas de biologia molecular possibilitam melhor e mais adequada caracterização dos vários grupos de riquetsias.

Amostras de pele ou de pulmão, obtidas por biópsia ou necropsia, devem ser acondicionadas em frasco com meio BHI (infusão cérebro-coração). Em relação aos fragmentos de tecidos, mais especificamente, os fragmentos de biópsia de pele o material deve conter a lesão vasculítica, pois a sua não inclusão poderá determinar um

resultado falso negativo. O transporte para o processamento imediato deverá ser em isopor, com gelo comum. Situações em que o encaminhamento não ocorra de imediato, até vinte e quatro horas, o material deverá ser armazenado a  $-70^{\circ}$  C ou em nitrogênio líquido. A obtenção das amostras deve ser, preferencialmente, nos primeiros 5 dias de doença e, impreterivelmente, antes do início do tratamento antimicrobiano específico.

O diagnóstico precoce é muito difícil, principalmente durante os primeiros dias da doença, para Galvão (1999), o diagnóstico diferencial deve ser feito para febre tifóide, dengue, febre amarela, malária, septicemias, leptospirose, sarampo, herliquiose humana, viroses exantemáticas, lúpus, febre purpúrica brasileira, doença de Lyme e sepses, entre outras e meningococemia e também se torna importante considerar os achados clínicos e os dados epidemiológicos uma vez que o resultado deste exame não é rápido.(Ministério da Saúde-SVS-DVE-8º edição-revista-Brasília- 2010).

Até o momento, somente o instituto Adolfo Lutz Central em São Paulo, realiza exames de imunofluorescência indireta e isolamento.

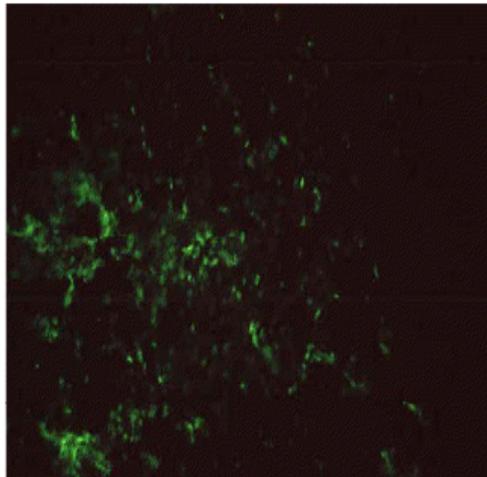
**FIGURA 9: Pesquisa de IgG e IgM, titulação acima de 1:64, a partir do 5 dia da doença.**

## Sorologia – Interpretação

---

### IFI – Pesquisa de IgM e IgG:

- ✓ Títulos de anticorpos, superiores a 1:64 em amostra única ou diferença de 4 vezes em amostra pareada, com intervalo de 14 a 21 dias
- ✓ Anticorpos são detectados a partir do 5<sup>o</sup> ao 7<sup>o</sup> dia de doença



Fonte: site CDC – IFI (+)

Fonte:

<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Maculosa%20A%20a%20Z%202.pdf>

A técnica histológica da imunohistoquímica é realizada através de amostras de tecidos retirados por biópsia de lesões de pele de pacientes infectados, ou de material de necropsia com fragmentos de órgãos lesionados. A imunohistoquímica em lesões vasculíticas de pele é considerada como o método mais sensível para a confirmação de febre maculosa na fase inicial da doença.

**Figura 10: Técnica histológica de Imunohistoquímica.**

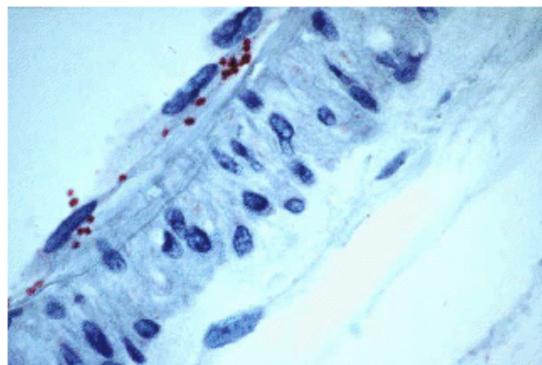


## Interpretação

### Interpretação da Imunohistoquímica:

- ✓ Imunohistoquímica em tecidos, coágulos ou vetores é confirmada quando apresenta reação positiva para antígenos rickettsiais

**Importante:** Ausência de reação imunohistoquímica não descarta a enfermidade



Fonte: site CDC – *R. Rickettsii* em célula endotelial



Fonte:

<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Maculosa%20A%20a%20Z%202.pdf>

**Anexo 6: NORMAS PARA COLETA , CONSERVAÇÃO E ENCAMINHAMENTO DE MATERIAL PARA DIAGNÓSTICO DE FEBRE MACULOSA.**

| <b>EXAME</b>              | <b>MATERIAL</b>          | <b>FASE DA COLETA</b>  | <b>QUANTIDADE E RECIPIENTE</b>  | <b>CONSERVAÇÃO E TRANSPORTE</b>  |
|---------------------------|--------------------------|--|---|--|
| <b>Isolamento</b>         | <b>Coagulo sanguineo</b> | NO INÍCIO DOS SINTOMAS (FASE AGUDA) ANTES DA ANTES DA ANTIBIOTICOTERAPIA OU ATÉ 48 HS DO INÍCIO DA MEDICAÇÃO             | COÁGULO - RETRAÇÃO DE 05 ML DE SANGUE - FLACONETE CRIORRESISTENTE / 1 ML BHI  | TRANSPORTAR MÁXIMO 24 HORAS (6 HS) EM CAIXA DE ISOPOR COM GELO/CONGELAR - 70°C OU No LÍQUIDO 2 |
| <b>Sorologia</b>          | <b>Soro</b>              | 1ª AMOSTRA - NO INÍCIO DOS SINTOMAS (FASE AGUDA) 2ª AMOSTRA - 2 SEMANAS APÓS A COLETA DA 1ª AMOSTRA (FASE CONVALESCENÇA) | 05 ML DE SANGUE - TUBO SECO OU VACUTAINER (S/ANTICOAGULANTE)  | SORO - GELADEIRA (4 A 8°C) MÁXIMO 24 HORAS. TRANSPORTE EM CAIXA DE ISOPOR COM GELO             |
| <b>Isolamento</b>         | <b>Fragmento de pele</b> | NO INÍCIO DOS SINTOMAS (FASE AGUDA) ANTES DA ANTES DA ANTIBIOTICOTERAPIA OU ATÉ 48 HS DO INÍCIO DA MEDICAÇÃO             | FRAGMENTO DE PELE FLACONETE CRIORRESISTENTE COM 1 ML BHI  | TRANSPORTAR MÁXIMO 24 HORAS (6 HS) EM CAIXA DE ISOPOR COM GELO/CONGELAR -70°C OU No LÍQUIDO 2  |
| <b>Imuno-histoquímica</b> | <b>Pulmão - fígado</b>   | LOGO APÓS O ÓBITO OU NO MÁXIMO 6 HORAS   | COLHER PEDAÇOS DE 1 CM, COLOCAR EM FRASCO CONTENDO FORMOL A 10% OU BLOCOS DE PARAFINA   | ENCAMINHAR AO LABORATÓRIO EM ATÉ 48 HORAS EM TEMPERATURA AMBIENTE                              |
| <b>Imuno-histoquímica</b> | <b>BIÓPSIA DE PELE</b>   | APÓS SURGIMENTO DE PETÉQUIAS   | COLHER UM FRAGMENTO DE PELE E COLOCAR EM FRASCO CONTENDO FORMOL A 10% ENCAMINHAR AO LABORATÓRIO EM ATÉ 48 HORAS EM TEMPERATURA AMBIENTE | ENCAMINHAR AO LABORATÓRIO EM ATÉ 48 HORAS EM TEMPERATURA AMBIENTE                              |

|            |  |  |  |   |
|------------|--|--|--|---|
| <b>PCR</b> | <b>Sangue</b>  | <b>Preferencialment e, nos primeiros 5 dias da doença e, impreterivelment e, antes do início do tratamento antimicrobiano específico</b>   | <b>No mínimo 1ml, podendo ser encaminhado em tubos contendo EDTA ou COÁGULO</b>                        | <b>Encaminhar ao laboratório de referência no prazo máximo de 8 horas (no caso de PCR, até 24 horas), em isopor com gelo<br/>Caso não seja possível, congelar em freezer a -70°C ou em nitrogênio líquido. Após o congelamento, transportar em isopor com gelo seco</b> |
| <b>PCR</b> | <b>Tecidos<br/>Pele<br/>Amostras de fígado, pulmão, pele, rim, baço (colhidas em necropsia)a</b> | <b>Fragmentos de biópsia de pele devem conter a lesão vasculítica. Colher, preferencialment e, nos primeiros 5 dias de doença e, impreterivelment e, antes do início do tratamento antimicrobiano específico</b> | <b>Fragmentos de tamanho variável, acondicionados em frascos, com meio BHI (infusão cérebrocoração</b> | <b>Se encaminhado em 24 horas, acondicionar em isopor, com gelo. Para prazos maiores, congelar em freezer a -70°C ou em nitrogênio líquido. Após o congelamento, transportar em isopor, com gelo seco.</b>  |

Fonte: Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (Centro de Vigilância epidemiológica).

**Anexo 7: Laboratórios credenciados para o envio de amostras para diagnóstico de febre maculosa brasileira.**

|  |
|--|
| <b>Instituto Oswaldo Cruz - IOC/Fiocruz/RJ</b><br>Av. Brasil, 4365 - Manguinhos<br>Rio de Janeiro - RJ<br>CEP: 21040-900<br>Telefone: (21) 2598-4316 / 4242 / 4215<br>Fax: (21) 2598-4215  |
| <b>Instituto Adolfo Lutz - IAL/SP</b><br>Av. Dr. Arnaldo, 355 - Cerqueira César<br>São Paulo - SP<br>CEP: 01246-902<br>Telefone: (11) 3068-2800<br>Fax: (11) 3085-3505 / 3088-3041<br><b>Laboratório Central de Saúde Pública-Lacen/PR</b>   |
| <b>Laboratório Central de Saúde Pública-Lacen/PR</b><br>Rua Sebastiana Santana Fraga, 1.001 - Guatupê<br>São José dos Pinhais - PR<br>CEP: 79074-460<br>Telefone: (41) 3299-3219   |
| <b>Instituto Octávio Magalhães / Fundação Ezequiel Dias - Funed/MG</b><br>Rua Conde Pereira Carneiro, 80 - Gameleira<br>Belo Horizonte - MG<br>CEP: 30510-010<br>Telefone: (31) 3371-9461 / 9472 / 9474 / 9465<br>Fax: (31) 3371-9480 / 9444 |

Fonte: Guia de Vigilância Epidemiológica- Caderno 12. Ministério da Saúde.

### 3.8 TRATAMENTO

A respeito do tratamento, é sugerida a aplicação de antibióticos, por um período de 2 a 3 dias, como a tetraciclina, cloranfenicol e rinfampicina, salientando-se, conforme Galvão (1999) que a tetraciclina se mostra superior ao cloranfenicol. Observe-se que há sugestões de que a medicação deva ser ministrada por 10 a 14 dias e que o diagnóstico tardio pode promover graves complicações, comprometendo órgãos vitais com comprometimento do sistema nervoso central, dos rins e pulmões, das lesões vasculares e levar ao óbito.

Nos casos suspeitos, o início imediato e precoce da antibioticoterapia, antes mesmo da confirmação laboratorial, tem assegurado maior recuperação dos pacientes. Em adultos, Cloranfenicol, 50 mg/kg/dia, via oral, dividida em 4 tomadas, ou Doxiciclina, 100 mg, de 12/12 horas, via oral. Manter o esquema até 3 dias após o término da febre. Nos casos graves, a droga de escolha é o Cloranfenicol, 500 mg, EV, de 6/6 horas. Em crianças, usar Cloranfenicol, não ultrapassando 1 g/dia, durante o mesmo período. A Doxiciclina pode ser usada em crianças acima dos 8 anos, na dose de 2 a 4 mg/kg/dia, máximo de 200 mg/dia, em 2 tomadas, de 12/12 horas (Ministério da Saúde-SVS-DVE-8ª edição-revista-Brasília- 2010).

Dados sobre a Febre Maculosa indicam significativa redução da letalidade na era pós-antibiótica, de vinte e cinco por cento para seis vírgula oito por cento em adultos.

**Anexo 8 : Antibioticoterapia recomendada.**

| <b>Adulto</b>        |  |
|----------------------|--|
| <b>Doxiciclina</b>   | 100mg, de 12 em 12 horas, por VIA ORAL, devendo ser mantido por 3 dias após o término da febre   |
| <b>Cloranfenicol</b> | 500mg, de 6/6 horas, por VIA ORAL, devendo ser mantido por 3 dias após o término da febre<br><b>Em casos graves</b> , recomenda-se 1,0g (um grama), POR VIA ENDOVENOSA, a cada 6 horas, até a recuperação da consciência e melhora do quadro clínico geral, mantendo-se o medicamento por mais de 7 dias, por VIA ORAL, na dose de 500mg ,de 6/6 horas |
| <b>Crianças</b>      |  |
| <b>Cloranfenicol</b> | 50 a 100mg/kg/dia, de 6/6 horas, até a recuperação da consciência e melhora do quadro clínico geral, nunca ultrapassando 2,0g por dia, por via oral ou venosa, dependendo das condições do paciente  |
| <b>Doxiciclina</b>   | Peso menor que 45kg: 4mg/Kg/dia, divididas em 2 doses  |

Fonte: SES - Atualizado em 15/01/10  
Ministério da Saúde

**3.9 PROFILAXIA**

Em se tratando do controle, Veronesi e Focaccia (2004) sugerem que a melhor forma é uma boa vigilância epidemiológica pelo serviço de saúde, vigilância social para população e para o diagnóstico precoce e tratamento imediato. Pelas informações apresentadas em relação à febre maculosa, é fundamentalmente importante que a população seja orientada sobre a existência do vetor e os riscos que os mesmos podem apresentar não somente à saúde do homem, mas também dos animais. Para isso deve ser desenvolvido programa de conscientização e esclarecimento da população geral a fim de prevenir o surgimento dessa doença e uma possível epidemia no país.

Já Meldau (2010, p. 2) afirma que:

É praticamente impossível eliminar definitivamente os carrapatos, portanto é importante minimizar o contato com animais domésticos, principalmente em áreas consideradas endêmicas e, também, controlar a população deste vetor através do controle químico nos animais e no meio ambiente.

Sendo que o papel da Vigilância Sanitária Brasileira seria epidemiológica e ambiental, agindo no controle de vetores, reservatórios e hospedeiros, tendo como objetivos detectar e tratar precocemente os casos suspeitos, visando à redução da letalidade, investigar e controlar surtos, mediante a adoção de medidas de controle, conhecer a distribuição da doença por lugar, tempo e pessoa, identificar e investigar os locais prováveis de infecção e recomendar e adotar medidas de controle e prevenção (Ministério da Saúde-SVS-DVE-8º edição-revista-Brasília- 2010).

Por se tratar de uma doença pouco divulgada no país, alertar os profissionais da rede de serviços de saúde, das áreas de ocorrência da doença, sobre os sinais clínicos, sintomas e as orientações diagnósticas e terapêuticas.

Em caso de suspeita de Febre Maculosa, colher uma amostra de sangue para exame laboratorial e iniciar o tratamento imediatamente, antes mesmo do resultado laboratorial.

Orientar a comunidade, especialmente aos produtores rurais, população de maior risco, elaborando cartilhas orientativas sobre o perigo desse vetor que poderá comprometer até um rebanho caso não sejam tomadas medidas que inibam a proliferação da mesma, procurando os serviços de saúde aos primeiros sinais da doença como a febre, cefaléia (dor de cabeça) e mialgias (dores musculares). Verificando a extensão da presença de carrapatos na área e instruir a população sobre a necessidade da retirada dos mesmos nos indivíduos infestados (com luvas), já que a doença parece ocorrer com maior frequência em indivíduos que permanecem com o vetor no corpo por mais de 6 horas.

A ficha de investigação deverá ser preenchida e, além dos dados de identificação dos pacientes, deverão ser feitas perguntas objetivas sobre a clínica, a existência dos transmissores, animais, a ocorrência de casos semelhantes anteriormente, locais de moradia, trabalho lazer e demais locais freqüentados nos

últimos quinze dias, realizando visitas a esses lugares, também para a busca ativa de suspeitos. E manutenção de vigilância ativa e passiva na área de transmissão.

. Nas entrevistas, devem ser anotadas informações sobre o modo de vida dos habitantes, principalmente acerca de invasão de matas, transformações sociais e econômicas mais recentes na área, buscando relacionar essas informações com a ocorrência da Febre Maculosa. O rodízio de pastos e capina da vegetação pode trazer alguns resultados no controle da população de carrapatos, enquanto o uso de carrapaticidas deve fazer parte de um programa contínuo de controle, principalmente quando houver participação de equinos como hospedeiros primários para o carrapato. A população deve evitar as áreas infestadas por esse artrópode e, se possível, usar calças e camisas de mangas compridas, roupas claras para facilitar a visualização e, sempre, inspecionar o corpo para verificar a presença de carrapatos. (Ministério da Saúde-SVS-DVE-8º edição-revista-Brasília- 2010).

No Brasil, a Febre Maculosa foi incluída na Lista Nacional de Doenças de Notificação Compulsória, do Ministério da Saúde, pela Portaria GM/MS nº 1.943, de 18 de outubro de 2001. A partir de 2007, a doença passou a integrar o Sistema de Informação de Agravos de Notificação.

Quanto as vacinas contra a Febre Maculosa foram preparadas inicialmente em 1929, com suspensão fenolizadas de carrapatos infectados com *R. rickettsii*, sendo substituídos posteriormente, pelas vacinas cultivadas em membranas vitelinas de ovos férteis de galinha e inativadas pelo formoldeido, Devemos ressaltar o pioneirismo do Instituto Butantan, na produção destas vacinas, iniciadas pelos pesquisadores J. Lemos Monteiro, J. Travasso e A. Avallejo Freire, onde estas vacinas eram utilizadas para a proteção de seres humanos embora ambas comumente induziam eritema local na região de inoculação.. Apenas a vacina proveniente de membranas vitelinas permaneceu por ser mais eficaz e mais pura do que a original de carrapatos. As vacinas inativadas são protetoras, modificando a doença, embora às vezes falhando. O Instituto Butantan mantém pequeno estoque desta vacina para eventualidades e está aparelhado para produzir maior quantidade, se necessário.

Através de experimentos com riquétsias cultivadas em culturas de células primárias de embrião de pato, verificou-se alta infectividade, embora a virulência em cobaios e a toxidade em ratos tivessem sido perdidas durante as primeiras passagens.

A virulência foi recuperada imediatamente quando propagadas, em seguida, em ovos embrionados de galinha. Constatou-se que riquetsias cultivadas em CEP e inativadas pelo formoldeido ou raios gama produziram vacinas com alto poder antigênico, proporcionando uma vacina para a imunização humana com células de embrião de galinha “in Vitro” com uma boa proteção.

Tendo em vista que a vacina contra a febre maculosa não é produzida em grande escala comercial, sugere-se o preparo em culturas celulares, que tem um maior poder antigênico e pureza, recomenda-se a população de alto risco, laboratoristas, dedetizadores de matas e residentes de áreas endêmicas. ( Revista Saúde Pública v. 17 n 6 São Paulo dez. 1983).

## 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Fica evidente, portanto, a necessidade de estudos, em diferentes regiões do País, para que se possa conhecer a epidemiologia e o alastramento da doença. O controle deve ser integrado com um sistema de informação bastante eficaz, evitando áreas endêmicas, combate aos vetores, para que se tenha eficiência no controle da febre maculosa.

É de responsabilidade da Vigilância Epidemiológica impedir a entrada de parasitas e doenças exóticas dentro do território nacional, mas uma vez instalado, cabe a ela, tomar medidas enérgicas para conter o alastramento, e eliminar a causa antes que se torne verdadeiro desastre, promovendo pesquisas e programas de controle, informando aos técnicos e produtores dos perigos iminentes.

Observamos a ausência dos recursos preventivos citados e de laboratórios especializados para diagnóstico, podendo trazer surpresas desagradáveis se ocorrer algum surto endêmico.

Sugerimos que haja um acordo para unificar, padronizar as medidas a adotar, desenvolvendo um trabalho integrado, de forma regionalizada, levando-se em conta os aspectos sociais, culturais, econômicos e epidemiológicos, desenvolvendo junto as comunidades atividades de educação sanitária, envolvendo todos os órgãos competentes, pesquisadores e população em geral.

## REFERÊNCIAS:

- BAPTISTA, THEMIS VALÉRIA DE SOUZA. MANUAL DE ZONOSSES.VOLUME 1, 2009, CRMV-PR, CRMV-SC, CRMV-RS.
- BARCI, L. A. G.; NOGUEIRA, A. H.C. Febre maculosa brasileira. 2006.
- BEESON, P. B.;MCDERMOTT, W. Tratado de Medicina Interna, 14º Edição, Editora Interamericana, 1977.
- BLOOD, D. C.; HENDERSON, J. A. Tradução de Osório Ricardo Francisco dos Santos. **Medicina Veterinária**, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 1978.
- CORREA, W. M.; CORREA, C. N. M. Enfermidades Infecciosas dos Mamíferos Domésticos, 1983.
- GALVÃO, M. A. M. **Febre Maculosa**. Departamento de Nutrição Clínica e Social, Ouro Preto, 1999.
- HAYES, P.L.;Rocky Mountain spotted fever in children, inKansas: The diagnostic volue of na IgM – specific Immunofluorescence Assy. J.Infect. dis., 151:369 -370 -1985.
- MELDAU, D. C. **Febre Maculosa**: causas, sintomas, tratamento. Disponível em <http://www.infoescola.com/doencas/febre-maculosa.htm>. Acesso em 03-mai-2010
- MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Vigilância em Saúde;Departamento de Vigilância Epidemiológica - 8ª edição revista - BRASÍLIA / DF – 2010.
- Revista Saúde Pública v. 17 n 6 São Paulo dez. 1983. Do Serviço de Virologia do Instituto Butantan – Av. Vital Brasil, 1.500 – 05503 – São Paulo, SP – Brasil.
- Revista. Inst. Med. trop. S. Paulo, Fev 1992, vol.34, no.1, p.37-41. ISSN 0036-4665. Febre maculosa: isolamento de Rickettsia em amostra de biópsia de pele.
- SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. **Informe Técnico sobre Febre Maculosa**. Minas Gerais, 2001.
- SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. **Manual de Orientação para Vigilância Epidemiológica: Febre Maculosa Brasileira**. São Paulo, 1996.
- VARELLA, D. Febre Maculosa. In MELDAU, D. C. **Febre Maculosa**: causas, sintomas, tratamento. Disponível em <http://www.infoescola.com/doencas/febre-maculosa.htm>. Acesso em 03-mai-2010.

VERONESI, R.; FOCACCIA, R. Tratado de Infectologia. São Paulo: Atheneu, 2002.

WOODWARD, T.E.; PEDERSEN, C.E.; OSTER, C.N.; BAGLEY, L. R.; ROBERGEN, J. & SNYDER, M.J.; Prompt confirmation of Rocky Mountain spotted fever: Identification of Rickettsiae in skin tissues. J infect. Dis, 134: 297 -301, 1976.

SITES:

[http://www.revistapesquisa.fapesp.br/confirma\\_email.php?art=5320&bd=2&pg=1&lg=](http://www.revistapesquisa.fapesp.br/confirma_email.php?art=5320&bd=2&pg=1&lg=)

(Acesso em 10 de setembro de 2010)

<http://www.abcdasaude.com.br/artigo.php?610> (Acesso em 10 de setembro de 2010)

[http://pt.wikipedia.org/wiki/Febre\\_maculosa](http://pt.wikipedia.org/wiki/Febre_maculosa) (Acesso em 13 de fevereiro de 2011)

[ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc\\_tec/zoo/inf\\_maculosa.pdf](ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/zoo/inf_maculosa.pdf) Acesso em 13 de fevereiro de 2011.

<http://www.sucen.sp.gov.br/atuac/maculo.html> (acesso em 14 de fevereiro de 2011).

[http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id\\_area=1555](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1555) (acesso em 14 de fevereiro de 2011).

<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Maculosa%20A%20a%20Z%202.pdf>

(acesso em 15 de fevereiro de 2011).

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-)

<89101983000600006&lng=pt&nrm=iso> (acesso em 21 de fevereiro de 2011).