MINISTÉRIO DA SAÚDE

FEBRE MACULOSA

Aspectos epidemiológicos, clínicos e ambientais

BRASÍLIA DF 2022

DISTRIBUIÇÃO GRATUITA
VENDA PROIBIDA

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de Imunizações e
Doenças Transmissíveis

FEBRE MACULOSA

Aspectos epidemiológicos, clínicos e ambientais

BRASÍLIA DF 2022

DISTRIBUIÇÃO
VENDA PROIBIDA
GRATUITA

2022 Ministério da Saúde.

Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: bvsms.saude.gov.br/bvs.

Tiragem: 1ª edição – 2022 – 3.430 exemplares

Elaboração, distribuição e informações:
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis
Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial
SRTV 701, via W 5 Norte, Ed. PO 700, 6° andar
CEP: 70723-040 – Brasília/DF
Site: www.saude.gov.br/svs
E-mail: gtroedores@saude.gov.br

Organização:
Adriano Pinter
Álvaro A. Faccini-Martínez
Ana Carolina Mota de Faria
Cássia de Fátima Rangel Fernandes
Celso Eduardo Souza
Claudia Araujo Scinachi
Cláudio Manuel Rodrigues
Cristina Sabbo
Edvar Yuri Pacheco Schubach
Fabiana Pereira
Felipe da Silva Krawczak
Gilberto Sales Gazeta
Karina Ribeiro Leite J. Cavalcante
Lidsy Ximenes Fonseca
Lina Binder
Luciana Nogueira de Almeida Guimarâes
Marcelo B. Labruna
Marcelo Yoshito Wada
Marcos Antonio Correia R. da Cunha
Matias Pablo Juan Szabó
Milena Camâra
Orlando Marcos Farias de Sousa
Priscila Bochi de Souza
Rayana de Castro da Paz
Rodrigo Angerami
Rosilainy Surubi Fernandes
Silvia Colombo
Silvia D'Andretta Iglezias
Stefan Vilges de Oliveira

Ilustração:
Lidsy Ximenes Fonseca

Fotografias:
Rodrigo Angerami
Silvia Colombo
Silvia D'Andretta Iglezias

Diagramação:
Fred Lobo – Necom/GAB/SVS

Normalização:
Luciana Cerqueira Brito – Editora MS/CGDI

Revisão textual:
Tatiane Souza – Editora MS/CGDI

Impresso no Brasil / *Printed in Brazil*

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis.
Febre maculosa : aspectos epidemiológicos, clínicos e ambientais / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2022.
160 p. : il.

ISBN 978-65-5993-255-9

1. Febre maculosa. 2. Vigilância epidemiológica. 3. Agravos à saúde. I. Título.

616.995.42

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2021/0398

Título para indexação:
Spotted Fever in Brazil: epidemiology, clinical manifestations and environment

Sumário

Prefácio 7

1 Epidemiologia 9

1.1 Doenças transmitidas por carrapatos 9

1.2 Situação epidemiológica da febre maculosa no Brasil 18

1.3 Ecologia de vetores da febre maculosa 22

1.4 Hospedeiros amplificadores de riquétsias que acometem humanos no Brasil 26

1.4.1 O que é um hospedeiro amplificador? 28

1.4.2 Hospedeiros amplificadores da FMB clássica (causada por *R. rickettsii*) no Brasil 28

1.4.3 Hospedeiros amplificadores da FM da Mata Atlântica (causada por *R. parkeri* cepa Mata Atlântica) no Brasil 30

1.5 Características gerais da febre maculosa 31

1.5.1 Modos de transmissão 31

1.5.2 Período de incubação 31

Referências 31

2 Aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento 47

2.1 Febre maculosa brasileira 47

2.1.1 Etiologia 47

2.1.2 Patogenia e imunidade 48

2.1.3 Manifestações clínicas 49

2.1.4 Alterações laboratoriais 58

2.1.5 Diagnóstico laboratorial 59

2.1.6 Tratamento 63

2.2 Febre maculosa causada por *Rickettsia parkeri* 66

2.2.1 Susceptibilidade 66

2.2.2 Patogenia 66

2.2.3 Patologia 66

2.2.4 Diagnóstico clínico 67
2.2.5 Diagnóstico epidemiológico 69
2.2.6 Diagnóstico laboratorial 70
2.2.7 Reação de imunofluorescência indireta – Rifi 70
2.2.8 Técnicas de biologia molecular – reação em cadeia da polimerase – PCR 70
2.2.9 Isolamento 70
2.2.10 Imuno-histoquímica – IHQ 71
2.2.11 Exames inespecíficos e complementares 71
2.2.12 Diagnósticos diferenciais 71
2.2.13 Tratamento 71
Referências **72**

3 Vigilância epidemiológica 77

3.1 Objetivos da vigilância epidemiológica **77**
3.2 Definições em vigilância epidemiológica **77**
3.2.1 Notificação 77
3.3 Definição de caso **78**
3.3.1 Suspeito 78
3.3.2 Confirmado 78
3.3.3 Descartado 79
3.4 Roteiro de investigação **79**
3.4.1 Identificação do paciente 81
3.4.2 Coleta de dados clínicos e epidemiológicos 81
3.4.3 Pesquisa vetorial – ver detalhes em Vigilância de Ambientes 81
3.4.4 Encerramento de caso 81
3.4.5 Consolidação dos dados 81
Referências **82**

4 Análise de dados 83

Referências **90**
Bibliografia **90**

5 Diagnóstico laboratorial **91**

5.1 Organização da Rede Nacional de Laboratórios de Saúde Pública **91**

5.1.1 Unidades laboratoriais do Sislab 93

5.1.2 Laboratórios de referência para febre maculosa 94

5.2 Metodologias diagnóstica **97**

5.2.1 Imunofluorescência indireta 97

5.2.2 Isolamento de riquétsias patogênicas do grupo da febre maculosa 98

5.2.3 Biologia molecular na detecção de riquétsias patogênicas do grupo da febre maculosa 100

5.2.4 Imuno-histoquímica para detecção de riquétsias patogênicas do grupo da febre maculosa 101

Referências **109**

Bibliografia **111**

6 Vigilância de ambientes **113**

6.1 Coleta, transporte e processamento laboratorial de amostras para a vigilância de ambiente nas riquetsioses **113**

6.2 Coleta e transporte de material **117**

6.3 Coleta e transporte de potenciais vetores **117**

6.3.1 Potenciais vetores em ambiente 118

6.4 Processamento laboratorial **120**

6.5 Pesquisa do bioagente **121**

6.6 Ensaios soroepidemiológicos **122**

6.6.1 Reação de imunofluorencência indireta – Rifi 123

6.6.2 Ensaio de soroprevalência 124

Referências **126**

7 Legislação **129**

7.1 Aspectos legais na vigilância, na investigação e nas intervenções em ambientes da febre maculosa 129

Referências **135**

8 Prevenção e controle **137**

8.1 Medidas de prevenção e redução do risco de febre maculosa **137**

8.1.1 Imunoprevenção 137

8.1.2 Quimioprofilaxia 138

8.1.3 Medidas de prevenção ao parasitismo 138

8.1.4 Medidas de proteção individual 140

8.1.5 Medidas de proteção ambiental 141

8.1.6 Posse/guarda responsável de cães e gatos 142

8.1.7 Prevenção da circulação de cães nas matas 143

8.1.8 A gestão da saúde: dividindo responsabilidades 144

8.2 Medidas de controle 145

8.2.1 Controle químico 145

8.2.2 Vacina contra carrapatos 146

8.2.3 Fitoacaricidas 147

Referências 148

9 Educação em saúde **151**

9.1 Comunicação e informação e componente educativo 151

9.1.1 Elaboração de um Plano de Educação, Comunicação ou de Mobilização 152

9.2 O envolvimento do animal doméstico na cadeia de transmissão da febre maculosa 158

Referências 160

Prefácio

Nos últimos anos foram notáveis os avanços sobre o entendimento dos aspectos epidemiológicos da febre maculosa no Brasil. Novas tecnologias e investimentos de diversas instituições de pesquisa foram responsáveis por trazer um novo olhar epidemiológico sobre a doença.

Foram reconhecidos novos cenários de transmissão, e importantes variações epidemiológicas regionais começaram a ser consideradas na vigilância de casos e de ambientes de infecção da doença.

Nesta última década, foram realizados investimentos por parte do Ministério da Saúde na promoção de capacitações técnicas desenvolvidas em áreas endêmicas e silenciosas da doença onde foram discutidos aspectos importantes sobre a investigação epidemiológica que são apresentados neste material.

Este manual consolida-se graças a um esforço coletivo de muitos colaboradores da rede de vigilância da febre maculosa e de renomadas instituições de pesquisa que têm se dedicado ao estudo da doença e que apoiaram nas discussões e na redação do conteúdo aqui apresentado.

O manual da febre maculosa amplia as recomendações institucionais ora vigentes e busca fornecer orientações para os estados e municípios executarem as ações de vigilância, prevenção e controle da febre maculosa no Brasil.

Departamento de Saúde Coletiva da Faculdade de Medicina
Universidade Federal de Uberlândia

1 Epidemiologia

Lina Binder[1]
Marcelo B. Labruna[1]
Álvaro A. Faccini-Martínez[2]
Matias Pablo Juan Szabó[3]
Felipe da Silva Krawczak[4]
Stefan Vilges de Oliveira[5]

1.1 Doenças transmitidas por carrapatos

Carrapatos são artrópodes da classe Arachnida altamente adaptados ao ectoparasitismo, tendo como hospedeiros diversas espécies de anfíbios, répteis, aves e mamíferos. São conhecidas cerca de 900 espécies no mundo divididas em três famílias: Ixodidae, Argasidae e Nuttallielidae (GUGLIELMONE *et al*., 2010). Já no Brasil são descritas cerca de 70 espécies, divididas nas famílias Argasidae e Ixodidae (DANTAS-TORRES *et al*., 2019; NAVA *et al*., 2014b; KRAWCZAK *et al*., 2015; LABRUNA *et al*., 2016; MUÑOZ-LEAL *et al*., 2017).

Carrapatos possuem peças bucais especializadas para a perfuração e a penetração da pele e uma saliva constituída de inúmeras substâncias que modulam a resposta imunológica do hospedeiro e facilitam a hematofagia, permitindo que o carrapato permaneça fixado ao hospedeiro durante longos períodos (BROSSARD; WICKEL, 2004; SIMO *et al*., 2017). Tais características fazem dos carrapatos um grupo importante de vetores de enfermidades infecciosas, tanto para humanos quanto para animais, transmitindo diversos patógenos, incluindo bactérias, protozoários e vírus.

[1]Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo.

[2]Instituto de Investigaciones, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud – FUCS, Bogotá, Colombia; Servicios y Asesorías en Infectología – SAI, Bogotá, Colombia; Comité de Medicina Tropical, Zoonosis y Medicina del Viajero, Asociación Colombiana de Infectología, Bogotá, Colombia.

[3]Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia.

[4]Universidade Federal de Goiás, Escola de Veterinária e Zootecnia, Departamento de Medicina Veterinária, Setor de Medicina Veterinária Preventiva, Goiânia/GO, Brasil.

[5]Departamento de Saúde Coletiva da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

Muitas enfermidades transmitidas por carrapatos têm carater zoonótico, sendo o humano um hospedeiro acidental, não essencial para a manutenção da circulação desses agentes patogênicos, os quais se mantêm na natureza em ciclos que envolvem animais vertebrados e os carrapatos vetores. A epidemiologia dessas enfermidades, portanto, é definida pela distribuição geográfica e atividade sazonal, tanto dos carrapatos vetores quanto dos hospedeiros vertebrados, bem como pelos comportamentos humanos que aumentam o risco de contato com carrapatos infectados. Além da transmissão de agentes infecciosos, o parasitismo por si só pode causar efeitos deletérios aos humanos induzindo toxicoses e alergias.

Protozoários transmitidos por carrapatos

No final do século XIX, Smith e Kilborne identificaram a *Babesia bigemina* como agente da babesiose bovina nos EUA e demonstraram que o protozoário era transmitido pelo carrapato *Rhipicephalus annulatus.* Com isso, era posto pela primeira vez na história a capacidade de carrapatos de transmitir agentes infecciosos.

Atualmente, a única enfermidade humana causada por protozoários transmitida por carrapatos é a babesiose. Nos EUA ela é endêmica em parte do território, com mais de mil cassos reportados anualmente, sendo o principal agente etiológico a *Babesia microti* (VANNIER; KRAUSE, 2012), transmitida pelo *Ixodes scapularis*. A babesiose humana também ocorre na Europa, onde os casos descritos de infeccção foram causados principalmente por *Babesia divergens* e *Babesia venatorum* (GRAY *et al.,* 2010; HILDEBRANDT; GRAY; HUNFELD, 2013), ambas transmitidas pelo *Ixodes ricinus* (HILDEBRANDT *et al.*, 2008). No entanto, o número de casos reportados é bastante inferior ao observado nos EUA.

Vírus transmitidos por carrapatos

Carrapatos são capazes de transmitir um grande número de arbovirus, sendo uma parcela deles de importância médica ou veterinária (NUTTALL, 2014). Entre as enfermidades virais transmitidas por carrapatos para humanos, as de maior importância em termos de morbidade e letalidade são a encefalite transmitida por carrapatos e a febre hemorrágica da Crimeia-Congo.

A encefalite transmitida por carrapatos é uma enfermidade amplamente distribuída nos continentes europeu e asiático, com casos notificados em 33 países (SÜSS, 2011). A infecção em humanos acomete o sistema nervoso central com evolução muitas vezes grave, associada a complicações e a taxas de letalidade importantes. Transmitida principalmente pelos carrapatos *Ixodes ricinus* na Europa e *Ixodes persulcatus* na Ásia, ela é causada por um vírus do gênero *Flavivirus,* classicamente dividido em três subtipos: europeu, siberiano e do extremo oriente. Os mencionados subtipos parecem estar relacionados à severidade da enfermidade, sendo o subtipo europeu relacionado a menores taxas de letalidade (<2%) e o subtipo do extremo oriente a infeccções mais graves (taxa de letalidade de até 40%) (ECKER *et al.,* 1999; HAYASAKA *et al.*, 2009; POGODINA *et al.*, 2004; BOGOVIC; STRLE, 2015). Estudos de variabilidade genética e genotipagem, entretanto, apontam para a existência de cinco genotipos do vírus, acrescentando dois novos genotipos aos já classicamente descritos (DEMINA *et al.,* 2010).

A febre hemorrágica da Crimeia-Congo, por sua vez, é causada por um vírus do gênero *Nairovirus,* havendo casos reportados em mais de 30 países na África, na Ásia e na Europa (MESSINA *et al.,* 2015). A transmissão para humanos pode se dar por carrapatos do gênero *Hyalomma* ou pelo contato com sangue e fluídos de animais infectados (HOOGSTRAAL, 1979; ERGONUL, 2006). Nos humanos, a enfermidade caracteriza-se por início súbito com febre alta e sintomas inespecíficos, seguidos por manifestações hemorrágicas, podendo evoluir para falência múltipla de órgãos com alta taxa de letalidade (até 70%) (WHITEHOUSE, 2004; ERGONUL, 2008).

Além das enfermidades virais aqui brevemente descritas (Quadro 1) há inúmeras outras possivelmente associadas à transmissão por carrapatos, mas que ainda carecem de mais estudos para melhor compreensão de sua epidemiologia e definição de sua real importância médica, optando-se por não mencioná-las neste breve capítulo.

QUADRO 1

Vírus patogênicos transmitidos por carrapatos, seus principais vetores e distribuição geográfica de casos humanos

Patógeno	Gênero	Distribuição de casos humanos	Principais vetores	Referências
Vírus da encefalite transmitida por carrapatos	*Flavivirus*	Europa e Ásia	*Ixodes ricinus* (Europa) *e Ixodes persulcatus* (Ásia)	SÜSS, 2011
Vírus da Febre Hemorrágica da Crimeia-Congo	*Nairovirus*	África, Ásia e Europa	*Hyalomma marginatum*	HOOGSTRAAL, 1979; MESSINA *et al.*, 2015
Vírus da Febre Hemorrágica de Omsk	*Flavivirus*	Rússia	*Dermacentor reticulatus*	CHUMAKOV, 1948; MAZBICH; NETSKY, 1952
Virus da Floresta de Kyasanur	*Flavivirus*	Índia	*Hemaphysalis spinigera*	WORK, 1958; TRAPIDO *et al.*, 1959; HOLBROOK, 2012
Vírus da Febre do Carrapato do Colorado	*Coltivirus*	EUA e Canadá	*Dermacentor andersoni*	NUTTALL, 2014
Vírus Powassan	*Flavivirus*	EUA, Canadá e Rússia	*Ixodes cookey* (EUA) *e Ixodes scapularis* (EUA)	MAIN; CAREY; DOWNS, 1979; LEONOVA *et al.*, 2009; LEONOVA; ISACHKOVA, 1981; COSTERO; GRAYSON, 1996; EBEL; KRAMER, 2004
Vírus Heartland	*Phlebovirus*	EUA	*Amblyomma americanum*	MCMULLAN *et al.*, 2012
Vírus da Síndrome da Febre Trombocitopênica Severa	*Phlebovirus*	China, Japão e Coreia do Sul	*Haemaphysalis longicornis*	YU *et al.*, 2011; KIM *et al.*, 2013; ZHANG *et al.*, 2013; TAKAHASHI *et al.*, 2014; LUO *et al.*, 2015

Fonte: Autoria própria.

Riquetsioses do grupo da febre maculosa

Bactérias do gênero *Rickettsia* pertencem à família Rickettsiaceae, que por sua vez pertence à ordem *Rickettsiales*. Dentro do gênero *Rickettsia*, destacam-se as espécies que compõe o grupo da febre maculosa, transmitidas por carrapatos, e que causam doenças infecciosas de caráter zoonótico causadas por bactérias do gênero *Rickettsia* pertencentes ao grupo da febre maculosa que ocorrem em praticamente todo o mundo (PAROLA; PADDOCK; RAOULT, 2005; PAROLA *et al.*, 2013) (Quadro 2). Inúmeras riquétsias transmitidas por carrapatos, inicialmente consideradas sem importância médica, hoje são associadas a enfermidades em humanos, e uma série de novas riquétsias de patogenicidade ainda desconhecida foram isoladas de carrapatos nos últimos anos (PAROLA *et al.,* 2013). Todas as riquetsioses do grupo da febre maculosa são enfermidades zoonóticas, sendo o humano um hospedeiro acidental sem qualquer importância para a manutenção da circulação da bactéria (SOCOLOVSCHI *et al.,* 2009). Clinicamente as riquetsioses caracterizam-se por serem enfermidades febris agudas com evolução variável, podendo manifestar-se em quadros leves ou formas graves com manifestações ictero-hemorrágicas. A evolução é determinada pela patogenicidade da espécie de *Rickettsia* envolvida, pela rapidez na instituição de tratamento adequado e por fatores inerentes ao indivíduo (FANG; BLANTON; WALKER, 2017).

As únicas doenças transmitidas por carrapatos com ocorrência confirmada de casos humanos no Brasil são as riquetsioses causadas pela *Rickettsia rickettsii* e pela *Rickettsia parkeri* cepa Mata Atlântica. A febre maculosa brasileira, causada pela *Rickettsia rickettsii* é a doença transmitida por carrapatos de maior importância no País, sendo endêmica na Região Sudeste, onde as taxas de letalidade passam de 50% (OLIVEIRA *et al.,* 2016). Os vetores incriminados na transmissão da enfermidade são o *Amblyomma aureolatum* na Regiâo Metropolitana de São Paulo (PINTER; LABRUNA, 2006), e o *Amblyomma sculptum* no restante da Região Sudeste (GUEDES *et al.,* 2005; PEREZ *et al.,* 2008; SPOLIDORIO *et al.*, 2010).

A *Rickettsia parkeri* cepa Mata Atlântica, por sua vez, é transmitida principalmente pelo carrapato *Amblyomma ovale* (KRAWCZAK *et al.,* 2016a) e causa uma enfermidade com manifestações clínicas mais brandas, não houve nenhum relato de óbito até o presente (SPOLIDORIO *et al.,* 2010; SILVA *et al.,* 2011; KRAWCZAK *et al.,* 2016b; OLIVEIRA *et al.,* 2016). O primeiro caso foi relatado em 2010 (SPOLIDORIO *et al.,* 2010) no litoral de São Paulo e, desde então, já foram confirmados casos humanos em Santa Catarina e na Bahia (SILVA *et al.,* 2011; KRAWCZAK *et al.,* 2016a), e carrapatos naturalmente infectados em mais seis estados (KRAWCZAK *et al.,* 2016a; MOERBECK *et al.,* 2016; NIERI-BASTOS *et al.,* 2016; MELO *et al.,* 2016; VIZZONI *et al.,* 2016; LUZ; FACCINI; MCINTOSH, 2017; ACOSTA *et al.,* 2018).

Em 2016, foi sugerido um novo cenário de transmissão da febre maculosa no Pampa brasileiro após *Rickettsia parkeri sensu stricto* ser detectado em carrapatos *Amblyomma tigrinum* coletados no provável sítio de infecção de um paciente com diagnóstico positivo para a doença (WECK *et al.,* 2016). *Rickettsia parkeri sensu stricto* é reconhecidamente patogênico para humanos (PADDOCK, 2004), sendo reconhecidos como vetores o *Amblyomma maculatum* nos EUA e o *Amblyomma triste* na Argentina e no Uruguai (VENZAL *et al.,* 2004; PACHECO *et al.,* 2006; NAVA *et al.,* 2008; ROMER *et al.,* 2011; PADDOCK; GODDARD, 2015).

Em algumas regiões da Argentina tem sido proposto um cenário epidemiológico semelhante ao sugerido no Pampa brasileiro, onde o *A. tigrinum* seria o vetor incriminado na transmissão de *Rickettsia parkeri sensu strictu* para os humanos (ROMER *et al.,* 2014).

QUADRO 2

Riquetsioses do grupo da febre maculosa, seus principais vetores e distribuição geográfica de casos humanos

Patógeno	Distribuição de casos humanos	Principais vetores	Referências
Rickettsia rickettsii	América do Norte, América Central, América do Sul	*Dermacentor andersoni* (EUA), *Dermacentor variabilis* (EUA), *Amblyomma mixtum* (América Central e América do Sul), *Amblyomma sculptum* (América do Sul), *Rhipicephalus sanguineus sensu lato s.l.* (México e EUA) e *Amblyomma aureolatum* (Brasil)	CHAPMAN *et al*., 2006; PINTER; LABRUNA, 2006; ESTRIPEAUT *et al*., 2007; HUN; CORTES; TAYLOR, 2008; PAROLA *et al*., 2009; PAROLA *et al*., 2013
Rickettsia parkeri senso stricto	América do Norte e América do Sul	*Amblyomma maculatum* (EUA), *Amblyomma tigrinum* (Argentina) e *Amblyomma triste* (Argentina e Uruguai)	VENZAL *et al*., 2004; PADDOCK, 2004; PACHECO *et al*., 2006; NAVA *et al*., 2008; ROMER *et al*., 2014
Rickettsi parkeri cepa Mata Atlântica	Brasil	*Amblyomma ovale*	SPOLIDORIO *et al*., 2010; KRAWCZAK *et al*, 2016c, 2016d
Rickettsia philipii	EUA	*Dermacentor ocidentalis*	PAROLA *et al*., 2013
Rickettsia africae	África e Caribe	*Amblyomma hebraeum* e *Amblyomma variegatum*	PAROLA; PADDOCK; RAOULT, 2005; KELLY, 2006
Rickettsia conorii subsp conorii	Europa e Norte da África	*Rhipicephalus sanguineus s.l.*	PAROLA; PADDOCK, RAOULT, 2005; PAROLA; SOCOLOVSCHI; RAOULT, 2009; KERNIF *et al*., 2012
Rickettsia conorii subsp israelensis	Portugal, Itália, Israel, Líbia e Tunísia	*Rhipicephalus sanguineus s.l.*	GIAMMANCO *et al*., 2005; SOUSA *et al*., 2007; WEINBERGER *et al*., 2008
Rickettsia australis	Austrália	*Ixodes tasmani, Ixodes holocyclus* e *Ixodes cornuatus*	PAROLA; PADDOCK; RAOULT, 2005; PAROLA *et al*., 2013
Rickettsia honei	Austrália e Sudeste Asiático	*Bothriocroton hydrosauri* (Austrália), *Ixodes sp.* e *Rhipicephalus sp.*	JIANG *et al*., 2005; PAROLA; PADDOCK; RAOULT, 2005; GRAVES; STENOS, 2009
Rickettsia japonica	Japão e Coréia do Sul	*Haemaphysalis flava, H.hysterics, H. longicornis, H. cornigera, H. formosensis, Ixodes ovatus* e *Dermacentor taiwanenesis*	CHUNG *et al*., 2006

continua

conclusão

Patógeno	Distribuição de casos humanos	Principais vetores	Referências
Rickettsia sibirica subsp sibirica	Norte da Ásia	*Dermacentor spp.*	TARASEVICH; MEDIANNIKOV, 2006, SHPYNOV *et al*., 2009
Rickettsia sibirica subsp mongolitimonae	Europa (região Mediterrânea), África	*Rhipicephalus pusillus* e *Rhipicephalus bursa*	PAROLA; PADDOCK; RAOULT, 2005; FOURNIER *et al*., 2005, AGUIRREBENGOA *et al*., 2008; SOUSA *et al*., 2008
Rickettsia slovaca	Europa	*Dermacentor marginatus* e *Dermacentor reticulatus*	PAROLA; LABRUNA; RAOULT, 2009; SPITALSKA *et al*., 2012
Rickettsia raoultii	Europa	*Dermacentor marginatus* e *Dermacentor reticulatus*	PAROLA; LABRUNA; RAOULT, 2009; SPITALSKA *et al*., 2012
Rickettsia massiliae	Europa	*Rhipicephalus spp.*	PAROLA; PADDOCK; RAOULT, 2005; PAROLA *et al*., 2013
Rickettsia monacensis	Europa	*Ixodes ricinus*	JADO *et al*., 2007; MADEDDU *et al*., 2012
Rickettsia aeschlimannii	Norte da África	*Hyalomma spp.*	RAOULT *et al*., 2002; MOKRANI *et al*., 2008; KERNIF *et al*., 2012
Rickettsia heilongjianensis	Norte da Ásia	*Haemaphysalis concinna*	MEDIANNIKOV *eet al*., 2006; ANDO *et al*., 2010

Fonte: Autoria própria.

Bactérias da família Anaplasmataceae transmitidas por carrapatos

Além das bactérias do gênero *Rickettsia*, outras bactérias da ordem *Rickettsiales* de importância médica e caráter zoonótico são transmitidas por carrapatos (Quadro 3). São bactérias da família Anaplasmataceae, causadoras de enfermidades usualmente denominadas de erliquioses – causadas por bactérias do gênero *Erlichia* – ou anaplasmoses – causadas por bactérias do gênero *Anaplasma*. Essas bactérias, em geral, infectam leucócitos, eritrócitos ou plaquetas (DUMLER, 2005).

A grande maioria dessas doenças é apenas de importância veterinária, e somente nas últimas décadas foram identificadas infeccções humanas por esses agentes (CHEN *et al.,* 1994; ANDERSON *et al.,* 1991; BULLER *et al.,* 1999; PRITT *et al.,* 2011), levando a um crescente número de estudos envolvendo tais microrganismos. Em humanos, as bactérias da família Anaplasmataceae causam enfermidades febris agudas com sintomatologia bastante inespecífica e baixa taxa de letalidade (<5%) (RIKIHISA, 1999; DUMLER, 2005; ISMAIL; WALKER, 2005; DUMLER *et al.,* 2007).

QUADRO 3

Bactérias da família Anaplasmataceae, seus principais vetores e distribuição geográfica de casos humanos

Patógeno	Distribuição de casos humanos	Principais vetores	Referências
Anaplasma phagocytophilum	América do Norte e Europa (AGUERO-ROSENFELD, 1996; LOTRIC-FURLAN *et al.*, 2003; BLANCO; OTEO, 2002; BJOERSDORFF, 2002)	*Ixodes scapularis* (EUA), *Ixodes pacificus* (EUA) *e Ixodes ricinus* (Europa)	AGUERO-ROSENFELD *et al.*, 1996; BJOERSDORFF *et al.*, 2002; BLANCO; OTEO, 2002; LOTRIC--FURLAN *et al.*, 2003
Ehrlichia chaffeensis	EUA, Europa	*Amblyomma americanum*	CHILDS; PADDOCK, 2003; PADDOCK; CHILDS, 2003.
Ehrlichia ewingii	EUA	*Amblyomma americanum*	ANZIANI, EWING, BARKER, 1990; CHILDS; PADDOCK, 2003
Ehrlichia subsp. euclairensis	EUA	*Ixodes scapularis*	STROMDAHL *et al.*, 2014; SAITO; WALKER, 2015; PRITT *et al.*, 2017
Ehrlichia canis	Costa Rica e Venezuela	*Rhipicephalus sanguineus s.l.*	PÉREZ *et al.*, 2006; BOUZA--MORA *et al.*, 2017
Candidatus Neoehrlichia mikurensis	Europa	*Ixodes ricinus*	PORTILLO *et al.*, 2018

Fonte: Autoria própria.

Há bactérias de outras ordens, que não a *Rickettsiales*, que também são transmitidas por carrapatos. Entre elas destacam-se as borrelioses, especialmente a doença de Lyme, e as febres recorrentes, além da Tularemia, uma enfermidade causada pela *Francisella tularensis* (Quadro 4).

A doença de Lyme foi descrita pela primeira vez em 1977 nos EUA (STEERE *et al.*, 1977) e hoje é a doença transmitida por carrapatos mais frequente nas zonas temperadas do hemisfério norte, com dezenas de milhares de casos reportados anualmente. A doença é causada por espiroquetas do complexo *Borrelia burgdorferi sensu lato*. As principais espécies causadoras da doença de Lyme são *Borrelia burgdorferi sensu stricto* na América do Norte e *B. azfelii* e *B. garinii* na Europa e na Ásia, tendo ainda sido reportadas infecções por *B. spielmanii, B. bavariensis, B. valaisiana, B. lusitaniae* e *B. Bissetii* associadas a casos humanos (MARASPIN; RUZIC-SABLJIC; STRLE, 2006; DIZA *et al.*, 2004; CARVALHO *et al.*, 2008; RUDENKO *et al.*, 2008, 2009).

Apesar de Dall'Agnol *et al.* (2017) terem detectado a presença de uma espécie do complexo *Borrelia burgdorferi sensu lato* em carrapatos *Ixodes longiscutatus* no Pampa brasileiro e de outras espécies do gênero *Ixodes* também terem sido encontradas infectadas na América do Sul (BARBIERI *et al.*, 2013; NAVA *et al.*, 2014a; SARACHO BOTTERO *et al.*, 2017), não há relatos de *Ixodes logiscutatus* parasitando humanos. Tampouco foi isolada qualquer espécie do complexo *Borrelia burgdorferi sensu lato* de humanos no Brasil, não sendo ainda clara a importância médica das espécies desse complexo no País.

As manifestações clínicas da doença de Lyme variam de acordo com a espécie envolvida, no entanto, independentemente da espécie, a primeira manifetsação costuma ser o eritema migrans, o qual ocorre em até 90% dos casos (AGUERO-ROSENFELD *et al.,* 2005; SEGHAL; KHURANA, 2015; HOFHUIS *et al.,* 2016). Uma ou duas semanas após o surgimento dos primeiros sintomas, pode haver disseminação hematógena das espiroquetas, a qual pode estar associada a: manifestações neurológicas, mais comuns nas infecções por *B. garinii;* manifestações cardíacas; e, manifestações cutâneas (STRLE; STANEK, 2009; BORCHERS *et al.,* 2015). Já a fase tardia da doença pode envolver artite, além das manifestações neurológicas e manifestações cutâneas (BORCHERS *et al.,* 2015).

As febres recorrentes, por sua vez, são um conjunto de enfermidades causadas por espiroquetas do gênero *Borrelia* do grupo das febres recorrentes, o qual contém cerca de 20 espécies válidas (ADEOLU; GUPTA, 2014). A febre recorrente epidêmica, causada pela *Borrelia recurrentis,* é uma enfermidade transmitida por piolhos e, portanto, não será discutida. As febres recorrentes transmitidas por carrapatos ocorrem na Europa, na África, na Ásia e na América e são transmitidas principalmente por carrapatos argasídeos.

A enfermidade caracteriza-se por um episódio inicial de febre alta, seguido por uma série de recidivas (cerca de dez em casos não tratados e não fatais), que coincidem com os períodos de bacteremia, intercalados por curtos períodos de remissão (CUTLER, 2015). A doença é autolimitamte na maioria dos casos, mas em cerca de 5% dos pacientes o curso da enfermidade é fatal (DWORKIN *et al.,* 2008).

Em 2018, a *Borrelia venezuelensis*, uma borrelia do grupo das febres recorrentes, foi isoalada de uma fêmea de *Ornithodoros rudis* coletada no Maranhão (MUÑOZ-LEAL *et al.,* 2018). Apesar de casos humanos de febre recorrente nunca terem sido reportados no Brasil, é importante ressaltar que as manifestações clínicas dessa doença são similares as de outras doenças endêmicas no País, como malária, dengue e febre amarela, podendo eventualmente estar sendo encoberta por elas (NORDSTRAND *et al.,* 2007; DWORKIN *et al.,* 2008).

A Tularemia, por fim, é uma enfermidade febril aguda causada pela bactéria *Francisella tularensis* (família *Francisellaceae*), de ocorrência restrita ao Hemisfério Norte. Existem quatro subespécies de *Francisella tularensis*: *tularensis, holarctica, novicida* e *mediasiatica*, sendo apenas as duas primeiras patogênicas para o homem (ELLIS *et al.,* 2002).

A *Francisella tularensis* pode ser transmitida por diferentes vias, entre elas: contato com animais infectados, ingestão de água e alimentos contaminados, por carrapatos vetores e por outros artópodes vetores. A transmissão por carrapatos é mais importante nos EUA, onde o principal agente etiológico é a *Francisella tularensis* subsp. *tularensis*, e os principais vetores o *Amlyomma americanum* e o *Dermacentor variabilis* (MANI *et al.,* 2012; MANI; METCALF; CLINKENBEARD, 2015), enquanto as outras vias de transmissão são as principais na Europa Central, onde a subespécie *holarctica* é a única responsável pelos casos humanos (PETERSEN; MEAD; SCHRIEFER, 2009). A tularemia apresenta um amplo espectro de sintomas, os quais variam de acordo com a subespécie envolvida e a via de infecção, podento apresentar manifestações cutâneas, respiratórias e digestórias (PENN, 2005).

QUADRO 4

Borrelioses transmitidas por carrapatos, seus principais vetores e distribuição geográfica de casos humanos

Patógeno	Enfermidade	Distribuição de casos humanos	Principais vetores	Referências
Borrelia burgdorferi senso stricto	Doença de Lyme	América do Norte e Europa	*Ixodes ricinus, (Europa), I. Scapularis e I. Pacificus* (EUA)	BURGDORFER *et al.*, 1983; RIZZOLI *et al.*, 2011
Borrelia azfelii	Doença de Lyme	Europa e Ásia	*Ixodes ricinus* e *I. Persulcatus*	BURGDORFER *et al.*, 1983; RIZZOLI *et al.*, 2011
Borrelia garinii	Doença de Lyme	Europa e Ásia	*Ixodes ricinus* e *I. persulcatus*	RIZZOLI *et al.*, 2011
Borrelia hermsii	Febre recorrente	América do Norte	*Ornithodorus hermsi*	PADDOCK *et al.*, 2016
Borrelia parkeri	Febre recorrente	EUA	*Ornithodorus parkeri*	JOHNSON; GOLIGHTLY, 2000; WALKER *et al.*, 2002
Borrelia turicatae	Febre recorrente	América do Norte	*Ornithodous turicata*	SCHWAN *et al.*, 2005; LOPEZ *et al.*, 2016
Borrelia miyamotoi	Febre recorrente	Ásia, Europa e EUA	*Ixodes persulcatus, I. scapularis e I. ricinus*	FUKUNAGA *et al.*, 1995; PLATONOV *et al.*, 2011; GUGLIOTTA *et al.*, 2013; WAGEMASKERS *et al.*, 2017
Borrelia caucasica	Febre recorrente	Azerbaijão, Armênia e Geórgia	*Ornithodorus verrucosus*	FELSENFELD *et al.*, 1965; ASSOUS; WILAMOWSKI, 2009
Borrelia crocidurae	Febre recorrente	África	*Ornithodorus sonrai*	LEGER, 1917; FELSENFELD *et al.*, 1965; VIAL *et al.*, 2006; TRAPPE *et al.*, 2013
Borrelia duttonii	Febre recorrente	África	*Ornithodorus moubata*	BARBOUR *et al.*, 1998; LARSSON *et al.*, 2006; REBAUDET; PAROLA, 2006
Borrelia hispanica	Febre recorrente	Europa e Magrebe	*Ornithodorus erraticus e O. marocanus*	CADAVID; BARBOUR, 1998; TRAPPE *et al.*, 2013
Borrelia persica	Febre recorrente	Ásia e Norte da África	*Ornithodorus tholozani*	CADAVID; BARBOUR, 1998; YOSSEPOWITCH *et al.*, 2012; BANETH *et al.*, 2016
Borrelia venezuelensis	Febre recorrente	Américas Central e do Sul	*Ornithodoros venezuelensis*	MUÑOZ-LEAL *et al.*, 2018

Fonte: Autoria própria.

Toxicoses induzidas por carrapatos

Além da importância como vetores, diversas espécies de carrapatos são capazes de induzir toxicoses por meio de substâncias produzidas por suas glândulas salivares. As toxicoses apresentam formas variadas, mas são caracterizadas por acometimento neurológico marcado por incoordenação ou paralisia ascendente.

Cerca de 73 espécies são capazes de causar a paralisia do carrapato, a principal toxicose de importância médico-veterinária induzida por carrapatos, incluindo 14 espécies de argasídeos e 59 de ixodídeos (DURDEN; MANS, 2016). Ela é causada por neurotoxinas presentes na saliva de fêmeas, larvas ou ninfas dessas espécies, e os casos humanos ocorrem majoritariamente nos EUA e na Austrália, com casos esporádicos em países africanos e europeus. As espécies mais importantes do ponto de vista da saúde pública são *Dermacentor andersoni* e *Dermacentor variabilis*, responsáveis por casos humanos nos EUA, e o *Ixodes Holocyclus*, principal carrapato envolvido nos casos humanos da Austrália. (DIAZ, 2015). Os sintomas iniciais são em geral inespecíficos, podendo estar acompanhados de formigamento e parestesia (FELZ; SMITH; SWIFT, 2000; CIRILLO, 2008) seguidos de paralisia ascendente com ataxia e flacidez dos membros e, por fim, angústia respiratória e acometimento cardíaco, podendo levar o paciente a óbito (DIAZ, 2010; LAUFER; CHIOTA-MCCOLLUM, 2015).

Mais recentemente, relacionou-se a exposição à saliva de carrapatos a uma indução de resposta alérgica tardia à carne vermelha (VAN NUNEN *et al.*, 2009). A indução dar-se-ia pelo contato com a saliva do carrapato, a qual estimularia a produção de anticorpos Ig-E antigalactose-alfa-1,3-galactose (alfa-gal), um oligossacarídeo presente em glocoproteínas e glicolipídios de todos os mamíferos, com exceção de humanos e primatas do velho mundo (COMMINS *et al.*, 2009; JAMES *et al.*, 2011; WOLVER *et al.*, 2013), a qual também pode ser encontrada no trato digestório de carrapatos (HAMSTEN *et al.*, 2013). Foram relatados casos desse tipo de resposta alérgica nos EUA (COMMINS *et al.*, 2011; COMMINS; PLATTS-MILLS, 2013), na Austrália (VAN NUNEN *et al.*, 2009), no Japão (SEKIYA *et al.*, 2012), na Alemanha (JAPPE, 2012) e na França (MORISSET *et al.*, 2012).

Mais recentemente foi demonstrado que a saliva do *Amblyomma sculptum*, espécie bastante antropofílica e com inúmeros relatos de parasitismo em humanos no Brasil (BEATI *et al.*, 2013; NAVA *et al.*, 2014b), também é capaz de induzir produção elevada de anticorpos antigalacatose-alfa-1,3-galactose em modelos animais, sugerindo que a exposição a essa espécie de carrapato poderia estar associada a casos de reação alérgica a carne vermelha no País (ARAUJO *et al.*, 2016).

1.2 Situação epidemiológica da febre maculosa no Brasil

Atualmente, no Brasil, são reconhecidos três perfis ecoepidemiológicos associados às riquetsioses do grupo febre maculosa:

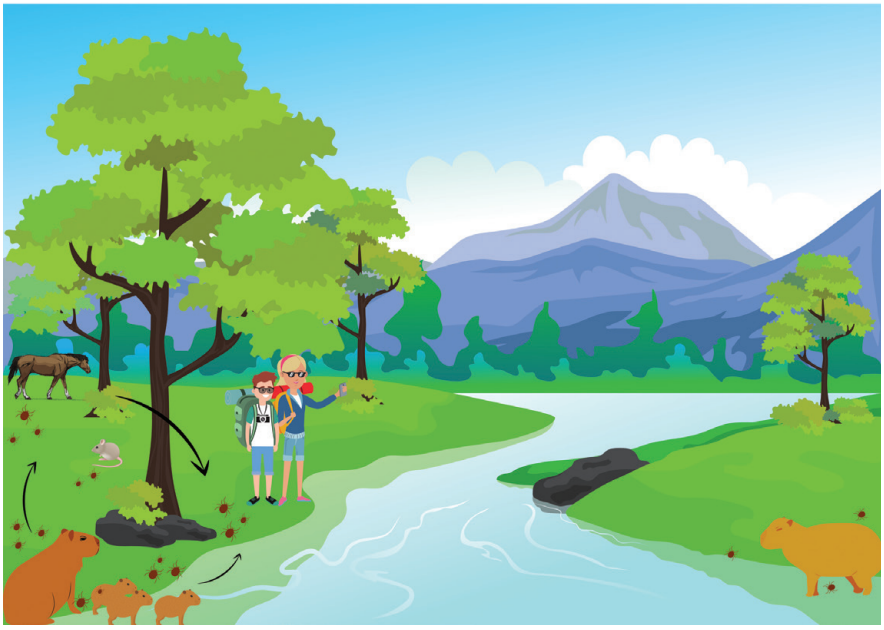
1) Febre maculosa brasileira (FMB) predominante na Região Sudeste do Brasil, onde a *R. rickettsii* é o agente etiológico, associado ao carrapato *Amblyomma sculptum* (previamente conhecido como *Amblyomma cajennense*,"carrapato estrela") como vetor competente (SOARES *et al.*, 2012; SZABÓ; PINTER; LABRUNA, 2013). Animais domésticos e silvestres,

tais como cavalos e capivaras, mantêm as populações de carrapatos na natureza, além do papel pontual das capivaras como hospedeiros amplificadores naturais da *R. rickettsii* (SOUZA *et al.*, 2009; SZABÓ; PINTER; LABRUNA, 2013) (Figura 1). O risco de infecção para os humanos tem sido relacionado com fatores exposicionais que favorecem o contato com os carrapatos, principalmente em areas rurais (atividades de lazer, pescaria, contato com capivaras, atividades de fazenda), e o quadro clínico tipicamente caracteriza-se por febre de início abrupto, erupção cutânea, manifestações icterohemorrágicas, evolução rápida, grave e alta letalidade (ANGERAMI *et al.*, 2012). Quanto à sazonalidade, a maioria dos casos se apresenta entre os meses de junho e novembro, coincidindo com a maior abundância dos estágios ninfais do carrapato *Amblyomma sculptum* (ANGERAMI *et al.*, 2012; BARROS-SILVA *et al.*, 2014).

A maioria dos casos (>70%) tem sido notificada em adultos do sexo masculino, estando fortemente relacionado a atividades ocupacionais em áreas habitadas por capivaras (exemplo: margens de rios e lagos).

FIGURA 1

Perfil ecoepidemiológico para ocorrência da febre maculosa brasileira (FMB) predominante na Região Sudeste do Brasil, onde a *R. rickettsii* é o agente etiológico, associado ao carrapato *Amblyomma sculptum*



Fonte: Arquivo pessoal Lidsy Ximenes Fonseca.

2) Febre maculosa brasileira (FMB) predominante na região metropolitana de São Paulo (areas urbanas que tem divisa com fragmentos de Mata Atlântica), onde a *R. rickettsii* também é o agente etiológico, porém o vetor é o carrapato *Amblyomma aureolatum* (LABRUNA *et al.*, 2011; SZABÓ; PINTER; LABRUNA, 2013) (Figura 2). Neste perfil, cães e gatos com acesso livre aos fragmentos de Mata Atlântica são parasitados por estágios adultos de *A. aureolatum*, levando-os ao domicílio e peridomicílio, com o subsequente risco de parasitismo para os humanos (SZABÓ *et al.*, 2013). O contato prévio como aninais domésticos (principalmente cães) é apontado como um dos principais fatores exposicionais (ANGERAMI *et al.*, 2012). O quadro clínico nos humanos não apresenta diferencias quanto ao perfil anterior e não existe um padrão de sazonalidade específico (ANGERAMI *et al.*, 2012). A incidência dos casos confirmados tem sido semelhante nos dois sexos, porém há uma parcela significativa em crianças (inclusive bebês), estando fortemente relacionado à transmissão intradomiciliar. Há uma suspeita de que o carrapato do cão urbano, *Rhipicephalus sanguineus sensu lato*, também possa atuar como vetor nessas áreas, onde ele tem sido encontrado infectado por *R. rickettsii* em áreas com presença do vetor primário *A. aureolatum* (MORAES-FILHO *et al.*, 2009, OGRZEWALSKA *et al.*, 2012).

FIGURA 2

Perfil ecoepidemiológico da febre maculosa brasileira (FMB) predominante na Região Metropolitana de São Paulo (áreas urbanas que tem divisa com fragmentos de Mata Atlântica), onde a *R. rickettsii* também é o agente etiológico, porém o vetor é o carrapato *Amblyomma aureolatum*



Fonte: Arquivo pessoal Lidsy Ximenes Fonseca.

3) Febre maculosa produzida por *R. parkeri*, que ocorre predominante em áreas de Mata Atlântica nas Regiões Sul, Sudeste e Nordeste (KRAWCZAK *et al.*, 2016c; KRAWCZAK *et al.*, 2016d; SILVA *et al.*, 2011; SPOLIDORIO *et al.*, 2010), onde a *Rickettsia* sp. cepa Mata Atlântica é o agente etiológico, associado principalmente ao carrapato *Amblyomma ovale* como vetor competente (KRAWCZAK *et al.*, 2016a). Nesse perfil, os humanos têm risco de entrar em contato com os estágios adultos de *A. ovale*, seja por atividades diversas em áreas preservadas de Mata Atlântica ou no domicilio/peridomicílio pela convivência com cães que têm acesso livre a áreas de Mata Atlântica (de onde vêm parasitados com carrapatos) (SZABÓ; PINTER; LABRUNA, 2013). As manifestações clínicas – com presença de febre, escara de inoculação, erupção cutânea e linfadenopatia (KRAWCZAK *et al.*, 2016d; SILVA *et al.*, 2011; SPOLIDORIO *et al.*, 2010) – tendem a ser menos severas ao quadro clínico desencadeado por *R. rickettsii*.

Por outro lado, segundo os poucos casos confirmados (KRAWCZAK *et al.*, 2016a; SILVA *et al.*, 2011; SPOLIDORIO *et al.*, 2010), além dos dados epidemiológicos dos estados brasileiros onde essa riquetsiose parece ser predominante (exemplo: Rio Grande do Sul, Santa Catarina, litoral de São Paulo e do Rio de Janeiro e Ceará), a evolução da doença não é grave e sem letalidade associada (OLIVEIRA *et al.*, 2016). Por enquanto não tem sido definido um padrão de sazonalidade específico.

FIGURA 3

Perfil ecoepidemiológico da febre maculosa produzida por *R. parkeri*, que ocorre predominante em áreas de Mata Atlântica nas Regiões Sul, Sudeste e Nordeste, onde a Rickettsia sp. cepa Mata Atlântica é o agente etiológico, associado principalmente ao carrapato *Amblyomma ovale* como vetor competente



Fonte: Arquivo pessoal Lidsy Ximenes Fonseca.

Como fato interessante, segundo pesquisas recentes (WECK *et al.,* 2016), é provável que exista um quarto perfil epidemiológico no Brasil relacionado à febre maculosa associada à escara de inoculação, predominante, por enquanto, no bioma Pampa brasileiro (estado do Rio Grande do Sul), onde foram coletados carrapatos adultos de *Amblyomma tigrinum* infectados com a espécie patogênica *Rickettsia parkeri* em áreas rurais com relatos prévios de febre maculosa em humanos (OLIVEIRA *et al.,* 2016; WECK *et al.,* 2016). Esse perfil é semelhante com o padrão epidemiológico sugerido em algumas regiões da Argentina, onde *A. tigrinum* é apontado como o vetor da *R. parkeri* (ROMER *et al.,* 2014), e também em outros países, onde *Amblyomma triste* (Uruguai e Argentina) e *Amblyomma maculatum* (Estados Unidos), são vetores reconhecidos de *R. parkeri* para humanos (PADDOCK; GODDARD, 2015).

1.3 Ecologia de vetores da febre maculosa

Carrapatos possuem fases de vida parasitária e não parasitária. As parasitárias se referem ao período de alimentação de sangue e tecidos dos hospedeiros por larvas, ninfas ou adultos, e a não parasitária aos períodos intermediários entre a alimentação. Nesta última, as fêmeas alimentadas realizam a ovipostura no ambiente, há incubação dos ovos, eclosão das larvas, mudas entre os estágios de desenvolvimento e busca pelo próximo hospedeiro. Embora a fase parasitária seja aquela em que ocorram os aspectos desagradáveis do parasitismo (perfuração da pele, coceira, dor, transmissão de patógenos, inoculação de toxinas e espoliação), ela depende e é consequência do desenvolvimento e da sobrevivência do carrapato nas fases não parasitárias. Ressalta-se que a fase não parasitária é muito mais longa que a parasitária, representando, em muitas espécies, mais de 90% do ciclo de vida. Nesse período o carrapato é exposto às variações das condições ambientais, aos patógenos e aos predadores e, portanto, muitos carrapatos morrem antes de encontrar um hospedeiro. Por esse motivo, o ambiente exerce um efeito fundamental sobre cada espécie de carrapato; ou é mais permissivo, permitindo uma sobrevida mais prolongada, ou é inadequado, abreviando sua vida e impossibilitando o estabelecimento de populações do parasito. Como cada espécie de carrapato possui uma relação estrita com condições ambientais específicas, a persistência de populações depende tanto de hospedeiros como de ambientes adequados. Ressalte-se que existe uma associação mais estreita entre carrapatos com ambientes específicos do que com hospedeiros específicos. Como cada microrganismo patogênico é transmitido por apenas um ou um grupo restrito de espécies de carrapatos, o reconhecimento dos cenários ecológicos de ocorrência das espécies do vetor é fundamental para compreensão da epidemiologia das doenças transmitidas, bem como para a sua prevenção.

No Brasil, reconhece-se as riquetsioses causadas pela *Rickettsia rickettsii* e por cepas do grupo *Rickettsia parkeri*, em especial a cepa Mata Atlântica, como as principais doenças transmitidas por carrapatos ao ser humano. A transmissão ocorre em contextos ecológicos adequados para cada espécie de carrapato vetor e quando há exposição (picada) do ser humano. Importante lembrar que a presença do vetor é em sua maioria sem a infecção pela riquetsia, porém é essencial para a transmissão do patógeno nas áreas endêmicas. Sendo assim, em áreas endêmicas deve-se reconhecer as áreas favoráveis para a ocorrência do carrapato vetor e, entre estas, aqueles microambientes que permitem o contato direto ou indireto com o ser humano. De forma geral, os carrapatos já associados à transmissão

de riquetsias patogênicas para os seres humanos no Brasil são: *Amblyomma sculptum*, *Amblyomma aureolatum* e *Amblyomma ovale*. Entre estes, os dois primeiros estão associados à transmissão da *R. rickettsii* e a última à *R. parkeri*, cepa Mata Atlântica. Outras espécies com envolvimento provável ou potencial são: *Amblyomma dubitatum*, *Amblyomma tigrinum*, *Amblyomma triste* e *Rhipicephalus sanguineus sensu lato*.

Amblyomma sculptum: principal vetor da *R. rickettsii* no Brasil, pertence a um complexo de seis espécies (complexo *Amblyomma cajennense*) com dois representantes no Brasil. A espécie *Amblyomma cajennense stricto senso* está associada às bordas da Floresta Amazônica, enquanto o *A. sculptum* é tipicamente do Cerrado. Esta última espécie, entretanto, expandiu-se para áreas degradadas da Mata Atlântica e sobrevive bem também em capoeiras, matas ciliares e pastos sujos, desde que tenha hospedeiros adequados para os adultos (cavalo, anta, capivara, suideos, tamanduá-bandeira). Sua distribuição é desigual no território nacional, com as populações diminuindo do sul do estado de São Paulo em direção à Região Sul até não mais ser encontrado (ausente no Rio Grande do Sul). O ciclo de vida dessa espécie é caracterizado por uma geração anual de carrapatos regulada por uma diapausa comportamental com larvas predominando no outono, ninfas no inverno-primavera e adultos no verão. Larvas e principalmente ninfas são os estágios mais agressivos ao ser humano, razão pela qual as picadas se intensificam a partir do outono e persistem em frequência elevada até a primavera. Adultos também podem picar os seres humanos, entretanto são maiores e a picada é mais dolorida e, portanto, são mais perceptíveis. Ademais, são mais específicos por hospedeiros de sua preferência (acima discriminados) e estão em menor número em relação às larvas e ninfas (os cartazes de aviso sobre risco de picada e transmissão da febre maculosa deveriam estampar preferencialmente figuras de ninfas ou larvas). A agressividade ao ser humano está associada aos diversos comportamentos de busca por hospedeiro desse carrapato. As larvas, as ninfas e os adultos podem estar sobre a vegetação frequentemente a uma altura entre 15 a 50 cm acima do solo quando acessam hospedeiros que roçam naquela vegetação (comportamento de espreita ou emboscada). Por esse motivo o uso de roupas largas e felpudas em trilhas ou áreas com animais que mantenham estas populações de carrapato facilitam o contato e a picada humana. Ninfas e adultos do *A. sculptum* são também capazes de se deslocar com relativa velocidade a mais de metro em busca de hospedeiro que esteja sentado ou deitado sobre o solo/vegetação (comportamento de ataque). O movimento do carrapato nesse caso é direcionado pela presença do hospedeiro, em especial do CO2 expelido com a respiração. Assim, em um período de alguns minutos os carrapatos chegam ao hospedeiro que esteja pescando, em piquenique, descansando ou em outras situações estacionárias. A distribuição microambiental do *A. sculptum* em sua área de ocorrência é muito variada e desigual, mas áreas sombreadas favorecem sua sobrevida. No contexto da febre maculosa brasileira merece a menção o papel da capivara discutida em detalhes a seguir neste manual. As populações de capivara cresceram, expandiram-se e urbanizaram-se em função das atividades humanas. Como são hospedeiros primários do *A. sculptum,* aumentaram e aproximaram as populações dessa espécie de carrapato dos seres humanos, mais especificamente na beira de corpos-d`água (rios, riachos, lagos, represas). Além disso, por atuarem como hospedeiros amplificadores da *R. rickettsii* nas populações de carrapato, sua presença em alguns locais está associada à transmissão da FMB e em outros (na maioria) apenas à picada humana.

Amblyomma aureolatum: de forma oposta ao *A. sculptum*, o *A. aureolatum* é uma espécie de carrapato associada a ambientes úmidos e sobrevive às temperaturas inferiores, razão pela qual está associado à Mata Atlântica e ao Pampa. No Sudeste é encontrado em altitudes mais elevadas, enquanto no Sul já é encontrado próximo ao nível do mar e, a não ser de forma acidental, não é encontrado no Cerrado. Larvas e ninfas dessa espécie de carrapato se alimentam em aves passeriformes e pequenos mamíferos não voadores. Carrapatos adultos têm preferência por carnívoros selvagens e cães se constituem em hospedeiro alternativo para esse estágio quando adentram na mata. De forma oposta ao *A. sculptum*, a infestação ambiental por *A. aureolatum* ocorre de forma mais reduzida, e a picada humana ocorre principalmente por adultos do carrapato. Não se conhece um hospedeiro amplificador da riquetsia para essa espécie de carrapato. A transmissão da *R. Rickettsii,* bem reconhecida na Mata Atlântica da Região Metropolitana de São Paulo, ocorre pela picada de carrapatos adultos que estão sobre a vegetação em trilhas na mata (comportamento de espreita). A exposição humana pode ocorrer diretamente ao andar por essas trilhas, porém mais frequentemente de forma indireta por picadas do *A. aureolatum* em domicílios após desprendimento acidental de cães que retornaram das matas. Por esse motivo, os casos humanos estão associados a pessoas que vivem nas proximidades da Mata Atlântica, mesmo que não relatem acesso à mata. Deve-se considerar a possibilidade de a bactéria patogênica ser transportada em carrapatos ou por riquetsemia às distâncias maiores por cães que tiveram acesso à Mata Atlântica.

Amblyomma ovale: esta espécie é reconhecida como aquela transmissora da febre maculosa da Mata Atlântica, mais especificamente, da *Rickettsia parkeri* cepa Mata Atlântica. O *A. ovale* possui ampla distribuição no território nacional, sendo encontrado em diversos biomas incluindo Cerrado, Amazonas, Mata Atlântica e Pantanal. No Cerrado está mais associado às fitofisionomias de mata, e é relevante a observação de que os números mais elevados dessa espécie de carrapato são descritos em Mata Atlântica. Neste bioma pode ocorrer em simpatria com o *A. aureolatum,* mas o *A. ovale* tende a ocorrer a altitudes mais baixas na Mata Atlântica de São Paulo e diminuir para o sul em latitudes maiores. No Pampa, o *A. ovale* é substituído pelo *A. aureolatum*. As formas imaturas dessa espécie de carrapato se alimentam em pequenos mamíferos não voadores; e os adultos em carnívoros selvagens, sendo o cão um hospedeiro alternativo adequado para esse estágio. Além da similaridade morfológica, o ciclo de vida e o contato com seres humanos parece ser semelhante àquele descrito para *A. aureolatum* envolvendo adultos do parasito, contato direto com carrapatos em espreita sobre a vegetação em trilhas na mata ou ainda transporte por cães para domicílios.

Outras espécies de carrapatos podem estar envolvidas com a transmissão de riquetsias patogênicas ao homem no Brasil indicando haver um espectro de cenários ecoepidemiológicos mais amplo do já reconhecido. No caso dessas espécies de carrapatos, muito embora patógenos já tenham sido detectados nos carrapatos e/ou a transmissão da *Rickettsia* para seres humanos indicada por provas circunstanciais, resta provar essa transmissão ou detectar doença humana nas áreas de ocorrência do vetor infectado com a bactéria patogênica.

Rhipicephalus sanguineus sensu lato: o nome *Rhipicephalus sanguineus* abriga um complexo de espécies de ampla distribuição global, similares morfologicamente e ainda sem uma clara distinção ou nomenclatura definida. Duas espécies desse grupo são encontradas no Brasil, uma mais restrita ao Rio Grande do Sul e outra de ampla distribuição pelo restante do

território nacional. Trata-se de espécies introduzidas no continente com a colonização e que se expandiram com as modificações ambientais de origem antrópica. Mais especificamente, o *R. sanguineus* é um carrapato associado ao cão e principalmente ao ambiente domiciliar do cão. Por ter um comportamento nidícola, faz todo seu ciclo de vida no ambiente de descanso do hospedeiro, não sendo encontrado em ambientes verdes, matas, campos ou gramados. As infestações ambientais ocorrem em áreas mais secas como casinha de cães, canis, pet shops, garagens, alpendres, até camas se o animal dormir com o tutor. Nesses locais as infestações podem ser muito elevadas, com carrapatos de todos os estágios, especialmente quando ingurgitados, observados subindo paredes e anteparos. Não são carrapatos agressivos aos seres humanos, mas picadas são relatadas com certa frequência, provavelmente pela convivência mais íntima do carrapato com humanos em domicílios. Nunca foi relatada a transmissão de agentes da febre maculosa por *R. sanguineus* no Brasil, no entanto, sua participação na epidemiologia da FMB deve ser monitorada. No México, essa espécie de carrapato está associada a verdadeiras epidemias de febra maculosa humana, além do mais já foi relatada como vetor da *R. rickettsii* nos Estados Unidos e no Panamá. De forma muito relevante é o carrapato que vive em maior contato com o ser humano e, experimentalmente, é capaz de transmitir a bactéria. No Brasil, a infecção por riquetsias de *R. sanguineus* de uma população domiciliar ou ainda de um canil poderia ocorrer pela alimentação em cães com riquetsemia ou coalimentação com carrapato do gênero *Amblyomma* infectados. Em ambos os casos o cão terá que ter tido acesso às matas em área endêmica.

O *Amblyomma triste* alberga a *Rickettsia parkeri sensu stricto* (s.s.) já reconhecido como patógeno humano no Uruguai e nos Estados Unidos. O carrapato vive associado a várzeas e áreas alagadiças, tendo como hospedeiros frequentes capivaras e o cervo-do-pantanal, mas, no Uruguai, cães parecem ter importância para alimentar adultos do carrapato. Apesar da *R. parkeri* ser encontrada em populações de *A. triste* no Brasil, nunca foi associada à doença humana. Um carrapato morfologicamente semelhante ao *A. triste*, o *Amblyomma tigrinum* também pode albergar *R. parkeri* s.s.. Porém, nesse caso, carrapatos infectados já foram detectados em locais com riquetsiose humana no Rio Grande do Sul e na Argentina. É um carrapato de carnívoros selvagens na forma adulta, e cães são hospedeiros alternativos frequentes; larvas e ninfas se alimentam em pequenos mamíferos ou aves. O *A. tigrinum* é encontrado em diversos biomas, mas é mais numeroso/frequente no Cerrado e no Pampa. Finalmente, o carrapato *Amblyomma dubitatum*, menos agressivo ao homem, pode transmitir a *R. rickettsii* experimentalmente, e foi encontrado naturalmente infectado com *R. parkeri* no Rio Grande do Sul, Mato Grosso do Sul e Argentina. É um carrapato associado às áreas mais úmidas na beira de corpos-d´água e mantida em grandes populações por capivaras. O papel desse carrapato na transmissão de riquetsias para seres humanos é desconhecido e motivo de investigações.

Considerando a associação intensa entre os carrapatos vetores e o ambiente, conforme apresentado, determinados aspectos fundamentais na epidemiologia e no controle de doenças transmitidas devem ser observados:

1) A transmissão de doenças para seres humanos ocorre pelo acesso a ambientes adequados ao carrapato vetor. Isso pode acontecer de forma direta – presença do ser humano no ambiente específico – ou indireta – quando o carrapato é levado ao domicílio por animais

(cães ou caça, entre outros) ou, ainda, em roupas ou objetos. Evidentemente os carrapatos da maioria das espécies perecerão no ambiente doméstico bem mais rápido do que no ambiente de origem (em horas a dias diante do potencial de meses), mas poderão, nesse período de vida – mesmo que mais curto, picar os seres humanos.

2) O controle do carrapato pode ser feito por manejo ambiental, desejável em áreas com acesso público. Esse manejo pode ser feito pela eliminação de microambientes adequados ao carrapato em questão ou, ainda, pelo controle ou impedimento de acesso das populações de hospedeiros que os alimentam. Em ambos casos a sobrevida de populações de carrapatos no ambiente é atingida, mas em um processo lento que pode demorar meses antes de se perceber um declínio gradativo.

3) Em áreas endêmicas em que o controle dos carrapatos vetores não é possível, o acesso humano deve ser restrito e os perigos e forma de proteção contra carrapatos alertado.

4) Além dos já consagrados animais sentinelas em áreas de risco para a febre maculosa brasileira (a capivara e os equinos), o cão pode ser um animal de extrema importância para compreensão da epidemiologia, bem como na prevenção de zoonoses transmitidas por carrapatos. O exame de animais dessa espécie em áreas sob avaliação indicará muitas das espécies de carrapatos prevalentes na região, assim como a exposição a riquetsias por meio da sorologia. Entre os cães deve-se dar atenção àqueles com mobilidade irrestrita e acesso às áreas naturais circunjacentes. Na mesma linha de raciocínio, entre as medidas de prevenção das febres maculosas está a restrição do acesso às matas dos animais e/ou atenção especial às infestações por carrapatos de cães em áreas endêmicas.

1.4 Hospedeiros amplificadores de riquétsias que acometem humanos no Brasil

A febre maculosa brasileira (FMB) clássica possui como agente etiológico a bactéria *Rickettsia rickettsii.* Os primeiros casos da doença no Brasil datam de 1929 e década de 30 para os estados de São Paulo e Minas Gerais, respectivamente (PIZA, 1932; DIAS; MARTINS, 1939). Até 2009, *R. rickettsii* foi apontado como o único agente causador de FMB no País. Em 2010 uma nova riquetsiose foi detectada acometendo humanos no Brasil, nos estados da Bahia e de São Paulo. Devido à distribuição geográfica do agente foi denominado de *Rickettsia sp.* cepa Mata Atlântica (SPOLIDORIO *et al.*, 2010).

Santa Catarina é o segundo estado brasileiro com o maior número de casos de FMB, perdendo somente para São Paulo, onde, em 2015, a cepa Mata Atlântica foi detectada acometendo humanos (KRAWCZAK *et al.*, 2016a). Essa nova riquetsiose brasileira, FM da Mata Atlântica, até o presente momento não apresenta relato de letalidade, o que difere da realidade da FMB clássica, causada pela *R. rickettsii*, que apresenta taxa de letalidade de até 55 % na Região Sudeste do Brasil. (OLIVEIRA *et al.*, 2016).

R. rickettsii pode ser encontrada em *A. sculptum* (publicado como *A. cajennense*), *A. aureolatum* e *Rhipicephalus sanguineus em áreas endêmicas para FMB* (GUEDES *et al.*, 2005; OGRZEWALSKA *et al.*, 2012; KRAWCZAK *et al.*, 2014). Em relação ao *A. sculptum*, o mais

antropofílico entre os três, isso é um evento raro, já que a bactéria demonstra efeito deletério para o carrapato e claramente necessita de um hospedeiro amplificador para continuar circulando na população de ixodídeos (SOARES *et al.*, 2012).

Capivaras, assim como os equinos, são os hospedeiros preferenciais de *A. sculptum,* agindo como fonte alimentar para todos os estágios de vida do ixodídeo. Além disso, a capivara atua como hospedeiro amplificador de *R. rickettsii nas populações de A. sculptum* (SOUZA *et al.*, 2009; SZABÓ; PINTER; LABRUNA, 2013). Sendo assim, FMB transmitida por *A. sculptum está intimamente ligada a áreas de* mata ciliar com a presença de capivaras e locais de pasto sujo contendo cavalos (*Equus caballus*), na sua maioria no bioma Cerrado e áreas degradas da Mata Atlântica (SZABÓ; PINTER; LABRUNA, 2013).

A. aureolatum está restrito à região neotropical, abrangendo em sua maioria a parte leste da América do Sul, do Uruguai até o Suriname, incluindo nordeste da Argentina, leste do Paraguai, Guiana Francesa e a maioria dos estados da região meridional e porção leste do Brasil (GUGLIELMONE *et al.*, 2003). Na Região Metropolitana de São Paulo (SP), esse carrapato tem sido apontado como vetor de *R. rickettsii* (OGRZEWALSKA *et al.*, 2012). Em ambientes naturais, exemplares adultos de *A. aureolatum* alimentam-se principalmente de carnívoros selvagens e cães domésticos (GUGLIELMONE *et al.*, 2003; OGRZEWALSKA *et al.*, 2012). Os poucos registros de hospedeiro para os estágios imaturos desse carrapato restringem-se a aves passeriformes, principalmente do gênero *Turdus* (OGRZEWALSKA *et al.*, 2012), e algumas espécies de roedores (GUGLIELMONE *et al.*, 2003). Apesar de Aragão e Fonseca (1961) indicarem que larvas de *A. aureolatum* se fixam facilmente em humanos, Labruna (2009) reforça que somente adultos dessa espécie parasitam o homem. Ainda é desconhecido o hospedeiro amplificador de *R. rickettsii* em relação ao *A. aureolatum*.

Rhipicephalus sanguineus (carrapato marrom do cão) é o ixodídeo com a maior distribuição mundial. Por esse motivo, muitos parasitologistas o denominam como carrapato pantropical canino (DANTAS-TORRES, 2010). Estudos levantam suspeitas epidemiológicas que *R. sanguineus* poderia atuar como vetor de *R. rickettsii* em área endêmica para FMB (MORAES-FILHO *et al.*, 2009; OGRZEWALSKA *et al.*, 2012). Diante dessa suspeita, Piranda *et al.* (2011) demonstraram que cães domésticos podem agir como hospedeiros amplificadores de *R. rickettsii* em populações de *R. sanguineus*. Porém, essa espécie de carrapato apresenta baixo índice de antropofilia no País, com poucos relatos de parasitismo humano no Brasil (SZABÓ; PINTER; LABRUNA, 2013).

Rickettsia parkeri cepa Mata Atlântica (NIERI-BASTOS *et al.*, 2018) já foi detectada em *A. ovale*, *A. aureolatum* e *Rhipicephalus sanguineus* (MEDEIROS *et al.*, 2011). Entretanto, somente *A. ovale* tem sua capacidade vetorial comprovada, sendo capaz de manter via transestadial e transovariana em aproximadamente 100% a bactéria para seus descendentes. Todavia, *Rickettsia parkeri* cepa Mata Atlântica apresenta efeito deletério nas fêmeas do *A. ovale*, necessitando de um hospedeiro amplificador para que seja mantida na população deste carrapato (KRAWCZAK *et al.*, 2016b). Até o momento, somente o roedor *Euryoryzomys russatus* foi comprovado como amplificador desta bactéria no carrapato *A. ovale* (KRAWCZAK; LABRUNA, 2018).

Em relação ao papel do *A. aureolatum* e *R. sanguineus*, na manutenção e na transmissão da FMB da Mata Atlântica, verificamos que essas espécies de carrapatos somente foram encontradas infectadas com *R. parkeri* cepa Mata Atlântica, quando em simpatria com *A. ovale* (MEDEIROS *et al.*, 2011; BARBIERI *et al.*, 2014).

A. ovale é um ixodídeo amplamente distribuído pela América, presente em grande parte da região neotropical, abrangendo a região centro-norte da Argentina até o México. Os adultos desse carrapato possuem grande afinidade parasitária por carnívoros, onde o cão doméstico se mostrou um excelente hospedeiro para esse carrapato. As fases imaturas comumente são encontradas parasitando pequenos mamíferos silvestres (GUGLIELMONE *et al.*, 2003; SZABÓ; PINTER; LABRUNA, 2013). Adultos de *A. ovale* frequentemente parasitam humanos (GUGLIELMONE *et al.*, 2006).

1.4.1 O que é um hospedeiro amplificador?

É um animal no qual as alterações associadas temporariamente nas dinâmicas da população, que determinam um crescimento súbito do tamanho da população hospedeira, podem bruscamente aumentar a quantidade do agente infeccioso. A amplificação do agente ocorre nesse tipo de hospedeiro (THRUSFIELD, 2004).

De acordo com Labruna (2009), uma espécie de hospedeiro vertebrado deve cumprir os cinco requisitos a seguir, a fim de ser considerado um hospedeiro amplificador eficiente para riquétsias, em uma determinada área endêmica para riquetsioses:

1. Tem que ser abundante na área endêmica.
2. Tem que ser o principal hospedeiro para o carrapato vetor na área endêmica.
3. Tem que ser suscetível à infecção pela riquétsia.
4. Uma vez infectado, o hospedeiro tem que desenvolver uma riquetsemia suficiente para infectar os carrapatos que se alimentarem desse hospedeiro.
5. Tem que ser uma espécie bastante prolífera, para ter uma introdução contínua de animais não imunes na população hospedeira.

1.4.2 Hospedeiros amplificadores da FMB clássica (causada por *R. rickettsii*) no Brasil

R. rickettsii no Brasil é transmitida para humanos por duas espécies de carrapatos: *A. aureolatum* na Região Metropolitana de São Paulo e *A. sculptum* nas demais áreas endêmicas de FMB no Sudeste do Brasil (LABRUNA, 2009). Na Região Metropolitana de São Paulo, taxas de infecção de até 11% por *R. rickettsii* foram relatadas em populações de carrapatos *A. aureolatum* (OGRZEWALSKA *et al.*, 2012). Nessas áreas, *R. rickettsii* é mantida nas populações de carrapatos por meio de transmissões transovarianas e perpetuação transestadial eficientes. No entanto, como *R. rickettsii* provoca efeito deletério nas fêmeas ingurgitadas de *A. aureolatum*, a transmissão horizontal, por meio da participação de hospedeiros vertebrados amplificadores, parece ser crucial para a formação de novas linhagens de carrapatos infectados, em um cenário

de longo prazo para a manutenção de *R. rickettsii* em populações de *A. aureolatum* (LABRUNA *et al.*, 2011). Os hospedeiros amplificadores competentes ainda são desconhecidos nas áreas de transmissão por *A. aureolatum* (SZABÓ; PINTER; LABRUNA, 2013).

A. sculptum é um carrapato pertencente ao complexo *A. cajennense*, que é composto por seis espécies. Está distribuído desde o norte da Argentina, Bolívia, Paraguai até áreas periamazônicas no Brasil, incluindo os estados: Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Pernambuco, Piauí, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e Goiás (NAVA *et al.*, 2014b). Naturalmente, *R. rickettsii* é encontrada infectando A. *sculptum* em taxas inferiores a 1,3% (GUEDES *et al.*, 2005; KRAWCZAK *et al.*, 2014). Isso ocorre pela razão de que *A. sculptum* não é um bom hospedeiro para *R. Rickettsii.* Essa espécie de carrapato tem baixa eficiência para manter a bactéria por meio de gerações sucessivas, e as taxas de infecção por *R. rickettsii* nos carrapatos declinam drasticamente ao longo das sucessivas gerações (SOARES *et al.*, 2012). Ao mesmo tempo, Souza *et al.* (2009) demonstraram que *R. rickettsii* poderia infectar capivaras (*Hydrochoeris hydrochaeris*) sem causar doença clínica, e que a riquetsemia por aproximadamente dez dias era capaz de infectar novos carrapatos.

A capivara é o maior roedor do mundo, de hábitos aquático, gregário e está amplamente distribuída na América do Sul. Fêmeas desse roedor são prolíferas, gerando uma média de seis filhotes por fêmea/ano (OJASTI, 1973; PACHALY *et al.*, 2001). Soares *et al.* (2012) demonstraram que, depois de estarem infectadas experimentalmente com *R. rickettsii*, capivaras riquetsêmicas infectaram 20% a 25% de ninfas de *A. sculptum* que se alimentaram delas.

Gambás (*Didelphis* spp.) são abundantes em áreas endêmicas para FMB e podem ser infestados por muitos carrapatos imaturos de *A. sculptum*. Esses marsupiais são prolíferos, as fêmeas podem gerar de cinco a nove filhotes por gestação, que podem se repetir de uma a três vezes por ano (LABRUNA *et al.*, 2009). Horta *et al.* (2009) demonstraram em laboratório que gambás (*Didelphis aurita*), quando experimentalmente infectados por *R. rickettsii,* desenvolvem riquetsemia com duração de três a quatro semanas, e foram capazes de transmitir a bactéria para 5% a 20% dos carrapatos imaturos de *A. sculptum* que se alimentaram neles durante o período de riquetsemia. No entanto, a capacidade de infestação de apenas 5% de *A. sculptum* coloca o gambá como fonte secundária de amplificação para *R. rickettsii* na população de carrapatos quando comparados com as capivaras (SZABÓ; PINTER; LABRUNA, 2013).

R. rickettsii já foi detectada infectando de 11% a 13% dos exemplares de *R. sanguineus*, coletados em áreas endêmicas para FMB na Região Sudeste do País (PACHECO *et al.*, 2011; OGRZEWALSKA *et al.*, 2012). Piranda *et al.* (2011) comprovaram que o cão doméstico pode atuar como hospedeiro amplificador de *R. rickettsii* no *R. sanguineus*. É importante ressaltar que, no mesmo estudo, *R. sanguineus* demonstrou-se competente na transmissão de *R. rickettsii* e, em oposição ao observado com *A. sculptum* e *A. aureolatum*, *R. rickettsii* não exerceu efeito letal sobre *R. sanguineus* (PIRANDA *et al.*, 2011). Por outro lado, os riscos de transmissão de FMB para humanos por *R. sanguineus* devem ser muito menores, já que o parasitismo de *R. sanguineus* em humanos na América do Sul é baixo (GUGLIELMONE *et al.*, 2006).

1.4.3 Hospedeiros amplificadores da FM da Mata Atlântica causada por *R. parkeri* cepa Mata Atlântica no Brasil

Rickettsia parkeri cepa Mata Atlântica é o agente etiológico de uma riquetsiose do grupo da febre maculosa no Brasil (NIERI-BASTOS *et al.*, 2018), no qual pelo menos três casos foram relatados, desde 2010, em diferentes locais (SP, BA e SC) (SPOLIDORIO *et al.*, 2010; SILVA *et al.*, 2011; KRAWCZAK *et al.*, 2016a). A distribuição geográfica desta riquetsiose está principalmente associada ao carrapato *Amblyomma ovale*, que tem sido implicado como o vetor mais importante desse patógeno rickettsial (KRAWCZAK *et al.*, 2016b). *A. ovale* é um dos mais importantes carrapatos que parasitam humanos e está amplamente distribuído, abrangendo a região centro-norte da Argentina até o México (GUGLIELMONE *et al.*, 2003, 2006). Diante disso, é possível especular que o número de casos clínicos causados pela cepa Mata Atlântica possa ser muito maior do que o atualmente confirmado.

Estudos demonstram que cerca de 10% dos carrapatos *A. ovale*, coletados em áreas endêmicas para FM da Mata Atlântica encontram-se infectados com *Rickettsia parkeri* cepa Mata Atlântica (BARBIERI *et al.*, 2014; SZABÓ *et al.*, 2013). *A. ovale* é capaz de manter transestadial e transmitir via transovariana em quase 100% a cepa Mata Atlântica, porém essa riquétsia apresenta efeito deletério nas fêmeas infectadas, necessitando assim de um hospedeiro amplificador para que ocorra a manutenção deste agente na natureza (KRAWCZAK *et al.*, 2016b).

Szabó *et al.* (2013), realizando um estudo de campo no local onde foi relatado o primeiro caso da FMB da Mata Atlântica, relataram que os hospedeiros mais importantes para *A. ovale* nesse foco da doença eram cães domésticos para carrapatos adultos, e o roedor *Euryoryzomys russatus* para estágios imaturos do ixodídeo. Diante disso, Krawczak e Labruna (2018) demonstraram o potencial desse roedor como hospedeiro amplificador de *Rickettsia parkeri* cepa Mata Atlântica, constatando que até 60% das larvas de *A. ovale,* que se alimentaram em *E. russatus* infestados com ninfas infectadas com a cepa Mata Atlântica, adquiriram a infecção. Até o momento não foi demonstrado o papel do cão doméstico como possível hospedeiro amplificador da cepa Mata Atlântica.

Krawczak *et al.* (2016c), estudando a epidemiologia dos casos de febre maculosa no Rio Grande do Sul, verificaram que, em uma área endêmica para a doença, o roedor *Akodon montensis* frequentemente estava infestado por estágios imaturos de *A. ovale*, e sugeriram a participação dele como um possível hospedeiro amplificador de *Rickettsia parkeri* cepa Mata Atlântica. Entretanto, mais estudos devem ser desenvolvidos para comprovar esta hipótese.

E. russatus é um roedor terrestre que habita formações florestais do Amazonas, da Mata Atlântica e do Cerrado, sua distribuição inclui: a região costeira do País, do sul do estado da Bahia ao norte do Rio Grande do Sul, incluindo o leste de Minas Gerais. Já *Akodon montensis* habita formações florestais, áreas abertas adjacentes e campos de altitude ao longo de toda a Mata Atlântica, Campos do Sul, áreas florestais da Caatinga e formações vegetais abertas e fechadas do Cerrado; também é um roedor de hábito terrestre, sua distribuição inclui os estados do Rio de Janeiro ao Rio Grande do Sul e leste do estado de Minas Gerais (BONVICINO; OLIVEIRA, 2008).

1.5 Características gerais da febre maculosa

1.5.1 Modos de transmissão

Nos humanos, a febre maculosa é adquirida pela picada do carrapato infectado com riquétsia, e a transmissão geralmente ocorre quando o artrópode permanece aderido ao hospedeiro. Nos carrapatos, a perpetuação das riquétsias é possibilitada por meio da transmissão vertical (transovariana), da transmissão estádio-estádio (transestadial) ou da transmissão através da cópula, além da possibilidade de alimentação simultânea de carrapatos infectados com não infectados em animais com suficiente riquetsemia. Os carrapatos permanecem infectados durante toda a vida, em geral de 18 a 36 meses.

1.5.2 Período de incubação

O período de incubação da doença, ou seja, período da infecção até manifestação dos primeiros sintomas, é de 2 a 14 dias, mas pode variar de acordo com cada pessoa.

Referências

ACOSTA, I. C. L. *et al.* First molecular detection of Rickettsia sp. strain Atlantic rainforest in *Amblyomma ovale* ticks from Espírito Santo state, Brazil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, Jaboticabal, v. 27, n. 3, p. 420-422, July/Sept. 2018.

ADEOLU, M.; GUPTA, R. S. A phylogenomic and molecular marker based proposal for the division of the genus Borrelia into two genera: the emended genus Borrelia containing only the members of the relapsing fever Borrelia, and the genus Borreliella gen. nov. containing the members of the Lyme disease Borrelia (Borrelia burgdorferi sensu lato complex). **Antonie Van Leeuwenhoek**, Wageningen, Netherland, v. 105, n. 6, p. 1049-1072, June 2014.

AGUERO-ROSENFELD, M. E. *et al.* Diagnosis of Lyme Borreliosis. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, DC, v. 18, n. 3, p. 484-509, July 2005.

AGUERO-ROSENFELD, M. E. *et al.* Human granulocytic ehrlichiosis (HGE): a case series from a single medical center in New York State. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 125, n. 11, p. 904-908, Dec. 1996.

AGUIRREBENGOA, K. *et al.* Human Rickettsia sibirica mongolitimonae infection, Spain. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 14, n. 3, p. 528-529, Mar. 2008.

ANDERSON, B. E. *et al.* Ehrlichia chaff eensis, a new species associated with human ehrlichiosis. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, DC, v. 29, n. 12, p. 2838-2842, Dec. 1991.

ANDO, S. *et al.* Human Rickettsia heilongjiangensis infection, Japan. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 16, n. 8, p. 1306-1308, Aug. 2010.

ANGERAMI, R. N. *et al.* Features of Brazilian spotted fever in two different endemic areas in Brazil. **Ticks and Tick-Borne Diseases**, Amsterdam, v. 3, n. 5/6, p. 346-348, Dec. 2012.

ANZIANI, O. S.; EWING, S. A.; BARKER, R. W. Experimental transmission of a granulocytic form of the tribe Ehrlichieae by Dermacentor variabilis and Amblyomma americanum to dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 51, n. 6, p. 929-931, June 1990.

ARAGÃO, H.; FONSECA, F. Notas de ixodologia: IX. O complexo ovale do gênero Amblyomma. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 59, n. 2, p. 131-148, 1961.

ARAUJO, R. N. *et al*. Amblyomma sculptum tick saliva: α-Gal identification, antibody response and possible association with red meat allergy in Brazil. **International Journal for Parasitology**, Oxford, v. 46, n. 3, p. 213-220, Mar. 2016.

ASSOUS, M.V.; WILAMOWSKI, A. Relapsing fever borreliosis in Eurasia–forgotten, but certainly not gone! **Clinical Microbiology and Infection**, London, v. 15, n. 5, p. 407-414, 2009.

BANETH, G. *et al.* Borrelia persica infection in dogs and cats: clinical manifestations, clinicopathological findings and genetic characterization. **Parasites & Vectors**, [*s. l.*], v. 9, n. 1, p. 244, May 2016.

BARBIERI, A. M. *et al.* Borrelia burgdorferi sensu lato infecting tticks of the Ixodes ricinus ccomplex in Uruguay: first report for the southern hemisphere. **Vector Borne and Zoonotic Diseases**, Larchmont, NY, v. 13, n. 3, p. 147-153, Mar. 2013.

BARBIERI, A. R. M. *et al*. Epidemiology of *Rickettsia* sp. strain Atlantic rainforest in a spotted fever-endemic area of Southern Brazil. **Ticks and Tick-Borne Diseases**, Amsterdam, v. 5, n. 6, p. 848-853, Oct. 2014.

BARROS-SILVA, P. M. R. *et al.* Febre maculosa: uma análise epidemiológica dos registros do sistema de vigilância do Brasil. **Scientia Plena**, Sergipe, v. 10, n. 4, p. 1-9, abr. 2014.

BEATI, L. *et al.* Amblyomma cajennense (Fabricius, 1787) (Acari: Ixodidae), the Cayenne tick: phylogeography and evidence for allopatric speciation. **BMC Evolutionary Biology**, [*s. l.*], v. 13, p. 267, 2013.

BJOERSDORFF, A. *et al.* Human granulocytic ehrlichiosis as a common cause of tick-associated fever in Southeast Sweden: report from a prospective clinical study. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, Stockholm, v. 34, n. 2, p. 187-191, 2002.

BLANCO, J. R.; OTEO, J. A. Human granulocytic ehrlichiosis in Europe. **Clinical Microbiology and Infection**, London, v. 8, n. 12, p. 763-772, Dec. 2002.

BOGOVIC, P.; STRLE, F. Tick-borne encephalitis: A review of epidemiology, clinical characteristics, and management. **World Journal of Clinical Cases**, Hong Kong, v. 3, n. 5, p. 430-441, May 2015.

BONVICINO, C. R.; OLIVEIRA, J. A.; ANDREA, P. S. **Guia dos roedores do Brasil, com chaves para gêneros baseadas em caracteres externos**. Rio de Janeiro: PANAFTOSA, 2008. (Série de Manuais Técnicos, 11).

BORCHERS, A. T. *et al*. Lyme disease: a rigorous review of diagnostic criteria and treatment. **Journal of Autoimmunity**, London, v. 57, p. 82-115, Feb. 2015.

BOUZA-MORA, L. *et al.* Novel genotype of Ehrlichia canis detected in samples of human blood bank donors in Costa Rica. **Ticks and Tick-Borne Diseases**, Amsterdam, v. 8, n. 1, p. 36-40, Jan. 2017.

BROSSARD, M.; WIKEL, S. K. Tick immunobiology. **Parasitology**, London, v. 129, p. S161-S176, 2004. Supplement.

BULLER, R. S. *et al.* Ehrlichia ewingii, a newly recognized agent of human ehrlichiosis. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 341, n. 3, p. 148-155, July 1999.

BURGDORFER, W. *et al.* Erythema migrans – a tick-borne spirochetosis. **Acta Tropica**, Amsterdam, v. 40, p. 79-83, Mar. 1983.

CADAVID, D.; BARBOUR, A. G. Neuroborreliosis during relapsing fever: review of the clinical manifestations, pathology, and treatment of infections in humans and experimental animals. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 26, n. 1, p. 151-164, Jan. 1998.

CARVALHO, I. L. *et al.* Vasculitis-like syndrome associated with Borrelia lusitaniae infection. **Clinical Rheumatology**, Brussels, v. 27, n. 12, p. 1587-1591, Dec. 2008.

CHAPMAN, A. S. *et al.* Rocky Mountain spotted fever in the United States, 1997-2002. **Vector Borne And Zoonotic Diseases**, Larchmont, NY, v. 6, n. 2, p. 170-178, Summer 2006.

CHEN, S. M. *et al*. Identification of a granulocytotropic Ehrlichia species as the etiologic agent of human disease. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, DC, v. 32, n. 3, p. 589-595, Mar. 1994.

CHILDS, J. E.; PADDOCK, C. D. The ascendancy of Amblyomma americanum as a vector of pathogens affecting humans in the United States. **Annual Review of Entomology**, Palo Alto, Calif., v. 48, p. 307-337, 2003.

CHUMAKOV, M. P. Results of the study made on Omsk hemorhagic fever (OH) by an expedition of the Institute of Neurology. **Vestnik Akademii Meditsinskikh Nauk SSSR**, [*s. l.*], v. 2, p. 19-26, 1948.

CHUNG, M. H. *et al.* Japanese Spotted Fever, South Korea. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 12, n. 7, p. 1122-1124, 2006.

CIRILLO, M. L. Neuromuscular Emergencies. **Clinical Pediatric Emergency Medicine**, *[s. l.]*, v. 9, n. 2, p. 88-95, June 2008.

COMMINS, S. P. *et al.* Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St Louis, Mosby, v. 123, n. 2, p. 426-433, Feb. 2009.

COMMINS, S. P. *et al.* The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose-alpha-1,3-galactose. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St Louis, Mosby, v. 127, n. 5, p. 1286-1293, May 2011.

COMMINS, S. P.; PLATTS-MILLS, T. A. Tick bites and red meat allergy. **Current Opinion Allergy and Clinical Immunology**, [*s. l.*], v. 13, n. 4, p. 354-359, Aug. 2013.

COSTERO, A.; GRAYSON, M. A. Experimental transmission of Powassan virus (Flaviviridae) by Ixodes scapularis ticks (Acari:Ixodidae). **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 55, n. 5, p. 536-546, Nov. 1996.

CUTLER, S. J. Relapsing fever borreliae: a global review. **Clinics in Laboratory Medicine**, Philadelphia, v. 35, n. 4, p. 847-865, Dec. 2015.

DALL'AGNOL, B. *et al.* Borrelia burgdorferi sensu lato in Ixodes longiscutatus ticks from Brazilian Pampa. **Ticks and Tick-Borne Diseases**, Amsterdam, v. 8, n. 6, p. 928-932, Oct. 2017.

DANTAS-TORRES, F. Biology and ecology of the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus*. **Parasites & Vectors**, [*s. l.*], v. 3, p. 6, 2010.

DANTAS-TORRES, F. *et al.* Ticks (Ixodida: Argasidae, Ixodidae) of Brazil: updated species checklist and taxonomic keys. **Ticks and Tick-Borne Diseases**, Amsterdam, v. 10, n. 6, p. 101252, 2019.

DEMINA, T. V. *et al.* Genotyping and characterization of the geographical distribution of tick-borne encephalitis virus variants with a set of molecular probes. **Journal of Medical Virology**, New York, v. 82, n. 6, p. 965-976, May 2010.

DIAS, E.; MARTINS, A. V. Spotted fever in Brazil. **American Journal Tropical Medicine**, [*s. l.*], v. 19, p. 103-108, 1939.

DIAZ, J. H. A 60-year meta-analysis of tick paralysis in the United States: a predictable, preventable, and often misdiagnosed poisoning. **Journal of Medical Toxicology**, Philadelphia, Pa., v. 6, n. 1, p. 15-21, Mar. 2010.

DIAZ, J. H. A Comparative Meta-Analysis of Tick Paralysis in the United States and Australia. **Clinical Toxicology**, Philadelphia, PA, v. 53, n. 9, p. 874-893, Nov. 2015.

DIZA, E. *et al.* Borrelia valaisiana in Cerebrospinal Fluid. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 10, n. 9, p. 1692-1693, 2004.

DUMLER, J. S. Anaplasma and Ehrlichia Infection. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v. 1063, p. 361-373, Dec. 2005.

DUMLER, J. S. *et al.* Ehrlichioses in humans: epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and treatment. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 45, p. S45-S51, 2007. Supplement 1.

DURDEN, L. A.; MANS, B. J. Tick paralysis: Some host and tick perspectives. *In*: JANOVY, J.; ESCH, G. W. (ed.). **A Century of Parasitology**: Discoveries, ideas and lessons learned by scientists who published in the Journal of Parasitology, 1914-2014. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, 2016. p. 167-176.

DWORKIN, M. S. *et al*. Tick-Borne relapsing fever. **Infectious Disease Clinics of North American**, [*s. l.*], v. 22, n. 3, p. 449-468, Sept. 2008.

EBEL, G. D.; KRAMER, L. D. Short report: Duration of tick attachment required for transmission of Powassan virus by deer ticks. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 71, n. 3, p. 268-271, Sept. 2004.

ECKER, M. *et al.* Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia. **The Journal of General Virology**, London, v. 80, p. 179-185, Jan. 1999. Part 1.

ELLIS, J. *et al*. Tularemia. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, DC, v. 15, n. 4, p. 631-646, Oct. 2002.

ERGONUL, O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. **The Lancet. Infectious Diseases**, New York, NY, v. 6, n. 4, p. 203-214, Apr. 2006.

ERGONUL, O. Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. **Antiviral Research**, Amsterdam, v. 78, n. 1, p. 125-131, 2008.

ESTRIPEAUT, D. *et al.* Rocky Mountain spotted fever, Panama. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 13, n. 11, p. 1763-1765, Nov. 2007.

FANG, R.; BLANTON, L. S.; WALKER, D. H. Rickettsiae as Emerging Infectious Agents. **Clinics in Laboratory Medicine**, Philadelphia, v. 37, n. 2, p. 383-400, June 2017.

FELSENFELD, O. *et al*. Studies in Borreliae. II. Some Immunologic, Biochemical and Physical Properties of the Antigenic Components of Borrelia Turicatae. **Journal of Immunology**, Baltimore, v. 94, n. 5, p. 805-817, 1965.

FELZ, M. W.; SMITH, C. D.; SWIFT, T. R. A six-year-old girl with tick paralysis. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 342, n. 2, p. 90-94, Jan. 2000.

FOURNIER, P. E. *et al.* Lymphangitis-associated rickettsiosis, a new rikettsiosis caused by Rickettsia sibirica mongolotimonae: seven new cases and review of the literature. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 40, n. 10, p. 1435-1444, May 2005.

FUKUNAGA, M. *et al.* Genetic and phenotypic analysis of Borrelia miyamotoi sp. nov., isolated from the ixodid tick Ixodes persulcatus, the vector for Lyme disease in Japan. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, Reading, Inglaterra, v. 45, n. 4, p. 804-810, 1995.

GIAMMANCO, G. M. *et al.* Presence of Rickettsia conorii subsp. israelensis, the causative agent of israeli spotted fever, in Sicily, Italy, ascerained in a retrospective study. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, DC, v. 43, n. 12, p. 6027-6031, Dec. 2005.

GRAVES, S.; STENOS, J. Rickettsioses in Australia. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v. 1166, p. 151-155, May 2009.

GRAY, J. *et al*. Zoonotic babesiosis: overview of the disease and novel aspects of pathogen identity. **Ticks and Tick-Borne Diseases**, Amsterdam, v. 1, n. 1, p. 3-10, Mar. 2010.

GUEDES, E. *et al*. 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**, Rio de Janeiro, v. 100, n. 8, p. 841-845, 2005.

GUGLIELMONE, A. A. *et al*. Amblyomma aureolatum (Pallas, 1772) and Amblyomma ovale Koch, 1844 (Acari: Ixodidae): hosts, distribution and 16S rDNA sequences. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 113, n. 3/4, p. 273-288, May 2003.

GUGLIELMONE, A. A. *et al.* The Argasidae, Ixodidae and Nuttalliellidae (Acari: Ixodida) of the world: A list of valid species names. **Zootaxa**, [*s. l.*], v. 2528, n. 1, p. 1-28, 2010.

GUGLIELMONE, A. A. *et al*. Ticks (Ixodidae) on humans in South America. **Experimental & Applied Acarology**, Amsterdam, v. 40, n. 2, p. 83-100, 2006.

GUGLIOTTA, J. L. *et al.* Meningoencephalitis from Borrelia miyamotoi in an immunocompromised patient. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 368, n. 3, p. 240-245, 2013.

HAMSTEN, C. *et al.* Identification of galactose-α-1,3-galactose in the gastrointestinal tract of the tick Ixodes ricinus; possible relationship with red meat allergy. **Allergy**, Copenhagen, DK, v. 68, p. 549-552, 2013.

HAYASAKA, D. *et al.* Mortality following peripheral infection with tick-borne encephalitis virus results from a combination of central nervous system pathology, systemic inflammatory and stress responses. **Virology**, New York, v. 390, n. 1, p. 139-150, July 2009.

HILDEBRANDT, A. *et al*. Human babesiosis in Germany: Just overlooked or truly new? **International Journal of Medical Microbiology**, Jena, Alemanha, v. 298, p. 336-346, Sept. 2008.

HILDEBRANDT, A.; GRAY, J. S.; HUNFELD, K. P. Human babesiosis in Europe: what clinicians need to know. **Infection**, München, v. 41, n. 6, p. 1057-1072, Dec. 2013.

HOFHUIS, A. *et al.* Decrease in tick bite consultations and stabilization of early Lyme borreliosis in the Netherlands in 2014 after 15 years of continuous increase. **BMC Public Health,** London, v. 16, n. 1, p. 425, May 2016.

HOLBROOK, M. R. Kyasanur forest disease. **Antiviral Research**, Amsterdam, v. 96, n. 3, p. 353-362, Dec. 2012.

HOOGSTRAAL, H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. **Journal of Medical Entomology**, Oxford, UK, v. 15, n. 4, p. 307-417, May 1979.

HORTA, M. C. *et al*. 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**, Larchmont, NY, v. 9, n. 1, p. 109-118, Feb. 2009.

HUN, L.; CORTES, X.; TAYLOR, L. Molecular characterization of Rickettsia rickettsii isolated from human clinical samples and from the rabbit tick Haemaphysalis leporispalustris collected at different geographic zones in Costa Rica. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Northbrook, IL, v. 79, n. 6, p. 899-902, Dec. 2008.

ISMAIL, N.; WALKER, D. H. Balancing protective immunity and immunopathology: a unifying model of monocytotropic ehrlichiosis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v. 1063, p. 383-394, Dec. 2005.

JADO, I. *et al.* Rickettsia monacensis and human disease, Spain. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 13, n. 9, p. 1405-1407, Sept. 2007.

JAMES, H. R. *et al*. Further evidence for tick bites as a cause of the IgE responses to alphagal that underlie a major increase in delayed anaphylaxis to meat. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St Louis, Mosby, v. 127, n. 2, p. AB243, 2011. Supplement 2.

JAPPE, U. Update on meat allergy: alpha-Gal: a new epitope, a new entity? **Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete**, Berlin, v. 63, n. 4, p. 299-306, Apr. 2012.

JIANG, J. *et al.* Human infection with Rickettsia honei, Thailand. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 11, n. 9, p. 1473-1475, Sept. 2005.

JOHNSON, W. D.; GOLIGHTLY, L. M. Borrelia species (Relapsing fever). *In*: MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. (ed.). **Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases**. 5. ed. Philadelphia, Pa: Churchill Livingston, 2000. v. 2, p. 2502-2504.

KELLY, P. J. Rickettsia africae in the West Indies. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 12, n. 2, p. 224-226, Feb. 2006.

KERNIF, T. *et al.* Vectorborne rickettsioses in North Africa. **Infectious Disease Clinics of North America**, Philadelphia, v. 26, n. 2, p. 455-478, June 2012.

KIM, K. H. *et al.* Severe fever with thrombocytopenia syndrome, South Korea, 2012. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 19, n. 11, p. 1892-1894, Nov. 2013.

KRAWCZAK, F. S. *et al.* Amblyomma yucumense n. sp. (Acari: Ixodidae), a Parasite of Wild Mammals in Southern Brazil. **Journal of Medical Entomology**, Oxford, UK, v. 52, n. 1, p. 28-37, Jan. 2015.

KRAWCZAK, F. S. *et al.* Comparative evaluation of *Amblyomma ovale* Ticks infected and noninfected by *Rickettsia* sp. strain Atlantic rainforest, the agente of an emerging rickettsiosis in Brazil. **Ticks and Tick-Borne Diseases**, Amsterdam, v. 7, n. 3, p. 502-507, Apr. 2016a.

KRAWCZAK, F. S. *et al*. Comparative evaluation of Amblyomma ovale ticks infected and noninfected by *Rickettsia sp.* strain Atlantic rainforest, the agent of an emerging rickettsiosis in Brazil. **Ticks and Tick-Borne Diseases**, Amsterdam, v. 7, n. 3, p. 502-507, 2016b.

KRAWCZAK, F. S. *et al.* Ecology of a tick-borne spotted fever in Southern Brazil. **Experimental & Applied Acarology**, Amsterdam, v. 70, n. 2, p. 219-229, Oct. 2016c.

KRAWCZAK, F. S. *et al.* Rickettsia sp. strain atlantic rainforest infection in a patient from a spotted fever-endemic area in southern Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Northbrook, IL, v. 95, n. 3, p. 551-553, Sept. 2016d.

KRAWCZAK, F. S. *et al.* Rickettsial infection in Amblyomma cajennense ticks and capybaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*) in a Brazilian spotted fever-endemic area. **Parasites & Vectors**, London, v. 7, p. 7, 2014.

KRAWCZAK, F. S.; LABRUNA, M. B. The rice rat *Euryoryzomys russatus*, a competent amplifying host of Rickettsia parkeri strain Atlantic rainforest for the tick Amblyomma ovale. **Ticks and Tick-Borne Diseases**, Amsterdam, v. 9, n. 5, p. 1133-1136, 2018.

LABRUNA, M. B. Ecology of rickettsia in South America. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v. 1166, p. 156-166, May 2009.

LABRUNA, M. B. *et al.* A new argasid tick species (Acari: Argasidae) associated with the rock cavy, Kerodon rupestris Wied-Neuwied (Rodentia: Caviidae), in a semiarid region of Brazil. **Parasites & Vectors**, London, v. 9, p. 511, 2016.

LABRUNA, M. B. *et al*. Experimental infection of Amblyomma aureolatum Ticks with Rickettsia rickettsii. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 17, n. 5, p. 829-834, May 2011.

LARSSON, C. *et al.* Complications of pregnancy and transplacental transmission of relapsing-fever borreliosis. **The Journal of Infectious Diseases**, Chicago, IL, v. 194, n. 10, p. 1367-1374, Nov. 2006.

LAUFER, C. B.; CHIOTA-MCCOLLUM, N. A. A Case of Subacute Ataxia in the Summertime: Tick Paralysis. **Journal of General Internal Medicine**, Philadelphia, PA, v. 30, n. 8, p. 1225-1227, Aug. 2015.

LEONOVA, G. N. *et al.* Characterization of Powassan viruses from far eastern Russia. **Archives Virology**, [*s. l.*], v. 154, p. 811-820, 2009.

LEONOVA, G. N.; ISACHKOVA, L. M. Meningoencephalitis caused by Powassan virus in Primor'ye region. **Vestnik Akademii Meditsinskikh Nauk SSSR**, [*s. l.*], p. 107-111, 1981.

LOPEZ, J. E. *et al.* Tick-Borne Relapsing Fever Spirochetes in the Americas. **Veterinary Sciences**, Basel, v. 3, n. 3, p. 16, Sept. 2016.

LOTRIC-FURLAN, S. *et al.* Human granulocytic ehrlichiosis in Slovenia. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v. 990, p. 279-284, 2003.

LUO, L. M. *et al.* Haemaphysalis longicornis Ticks as Reservoir and Vector of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus in China. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 21, n. 10, p. 1770-1776, 2015.

LUZ, H. R.; FACCINI, J. L. H.; MCINTOSH, D. Molecular analyses reveal an abundant diversity of ticks and rickettsial agents associated with wild birds in two regions of primary Brazilian Atlantic Rainforest. **Ticks and Tick-Borne Diseases**, Amsterdam, v. 8, p. 657-665, 2017.

MADEDDU, G. *et al.* Rickettsia monacensis as cause of Mediterranean spotted fever-like illness, Italy. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 18, p. 702-704, 2012.

MAIN, A. J.; CAREY, A. B.; DOWNS, W. G. Powassan virus in Ixodes cookie and Mustelidae in New England. **Journal of Wildlife Diseases**, Ames, Iowa, v. 15, n. 4, p. 585-559, Oct. 1979.

MANI, R. J. *et al.* Biology of Francisella tularensis Subspecies holarctica live vaccine strain in the tick vector Dermacentor variabilis. **PLoS One**, San Francisco, CA, v. 7, n. 4, p. e35441, 2012.

MANI, R. J.; METCALF, J.; CLINKENBEARD, K. D. Amblyomma americanum as a bridging vector for human infection with Francisella tularensis. **PLoS One**, San Francisco, CA, v. 10, n. 6, p. e0130513, June 2015.

MARASPIN, V.; RUZIC-SABLJIC, E.; STRLE, F. Lyme Borreliosis and Borrelia spielmanii. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 12, n. 7, p. 1177, 2006.

MAZBICH, I. B.; NETSKY, G. I. Three years of study of Omsk hemorrhagic fever (1946–1948). **Trud Omsk Inst Epidemiol Microbiol Gigien**, [*s. l.*], v. 1, p. 51-67, 1952.

MCMULLAN, L. K. *et al.* A new phlebovirus associated with severe febrile illness in Missouri. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 367, p. 834-841, 2012.

MEDEIROS, A. P. *et al.* Spotted fever group Rickettsia infecting ticks (Acari: Ixodidae) in the state of Santa Catarina, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 106, n. 8, p. 926-930, 2011.

MEDIANNIKOV, O. *et al.* Far eastern tick-borne rickettsiosis: identification of two new cases and tick vector. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York**,** v. 1078, p. 80-88, 2006.

MELO, A. L. *et al.* A survey of tick-borne pathogens in dogs and their ticks in the Pantanal biome, Brazil. **Medical and Veterinary Entomology**, Oxford, v. 30, n. 1, p. 112-116, Mar. 2016.

MESSINA, J. P. *et al.* A global compendium of human Crimean-Congo haemorrhagic fever virus occurrence. **Scientific Data**, [*s. l.*], v. 2, p. 150016, Apr. 2015.

MOERBECK, L. *et al*. Rickettsia (Rickettsiales: Rickettsiaceae) Vector Biodiversity in High Altitude Atlantic Forest Fragments Within a Semiarid Climate: A New Endemic Area of Spotted-Fever in Brazil. **Journal of Medical Entomology**, Oxford, UK, v. 53, n. 6, p. 1458-1466, Nov. 2016.

MOKRANI, N. *et al.* Rickettsia aeschlimannii infection, Algeria. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 14, v. 11, p. 1814-1815, Nov. 2008.

MORAES-FILHO, J. *et al.* New epidemiological data on brazilian spotted Fever in an endemic area of the state of são paulo, Brazil. **Vector Borne and Zoonotic Diseases**, Larchmont, NY, v. 9, n. 1, p. 73-78, 2009.

MORISSET, M. *et al.* Anaphylaxis to pork kidney is related to IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. **Allergy**, Copenhagen, DK, v. 67, p. 699-704, 2012.

MUÑOZ-LEAL, S. *et al.* Description of a new soft tick species (Acari: Argasidae: Ornithodoros) associated with stream-breeding frogs (Anura: Cycloramphidae: Cycloramphus) in Brazil. **Ticks and Tick-Borne Diseases**, Amsterdam, v. 8, p. 682-692, 2017.

MUÑOZ-LEAL, S. *et al.* Isolation and molecular characterization of a relapsing fever Borrelia recovered from Ornithodoros rudis in Brazil. **Ticks and Tick-Borne Diseases**, Amsterdam, v. 9, p. 864-871, 2018.

NAVA, S. *et al.* Borrelia infection in Ixodes pararicinus ticks (Acari: ixodidae) from northwestern Argentina. **Acta Tropica**, Amsterdam, v. 139, p. 1-4, 2014a.

NAVA, S. *et al*. 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 Koch, 1844, and Amblyomma sculptum Berlese, 1888 (Ixodida: Ixodidae). **Ticks and Tick-Borne Diseases**, Amsterdam, v. 5, p. 252-276, 2014b.

NAVA, S. *et al.* Rickettsia parkeri in Argentina. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 14, n. 12, p. 1894-1897, Dec. 2008.

NAVA, S. *et al*. **Ticks of the Southern Cone of America Diagnosis, Distribution, and Hosts with Taxonomy, Ecology and Sanitary Importance**. London: Elsevier Academic Press, 2017.

NIERI-BASTOS, F. A. *et al.* Isolation of the pathogen *Rickettsia* sp. strain Atlantic rainforest from its presumed tick vector, *Amblyomma ovale* (Acari: Ixodidae), from two areas of Brazil. **Journal of Medical Entomology**, Oxford, UK, v. 53, n. 4, p. 977-981, July 2016.

NIERI-BASTOS, F. A. *et al.* Phylogenetic evidence for the existence of multiple strains of *Rickettsia parkeri* in the New World. **Applied and Environmental Microbiology**, Washington, DC, v. 84, n. 8, p. e02872-17, Apr. 2018.

NORDSTRAND, A. *et al.* Tickborne relapsing fever diagnosis obscured by Malaria. *Togo.* **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 13, n. 1, p. 117-123, Jan. 2007.

NUTTALL, P. A. Tick-borne viruses. **Biology of ticks**, [*s. l.*], v. 2, p. 180-210, 2014.

OGRZEWALSKA, M. *et al.* Epidemiology of Brazilian spotted fever in the Atlantic Forest, state of São Paulo, Brazil. **Parasitology**, London, v. 139, n. 10, p. 1283-300, Sept. 2012.

OJASTI, J. **Estudio Biologico del Chiguire o Capibara**. Caracas, Venezuela: FONAIAP, 1973.

OLIVEIRA, S. V. de *et al*. An update on the epidemiological situation of spotted fever in Brazil. **Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, Botucatu, v. 22, p. 22, Sept. 2016.

PACHALY, J. R. *et al.* Order Rodentia (Rodents) Biology and Medicine. *In*: FOWLER, M. E.; CUBAS, Z. S. (ed.). **Biology, Medicine and Surgery of South American Wild Animals**. Ames: Iowa State University Press, 2001. p. 225-237.

PACHECO, R. C. *et al. Rickettsia parkeri* in Uruguay. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 12, n. 11, p. 1804-1805, Nov. 2006.

PACHECO, R. C. *et al.* Rickettsial infections of dogs, horses and ticks in Juiz de Fora, southeastern Brazil, and isolation of *Rickettsia rickettsii* from *Rhipicephalus sanguineus* ticks. **Medical and Veterinary Entomology**, Oxford, v. 25, n. 2, p. 148-155, June 2011.

PADDOCK, C. D. *et al.* Changing paradigms for tick-borne diseases in the Americas. *In*: MACK, A. (ed.). **Global health impacts of vector-borne diseases**. Washington, DC: The National Academy of Sciences, 2016. p. 221-257.

PADDOCK, C. D. Rickettsia parkeri as a paradigm for multiple causes of tick-borne spotted fever in the Western Hemisphere. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v. 1063, p. 315-326, 2004.

PADDOCK, C. D.; CHILDS, J. E. Ehrlichia chaffeensis: a prototypical emerging pathogen. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, DC, v. 16, n. 1, p. 37-64, Jan. 2003.

PADDOCK, C. D.; GODDARD, J. The Evolving Medical and Veterinary Importance of the Gulf Coast tick (Acari: Ixodidae). **Journal of Medical Entomology**, Oxford, UK, v. 52, n. 2, p. 230-252, Mar. 2015.

PAROLA, P. *et al.* Rickettsia slovaca and R. raoultii in tick-borne rickettsioses. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 15, n. 7, p. 1105-1108, July 2009.

PAROLA, P. *et al.* Update on Tick-Borne Rickettsioses around the World: a Geographic Approach. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, DC, v. 26, n. 4, p. 657-702, 2013.

PAROLA, P.; LABRUNA, M. B.; RAOULT, D. Tick-borne rickettsioses in America: unanswered questions and emerging diseases. **Current Infectious Disease Reports**, Philadelphia, PA, v. 11, n. 1, p. 40-50, Jan. 2009.

PAROLA, P.; PADDOCK, C. D.; RAOULT, D. Tick-borne rickettsioses around the world: emerging diseases challenging old concepts. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, DC, v. 18, n. 4, p. 719-756, Oct. 2005.

PAROLA, P.; SOCOLOVSCHI, C.; RAOULT, D. Deciphering the relationships between Rickettsia conorii conorii and Rhipicephalus sanguineus in the ecology and epidemiology of Mediterranean spotted fever. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v. 1166, p. 49-54, 2009.

PENN, R. L. Francisella tularensis (tularemia). *In*: MANDELL, G.; BENNETT, J.; DOLAN, R. (ed.). **Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases**. 6. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005. p. 2674-2685.

PEREZ, C. A. *et al.* Carrapatos do gênero Amblyomma (Acari: Ixodidae) e suas relações com os hospedeiros em área endêmica para febre maculosa no estado de São Paulo. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, Jaboticabal, SP, v. 17, n. 4, p. 210-217, dez. 2008.

PETERSEN, J. M.; MEAD, P. S.; SCHRIEFER, M. E. Francisella tularensis: an arthropod-borne pathogen. **Veterinary Research**, Paris, v. 40, n. 2, p. 7, Mar./Apr. 2009.

PINTER, A.; LABRUNA, M. B. Isolation of Rickettsia rickettsii and Rickettsia bellii in cell culture from the tick Amblyomma aureolatum in Brazil. **Annals of the New York Academy of Science**s, New York, v. 1078, p. 523-529, Oct. 2006.

PIRANDA, E. M. *et al.* Experimental infection of *Rhipicephalus sanguineus* ticks with the bacterium Rickettsia rickettsii, using experimentally infected dogs. **Vector Borne and Zoonotic Diseases**, Larchmont, N.Y., v. 11, n. 1, p. 29-36, 2011.

PIZA, J. O carrapato como transmissor do Typho exanthemático de São Paulo? **Boletim da Sociedade e Cirúrgica de São Paulo**, São Paulo, v. 15, n. 12, p. 350, 1932.

PLATONOV, A. E. *et al.* Humans infected with relapsing fever spirochete Borrelia miyamotoi, Russia. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 17, n. 10, p. 1816-1823, Oct. 2011.

POGODINA, V.V. *et al.* The Siberian and Far-Eastern subtypes of tick-borne encephalitis virus registered in Russia's Asian regions: genetic and antigen characteristics of the strains. **Voprosy Virusologii**, Moskva, v. 49, n. 4, p. 20-25, July/Aug. 2004.

PORTILLO, A. *et al.* 'Candidatus Neoehrlichia mikurensis' in Europe. **New Microbes and New Infections**, Hoboken, New Jersey, v. *22*, p. 30-36, Jan. 2018.

PRITT, B. S. *et al.* Emergence of a new pathogenic Ehrlichia species, Wisconsin and Minnesota, 2009. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 365, p. 422-429, 2011.

PRITT, B. S. *et al.* Proposal to reclassify Ehrlichia muris as Ehrlichia muris subsp. muris subsp. nov. and description of Ehrlichia muris subsp. eauclairensis subsp. nov., a newly recognized tick-borne pathogen of humans. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, Reading, Inglaterra, v. 67, n. 7, p. 2121-2126, July 2017.

RAOULT, D. *et al.* First documented human *Rickettsia aeschlimannii* infection. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 8, n. 7, p. 748-749, July 2002.

REBAUDET, S.; PAROLA, P. Epidemiology of relapsing fever borreliosis in Europe. **FEMS Immunology and Medical Microbiology**, Amsterdam, v. 48, n. 1, p. 11-15, Oct. 2006.

RIKIHISA, Y. Clinical and biological aspects of infection caused by Ehrlichia chaffeensis. **Microbes and Infection**, Paris, v. 1, n. 5, p. 367-376, Apr. 1999.

RIZZOLI, A. *et al.* Lyme borreliosis in Europe. **Euro surveillance**, Saint-Maurice, v. 16, n. 27, p. 19906, July 2011.

ROMER, Y. *et al.* Rickettsia parkeri rickettsiosis in Argentina. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 17, n. 7, p. 1169-1173, July 2011.

ROMER, Y. *et al.* Rickettsia parkeri rickettsiosis in different ecological regions of Argentina and its association with Amblyomma tigrinum as a potential vector. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Northbrook, IL, v. 91, n. 6, p. 1156-1160, Dec. 2014.

RUDENKO, N. *et al.* Detection of Borrelia bissettii in Cardiac Valve Tissue of a Patient with Endocarditis and Aortic Valve Stenosis in the Czech Repubic. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, DC, v. 46, n. 10, p. 3540-3543, 2008.

RUDENKO, N. *et al.* Molecular detection of *Borrelia bissettii* DNA in serum samples from patients in the Czech Republic with suspected borreliosis. **FEMS Microbiology Letters**, Amsterdam, v. 292, n. 2, p. 274-281, Mar. 2009.

SAITO, T. B.; WALKER, D. H. A tick vector transmission model of monocytotropic ehrlichiosis. **The Journal of Infectious Diseases**, Chicago, IL, v. 212, n. 6, p. 968-977, Sept. 2015.

SARACHO BOTTERO, M. N. *et al.* Presence of Borrelia in different populations of Ixodes parariciNus from northwestern Argentina. **Ticks and Tick-Borne Diseases**, Amsterdam, v. 8, n. 4, p. 488-493, June 2017.

SCHWAN, T. G. *et al.* Phylogenetic analysis of the spirochetes Borrelia parkeri and Borrelia turicatae and the potential for tick-borne relapsing fever in Florida. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, DC, v. 43, n. 8, p. 3851-3859, Aug. 2005.

SEGHAL, V. N.; KHURANA, A. Lyme disease/borreliosis as a systemic disease. **Clinics in Dermatology**, Philadelphia, PA, v. 33, n. 5, p. 542-550, Sept./Oct. 2015.

SEKIYA, K. *et al.* Delayed anaphylactic reaction to mammalian meat. **Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology**, Barcelona, Spain, v. 22, n. 6, p. 446-447, 2012.

SHPYNOV, S. *et al.* Tick-borne rickettsiosis in the Altay region of Russia. **Clinical Microbiology and Infection**, London, v. 15, p. 313-314, Dec. 2009. Supplement 2.

SILVA, N. *et al.* Eschar-associated spotted fever rickettsiosis, Bahia, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 17, n. 2, p. 275-278, Feb. 2011.

SIMO, L. *et al*. The essential role of tick salivary glands and saliva in tick feeding and pathogen transmission. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, Lausanne, v. 7, p. 281, 2017.

SOARES, J. F. *et al.* Experimental infection of the tick Amblyomma cajennense, Cayenne tick, with Rickettsia rickettsii, the agent of Rocky Mountain spotted fever. **Medical and Veterinary Entomology**, Oxford, v. 26, n. 2, p. 139-151, June 2012.

SOCOLOVSCHI, C. *et al*. The relationship between spotted fever group Rickettsiae and ixodid ticks. **Veterinary Research**, Paris, v. 40, n. 2, p. 34, Mar./Apr. 2009.

SOUSA, R. *et al.* Lymphangitis in a Portuguese patient infected with Rickettsia sibirica. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 14, n. 3, p. 529-530, Mar. 2008.

SOUSA, R. *et al.* Rickettsia conorii Israeli tick typhus strain isolated from Rhipicephalus sanguineusticks in Portugal. **Vector Borne and Zoonotic Diseases**, Larchmont, NY, v. 7, n. 3, p. 444-447, Fall 2007.

SOUZA, C. E. *et al.* Experimental infection of capybaras Hydrochoerus hydrochaeris by Rickettsia rickettsii and evaluation of the transmission of the infection to Ticks Amblyomma cajennense. **Veterinary Parasitology,** Amsterdam, v. 161, n. 1/2, p. 116-121, Apr. 2009.

SPITALSKA, E. *et al.* Rickettsia slovaca and Rickettsia raoultii in Dermacentor marginatus and Dermacentor reticulatus ticks from Slovak Republic. **Experimental & Applied Acarology**, Amsterdam, v. 57, n. 2, p. 189-197, June 2012.

SPOLIDORIO, M. G. *et al.* Novel spotted fever group rickettsiosis, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 16, n. 3, p. 521-523, Mar. 2010.

STEERE, A. *et al.* Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. **Arthritis and Rheumatism**, Atlanta, v. 20, n. 1, p. 7-17, Jan./Feb. 1977.

STRLE, F.; STANEK, G. Clinical manifestations and diagnosis of Lyme borreliosis. **Current Problems in Dermatology**, Basel, v. 37, p. 51-110, 2009.

STROMDAHL, E. *et al.* Comparison of phenology and pathogen prevalence, including infection with the Ehrlichia muris-like (EML) agent, of Ixodes scapularis removed from soldiers in the midwestern and the northeastern United States over a 15 year period (1997-2012). **Parasites & Vectors**, London, v. 7, n. 1, p. 553, Dec. 2014.

SÜSS, J. Tick-borne encephalitis 2011: epidemiology, risk areas and virus strains in Europe and Asia-an overview. **Ticks and Tick-Borne Diseases**, Amsterdam, v. 2, p. 2-15, 2011.

SZABÓ, M. P. *et al.* In vitro isolation from *Amblyomma ovale* (Acari: Ixodidade) and ecological aspects of the Atlantic rainforest *Rickettsia*, the causative agent of a novel spotted fever rickettsiosis in Brazil. **Parasitology**, London, v. 140, n. 6, p. 719-728, May 2013.

SZABÓ, M. P.; PINTER, A.; LABRUNA, M. B. Ecology, Biology and distribution of spotted-fever tick vectors in Brazil. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, Lausanne, v. 3, p. 27, July 2013.

TAKAHASHI, T. *et al.* The first identification and retrospective study of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan. **The Journal of Infectious Diseases,** Chicago, IL, v. 209, n. 6, p. 816-827, Mar. 2014.

TARASEVICH, I.V.; MEDIANNIKOV, O.Y. Rickettsial diseases in Russia. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v. 1078, p. 48-59, Oct. 2006.

THRUSFIELD, M. **Epidemiologia veterinária**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2004.

TRAPE, J. F. *et al.* The epidemiology and geographic distribution of relapsing fever borreliosis in West and North Africa, with a review of the *Ornithodoros erraticus* complex (Acari: Ixodida). **PLoS One**, San Francisco, CA, v. 8, n. 11, p. e78473, 2013.

TRAPIDO, H. *et al.* Kyasanur forest disease. VIII. Isolation of Kyasanur forest disease virus from naturally infected ticks of the genus Haemaphysalis. **The Indian Journal of Medical Research**, New Delhi, v. 47, n. 2, p. 133-138, Mar. 1959.

VAN NUNEN, S. A. *et al.* An association between tick bite reactions and red meat allergy in humans. **The Medical Journal of Australia**, Sydney, v. 190, n. 9, p. 510-511, May 2009.

VANNIER, E.; KRAUSE, P. J. Human babesiosis. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 366, n. 25, p. 2397-2407, June 2012.

VENZAL, J. M. *et al. Rickettsia parkeri* in *Amblyomma triste* from Uruguay. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 10, n. 8, p. 1493-1495, Aug. 2004.

VIAL, L. *et al.* Incidence of tick-borne relapsing fever in west Africa: longitudinal study. **The Lancet**, London, v. 368, n. 9529, p. 37-43, July 2006.

VIZZONI, V. F. *et al.* Genetic identification of *Rickettsia* sp. strain Atlantic rainforest in an endemic area of a mild spotted fever in Rio Grande do Sul state, Southern Brazil. **Acta Tropical**, Amsterdam, v. 162, p. 142-145, 2016.

WALKER, R. L. *et al.* Equine abortion associated with the Borrelia parkeri-B. turicatae tick-borne relapsing fever spirochete group. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, DC, v. 40, n. 4, p. 1558-1562, 2002.

WECK, B. *et al*. Spotted fever group Rickettsia in the pampa biome, Brazil, 2015-2016. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 22, n. 11, p. 2014-2016, Nov. 2016.

WEINBERGER, M. *et al.* Fatal *Rickettsia conorii* subsp. israelensis infection, Israel. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 14, n. 5, p. 821-824, May 2008.

WHITEHOUSE, C. A. Crimean-Congo hemorrhagic fever. **Antiviral Research**, Amsterdam, v. 64, n. 3, p. 145-160, Dec. 2004.

WOLVER, S. E. *et al*. A peculiar cause of anaphylaxis: no more steak?: The journey to discovery of a newly recognized allergy to galactose-alpha-1,3-galactose found in mammalian meat. **Journal of General Internal Medicine,** Philadelphia, PA, v. 28, n. 2, p. 322-325, Feb. 2013.

WORK, T. Russian spring–summer encephalitis virus in India Kyasanur forest disease. **Progress in Medical Virology**, New York, v. 1, p. 248-279, 1958.

YOSSEPOWITCH, O. *et al*. Aseptic meningitis and adult respiratory distress syndrome caused by Borrelia persica. **Infection**, München, v. 40, n. 6, p. 695-697, Dec. 2012.

YU, X. J. *et al.* Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 364, p. 1523-1532, 2011.

ZHANG, X. *et al*. An emerging hemorrhagic fever in China caused by a novel bunyavirus SFTSV. **Science China. Life sciences**, Beijing, v. 56, n. 8, p. 697-700, Aug. 2013.

2 Aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento

Rodrigo Angerami[1]
Álvaro A. Faccini-Martínez[2]

2.1 Febre maculosa brasileira

2.1.1 Etiologia

A *Rickettsia rickettsii* é um cocobacilo, Gram-negativo, pleomórfico, sem motilidade, com dimensões aproximadas de 0,2 µm por 2,0 µm, de difícil e lento crescimento. Classificada como alfaproteobactéria, pertence ao gênero *Rickettsia*, família *Rickettsiaceae*, ordem *Rickettsiales* e é espécie incluída no grupo das febres maculosas (DANTAS-TORRES, 2007; ANGERAMI *et al.*, 2021).

A *R. rickettsii* é considerada, à luz do conhecimento atual, o principal agente etiológico das febres maculosas nas Américas, incluindo-se a febre das Montanhas Rochosas na América do Norte e a febre maculosa brasileira. No entanto, muito embora causadas pela mesma espécie de riquétsia, a *Rickettsia rickettsii*, a febre maculosa das Montanhas Rochosas e a febre maculosa brasileira (FMB) distinguem-se não apenas quanto à nomenclatura, aos reservatórios e aos vetores, mas também no que se refere a alguns aspectos clínicos, perfis de gravidade e risco de evolução para óbito (ANGERAMI *et al.*, 2006a; ANGERAMI *et al.*, 2012; PAROLA *et al.*, 2013; LABRUNA *et al.*, 2014; PADDOCK *et al.*, 2014; OLIVEIRA *et al.*, 2017; ANGERAMI *et al.*, 2021; PINTER *et al.*, 2021). Atualmente, algumas evidências sugerem que tais diferenças clínicas, notadamente padrões de gravidade e maior letalidade, observadas em casos de

[1]Seção de Epidemiologia Hospitalar, Hospital de Clínicas, Universidade Estadual de Campinas; Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva – Epidemiologia das Doenças Infecciosas, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas; Departamento de Vigilância em Saúde de Campinas; Program for Monitoring Emerging Diseases (ProMED) is a program of the International Society for Infectious Diseases (ISID).

[2]Instituto de Investigaciones, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud – FUCS, Bogotá, Colombia; Servicios y Asesorías en Infectología – SAI, Bogotá, Colombia; Comité de Medicina Tropical, Zoonosis y Medicina del Viajero, Asociación Colombiana de Infectología, Bogotá, Colombia.

infecção pela *R. rickettsii* possam ser explicadas, em algum grau, por diferentes perfis de virulência de algumas cepas (LABRUNA *et al.,* 2014; ESTEVES *et al.,* 2020; ANGERAMI *et al.*, 2021).

Bactéria intracelular obrigatória, a *Rickettsia rickettsii* apresenta como genoma um cromossomo circular único e bem conservado, além de ter capacidade de multiplicação por divisão binária. Apresenta sua parede celular constituída por lipopolissacarídeos (LPS) e duas proteínas de superfície que a caracterizam antigenicamente e imunologicamente: Omp A (*outer membrane protein A,* 190kDa), exclusiva às riquétsias do grupo das febres maculosas, e Omp B (*outer membrane protein B,* 135kDa), presente em todas as espécies de riquétsias (THORNER *et al.,* 1998; WALKER *et al.*, 2004; DANTAS-TORRES, 2007; ANGERAMI *et al.*, 2021).

As riquétsias são microrganismos visualizados por métodos especiais como a coloração pelo método de Gimenez e passíveis de cultivo apenas em culturas de células ou células de animais (WALKER *et al.*, 2004; DANTAS-TORRES, 2007; ANGERAMI *et al.*, 2021).

2.1.2 Patogenia e imunidade

Considera-se que, em geral, a transmissão da riquétsia seja viável a partir de seis a dez horas de parasitismo por um carrapato infectado. No entanto, esse período pode ser potencialmente menor, a depender do estado de ativação das riquétsias presentes na glândula salivar do carrapato vetor, sobretudo nas situações de parasitismo pela espécie *Amblyomma aureolatum* (ANGERAMI *et al.*, 2021; PINTER *et al.*, 2021). Após a infecção a partir da picada por um carrapato infectado, o período de incubação, em geral, pode variar de 2 a 14 dias (média de 7 dias) (SÃO PAULO, 2011; BRASIL, 2019; ANGERAMI *et al.*, 2021; PINTER *et al.*, 2021).

Deve ser mencionado que os aspectos fisiopatogênicos atribuídos à infecção causada pela *Rickettsia rickettsii,* em geral, resultam dos estudos conduzidos em casos de febre das Montanhas Rochosas.

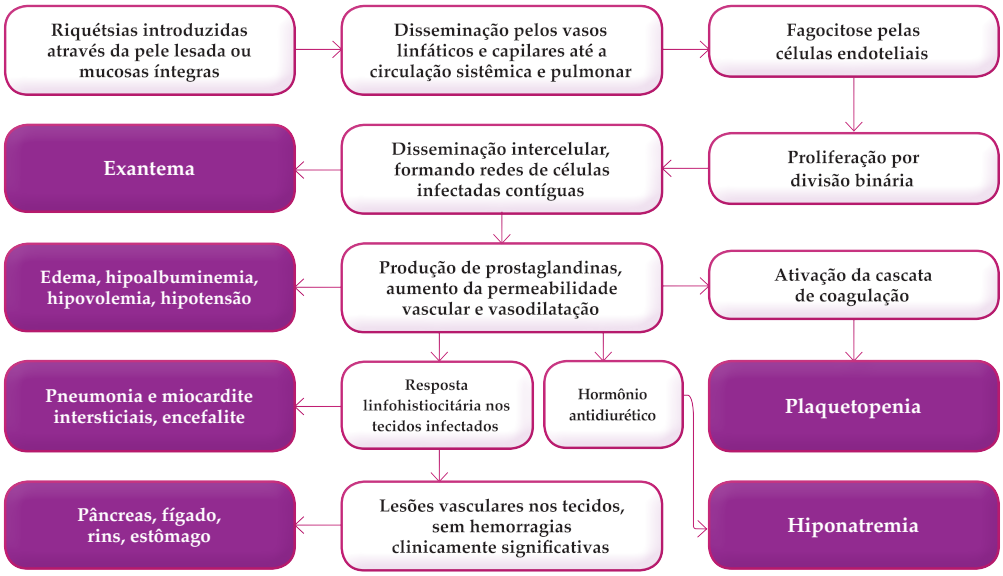
Nesse contexto, observa-se que, após a inoculação da *Rickettsia rickettsii* na pele, ocorre a disseminação das riquétsias pelas vias hematogênica e linfática, com posterior invasão de células endotelias de pequenos e médios vasos da pele e vários outros órgãos (músculos esqueléticos, encéfalo, pulmões, coração, rins, baço, fígado e trato gastrointestinal). No interior das células endoteliais passa a ocorrer a multiplicação das riquétsias com posterior disseminação para células adjacentes (WALKER *et al.*, 2004; DANTAS-TORRES, 2007; SÃO PAULO, 2011; BIGGS *et al.*, 2016; ANGERAMI *et al.*, 2021).

Como resultado da infecção e do acometimento endotelial difuso, diferentes alterações vasculares na microcirculação, decorrentes tanto da ação de mediadores inflamatórios quanto de lesão celular direta, podem ocorrer durante a evolução da doença: aumento da permeabilidade vascular, hipoalbuminemia, edema, derrames cavitários, edema pulmonar, hipovolemia, alterações hemodinâmicas, distúrbios da coagulação, hemorragias mucosas e cutâneas, micro-oclusões vasculares e lesões teciduais difusas (incluindo-se necrose de extremidades), miocardite, pneumonite, lesões glomerulares e tubulares renais, necrose teciduais (WALKER *et al.*, 2004; DANTAS-TORRES, 2007; SÃO PAULO, 2011; BIGGS *et al.*, 2016; PINTER *et al.*, 2016; ANGERAMI *et al.*, 2021).

A suscetibilidade à infecção pela *Rickettsia rickettsii* é universal, e considera-se que a imunidade adquirida pós-infecção seja duradoura (WALKER *et al.*, 2004; DANTAS-TORRES, 2007; BIGGS *et al.*, 2016; BRASIL, 2019; ANGERAMI *et al.*, 2021).

FIGURA 1

Principais características clínicas, patogenia e imunidade da febre maculosa



Fonte: Pinter *et al.* (2016).

2.1.3 Manifestações clínicas

Assim como observado em casos de febre das Montanhas Rochosas, na FMB observa-se um perfil clínico variável durante a progressão da infecção e evolução da doença, com sinais e sintomas inicialmente leves e inespecíficos (por exemplo, síndrome febril inespecífica, síndrome febril exantemática), mas com potencial de rápida progressão para formas graves (por exemplo, como síndrome febril hemorrágica, síndrome febril ictero-hemorrágica) associadas a disfunções orgânicas e, frequentemente relacionadas a elevado risco de óbito (THORNER *et al.*, 1998; MASTERS *et al.*, 2003; ANGERAMI *et al.*, 2006a; ANGERAMI *et al.*, 2006c; DANTAS-TORRES, 2007; SÃO PAULO, 2011; BIGGS *et al.*, 2016; PINTER *et al.*, 2016; BRASIL, 2019; ANGERAMI *et al.*, 2021; PINTER *et al.*, 2021).

Há tendência crescente de se considerar que os casos que apresentam formas leves de FMB, notadamente quando a evolução é benigna mesmo sem tratamento específico, sejam potencialmente resultantes de infecção por outras espécies de riquétsias – que não a *R. rickettsii* – menos patogênicas pertencentes ao grupo das febres maculosas no qual se incluiu a *Rickettsia parkeri* cepa Mata Atlântica (PINTER *et al.*, 2016; BRASIL, 2019; ANGERAMI *et al.*, 2021; PINTER *et al.*, 2021; FACCINI-MARTÍNEZ *et al.*, 2021). Adicionalmente, no caso de infecções assintomáticas não se pode descartar que a eventual detecção de anticorpos possa decorrer de infecção por espécies de riquétsias menos virulentas

ou sem patogenicidade conhecida (PADDOCK *et al.*, 2004; WALKER, 2007; ANGERAMI *et al.*, 2009b; BIGGS *et al.*, 2016; BRASIL, 2019; ANGERAMI *et al.*, 2021; PINTER *et al.*, 2021; FACCINI-MARTÍNEZ *et al.*, 2021).

No que tange à febre maculosa causada pela *Rickettsia rickettsii,* considerando-se sua virulência e a característica biológica de infectar e causar lesão endotelial levando à potencial quadro de vasculite disseminada, um amplo espectro de manifestações clínicas e grande número de disfunções orgânicas são frequentemente observados variando de lesões cutâneas (exantema, petéquias e sufusões hemorrágicas) a alterações cardíacas, pulmonares, renais e neurológicas (WALKER, 1989; THORNER *et* al., 1998; WALKER *et al.*, 2004; DANTAS-TORRES, 2007; BIGGS *et al.*, 2016; PINTER *et al.*, 2016; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021).

Considera-se que o período de incubação na FMB varie de 2 a 14 dias após a inoculação da *R. rickettsii* pelo carrapato infectado. Após esse período, indivíduos infectados geralmente apresentam como manifestação clínica inicial febre, habitualmente elevada e de início súbito, associada a cefaleia holocraniana de forte intensidade, mialgia generalizada, artralgia, prostração, náusea e vômitos (KIRK *et al.*, 1990; SEXTON *et al.*, 1993; LEMOS *et al.*, 1994; LEMOS *et al.*, 2001; MASTERS *et al.*, 2003; ANGERAMI *et al.*, 2004; CALIC *et al.*, 2004; WALKER *et al.*, 2004; ANGERAMI *et al.*, 2006a; NOGUEIRA ANGERAMI *et al.*, 2009; SÃO PAULO, 2011; ANGERAMI *et al.*, 2012; BIGGS *et al.*, 2016; PINTER *et al.*, 2016; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021). Na fase inicial da doença, frente à inespecificidade do quadro clínico, a FMB é frequentemente confundida com outros diagnósticos, vários dos quais mais frequentes e associados a maiores incidências, como arboviroses (dengue, zica, chikungunya), leptospirose, enteroviroses e viroses respiratórias (incluindo-se influenza e covid-19) (PINTER *et al.*, 2016; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021).

O exantema, é uma importante manifestação clínica na FMB, surgindo, mais frequentemente, após o terceiro dia de evolução, sendo comumente observado a partir do quinto dia após o início dos sintomas. Clinicamente, a apresentação típica do exantema é de padrão maculopapular, não pruriginoso, com lesões variando entre 1 e 5 mm, acometendo inicialmente as extremidades (punhos e tornozelos, palmas das mãos e planta dos pés). Com a progressão da doença se observa a disseminação centrípeta do exantema, passando então a acometer braços e pernas e, posteriormente, tronco e face (MASTERS *et al.*, 2003; DANTAS-TORRES, 2007; BIGGS *et* al., 2016; PINTER *et al.*, 2016; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021). Além da expansão das áreas acometidas, com o avanço da infecção, observa-se a alteração do padrão inicialmente maculopapular para exantema petequial, purpúrico, sobretudo nas formas graves da doença, sugerindo maior e mais extenso acometimento endotelial. Em quadros mais severos, a confluência das lesões petequiais pode levar a extensas equimoses e sufusões hemorrágicas (KIRKLAND *et al.*, 1993; MASTERS *et al.*, 2003; WALKER *et al.*, 2004; ANGERAMI *et al.*, 2006a; NOGUEIRA ANGERAMI *et al.*, 2009; SÃO PAULO, 2011; BIGGS *et al.*, 2016; PINTER *et al.*, 2016; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021).

FIGURA 2

Exantema e edema de mão na febre maculosa brasileira



Fonte: Angerami *et al.* (2021, p. 1036).

FIGURA 3

Exantema palmar na febre maculosa brasileira



Fonte: Angerami *et al.* (2021, p. 1.037).

FIGURA 4

Exantema maculopapular na febre maculosa brasileira



Fonte: Angerami *et al.* (2021, p. 1037).

FIGURA 5

Exantema maculopapular na febre maculosa brasileira



Foto: Rodrigo Angerami.

FIGURA 6

Exantema petequial na febre maculosa brasileira



Fonte: Angerami *et al.* (2021, p. 1037).

Ainda que a associação entre febre, cefaleia e exantema seja considerada por muitos autores a "tríade clínica clássica" da febre das Montanhas Rochosas, em pacientes com FMB sua ocorrência é variável, e o surgimento de cada manifestação pode ocorrer em momentos distintos da evolução, sobretudo o exantema, que pode vir a ser observado posteriormente, dias após o aparecimento da febre, em alguns casos após o quinto dia de início de sintomas (KIRK *et al.*, 1990; THORNER *et al.*, 1998; MASTERS *et al.*, 2003; ANGERAMI *et al.*, 2004; WALKER *et al.*, 2004; WALKER, 2007; DANTAS-TORRES, 2007; CHEN *et al.*, 2008; SÃO PAULO, 2011; ANGERAMI *et al.*, 2012; BIGGS *et al.*, 2016; PINTER *et al.*, 2016; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021).

Vale ressaltar que em alguns pacientes o exantema pode se apresentar com distribuição atípica e menos intenso, podendo inclusive estar ausente em alguns casos, sobretudo naqueles que apresentem rápida progressão da doença, nas formas fulminantes da infecção pela *R. rickettsii*, em que a evolução para óbito se dá até o sexto dia após o início dos sintomas. Importante mencionar que em pacientes da raça negra o exantema pode eventualmente não ser visualizado ao exame clínico (WALKER *et al.*, 2004; WALKER, 2007; DANTAS-TORRES, 2007; SÃO PAULO, 2011; ANGERAMI *et al.*, 2012; BIGGS *et al.*, 2016; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021). Alguns estudos apontam para a associação entre eventual ausência de exantema e maior risco de óbito em pacientes com febre maculosa causada pela *R. rickettsii*, uma vez que poderia resultar em menor suspeição precoce da doença como hipótese diagnóstica com consequente início tardio do tratamento antimicrobiano específico (PADDOCK *et al.*, 2002; SÃO PAULO, 2011; ANGERAMI *et al.*, 2012; BIGGS *et al.*, 2016; OLIVEIRA *et al.*, 2017; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021). Diante do exposto, deve ser ressaltado que a ausência de exantema não deve ser considerada como critério de exclusão da FMB como possível hipótese diagnóstica.

Necrose cutânea, algumas vezes disseminada, é frequentemente observada e gangrena de extremidades (por exemplo em artelhos e orelhas) ocorre em estágios mais avançados da FMB em um número reduzido de pacientes (KIRKLAND *et al.*, 1993; WALKER *et al.*, 2004; SÃO PAULO, 2011; ANGERAMI *et al.*, 2012; BIGGS *et al.*, 2016; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021).

FIGURA 7

Exantema palmar, edema de mão e necrose de extremidade em paciente com febre maculosa brasileira



Fonte: Angerami *et al.* (2021, p. 1038).

FIGURA 8

Sufusões hemorrágicas na febre maculosa brasileira



Fonte: Angerami *et al.* (2021, p. 1038).

FIGURA 9

Necrose cutânea em paciente com febre maculosa brasileira



Fonte: Angerami *et al.* (2021, p. 1038).

FIGURA 10

Necrose cutânea em paciente com febre maculosa brasileira



Foto: Arquivo pessoal de Rodrigo Angerami.

Nos quadros clínicos mais graves, já em fases mais avançadas da FMB, frequentemente após o quinto dia após início dos sintomas, são comuns insuficiência renal oligúrica, insuficiência respiratória, manifestações neurológicas, hemorragias (epistaxe, gengivorragia, hematúria, enterorragia, hemoptise e em sistema nervoso central), icterícia, arritmias cardíacas, alterações hemodinâmicas (hipotensão e choque) (WALKER *et al.*, 1979; KIRK *et al.*, 1990; SEXTON *et al.*, 1993; VERNE *et al.*, 1994; LEMOS *et al.*, 1994; THORNER *et al.*, 1998; LEMOS *et al.*, 2001; MASTERS *et al.*, 2003; ANGERAMI *et al.*, 2004; CALIC *et al.*, 2004; WALKER *et al.*, 2004; ANGERAMI *et al.*, 2006a; WALKER, 2007; DANTAS-TORRES, 2007; NOGUEIRA ANGERAMI *et al.*, 2009; SÃO PAULO, 2011; ANGERAMI *et al.*, 2012; BIGGS *et al.*, 2016; PINTER *et al.*, 2016; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021).

Entre as alterações cardiopulmonares, são frequentemente observados miocardite, pneumonite, edema agudo de pulmão, hemorragia pulmonar alveolar e síndrome da angústia respiratória do adulto (BIGGS *et al.*, 2016; PINTER *et al.*, 2016; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021).

FIGURA 11

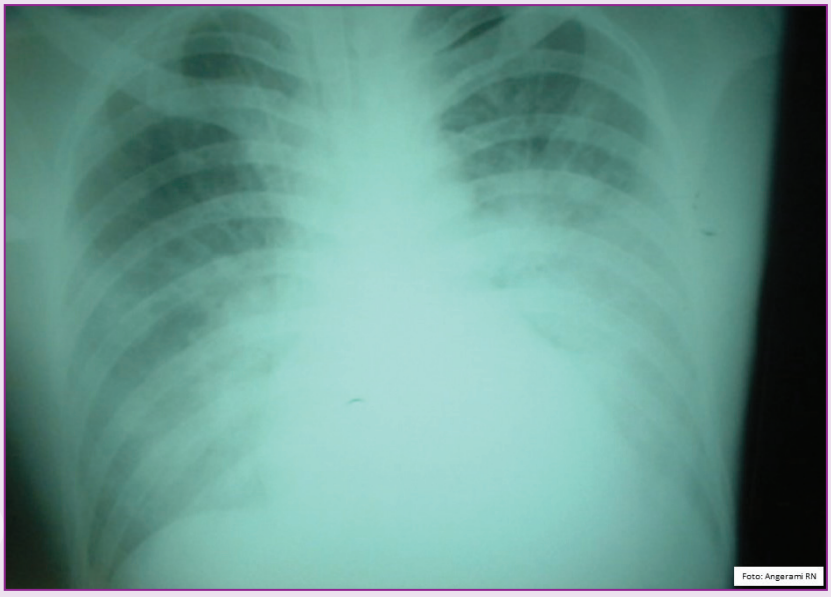
Icterícia e hemorragia em paciente com febre maculosa brasileira



Fonte: Angerami *et al.* (2021, p. 1039).

FIGURA 12

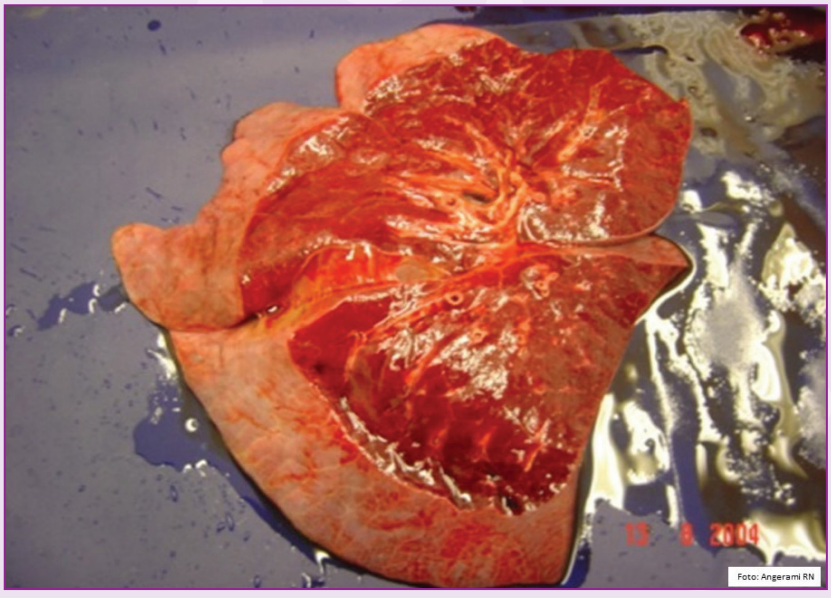
Acometimento pulmonar em paciente com febre maculosa brasileira



Fonte: Angerami *et al.* (2021, p. 1039).

FIGURA 13

Acometimento pulmonar em paciente com febre maculosa brasileira



Fonte: Angerami *et al.* (2021, p. 1039).

Edema cerebral, meningite, encefalite, meningoencefalite, hemorragias em sistema nervoso central são frequentemente observados em pacientes com FMB e se manifestam clinicamente com cefaleia holocraniana intensa, alterações comportamentais, torpor, convulsões e coma (WALKER *et al.*, 2004; DANTAS-TORRES, 2007; BIGGS *et al.*, 2016; PINTER *et al.*, 2016; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021).

A letalidade observada na febre maculosa causada pela *R. rickettsii* apresenta variações entre as diversas séries de casos publicadas, sendo particularmente elevada na FMB, com taxas superiores à 50% em alguns estados brasileiros (ANGERAMI *et al.*, 2006a; NOGUEIRA ANGERAMI *et al.*, 2009; SÃO PAULO, 2011; ANGERAMI *et al.*, 2012; OLIVEIRA *et al.*, 2016; OLIVEIRA *et al.*, 2017; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021; FACCINI-MARTÍNEZ *et al.*, 2021). A suspeita tardia, com consequente retardo no início do tratamento específico, e a não utilização dos antimicrobianos preconizados, sobretudo da doxiciclina como primeira opção, figuram como os mais importantes fatores associados a um risco aumentado de óbito em pacientes com FMB (PADDOCK *et al.*, 2002; ANGERAMI *et al.*, 2006a; ANGERAMI *et al.*, 2012; BIGGS *et al.*, 2016; OLIVEIRA *et al.*, 2017; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021). Adicionalmente, foram observados como fatores de pior prognóstico para a doença: faixa etária de idosos, sexo masculino, raça negra, antecedente de alcoolismo, ausências de exantema e ausência do relato de parasitismo, sendo os dois últimos potencialmente associados à menor suspeita clínica e, consequentemente, ao início tardio do tratamento específico (PADDOCK *et al.*, 2002; SÃO PAULO, 2011; ANGERAMI *et al.*, 2012; BIGGS *et al.*, 2016; OLIVEIRA *et al.*, 2017; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021). Clinicamente, esplenomegalia, hepatomegalia, icterícia, insuficiência renal e, sobretudo, alterações neurológicas (estupor, crises convulsivas, coma) são importantes marcadores de gravidade e mais frequentes em pacientes que evoluem para óbito na FMB (PADDOCK *et al.*, 2002; WALKER *et al.*, 2004; SÃO PAULO, 2011; ANGERAMI *et al.*, 2012; BIGGS *et al.*, 2016; OLIVEIRA *et al.*, 2017; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021).

Além da necrose de extremidades, com potencial necessidade de amputações, outras sequelas significativas foram descritas em pacientes com febre maculosa pela *R. rickettsii*, incluindo-se surdez, paresias, alterações de pares cranianos, *déficits* motores, síndromes cerebelares e *déficits* de memória (WALKER *et al.*, 2004; BIGGS *et al.*, 2016; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021).

2.1.4 Alterações laboratoriais

Nos estágios iniciais da doença, as alterações laboratoriais, geralmente inespecíficas, podem estar ausentes ou serem muito pouco significativas. Com a progressão da doença para formas mais graves, diversas alterações laboratoriais, resultantes tanto de lesão celular/tecidual quanto de disfunções orgânicas, passam a ser frequentemente observadas. Entretanto, deve ser ressaltado que, independentemente do tempo de evolução e gravidade da doença, as manifestações laboratoriais quando detectadas são consideradas inespecíficas e não devem ser utilizadas para fins de suspeita clínica e decisão acerca da indicação de tratamento (BIGGS *et al.*, 2016; PINTER *et al.*, 2016; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021).

O hemograma, sobretudo nas fases iniciais da doença, apresenta contagem de leucócitos geralmente dentro da normalidade ou, eventualmente, diminuída, sendo frequente a presença de desvio à esquerda. Leucocitose, quando presente, é observada sobretudo em casos de maior gravidade. Trombocitopenia está na maioria dos pacientes, sendo mais exuberante nas fases avançadas da doença (WALKER *et al.*, 2004; BIGGS *et al.*, 2016; PINTER *et al.*, 2016; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021).

Nas fases mais avançadas da FMB, são comumente observadas elevações dos níveis séricos ureia, creatinina, bilirrubinas, enzimas hepáticas (aspartato aminotransferase e alanino aminotransferase), creatinoquinase e desidrogenase lática, sendo mais significativas em casos de maior gravidade (WALKER *et al.*, 2004; BIGGS *et al.*, 2016; PINTER *et al.*, 2016; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021).

A hiponatremia é o principal distúrbio eletrolítico na FMB. Hipoalbuminemia e alterações das provas de coagulação são frequentes. Hipoxemia e acidose metabólica são alterações gasométricas comuns em pacientes nas fases avançadas da doença e com maior perfil de gravidade (BIGGS *et al.*, 2016; PINTER *et al.*, 2016; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021).

Na análise do líquido cefalorraquidiano podem ser encontradas alterações inespecíficas, com pleocitose leve à moderada, mais frequentemente com predomínio linfomonocitário e níveis variáveis de proteinorraquia (BIGGS *et al.*, 2016; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021).

Radiologicamente, diversas alterações variando de infiltrados intersticiais, derrame pleural a padrões com acometimento alveolar difuso (ANGERAMI *et al.*, 2021).

2.1.5 Diagnóstico laboratorial

Diferentes plataformas para diagnóstico laboratorial da febre maculosa brasileira e de outras riquetsioses podem ser utilizadas (BIGGS *et al.*, 2016; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021). No entanto, a depender da técnica, a disponibilidade de acesso pode estar restrita a alguns serviços.

A agilidade para obtenção dos resultados pode variar significativamente e a interpretação dos resultados deverá ser sempre criteriosamente interpretada no âmbito da sensibilidade e especificidade da técnica utilizada, sempre em consonância com o tempo de evolução, os aspectos clínicos e os antecedentes epidemiológicos relacionados ao caso sob investigação.

Deve ser ressaltado que, geralmente, na prática clínica, os testes laboratoriais atualmente disponíveis ainda não proporcionam resultados específicos de modo ágil e oportuno capazes de subsidiar as decisões iniciais acerca da indicação do tratamento específico para FMB em paciente com quadros febris agudos (BIGGS *et al.*, 2016; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021). Tendo em vista o potencial de rápida progressão para formas graves e o risco de óbito quando tratamento tardio, deve ser ressaltado que o início do tratamento antimicrobiano apropriado para FMB deve ser obrigatoriamente fundamentado na avaliação conjunta do quadro clínico e dos antecedentes epidemiológicos de risco para parasitismo,

não sendo recomendado vincular a indicação e o início do tratamento a resultados de exames laboratoriais confirmatórios (BIGGS *et al.,* 2016; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021).

No entanto, a investigação laboratorial qualificada de todo caso suspeito deve ser sempre realizada de modo a permitir, em âmbito da saúde pública, a real compreensão dos cenários epidemiológicos da FMB e outras riquetsioses em âmbitos local e nacional.

2.1.5.1 Diagnóstico sorológico

2.1.5.1.1 Imunofluorescência indireta - IFI

A reação de imunofluorescência indireta (IFI) realizada em amostras pareadas de soro – fase aguda e fase de convalescença ; é o método laboratorial considerado"padrão-ouro"para diagnóstico sorológico das riquetsioses. A técnica se fundamenta na detecção de anticorpos das classes IgM e, sobretudo, IgG a partir da utilização de antígenos espécies-específicos de riquétsias (BIGGS *et al.,* 2016; PINTER *et al.*, 2016; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021).

Para fins de confirmação laboratorial da doença, a detecção de anticorpos da classe IgM, ainda que possa sugerir infecção recente por *Rickettsia,* deve ser interpretada com cautela, sempre considerando se a apresentação clínica e o contexto epidemiológico do paciente sob avaliação são consonantes com a hipótese diagnóstica de FMB (BIGGS *et al.*, 2016; PINTER *et al.*, 2016; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021).

Para investigação de casos suspeitos de FMB e outras riquetsioses, preconiza-se a detecção de anticorpos IgG pela técnica de IFI em amostras pareadas, a primeira colhida precocemente, logo na suspeita, e a segunda amostra colhida na fase de convalescença, idealmente, no mínimo, 14 dias após a coleta da primeira amostra (BIGGS *et al.,* 2016; PINTER *et al.*, 2016; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021).

São considerados casos confirmados de FMB pacientes que apresentam pela IFI elevação dos títulos de anticorpos da classe IgG – maior ou igual a quatro vezes – nas amostras pareadas (PINTER *et al.*, 2016; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021).

Em decorrência das limitações relacionadas à sensibilidade e à especificidade da IgM para o diagnóstico das riquetsioses e da necessidade de coleta de amostras pareadas para detecção de IgG, o início do tratamento de casos suspeitos não deve ser condicionado à confirmação laboratorial pela técnica de IFI (BIGGS *et al.,* 2016; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021).

QUADRO 1

Exemplos de interpretação de resultados de reação de imunofluorescência indireta (Rifi) para febre maculosa em amostras pareadas de soro

Primeira amostra[a]	Segunda amostra[b]	Interpretação e comentário
Não reagente	Não reagente	Descartado
Não reagente	64	Verificar possibilidade de surgimento/aumento tardío de anticorpos[c]
Não reagente	128	Confirmado
64	64	Verificar possibilidade de surgimento/aumento tardío de anticorpos[c]
128	256	Verificar possibilidade de surgimento/aumento tardío de anticorpos[c]
128	512	Confirmado
256	512	Verificar possibilidade de surgimento/aumento tardío de anticorpos[c]
256	1.024	Confirmado

Fonte: Brasil (2017).

[a]Primeira amostra colhida no início dos sintomas.
[b]Segunda amostra de 14 a 21 dias após a primeira coleta.
[c]Diante da possibilidade de retardo na cinética de anticorpos, eventualmente, o surgimento da soroconversão pode ocorrer mais tardiamente. Assim, diante de um caso que apresente características clínicas e epidemiológicas compatíveis, recomenda-se fortemente que uma terceira amostra seja coletada 14 dias após a segunda. Essa recomendação deve ser reforçada, por exemplo, diante de um paciente cujo tratamento com antibioticoterapia específica foi instituído precocemente.

2.1.5.2 Métodos diretos

2.1.5.2.1 Isolamento

Por permitir a identificação da espécie envolvida, o isolamento da riquétsia é considerado "padrão-ouro" para a definição da espécie causadora da doença. A técnica apresenta maior aplicabilidade para a investigação de casos graves da doença, sobretudo na fase aguda da doença, quando, geralmente, não se observam títulos detectáveis de anticorpos circulantes. No Brasil, o isolamento de riquétsias vem sendo realizado principalmente a partir do sangue (coágulo sanguíneo), fragmentos de pele (coletados por biópsia) e de vísceras (coletados, em geral, *post mortem* durante exame necroscópico ou viscerotomia) (MELLES *et al.*, 1992; MELLES *et al.*, 1999; GEHRKE *et al.*, 2006; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021).

Além de ser executado, para fins de diagnóstico, apenas em laboratórios de referência, fatores como a necessidade de inoculação das amostras em meios de transporte especiais (no Brasil, o meio BHI) e o armazenamento da amostra sob congelamento (sob -60ºC a -80ºC) (BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021) limitam seu uso na rotina de investigação de casos suspeitos de FMB. Quando positivo, o resultado do isolamento é conclusivo. Entretanto, quando negativo possui limitado valor preditivo negativo em decorrência dos inúmeros fatores que podem interferir na técnica, como o uso de antibiótico antes da coleta do material a ser analisado, as condições de coleta, cuidados no armazenamento e no transporte da amostra.

2.1.5.2.2 Detecção do genoma – *Polimerase Chain Reaction* – PCR

Ainda que os métodos de biologia molecular para detecção e identificação de riquétsias venham sendo cada vez mais disponibilizados em diversos laboratórios de referência de saúde pública, na prática clínica e para fins de vigilância seu uso ainda é restrito em muitas localidades.

A detecção molecular se baseia na amplificação de segmentos do genoma das riquétsias (genes que codificam a proteína de 17 kDa [*htrA*], a enzima citrato sintase [*gtlA*], as proteínas de superfície da membrana de 135-kDa [*ompB*] e 190-kDa [*ompA*]) pela técnica de *Polimerase Chain Reaction* (PCR) (NASCIMENTO *et al.*, 2005; SANTOS *et al.*, 2012).

Atualmente, além de garantir mais sensibilidade e especificidade, a PCR vem sendo de grande utilidade para investigação de casos suspeitos de FMB com evolução fatal, sobretudo nas fases agudas da doença, momento em que as técnicas sorológicas ainda apresentam baixa sensibilidade devido aos baixos títulos de anticorpos (SANTOS *et al.*, 2012; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021).

Além da maior sensibilidade para investigação de formas graves, possui como potencial benefício a possibilidade de vir a contribuir para a identificação de outras espécies de riquétsias potencialmente patogênicas e de interesse em saúde pública (NASCIMENTO *et al.*, 2005; SANTOS *et al.*, 2012; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021).

Diversos laboratórios vêm restringindo a execução da PCR para investigação de casos graves e/ou óbitos, devido ao fato de que em tais situações seria possível obter maior sensibilidade para detecção de riquétsias, uma vez que quanto maior a gravidade maior seria a lesão celular e, portanto, maiores seriam as quantidades de riquétsias liberadas a partir de células endoteliais e recuperadas no sangue periférico (NASCIMENTO *et al.*, 2005; SANTOS *et al.*, 2012; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021).

A detecção de riquétsias pela técnica de PCR pode ser realizada a partir de sangue (coágulo sanguíneo), fragmentos de pele (coletados por biópsia) e vísceras (coletados durante exame necroscópico ou viscerotomia) (PINTER *et al.*, 2016; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021).

2.1.5.2.3 Imuno-histoquímica

Na técnica de imuno-histoquímica são utilizados anticorpos policlonais ou monoclonais específicos anti-*R. rickettsii*, podendo ser analisados fragmentos de diversos órgãos e tecidos, incluindo pele, pulmões, coração, fígado, baço, rins e cérebro (BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021).

A imuno-histoquímica vem se mostrando importante ferramenta para diagnóstico laboratorial de casos suspeitos com evolução para óbito. No entanto, seu uso ainda é restrito, uma vez que a técnica vem sendo realizada apenas em alguns laboratórios de referência.

2.1.6 Tratamento

É preconizado que o tratamento antimicrobiano específico deve ser imediatamente iniciado frente a qualquer caso suspeito de febre maculosa brasileira e outras riquetsioses. Considera-se que o tratamento apropriado, precoce e oportuno – idealmente antes do quinto dia de doença – figura como principal medida de impacto para redução do risco de progressão para formas graves e diminuição da letalidade potencialmente associada à doença (PADDOCK *et al.*, 2002; WALKER *et al.*, 2004; BIGGS *et al.*, 2016; OLIVEIRA *et al.*, 2017; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021.

O tratamento antimicrobiano específico para todo caso suspeito de FMB não deve ser nunca postergado e sua introdução não está vinculada a resultados de exames laboratoriais confirmatórios. A indicação de antibioticoterapia deve ser fundamentada na avaliação criteriosa do quadro clínico conjuntamente a possíveis antecedentes epidemiológicos potencialmente de risco de exposição e parasitismo por carrapatos (BIGGS *et al.*, 2016; PINTER *et al.*, 2016; OLIVEIRA *et al.*, 2017; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021). Adicionalmente, para o início do tratamento, cabe ressaltar que o exantema, sinal clínico característico da FMB, pode não estar presente (ou ser percebido) nos primeiros dias da doença. Por esse motivo, a sua ausência não permite em hipótese alguma descartar a possibilidade de infecção pela *R. rickettsii* e, portanto, não pode respaldar a opção pelo adiamento do tratamento antimicrobiano específico (PADDOCK *et al.*, 2002; WALKER *et al.*, 2004; BIGGS *et al.*, 2016; OLIVEIRA *et al.*, 2017; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021). Vale mencionar que, não raramente, o parasitismo por carrapatos pode passar despercebido pelo paciente e, portanto, a ausência do relato de exposição/picada prévia por carrapato não exclui o risco de infecção e, consequentemente, não descarta a necessidade de introdução de tratamento frente a pacientes que tenham frequentado áreas com potencial risco de exposição (BIGGS *et al.*, 2016; OLIVEIRA *et al.*, 2017; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021).

Até momento, considera-se que as únicas drogas com eficácias reconhecidas para o tratamento das infecções causadas pela *R. rickettsii* sejam a doxiciclina e o cloranfenicol. No entanto, estudos epidemiológicos e microbiológicos demonstram que para o tratamento da febre maculosa causada pela *R. rickettsii* há significativas evidências que apontam para a superioridade da doxiciclina quando comparada com o cloranfenicol. Por esse motivo, a doxiciclina é considerada a droga de escolha para tratamento de todo caso suspeito de infecção pela *R. rickettsii,* incluindo a FMB e a febre das Montanhas Rochosas (WALKER *et al.*, 2004; WALKER *et al.*, 2007; BIGGS *et al.*, 2016; OLIVEIRA *et al.*, 2017; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021).

O uso da doxiciclina como droga de escolha para o tratamento de pacientes pediátricos, independentemente da faixa etária, com suspeita de infecção pela *R. rickettsii* é amplamente recomendado pela The American Academy of Pediatrics, pelos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e, mais recentemente, desde 2014, pelo Ministério da Saúde do Brasil. Essa recomendação tem amparo em diversos estudos conduzidos nos Estados Unidos entre crianças tratadas com tetraciclinas, incluindo-se a doxiciclina, sob a dose e o tempo de tratamento preconizados para febre das Montanhas Rochosas (BIGGS *et al.*, 2016; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021).

Embora não existam resultados definitivos de estudos que assegurem a segurança de uso durante a gravidez da doxiciclina para o feto e a gestante, nos Estados Unidos os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) indicam a possibilidade de uso da doxiciclina, desde que avaliados, individualmente, caso a caso, os riscos e os benefícios. No Brasil, o cloranfenicol vem sendo mais comumente utilizado para o tratamento de gestantes com suspeita de febre maculosa (BIGGS *et al.*, 2016; OLIVEIRA *et al.*, 2017; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021).

Diante do exposto, considera-se que a doxiciclina seja o antimicrobiano de escolha para o tratamento de todos os casos suspeitos de FMB, independentemente da faixa etária, do tempo de evolução da doença e do perfil de gravidade. O cloranfenicol, por ter eficácia considerada inferior à observada em relação à doxiciclina para o tratamento de infecções por *R. rickettsii*, figura como segunda opção, podendo vir a ser utilizado nas situações em que não seja possível o uso da doxiciclina (WALKER *et al.*, 2004; WALKER *et al.*, 2007; BIGGS *et al.*, 2016; OLIVEIRA *et al.*, 2017; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021).

A doxiciclina deve ser administrada na dose de 100 mg a cada 12 horas para adultos, e 2,2 mg/kg a cada 12 horas para crianças com peso inferior a 45 kg. Para o cloranfenicol, a dose recomendada para adultos é 500 mg a 1 g a cada 6 horas; no caso de crianças, a dose total diária varia de 50 a 100 mg/kg/dia, dividida em 4 doses diárias (6/6 horas) (BIGGS *et al.*, 2016; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021). O tratamento deve ser mantido por, pelo menos, três dias após o desaparecimento da febre e a melhora clínica. Em geral, o tempo total de tratamento é de sete dias, podendo ser estendido nos casos de maior gravidade.

QUADRO 2

Antibioticoterapia recomendada

Adultos	
Doxiciclina	100 mg de 12 em 12 horas, por via oral ou endovenosa, a depender da gravidade do caso, devendo ser mantido por 3 dias após o término da febre. Sempre que possível a doxiciclina deve ser priorizada.
Cloranfenicol	500 mg de 6 em 6 horas, por via oral, devendo ser mantido por 3 dias após o termino da febre. Em casos graves, recomenda-se 1 g, por via endovensa, a cada 6 horas, até a recuperação da conciência e melhora do quadro clínico, mantendo-se o medicamento por mais de 7 dias, por via oral, na dose 500 mg, de 6 em 6 horas.
Crianças	
Doxiciclina	Para crianças com peso inferior a 45 kg, a dose recomendada é 2,2 mg/kg de 12 em 12 hora, por via oral ou endovenosa, a depender da gravidade do caso, devendo ser mantido por 3 dias após o termino da febre. Sempre que possível seu uso deve ser priorizado.
Cloranfenicol	50 a 100 mg/kg/día, de 6 em 6 horas, até a recuperação da consciência e melhora do quadro clínico geral, nunca ultrapasando 2 g por día, por via oral ou endovenosa, dependendo das condições do paciente.

Fonte: BRASIL, 2019.

Ainda que a doxiciclina seja considerada a droga de primeira escolha para o tratamento de todo caso suspeito e/ou confirmado de FMB, uma vez que sua apresentação para uso parenteral não se encontra disponível no País, sua utilização ainda vem sendo restrita aos casos suspeitos da doença que não apresentam sinais de gravidade e para os quais seja possível a administração do medicamento por via oral. Por esse motivo, ainda hoje, uma proporção significativa de casos suspeitos de FMB, notadamente aqueles de maior gravidade, sob hospitalização, que demandam tratamento por via parenteral, vem tendo o tratamento antimicrobiano específico com cloranfenicol parenteral como opção terapêutica (BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021).

Pacientes com suspeita de FMB sem sinais clínicos e laboratoriais de gravidade são passíveis de tratamento ambulatorial, sob antibioticoterapia oral, desde que seja viável o monitoramento do caso até que ocorra a melhora clínica e o desaparecimento da febre (BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021). Nas infecções pela *R. rickettsii*, espera-se que a febre regrida, geralmente, em 24 a 48 horas após o início da antibioticoterapia específica. Em tais situações o tratamento antimicrobiano deverá ser mantido por, pelo menos, dois ou três dias adicionais após do desaparecimento da febre. No entanto, nas situações em que o tratamento antimicrobiano específico é iniciado mais tardiamente, sobretudo após o quarto dia do início dos sintomas, o desaparecimento da febre tende a ser tardio (BIGGS *et al.*, 2016; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021).

Dado o potencial de morbiletalidade da FMB, além da introdução precoce e oportuna do antimicrobiano específico, é recomendado o monitoramento diário – clínico e, quando necessário, laboratorial – do paciente, de modo a identificar precocemente possíveis sinais de agravamento e, se indicado, a adoção de medidas de suporte apropriados, incluindo-se hospitalização. Tendo em vista o potencial de rápida progressão da FMB para formas graves e fulminantes, pacientes que apresentem na suspeita sinais de gravidade ou evoluam durante o tratamento com deterioração clínica – incluindo vômitos, petéquias e outras manifestações hemorrágicas, icterícia, alterações hemodinâmicas, oligúria, queixas respiratórias, sinais de acometimento neurológicos – e/ou laboratoriais – trombocitopenia, alterações de testes de coagulação, alterações de função renal, acidose, distúrbios hidroeletrolíticos, hipoxemia, elevação dos níveis de bilirrubinas séricas – devem ser tratados sob regime hospitalar, idealmente em serviços com infraestrutura e capacidade de oferecer monitorização hemodinâmica, suporte ventilatório mecânico, hemodiálise, transfusão de hemoderivados e outras medidas de cuidados intensivos para pacientes críticos (BIGGS *et al.*, 2016; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021).

Não existem evidências que sustentem o uso de imunoterapia e indicação de intervenções como diálise precoce e procedimentos transfusionais profiláticos. Reposição volêmica com hidratação parenteral deve ser realizada conforme protocolos vigentes de manejo de pacientes críticos, sendo necessário, no entanto, evitar a ocorrência de complicações como hipervolemia e congestão pulmonar (BIGGS *et al.*, 2016; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021).

No âmbito das medidas de biossegurança em serviços de saúde, são preconizadas as medidas padrão (ANGERAMI *et al.*, 2021).

Não se recomenda antibioticoterapia profilática para indivíduos com história de exposição e/ou picada de carrapatos, ainda que o parasitismo tenha ocorrido em áreas sabidamente de transmissão da doença (BIGGS *et al.*, 2016; BRASIL, 2019; PINTER *et al.*, 2021; ANGERAMI *et al.*, 2021). Nessas situações, preconiza-se que a pessoa exposta seja devidamente informada quanto aos sinais e sintomas sugestivos da doença e do período de incubação máximo, além de ser orientado que, frente ao aparecimento de febre, isolada ou acompanhada de outras manifestações clínicas, procure por atendimento médico e refira sobre a ocorrência de parasitismo ou do risco de ter sido parasitado.

2.2 Febre maculosa causada por *Rickettsia parkeri*

2.2.1 Susceptibilidade

De modo geral, qualquer indivíduo, sem imunidade previa frente a *Rickettsia parkeri*, pode ser susceptível à infecção e, em decorrência, ao padecimento da doença. A picada por um carrapato infectado com *R. parkeri* destaca-se como a principal via de transmissão, porém, ainda é desconhecido o tempo mínimo de fixação do artrópode para a inoculação do microrganismo no hospedeiro susceptível (RICHARDS *et al.*, 2017); acredita-se que esse tempo é inferior a oito horas (WHITMAN *et al.*, 2007).

2.2.2 Patogenia

À semelhança das outras espécies patogênicas do gênero *Rickettsia*, *R. parkeri* entra, prolifera e dissemina-se dentro e através das células endoteliais da derme, causando disfunção do endotélio e aumento da permeabilidade vascular (MANSUETO *et al.*, 2012; WALKER *et al.*, 1988). No ponto de inoculação, apresenta-se edema e necrose isquêmica na derme e na epiderme adjacente, associado a infiltrado inflamatório local (WALKER *et al.*, 1988), o que se manifesta na formação da "escara de inoculação" (lesão clássica nessa febre maculosa). Em seguida, contrário a uma ampla propagação bacteriana na corrente sanguínea (comum na riquetsiose por *R. rickettsii*), na infecção por *R. parkeri*, a disseminação vascular sistêmica é limitada, predominando nos vasos linfáticos com eventual formação de linfadenite regional (VALBUENA; WALKER, 2009).

2.2.3 Patologia

Achados histopatológicos principais (PADDOCK *et al.*, 2008):

- Escara de inoculação: necrose da epiderme com infiltrado celular inflamatório misto. Vasculite linfocítica de pequenos vasos na derme superficial, associada à oclusão parcial por trombos de fibrina e extravasamento de eritrócitos. Denso infiltrado perivascular linfohistiocitário na derme profunda.
- Lesões maculares, maculopapulares ou papulovesiculares: extenso infiltrado celular inflamatório neutrofílico e mononuclear, associado a necrose da derme média.

2.2.4 Diagnóstico clínico

As manifestações clínicas da febre maculosa causada por *R. parkeri* tendem a ser menos graves ao quadro clínico desencadeado por *R. rickettsii* (ANGERAMI *et al.*, 2009b; FACCINI-MARTÍNEZ *et al.*, 2018; PADDOCK *et al.*, 2008; SILVA-RAMOS; HIDALGO; FACCINI-MARTÍNEZ, 2021). Segundo os poucos casos confirmados no Brasil (SEVÁ *et al.*, 2019; KRAWCZAK *et al.*, 2016; SILVA *et al.*, 2011; SPOLIDORIO *et al.*, 2010), a doença não apresenta complicações em sua evolução, e não há indícios de letalidade associada (ANGERAMI *et al.*, 2009b; FACCINI-MARTÍNEZ *et al.*, 2018; SILVA-RAMOS; HIDALGO; FACCINI-MARTÍNEZ, 2021).

A infecção por *R. parkeri* caracteriza-se por ser uma doença febril aguda autolimitada, de evolução leve ou moderada, sem cronicidade nem manifestações graves ou letais (ANGERAMI *et al.*, 2009b; SEVÁ *et al.*, 2019; FACCINI-MARTÍNEZ *et al.*, 2018; KRAWCZAK *et al.*, 2016; SILVA *et al.*, 2011; SILVA-RAMOS; HIDALGO; FACCINI-MARTÍNEZ, 2021; SPOLIDORIO *et al.*, 2010; WECK *et al.*, 2016). Após um período de incubação de 4 a 11 dias, desde a picada do carrapato infectado, inicia-se um quadro clínico cujos sinais/sintomas principais são a febre e a escara de inoculação (FACCINI-MARTÍNEZ *et al.*, 2018). A escara de inoculação define-se como lesão tipo úlcera, com centro crostoso-necrótico com halo eritematoso circundante, de 0,5-2 cm de diâmetro, não dolorosa, a qual indica o ponto onde foi a picada do carrapato transmissor (Figura 14) (FACCINI-MARTÍNEZ *et al.*, 2014).

Podem-se apresentar outros sinais e sintomas associados, tais como linfadenopatia regional ipsilateral à escara de inoculação, exantema (macular, maculopapular ou maculovesicular), principalmente em tronco e membros, mal-estar geral, cefaleia, mialgias e artralgias; sintomas respiratórios ou gastrointestinais são excepcionais (SEVÁ *et al.*, 2019; FACCINI-MARTÍNEZ *et al.*, 2018; KRAWCZAK *et al.*, 2016; SILVA *et al.*, 2011; SILVA-RAMOS; HIDALGO; FACCINI-MARTÍNEZ, 2021; SPOLIDORIO *et al.*, 2010).

FIGURA 14

Escara de inoculação em paciente com riquetsiose



Fonte: Autoria própria.

No Quadro 3 apresentam-se as principais características clínicas dos pacientes com infecção confirmada ou suspeita por *R. parkeri* no Brasil, publicados entre 2010 e 2019 (SEVÁ *et al.*, 2019; KRAWCZAK *et al.*, 2016; SILVA *et al.*, 2011; SPOLIDORIO *et al.*, 2010; WECK *et al.*, 2016). No Quadro 4, apresentam-se as características clínicas dos casos confirmados e prováveis de *R. parkeri* nas Américas (SILVA-RAMOS; HIDALGO; FACCINI-MARTÍNEZ, 2021).

QUADRO 3

Características clínicas dos pacientes com infecção confirmada ou suspeita por *Rickettsia parkeri* no Brasil, publicados entre 2010 e 2019

Características clínicas	Peruíbe/SP (SPOLIDORIO *et al.*, 2010)	Chapada Diamantina, BA (SILVA *et al.*, 2011)	Blumenau/SC (KRAWCZAK *et al.*, 2016)	Rosário do Sul/RS (WECK *et al.*, 2016)	Ilhéus/BA (DA PAIXÃO SEVÁ *et al.*, 2019)
Febre	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Escara de inoculação (localização anatômica)	SIM (região lombar)	SIM (pulso direito)	SIM (tornozelo esquerdo)	SIM (ND)	SIM (região ilíaca esquerda)
Exantema	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO
• Maculopapular	SIM	SIM	---	ND	---
• Papulovesicular	---	---	---	ND	---
• Purpúrico	---	---	---	ND	---
Cefaleia/mialgias	NÃO/SIM	NÃO/SIM	SIM/SIM	SIM/SIM	SIM/SIM
Diarreia/náuseas e vômito	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM/SIM
Linfadenopatia	NÃO	SIM (axilar direito)	NÃO	SIM (ND)	SIM (região inguinal esquerda)
Artralgia	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM
Odinofagia	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
Manifestações neurológicas	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
Ingresso no hospital/morte	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO

Fonte: Autoria própria.

Notas: SP (São Paulo), BA (Bahia), SC (Santa Catarina), RS (Rio Grande do Sul), ND (Não dado).

TABELA 1

Características clínicas dos casos confirmados e prováveis de *R. parkeri* nas Américas

Característica clínica	Confirmados	Prováveis
Febre	94%	93%
Escara de inoculação	91%	83%
Linfadenopatia	22%	44%
Exantema	72%	64%
• Papular	76%	71%
• Macular	71%	78%
• Vesicular	29%	36%
• Pustular	9%	36%
• Petequial	5%	14%
Cefaleia	56%	78%
Mialgias	56%	67%
Mal-estar geral	41%	15%
Artralgia	34%	20%
Calafrios	25%	11%
Ingresso no hospital	16%	4%
Morte	0%	0%

Fonte: Silva-Ramos; Hidalgo; Faccini-Martínez, 2021.

2.2.5 Diagnóstico epidemiológico

Durante a abordagem dos pacientes com quadro clínico sugestivo de febre maculosa causada por *R. parkeri*, as seguintes informações epidemiológicas podem fortalecer a suspeita diagnóstica (FACCINI-MARTÍNEZ *et al.*, 2018):

- Visita na mata entre uma e duas semanas antes do início da doença.
- Contato com animais infestados por carrapatos (principalmente cães), entre uma e duas semanas antes do início da doença.
- Picada prévia de carrapato (entre 4 e 11 dias antes do início da doença) na região anatômica, na qual é evidente a escara de inoculação.

2.2.6 Diagnóstico laboratorial

As amostras clínicas que apresentam mais vantagens para o diagnóstico da febre maculosa causada por *R. parkeri* são o soro e a escara de inoculação (crosta da escara e/ou swab da base da escara) (BECHAH; SOCOLOVSCHI; RAOULT, 2011; BIGGS *et al.*, 2016; PAROLA *et al.*, 2013; SOCOLOVSCHI *et al.*, 2012). No entanto, outras amostras podem ser complementares: sangue total com anticoagulante (EDTA, heparina ou citrato), biopsia do exantema e/ou da escara de inoculação, ou o carrapato retirado do paciente. As amostras deverão ser coletadas de forma estéril e idealmente antes do início do tratamento antibiótico (PORTILLO *et al.*, 2017).

2.2.7 Reação de imunofluorescência indireta – Rifi

O método sorológico é o mais utilizado para o diagnóstico da febre maculosa e considerado o padrão-ouro (BRASIL, 2017). Em geral, os anticorpos são detectados a partir do sétimo ao décimo dia da infecção. Os anticorpos IgG são os mais específicos e indicados para a interpretação diagnóstica (BRASIL, 2017).

O diagnóstico laboratorial por Rifi é estabelecido pelo aparecimento de anticorpos específicos, que aumentam em título com a evolução da doença, no soro de pacientes. Deve-se coletar a primeira amostra de soro nos primeiros dias da doença (fase aguda) e a segunda amostra de 14 a 21 dias após a primeira coleta. A presença de um aumento de quatro vezes nos títulos de anticorpos, observado em amostras pareadas de soro, é o requisito para confirmação diagnóstica pela sorologia. O processamento das amostras deve ser preferencialmente pareado e nas mesmas condições, e analisadas pelo mesmo operador (BRASIL, 2017).

2.2.8 Técnicas de biologia molecular – reação em cadeia da polimerase – PCR

Realizada em amostras de escara de inoculação (crosta da escara e/ou swab da base da escara), sangue, soro, coágulos formados após centrifugação do sangue coletado, tecido de biopsia ou necrópsia. As técnicas de biologia molecular possibilitam a melhor e mais adequada caracterização da espécie específica do agente etiológico (*Rickettsia spp.*). Normalmente, amostras contendo células endoteliais (exemplo: pele, órgãos internos) apresentam maior sensibilidade diagnóstica, uma vez que as riquétsias patogênicas se multiplicam principalmente nessas células. Por outro lado, amostras de sangue, soro ou coágulo possuem menor sensibilidade na PCR, estando o resultado positivo condicionado ao grau de destruição endotelial (que proporciona a liberação de um grande número de riquétsias na circulação sanguínea) (FACCINI-MARTÍNEZ *et al.*, 2018; BRASIL, 2017).

2.2.9 Isolamento

Cultura com isolamento da riquétsia é o método diagnóstico ideal. Deve ser realizado em laboratórios com nível de biossegurança 3 (NB3). O isolamento do agente etiológico é feito a partir da escara de inoculação (crosta da escara e/ou swab da base da escara), sangue (coágulo) ou de fragmentos de tecidos obtidos por biópsia ou de órgãos obtidos por necrópsia, além do carrapato retirado do paciente (FACCINI-MARTÍNEZ *et al.*, 2018; BRASIL, 2017).

2.2.10 Imuno-histoquímica – IHQ

Realizada em amostras de tecidos obtidas em biopsia de lesões de pele de pacientes infectados, em especial os graves, ou em material de necrópsia, como fragmentos de pulmão, fígado, baço, coração, músculos e cérebro. A imuno-histoquímica em lesões vasculíticas de pele ou da escara de inoculação é considerada o método mais sensível para a confirmação de febre maculosa na fase inicial da doença (FACCINI-MARTÍNEZ *et al.*, 2018; BRASIL, 2017).

2.2.11 Exames inespecíficos e complementares

No hemograma, pode-se evidenciar plaquetopenia discreta e leucopenia discreta. As aminotransferases (ALT/TGP e AST/TGO) podem estar moderadamente aumentadas (BIGGS *et al.*, 2016; SILVA-RAMOS; HIDALGO; FACCINI-MARTÍNEZ, 2021).

2.2.12 Diagnósticos diferenciais

O principal diagnóstico diferencial em pacientes com febre, lesão sugestiva de escara de inoculação e linfadenopatia regional é a tularemia ulceroglandular. Outro diagnóstico diferencial, no qual se apresenta escara e linfadenopatia, porém a febre é infrequente, é o Antraz cutâneo (lesão não dolorosa com edema importante ao redor da escara). Por fim, os principais diagnósticos diferenciais em pacientes sem febre nem linfadenopatias, porém com escara associada a sinais inflamatórios locais, são: ectima, loxoscelismo (lesão dolorosa, bordas irregulares e sem edema associado) e picada de carrapatos de modo geral, destacando-se os carrapatos do gênero *Ornithodoros* (picada dolorosa; formação de vesículas e necrose) (FACCINI-MARTÍNEZ *et al.*, 2018; MCGINLEY-SMITH; TSAO, 2003; RECK *et al.*, 2013).

2.2.13 Tratamento

As evidências clínicas, microbiológicas e epidemiológicas estabelecem que a doxiciclina é o antimicrobiano de escolha para terapêutica de todos os casos suspeitos de riquetsioses, independentemente da faixa etária e da gravidade da doença (BRASIL, 2017). Em geral, quando a terapêutica apropriada é iniciada, a febre tende a desaparecer entre 24 e 72 horas após o início da terapia. A terapêutica é empregada rotineiramente por um período de sete dias, ou devendo ser mantida por três dias após o término da febre. A dose de doxiciclina para adultos ou crianças com peso acima de 45 kg é de 100 mg de 12 em 12 horas, por via oral. Para crianças com peso inferior a 45 kg, a dose recomendada é 2,2 mg/kg de 12 em 12 horas por via oral (BRASIL, 2017).

A claritromicina tem sido apontada como antimicrobiano de segunda escolha no tratamento das riquetsioses não graves, principalmente em crianças e mulheres grávidas (BLANTON, 2016). A dose de claritromicina para adultos é de 500 mg de 12 em 12 horas, e, para crianças, 15 mg/kg de 12 em 12 horas, por via oral, durante sete dias (BLANTON, 2016).

A partir da suspeita de riquetsiose, a terapêutica com antibióticos deve ser iniciada imediatamente, não se devendo esperar a confirmação laboratorial do caso (BRASIL, 2017).

Não é recomendada a antibioticoterapia profilática para indivíduos assintomáticos que tenham sido recentemente picados por carrapatos (BRASIL, 2017).

Referências

ANGERAMI, R. N. *et al*. Brazilian spotted fever in the paediatric age-segment in the State of São Paulo, southeastern Brazil, 2003-2006. **Clinical Microbiology and Infection**, London, v. 15, p. 205-206, Dec. 2009a. Supplement 2.

ANGERAMI, R. N. *et al*. Brazilian spotted fever: a case series from an endemic area in southeastern Brazil clinical aspects. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v. 1078, p. 252-254, Oct. 2006a.

ANGERAMI, R. N. *et al*. Brazilian spotted fever: a case series from an endemic area in southeastern Brazil epidemiological aspects. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v. 1078, p. 170-172, Oct. 2006b.

ANGERAMI, R. N. *et al.* Brazilian spotted fever: two faces of a same disease? A comparative study of clinical aspects between an old and a new endemic area in Brazil. **Clinical Microbiology and Infection**, London, v. 15, p. 207-208, Dec. 2009b. Supplement 2.

ANGERAMI, R. N. *et al*. Cluster of acute febrile hemorrhagic disease in São Paulo State, Brazil, detected by syndromic surveillance. **International Journal of Infectious Diseases**, Hamilton, Canada, v. 10, p. 74, 2006c. Supplement 1.

ANGERAMI, R. N. *et al*. Clusters of Brazilian spotted fever in São Paulo State, southeastern Brazil. A review of official reports and the scientific literature. **Clinical Microbiology and Infection**, London, v. 15, p. 202-204, Dec. 2009c. Supplement 2.

ANGERAMI, R. N. *et al*. Features of Brazilian spotted fever in two different endemic areas in Brazil. **Ticks and Tick-Borne Diseases**, Amsterdam, v. 3, n. 5/6, p. 346-348, Dec. 2012.

ANGERAMI, R. N. *et al.* Febre maculosa brasileira e outras riquetsioses no Brasil. *In*: FOCACCIA, R. (editor científico). **Veronesi-Focaccia**: tratado de infectologia. 6. ed. rev. e atual. Rio de Janeiro: Atheneu, 2021. v. 1, p. 1025-1048.

ANGERAMI, R. N. *et al*. Febre maculosa brasileira: aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais. A experiência do Hospital das Clínicas – HC UNICAMP no período de 1993 a 2003. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 37, p. 65, 2004. Suplemento 1.

BECHAH, Y.; SOCOLOVSCHI, C.; RAOULT, D. Identification of rickettsial infection by using cutaneous swab specimens and PCR. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 17, n. 1, p. 83-86, Jan. 2011.

BIGGS, H. M. *et al.* Diagnosis and management of Tickborne rickettsial diseases: Rocky mountain spotted fever and other spotted fever group rickettsioses, Ehrlichioses, and Anaplasmosis – United States. **MMWR Recommendations and Reports**, Atlanta, GA, v. 65, n. 2, p. 1-44, May 2016.

BLANTON, L. S. Rickettsiales: treatment and management of human disease. *In*: THOMAS, S. (ed.). **Rickettsiales**: Biology, molecular biology, epidemiology, and vaccine development. Berlin: Springer International Publishing, 2016. p. 109-124.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de vigilância em saúde**: volume único. 3. ed. Brasília, DF: MS, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Novas recomendações sobre o critério de confirmação clínico-epidemiológico para febre maculosa. **Nota Informativa nº 10/2021 CGZV/DEIDT/SVS/MS**. Brasília, DF: MS, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância. Febre maculosa brasileira e outras riquetsioses. *In*: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância. **Guia de vigilância em saúde**. Brasília, DF: MS, 2017. *E-book*. Disponível em: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/PDF/2017/outubro/16/Volume-Unico-2017.pdf. Acesso em: 17 maio 2021.

CALIC, S. B. *et al*. Sintomatologia de casos de Febre Maculosa Brasileira (FMB) confirmados laboratorialmente pela FUNED, em MG nos Anos de 1995 a 2002. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, Jaboticabal, SP, v. 13, p. 357, 2004. Suplemento 1.

CHEN, L. F.; SEXTON, D. J. What´s new in Rocky Mountain spotted fever? **Infectious disease clinics of North America**, Philadelphia, v. 22, n. 3, p. 415-432, Sept. 2008.

DANTAS-TORRES, F. Rocky Mountain spotted fever. **The Lancet. Infectious diseases**, v. 7, n. 11, p. 724-732, Nov. 2007.

ESTEVES, E. *et al.* Comparative Analysis of Infection by *Rickettsia rickettsia* Sheila Smith and Taiaçu Strains in a Murine Model. **Pathogens**, Basel, v. 9, n. 9, p. 744, Sept. 2020.

FACCINI-MARTÍNEZ, A. A. *et al.* Febre maculosa por Rickettsia parkeri no Brasil: condutas de vigilância epidemiológica, diagnóstico e tratamento. **Journal of Health and Biological Sciences**, [*s. l.*], v. 6, n. 3, p. 299-312, 2018.

FACCINI-MARTÍNEZ, Á. A. *et al*. Rickettsioses in Brazil: distinct diseases and new paradigms for epidemiological surveillance. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 54, p. e07322020, Feb. 2021.

FACCINI-MARTÍNEZ, A. A. *et al.* Syndromic classification of rickettsioses: an approach for clinical practice. **International Journal of Infectious Diseases**, Hamilton, Canada, v. 28, p. 126-139, 2014.

GEHRKE, F. S. *et al*. Detection of Rickettsia rickettsii and Rickettsia sp in blood clots in 24 patients from different municipalities of the state of São Paulo, Brazil. **Ann New York Academy of Sciences**, New York, v. 1078, p. 260-262, Oct. 2006.

KIRK, J. L. *et al*. Rocky Mountain spotted fever. A clinical review based on 48 confirmed cases, 1943-1986. **Medicine (Baltimore)**, Hagerstown, Md, v. 69, n. 1, p. 35-45, Jan. 1990.

KIRKLAND, K. B. *et al*. Rocky Mountain complicated by gangrene: report of six cases and review. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 16, n. 5, p. 629-634, May 1993.

KRAWCZAK, F. S. *et al.* 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**, Baltimore, v. 95, n. 3, p. 551-553, Sept. 2016.

LABRUNA, M. B. *et al*. Genetic Identification of Rickettsial Isolates from Fatal Cases of Brazilian Spotted Fever and Comparison with Rickettsia rickettsii Isolates from the American Continents. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, DC, v. 52, n. 10, p. 3788-3791, Oct. 2014.

LEMOS, E. R. S. *et al*. Rocky Mountain spotted fever in an endemic area in Minas Gerais, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 89, p. 497-501, 1994.

LEMOS, E. R. S. *et al*. Spotted fever in Brazil: a soroepidemiological study and description of clinical cases in an endemic area in the state of São Paulo. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 65, n. 4, p. 329-334, Oct. 2001.

MANSUETO, P. *et al.* New insight into immunity and immunopathology of Rickettsial diseases. **Clinical and Developmental Immunology**, Cario, v. 2012, p. 967852, 2012.

MASTERS, E. J. *et al*. Rocky Mountain spotted fever: a clinician's dilemma. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 163, n. 7, p. 769-774, Apr. 2003.

MCGINLEY-SMITH, D. E.; TSAO, S. S. Dermatoses from ticks. **Journal of the American Academy of Dermatology**, St. Louis, Mo., v. 49, n. 3, p. 363-392, Sept. 2003.

MELLES, H. H. B. *et al*. de. Isolamento de Rickettsia em cultura de células vero. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 32, n. 5, p. 469-473, 1999.

MELLES, H. H. B. *et al*. Febre maculosa: isolamento de rickettsia em amostra de biópsia de pele. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 34, n. 1, p. 37-41, jan./fev. 1992.

NASCIMENTO, E. M. M. *et al*. Detection of Brazilian spotted fever infection by polymerase chain reaction in a patient from the state of São Paulo. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 100, p. 277-279, 2005.

NOGUEIRA ANGERAMI, R *et al*. Brazilian spotted fever in the paediatric age-segment in the State of São Paulo, southeastern Brazil, 2003-2006. **Clinic al Microbiology and Infection**, v. 15, p. 205-206, Dec. 2009. Suppl. 2.

OLIVEIRA, S.V. *et al*. Predictive Factors for Fatal Tick-Borne Spotted Fever in Brazil. **Zoonoses Public Health**, Berlin, v. 64, n. 7, p. e44-e50, Nov. 2017.

OLIVEIRA, S.V. *et al*. An update on the epidemiological situation of spotted fever in Brazil. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, Botucatu, SP, v. 22, n. 1, p. 22, Aug. 2016.

PADDOCK, C. D. *et al*. Assessing the magnitude of fatal Rocky Mountain spotted fever in the United States: comparison of two national data sources. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Northbrook, IL, v. 67, n. 4, p. 349-354, Oct. 2002.

PADDOCK, C. D. *et al*. Phylogeography of Rickettsia rickettsiiGenotypes Associated with Fatal Rocky Mountain Spotted Fever. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Northbrook, IL, v. 91, n. 3, p. 589-597, Sept. 2014.

PADDOCK, C. D. *et al.* Rickettsia parkeri rickettsiosis and its clinical distinction from Rocky Mountain spotted fever. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 47, n. 9, p. 1188-1196, 2008.

PADDOCK, C. D. *et al*. Rickettsia parkeri*: a* newly recognized cause of spotted fever rickettsiosis in the United States. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 38, p. 805-811, 2004.

PAROLA, P. *et al.* Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, DC, v. 26, n. 4, p. 657-702, 2013.

PINTER, A. *et al*. A febre maculosa brasileira na região metropolitana de São Paulo. **Boletim Epidemiológico Paulista**, São Paulo, v. 13, n. 151, p. 3-47, 2016.

PINTER, A. *et al.* Informe Técnico sobre Febre Maculosa Brasileira. **Boletim Epidemiológico Paulista**, São Paulo, v. 18, n. 213, p. 54-78, 2021.

PORTILLO, A. *et al.* Guidelines for the detection of Rickettsia spp. **Vector Borne and Zoonotic Diseases**, Larchmont, NY, v. 17, n. 1, p. 23-32, Jan. 2017.

RECK, J. *et al.* Epidemiology of Ornithodoros brasiliensis (mouro tick) in the Southern Brazilian highlands and the description of human and animal retrospective cases of tick parasitism. **Ticks and Tick Borne Diseases**, Amsterdam, v. 4, n. 1/2, p. 101-109, Feb. 2013.

RICHARDS, S. L. *et al.* Do tick attachment times vary between different tick-pathogen systems? **Environments**, [*s. l.*], v. 4, n. 37, p. 1-14, 2017.

SANTOS, F. C. *et al.* Brazilian spotted fever: real-time PCR for diagnosis of fatal cases. **Ticks and Tick Borne Diseases**, Amsterdam, v. 3, n. 5/6, p. 312-314, 2012.

SÃO PAULO. Febre maculosa brasileira. **Boletim Epidemiológico Paulista**, São Paulo, v. 8, n. 1, out. 2011.

SEVÁ, A. da P. *et al.* A human case of spotted fever caused by Rickettsia parkeri strain Atlantic rainforest and its association to the tick Amblyomma ovale. **Parasit Vectors**, London, v. 12, n. 1, p. 471, Oct. 2019.

SEXTON, D. J. *et al*. Brazilian spotted fever in Espírito Santo, Brazil. Description of a focus of infection in a new endemic region. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Northbrook, IL, v. 49, n. 2, p. 222-226, 1993.

SILVA, N. *et al.* Eschar-associated spotted fever rickettsiosis, Bahia, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 17, n. 2, p. 275-278, Feb. 2011.

SILVA-RAMOS, C. R.; HIDALGO, M.; FACCINI-MARTÍNEZ, Á. A. Clinical, epidemiological, and laboratory features of Rickettsia parkeri rickettsiosis: A systematic review. **Ticks and Tick Borne Diseases**, Amsterdam, v. 12, n. 4, p. 101734, July 2021.

SOCOLOVSCHI, C. *et al.* The use of eschar swabs for the diagnosis of African tick-bite fever. **Ticks and Tick Borne Diseases**, Amsterdam, v. 3, n. 5/6, p. 361-363, 2012.

SPOLIDORIO, M. G. *et al.* Novel spotted fever group rickettsiosis, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 16, n. 3, p. 521-523, Mar. 2010.

THORNER, A. R.; WALKER, D. H.; PETRI JUNIOR, W. A. Rocky Mountain spotted fever. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 27, n. 6, p. 1353-1359, Dec. 1998.

VALBUENA, G.; WALKER, D. H. Infection of the endothelium by members of the order Rickettsiales. **Thrombosis and Haemostasis**, Stuttgart, Schattauer, v. 102, n. 6, p. 1071-1079, Dec. 2009.

VERNE, G. N. *et al*. Jaundice in Rocky Mountain spotted fever. **American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 89, n. 3, p. 446-448, 1994.

WALKER, D. H. *et al*. Acute renal failure in Rocky Mountain spotted fever. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 139, n. 4, p. 443-448, 1979.

WALKER, D. H. *et al.* Pathogenesis of rickettsial eschars: the tache noire of boutonneuse fever. **Human Pathology**, Philadelphia, PA, v. 19, n. 12, p. 1449-1454, Dec. 1988.

WALKER, D. H. *et al.* Rickettsia rickettsii and other spotted fever group Rickettsiae (Rocky Mountain Spotted fever and other spotted fevers). *In*: MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. (eds.). **Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases**. 5. ed. London: Churchill Livingstone, 2004. v. 2, p. 2035-2042.

WALKER, D. H. Rickettsiae and rickettsial infections: the current state of knowledge. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 45, p. S39-S44, 2007. Supplement 1.

WALKER, D. H. Rocky Mountain spotted fever: a disease in need of microbiological concern. **Clinical Microbiology Reviews**, [Washington, DC], v. 2, n. 3, p. 227-240, 1989.

WECK, B. *et al.* Spotted fever group Rickettsia in the Pampa Biome, Brazil, 2015-2016. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 22, n. 11, p. 2014-2016, Nov. 2016.

WHITMAN, T. J. *et al.* Rickettsia parkeri infection after tick bite, Virginia. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 13, n. 2, p. 334-336, Feb. 2007.

3 Vigilância epidemiológica

Stefan Vilges de Oliveira[1]

3.1 Objetivos da vigilância epidemiológica

A vigilância da febre maculosa compreende a vigilância epidemiológica e ambiental, tendo como objetivos:

- Detectar e tratar precocemente os casos suspeitos, visando reduzir letalidade.
- Investigar e controlar surtos, mediante adoção de medidas de controle.
- Conhecer a distribuição da doença, segundo lugar, tempo e pessoa.
- Identificar e investigar os locais prováveis de infecção (LPI).
- Recomendar e adotar medidas de controle e prevenção.

3.2 Definições em vigilância epidemiológica

3.2.1 Notificação

Todo caso suspeito de febre maculosa requer notificação compulsória e investigação, por se tratar de doença grave. Um caso pode significar a existência de um surto, o que impõe a adoção imediata de medidas de controle. A notificação da febre maculosa deve ser registrada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), por meio do preenchimento da Ficha de Investigação da febre maculosa.

[1]Departamento de Saúde Coletiva da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

3.3 Definição de caso

3.3.1 Suspeito

- Indivíduo que apresente febre de início súbito, cefaleia, mialgia e que tenha relatado história de picada de carrapatos e/ou contato com animais domésticos e/ou silvestres e/ou ter frequentado área sabidamente de transmissão de febre maculosa, nos últimos 15 dias.
- Indivíduo que apresente febre de início súbito, cefaleia e mialgia, seguidas de aparecimento de exantema maculopapular, entre o segundo e o quinto dias de evolução, e/ou manifestações hemorrágicas.

3.3.2 Confirmado

3.3.2.1 Critério laboratorial

Indivíduo cujos sinais, sintomas e antecedentes epidemiológicos atendem à definição de caso suspeito e no qual infecção por riquétsias do grupo febre maculosa tenha sido confirmada laboratorialmente em uma das provas diagnósticas:

- Rifi – quando houver soroconversão dos títulos de Rifi IgG, entendida como:
  - primeira amostra de soro (fase aguda) não reagente e segunda amostra (colhida 14 a 21 dias após) com título ≥128; ou
  - aumento de, no mínimo, quatro vezes os títulos obtidos em duas amostras de soro, coletadas com intervalo de 14 a 21 dias.
- Imuno-histoquímica reagente para antígenos específicos de *Rickettsia sp*.
- Técnicas de biologia molecular (PCR), grupo febre maculosa detectável.
- Isolamento em cultura do agente etiológico.

3.3.2.2 Critério clínico-epidemiológico

Todo caso suspeito, associado a antecedentes epidemiológicos (descritos na definição de caso suspeito), que tenha vínculo ecoepidemiológico* com o Local Provável de Infecção (LPI) de casos confirmados laboratorialmente e que:

- Não tenha coletado material para exames laboratoriais específicos, OU
- Tenha resultado não reagente na Rifi IgG com amostra única coletada antes do sétimo dia de doença, OU
- Tenha uma amostra única coletada em qualquer dia de doença com Rifi IgG reagente (com título ≥128) ou indeterminado, OU

- Tenha apenas duas amostras, coletadas com intervalo de 14 a 21 entre primeira e segunda amostras, mas sem aumento de títulos maior ou igual a quatro vezes, OU;
- A investigação ambiental oportuna do LPI detecte a circulação de riquétsia patogênica em vetores.

*Define-se como vínculo ecoepidemiológico ter frequentado nos últimos 15 dias anteriores ao início dos sintomas o mesmo LPI de casos confirmados laboratorialmente.

3.3.3 Descartado

- Caso suspeito com diagnóstico confirmado para outra doença.
- Caso suspeito sem dados suficientes para confirmar o diagnóstico de febre maculosa.

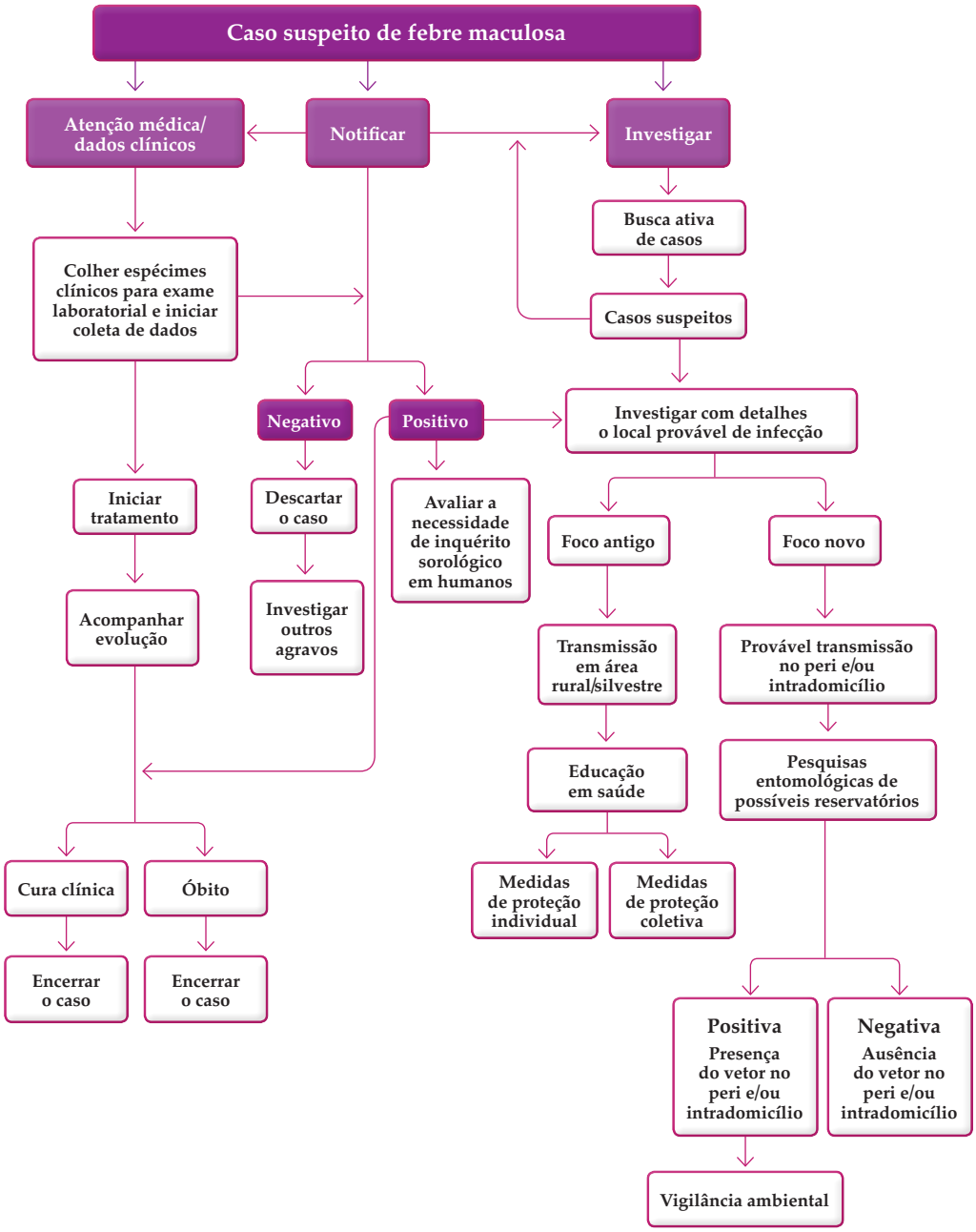
3.4 Roteiro de investigação

Deve-se iniciar a investigação imediatamente após a notificação, para permitir que as medidas de controle e prevenção de novos casos possam ser adotadas em tempo oportuno. Cabe à equipe de investigação confirmar a existência de amostras e encaminhar providências quanto à coleta dos espécimes clínicos necessários para o diagnóstico laboratorial, de acordo com as normas estabelecidas.

O instrumento de coleta de dados é a Ficha de Investigação da febre maculosa, padronizada para utilização em todo o País. Todos os campos deverão ser criteriosamente preenchidos, mesmo quando a informação for negativa (Figura 1).

FIGURA 1

Fluxograma de investigação epidemiológica da febre maculosa brasileira



Fonte: Brasil (2017).

3.4.1 Identificação do paciente

Identificação completa do paciente, do local de atendimento e de sua residência.

3.4.2 Coleta de dados clínicos e epidemiológicos

Levantar dados junto ao paciente e aos familiares; consultar o prontuário e, se possível, entrevistar o médico assistente para completar as informações clínicas sobre o paciente e definir se o quadro apresentado é compatível com a doença.

- **Identificação da área de transmissão** – verificar se os locais de residência, trabalho ou lazer correspondem às áreas de provável transmissão da febre maculosa. Observar se existe alta infestação de carrapatos na área; criação de animais domésticos, como cães e cavalos; e a presença de animais silvestres (capivaras, gambás).
- **Determinação da extensão da área de transmissão** – na vigência de um número maior de casos, fazer a investigação epidemiológica para buscar estabelecer os mecanismos causais de transmissão da doença e extensão da área de transmissão.

3.4.3 Pesquisa vetorial – ver detalhes em Vigilância de Ambientes

Quando pertinente, coletar carrapatos em humanos, cães e equídeos, a fim de caracterizar as espécies de carrapatos existentes e, se possível, o isolamento das riquétsias circulantes.

3.4.4 Encerramento de caso

O caso de febre maculosa deve ser encerrado oportunamente em até 60 dias da notificação. A classificação final do caso deve seguir os critérios descritos no item Definição de caso.

3.4.5 Consolidação dos dados

Considerar os aspectos envolvidos relativos a tempo, pessoa e principalmente área geográfica.

Referências

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância. Febre maculosa brasileira e outras riquetsioses. *In*: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância. **Guia de vigilância em saúde**: volume único. 2. ed. Brasília, DF: MS, 2017. *E-book*. p. 379-388. Disponível em: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/PDF/2017/outubro/16/Volume-Unico-2017.pdf. Acesso em: 8 jul. 2021.

4 Análise de dados

Priscila Bochi de Souza[1]
Marcelo Yoshito Wada[1]

Na análise dos dados de vigilância epidemiológica são utilizadas medidas que visam, de modo geral, expressar a ocorrência da doença. É a análise desses dados, coletados de modo sistemático e contínuo, que possibilita a construção de conhecimento acerca do comportamento da doença e subsidiam, entre outras ações, as de prevenção de novos casos e de redução da letalidade.

Neste capítulo, será dado enfoque às principais possibilidades de análise dos dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), sistema oficial de notificação dos casos suspeitos de febre maculosa, disponível para municípios de todo o território brasileiro.

Como ponto de partida para análise de dados, é necessário compreender o que se considera um caso da doença – definição de caso confirmado – e o que se considera como população em risco de adoecer, ambos conceitos necessários para o cálculo de uma medida importante para mensuração do risco de adoecer, o coeficiente de incidência.

Nas ações de vigilância e na pesquisa sobre febre maculosa encontra-se também a medida de prevalência, especialmente quando se trata de inquéritos de sorológicos em humanos e em animais.

No entanto, nas análises rotineiras dos dados do Sinan são utilizadas frequências absolutas e relativas e medidas de tendência central e dispersão, que permitem descrever em pessoa, tempo e lugar os acometidos pela doença. Falaremos sobre cada uma delas a seguir.

A estatística descritiva é muito utilizada na rotina dos serviços de saúde, nas atividades de reunir os dados, resumi-los e apresentá-los em tabelas e gráficos. Como ponto de partida, falaremos dos dados, ou seja, dos valores brutos coletados, por exemplo, nas fichas de notificação e investigação do Sinan. O arquivo que contém os dados organizados é o banco de dados.

[1]Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.

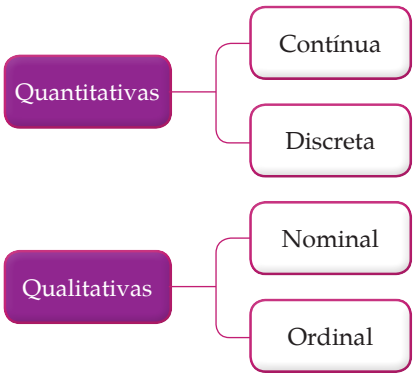
O banco de dados gerado pelo registro das notificações no Sinan segue uma organização onde cada linha representa uma unidade observada, ou seja, um caso suspeito da doença (que pode vir a ser confirmado ou descartado), e cada coluna representa uma variável, ou seja, um campo da Ficha de Investigação.

Para que se conheça a denominação de cada campo da Ficha de Investigação no banco de dados e as possibilidades de preenchimento, é importante consultar o Dicionário de Dados, disponível em: http://portalsinan.saude.gov.br/febre-maculosa.

A análise de dados já pode ser considerada iniciada quando se começa a definir quais variáveis do banco de dados serão utilizadas na descrição dos casos da doença, ou seja, na elaboração de um plano de análise. A escolha das variáveis é seguida da identificação do tipo de variável, o que determinará quais são as possibilidades para analisar, isto é, resumirá os dados de um conjunto de dados em uma única medida.

A classificação dos tipos de variáveis as divide em dois grupos: as quantitativas (ou numéricas) e as qualitativas (ou categóricas). As subclassificações desses dois tipos podem ser visualizadas na figura a seguir.

FIGURA 1
Tipos de variáveis



Fonte: Autoria própria.

As variáveis quantitativas discretas se referem a números inteiros, estando relacionadas com a ideia de contagem de eventos (exemplo: número de filhos). Já as variáveis quantitativas contínuas se relacionam com mensuração de características que podem assumir qualquer valor intermediário, tal como o peso (50 kg, 50,8 kg, 51,1 kg etc.).

As variáveis qualitativas podem ser nominais ou ordinais, com a diferença de que nas últimas há a ideia de ordem entre as categorias (faixa etária, por exemplo).

Como a denominação dos tipos de variáveis sugere, as quantitativas (ou numéricas) permitem que sejam calculadas medidas de tendência central e dispersão, coeficientes e outras. E as variáveis qualitativas podem ser analisadas utilizando-se frequências absolutas e relativas (proporções).

Uma variável qualitativa contém um tipo de dado que se refere à uma qualidade ou atributo e, para resumi-la, é feita a contagem das observações de cada possibilidade de preenchimento. A simples contagem nos fornece a frequência absoluta da variável, como apresentado na Tabela 1.

Quando o conjunto de dados é grande, descrever apenas as frequências absolutas pode dificultar a interpretação e a compreensão de quanto cada categoria representa do todo, por isso utiliza-se também a frequência relativa. A frequência relativa é calculada dividindo-se o número de uma categoria de resposta pelo total de resposta, de modo que o numerador está contido no denominador, e multiplica-se por 100 caso a intenção seja tratar de um percentual (quaisquer outros múltiplos de 10 poderiam ser escolhidos). Desse modo, ela expressa quanto cada possibilidade de preenchimento da variável representa em um universo de 100 (Tabela 1).

TABELA 1

Distribuição das faixas etárias dos casos de febre maculosa notificados e confirmados no Brasil em 2016

Faixas etárias	Frequência		
	Absoluta	Relativa (%)	Acumulada (%)
01-04	8	5,6	5,6
05-09	6	4,2	9,7
10-14	9	6,3	16,0
15-19	6	4,2	20,1
20-39	38	26,4	46,5
40-59	53	36,8	83,3
60-64	8	5,6	88,9
65-69	8	5,6	94,4
70-79	8	5,6	100,0
Total	**144**	**100,0**	

Fonte: Ministério da Saúde/SVS – Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan Net).

Em variáveis qualitativas ordinais, podemos também calcular a frequência acumulada, o que é feito somando-se as categorias anteriores até a categoria analisada. Isso pode facilitar a apresentação e a interpretação dos dados. Na tabela anterior podemos observar que 46,5% dos casos tinham até 39 anos de idade. Note que uma variável que no banco de dados do Sinan é do tipo quantitativa discreta (idade, em dias, meses ou anos, sem assumir valores intermediários), foi transformada em uma variável qualitativa ordinal (faixa etária) e analisada conforme as categorias criadas. O contrário, porém, não seria possível, pois uma variável qualitativa já não pode ser transformada em uma quantitativa.

As variáveis quantitativas permitem, geralmente, variedade maior de dados no conjunto de dados que as qualitativas, e, por esse motivo, costuma não ser comum e factível construir uma tabela de frequência. As medidas adequadas para essas variáveis são as medidas de tendência central: média, moda e mediana, que são acompanhadas pela apresentação de medidas de dispersão ou dos valores mínimo, máximo e da amplitude.

A **moda** é a medida que identifica qual o valor que aparece mais vezes no conjunto de dados. Pode haver uma única moda, mais de uma moda (conjunto de dados multimodal) ou nenhuma moda (amodal).

A **média** (ou média aritmética) é calculada por meio da soma de todos os valores e a divisão pelo número total de observações ou casos.

A **mediana** é uma medida que leva em conta a posição dos valores, desse modo, se calculamos a mediana sem ajuda de um programa de computador ou software, precisamos organizar os dados de modo crescente e utilizando as fórmulas a seguir para encontrar qual é o valor que divide o conjunto de dados ao meio (mesmo número de observações acima e abaixo desse valor encontrado). A definição do valor do meio é feita de modo distinto para conjuntos de dados com número ímpar e par de observações, sendo utilizadas as seguintes fórmulas matemáticas:

Número ímpar de observações	**Número par de observações**
$\frac{n+1}{2}$	$\frac{n+1}{2}$ e $\frac{n}{2}$

Como características centrais da média e da mediana, tem-se que a primeira, por incluir no cálculo todos os valores do conjunto de dados, é influenciada pelos valores extremos, que podem distorcer a medida-resumo para baixo ou para cima, o que não ocorre com o cálculo da mediana.

Acompanhando o uso das medidas de tendência central apresentadas anteriormente, é importante que sejam apresentados os valores mínimo e máximo e a amplitude do conjunto de dados, assim, temos a informação não apenas sobre o valor médio ou o valor do meio, mas também dos extremos e da variação dos dados.

O valor mínimo é o menor valor encontrado e o valor máximo é o maior valor encontrado no conjunto de dados de uma variável. A amplitude é a diferença entre o valor máximo e o valor mínimo, e nos mostra a distância entre os valores dos dados extremos.

A média costuma também ser acompanhada da apresentação do desvio-padrão, que é uma derivação da variância. O que isso quer dizer é que a média, ao somar todos os valores do conjunto de dados e dividir pelo número de observações, não permite tornar conhecida a variabilidade dos dados do conjunto analisado. Para isso, são feitos cálculos que investigam a diferença (ou a distância) de cada valor em relação à média. O cálculo do desvio-padrão é precedido pelo cálculo da variância (e do erro padrão) e visa mostrar o tamanho da variabilidade do conjunto de dados. Desse modo, quanto maior o valor do desvio-padrão (tendo como referência o valor da média), maior a variabilidade.

FIGURA 2

Exemplo para descrição da idade dos casos confirmados de febre maculosa em Belo Horizonte no período de 2007 a 2014

Idade
2
5
8
9
19
20
27
36
37
39
42
46
51

Moda	Amodal
Mediana	27
Média	26,2
Desvio-padrão	±16,8
Valor mínimo	2
Valor máximo	51
Amplitude	49

Fonte: Boletim da Vigilância em Saúde (2014).

Desse modo, é preciso cautela ao obter um banco de dados, especialmente se o dicionário de dados não foi consultado, pois, ainda que uma variável tenha em seu conteúdo um número, calcular a média, por exemplo, pode fazer ou não sentido. Temos como modelo a variável "Evolução do caso", que permite o preenchimento de: 1-cura; 2-óbito por febre maculosa; 3-óbito pode outra causa; e 9-ignorado. Embora no banco de dados tenhamos uma coluna com números, não faz sentido calcular a média, mas sim o número absoluto ou a proporção de registros com cada uma das possibilidades de preenchimento.

É por meio do uso de algumas medidas-resumo que conseguimos descrever a ocorrência da doença em populações, e não apenas em um ou poucos indivíduos. Essa possibilidade nos permite conhecer o cenário de ocorrência da doença de modo mais amplo e abrangente, observar semelhanças e diferenças e tentar elaborar um cenário de previsões, buscando nos preparar para o período onde esperamos o aumento no número de casos, os fatores que levam ao adoecimento e morte e, tanto quanto possível, intervir sobre estes para preservar a vida.

O coeficiente de incidência leva em consideração o número casos novos da doença no numerador, a população sob risco de adoecer no denominador, considerando a duração da doença no tempo e sua ocorrência em um dado local, e uma constante que multiplica essa divisão (geralmente 1.000, 10.000 ou 100.000).

No caso da febre maculosa, pode-se considerar que os casos notificados e confirmados no Sinan representam casos novos da doença, uma vez que esta, quando sintomática, tem duração curta (a condição clínica de doente não permanece por muito tempo) e não há casos de recidiva descritos na literatura, o que permite que o coeficiente de incidência seja calculado com os dados secundários do sistema de informação.

A febre maculosa é uma doença de suscetibilidade universal e, com base no conhecimento disponível atualmente, acredita-se que a imunidade adquirida após a infecção seja duradoura. Desse modo, pode-se considerar que toda a população que ainda não teve contato com o(s) agente(s) etiológico(s) está sob risco de adoecer e, de modo complementar, aqueles que já adoeceram e se curaram, mesmo se novamente expostos ao(s) agente(s) etiológico(s), não devem desenvolver a doença.

Na prática, pela dificuldade – e também pelo pequeno impacto do número de pessoas que já adoeceram frente à população geral – é utilizado como denominador dos coeficientes a população estimada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para a localidade que se pretende investigar (município, estado, país ou outras) em um dado período, sem retirar do cálculo os que já não estão sob risco de adoecer novamente.

Assim, podemos calcular que o coeficiente de incidência da febre maculosa no Brasil no ano de 2016 foi: 144 / 205.156.587 x 100.000 = 0,07 casos por 100.000 habitantes. Nesse caso, o uso do coeficiente de incidência parece não refletir a relevância da doença e pode-se optar por demonstrar outras medidas.

O coeficiente de letalidade demonstra a gravidade que a infecção por febre maculosa pode apresentar e deve ser considerado nas descrições epidemiológicas da doença. Esse coeficiente expressa o risco de morrer entre as pessoas acometidas pela doença, de modo que no numerador se tem os óbitos por febre maculosa e no denominador a população sob risco de ir a óbito pela doença, ou seja, os acometidos por febre maculosa no mesmo período e local. A constante usualmente utilizada para multiplicação é 100, o que faz a leitura do coeficiente de letalidade ser em percentual.

TABELA 2

Evolução dos casos confirmados de febre maculosa notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, Brasil, 2016

Evolução dos casos	N	%
1 – Cura	88	61,1
2 – Óbito pelo agravo notificado	51	35,4
3 – Óbito por outra causa	0	-
9 – Ignorado/Branco	5	3,5
Total	**144**	**100,0**

Fonte: Ministério da Saúde/SVS – Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan Net.

Exemplo: o coeficiente de letalidade da febre maculosa no Brasil em 2016 foi de: 51 / 144 x 100 = 35,4%.

Para uma descrição epidemiológica abrangente e completa é necessário abordar as categorias de tempo, lugar e pessoa, incluindo nesta última as particularidades da doença em questão. No caso da febre maculosa, e considerando o Sinan como fonte de dados, há dados importantes de serem descritos em cada uma dessas categorias, sendo destacados os principais no quadro a seguir:

QUADRO 1

Variáveis da Ficha de Investigação de febre maculosa que podem ser utilizadas para descrição epidemiológica da doença

Pessoa	Tempo[1]	Lugar
• Idade • Data de nascimento do paciente • Sexo • Gestante • Raça/cor • Escolaridade • Ocupação • Sinais e sintomas • Dados sobre exposição de risco: - Contato com animais - Frequentou em ambientes de mata • Ocorrência de hospitalização • Diagnóstico laboratorial • Resultado das sorologias • Resultado do isolamento • Resultado da histopatologia • Resultado da imuno-histoquímica • Classificação final do caso • Critério de confirmação ou descarte do caso • Doença relacionada ao trabalho • Evolução do caso	• Data da notificação • Data dos primeiros sintomas • Data da investigação • Data da internação • Data da alta • Data da coleta da primeira sorologia • Data da coleta da segunda sorologia • Data da coleta da amostra para isolamento • Data do óbito • Data do encerramento do caso	• UF de notificação • Município de notificação • UF de residência • Município de residência • Bairro de residência • Zona de residência • Município do hospital • Nome do hospital • Caso autóctone do município de residência • UF do LPI • Município do LPI • Zona do LPI • Ambiente do LPI

Fonte: Autoria própria.

Por fim, para apresentar os dados analisados, utilizam-se tabelas, quadros ou figuras (gráficos, mapas e outras). No entanto, estes são dispensáveis quando os dados a serem apresentados são em pequenas quantidades e podem ser textualmente descritos.

As tabelas são uma forma não discursiva de apresentar informações representadas por dados numéricos, seguindo uma ordenação determinada, principalmente quando compreendem valores comparativas.

Os quadros, por sua vez, embora sejam visualmente semelhantes às tabelas (no entanto, possuem traços em suas laterais verticais), diferenciam-se destas por apresentarem um conteúdo descritivo e esquemático, e não estatístisco.

As figuras podem ser gráficos, mapas, fotos e outras ilustrações. Os gráficos representam de modo mais dinâmico os dados das tabelas, sendo mais adequados para a sinalização de tendências.

A escolha do tipo de gráfico se relaciona com o tipo de informação a ser ilustrada, de modo que gráficos de linhas são adequados para dados crescentes e decrescentes, gráficos de círculos para dados proporcionais e gráficos de barras para estudos temporais e dados comparativos de diferentes variáveis. Se o gráfico de barras visa representar uma variável quantitativa contínua no eixo x, deve-se construir um histograma.

De modo geral, devem ser observadas as características dos dados e o objetivo da comunicação, devendo-se priorizar o uso de tabelas, que apresentam valores precisos, e escolhendo uma forma de representação dos dados, de modo que não haja tabela e gráfico para uma mesma informação.

Referências

BOLETIM DA VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Belo Horizonte: Prefeitura de Belo Horizonte, v. 4, n. 2, maio 2014. Disponível em: https://prefeitura.pbh.gov.br/sites/default/files/estrutura-de-governo/saude/2018/publicacaoes-da-vigilancia-em-saude/boletim-febre-maculosa-web-2.pdf. Acesso em: 25 jun. 2021.

Bibliografia

ANGERAMI, R. N. *et al.* Brazilian spotted fever: two faces of a same disease? A comparative study of clinical aspects between an old and a new endemic area in Brazil. **Clinical Microbiology and Infection**, London, v. 15, p. 207-208, Dec. 2009. Supplement 2.

COSTA, M. P.; TAUIL, P. L.; MERCHÁN-HAMANN, E. Terminologia das medidas e indicadores em epidemiologia: subsídios para uma possível padronização da nomenclatura. **Informe Epidemiológico do SUS**, Brasília, DF, v. 9, n. 4, p. 273-284, out./dez. 2000.

FUKUNAGA, E. T. *et al.* **Bases de estatística para profissionais de saúde**. São Paulo: Centro de Estudos Augusto Leopoldo Ayrosa Galvão, 2018.

GUERCIO, V. M. F. *et al.* Febre Maculosa no município de Pedreira, SP, Brasil: inquérito sorológico. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 30, n. 1, p. 47-52, jan./fev. 1997.

LABRUNA, M. B. *et al.* Rickettsioses in Latin America, Caribbean, Spain and Portugal. **Revista MVZ Córdoba**, Córdoba, v. 16, n. 2, p. 2435-2457, May/Aug. 2011.

Diagnóstico laboratorial

Silvia Colombo[1]
Fabiana Pereira[1]
Silvia D'Andretta Iglezias[2]
Miriam Teresinha Furlam Livorati[3]
Karina Ribeiro Leite J. Cavalcante[3]
Edvar Yuri Pacheco Schubach[3]
Marcos Antonio Correia R. da Cunha[3]
Rayana de Castro da Paz[3]
Rosilainy Surubi Fernandes[3]
Ana Iris de Lima Dure[4]

5.1 Organização da Rede Nacional de Laboratórios de Saúde Pública

Em 1990, com a criação da Lei Orgânica da Saúde (Lei n.º 8.080, de 19 de setembro de 1990), que institui o Sistema Único de Saúde (SUS), ratificou em seu artigo 16, inciso III, alínea "b", que o Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública (Sislab) estaria sob a direção nacional do SUS e sobre sua competência definir e coordená-lo.

A publicação da Portaria Ministerial n.º 699, de 24 de junho de 1993, estabelece que o Sislab deve ser integrado pela rede pública de unidades laboratoriais pertencentes à União, aos estados, aos municípios e ao Distrito Federal e devem estar organizados segundo o grau de complexidade das atividades, que desenvolvam ações conjuntas aos programas e com Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SNVE) e Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS).

Com as transformações na construção do Sistema de Vigilância em Saúde do Brasil, projeto da Reforma Sanitária e a construção social do SUS, fez-se necessárias atualizações quanto aos critérios de estruturação e atuação dos laboratórios de saúde pública.

Em 2002, o sistema teve sua primeira reestruturação por meio da Portaria n.º 15, de 3 de janeiro de 2002. Após a criação da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) e com o objetivo de atender com maior eficácia as ações de vigilâncias epidemiológicas, ambiental

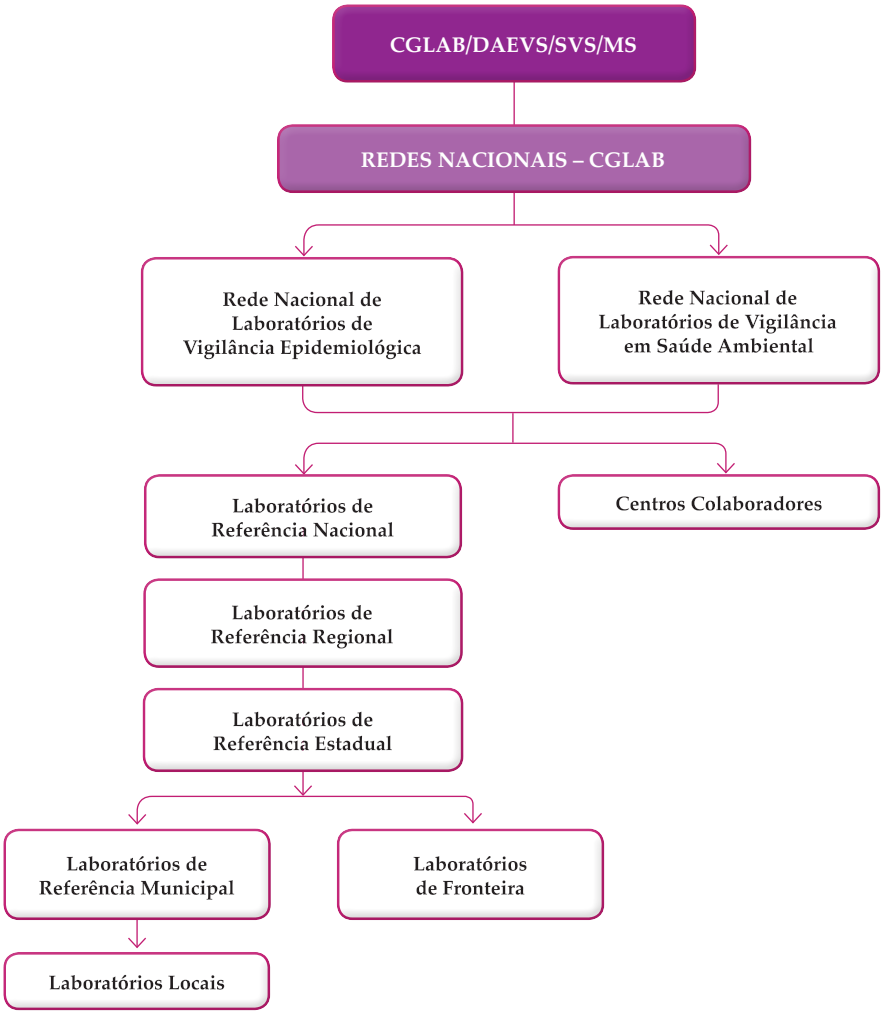
[1]Instituto Adolfo Lutz, SP.
[2]Núcleo de Patologia, Instituto Adolfo Lutz, SP.
[3]Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública do Ministério da Saúde.
[4]Fundação Ezequiel Dias, Minas Gerais.

e sanitária, o Sislab passou por uma nova organização por meio da publicação da Portaria n.º 2.031, de 23 de setembro de 2004, incorporada no Anexo II, da Portaria de Consolidação n.º 4, de 28 de setembro de 2017.

O Sislab é composto por quatro redes nacionais, organizadas em sub-redes por agravos ou programas, de forma hierarquizada por grau de complexidade das análises relacionadas à vigilância epidemiológica, vigilância ambiental em saúde, vigilância sanitária e assistência médica, conforme Figura 1 e Quadro 1.

FIGURA 1

Organograma do Sislab



Fonte: CGLAB/Daevs/SVS/MS, 2021.

QUADRO 1

Principais atividades das redes nacionais de laboratórios

Redes nacionais de laboratórios	Principais atividades (agravos ou programas)
Vigilância Epidemiológica	• Diagnóstico de Doenças de Notificação Compulsória. • Vigilância de doenças transmissíveis e não transmissíveis. • Monitoramento de resistência antimicrobiana. • Definição da padronização dos kits diagnósticos a serem utilizados na Rede.
Vigilância Ambiental	• Vigilância da qualidade da água para consumo humano. • Vigilância da qualidade do ar e do solo. • Vigilância de fatores ambientais físicos, químicos e biológicos (vetores, hospedeiros, reservatórios e animais peçonhentos). • Monitoramento de populações humanas expostas aos fatores ambientais biológicos, químicos e físicos.
Vigilância Sanitária	• Alimentos, medicamentos, cosméticos e saneantes. • Imunobiológicos e hemoderivados. • Toxicologia humana. • Contaminantes biológicos e não biológicos em produtos relacionados à saúde. • Produtos, materiais e equipamentos de uso para a saúde. • Vigilância em portos, aeroportos e fronteiras.

Fonte: Brasil (2004).

Atualmente, a coordenação e supervisão da Rede Nacional de Laboratórios de Vigilância Epidemiológica e Rede Nacional de Laboratórios de Vigilância em Saúde Ambiental está sob a Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB), conforme disposto no regimento interno do Ministério da Saúde.

5.1.1 Unidades laboratoriais do Sislab

O Sislab é composto por quatro redes nacionais, sub-rede que executa as principais atividades e órgãos responsáveis, é organizado de forma hierarquizada e tem suas ações executadas nas esferas federal, estadual e municipal, em consonância com os princípios do SUS. As sub-redes são estruturadas, sendo observadas as suas especificidades, de acordo com a seguinte classificação de unidades laboratoriais:

i. Centros Colaboradores (CC).
ii. Laboratórios de Referência Nacional (LRN).
iii. Laboratórios de Referência Regional (LRR).
iv. Laboratórios de Referência Estadual (LRE).
v. Laboratórios de Referência Municipal (LRM).
vi. Laboratórios Locais (LL).
vii. Laboratórios de Fronteira (LF).

Os CC são unidades laboratoriais especializadas e capacitadas em áreas específicas, que apresentam os requisitos necessários para desenvolver atividades de maior complexidade e de ensino e pesquisa.

Os LRN são unidades laboratoriais de excelência técnica altamente especializada, referência técnica e gerencial, a depender do agravo ou programa, para toda a rede laboratorial do País.

Os LRR são unidades laboratoriais capacitadas a desenvolver atividades mais complexas, organizadas por agravo ou programas, que prestam apoio técnico-operacional àquelas unidades definidas para sua área geográfica de abrangência.

Os LRE – Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacen), vinculados às Secretarias Estaduais de Saúde e com área geográfica de abrangência estadual – são a referência técnica e gerencial para a rede de laboratórios do estado.

Os LRM são unidades laboratoriais vinculadas às Secretarias Municipais de Saúde e com área geográfica de abrangência municipal.

Os LL são unidades laboratoriais que integram a rede estadual ou municipal de laboratórios de saúde pública.

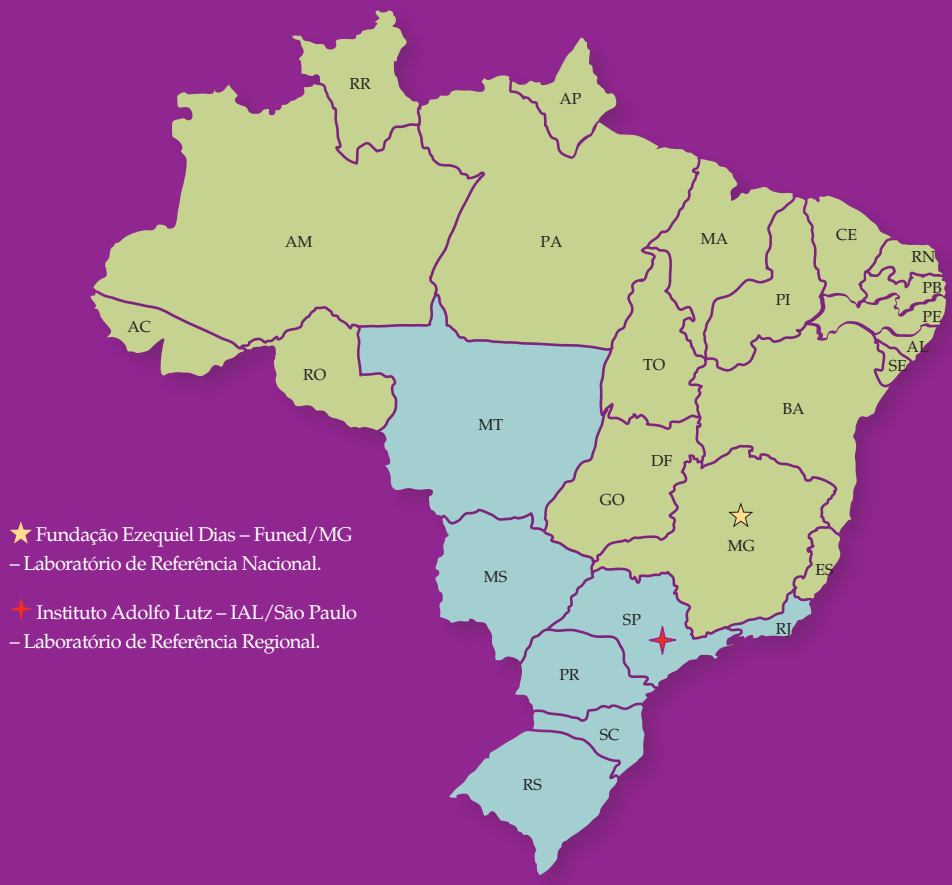
Os LF ou Lafron são unidades laboratoriais localizadas em regiões de fronteira para a viabilização do diagnóstico de agentes etiológicos, vetores de doenças transmissíveis e outros agravos à saúde pública, bem como a promoção do controle analítico para a verificação da qualidade sanitária dos serviços prestados e de produtos[7].

5.1.2 Laboratórios de referência para febre maculosa

A Figura 2 e o Quadro 2 representam a localização dos laboratórios de referência nacional e regional para febre maculosa, bem como suas competências para o diagnóstico da febre maculosa. A Figura 3 representa o algoritmo do fluxo laboratorial para amostras suspeitas de febre maculosa.

FIGURA 2

Localização dos laboratórios de referência nacional e regional para febre maculosa



Fonte: Adaptado de Brasil (2021).

QUADRO 2

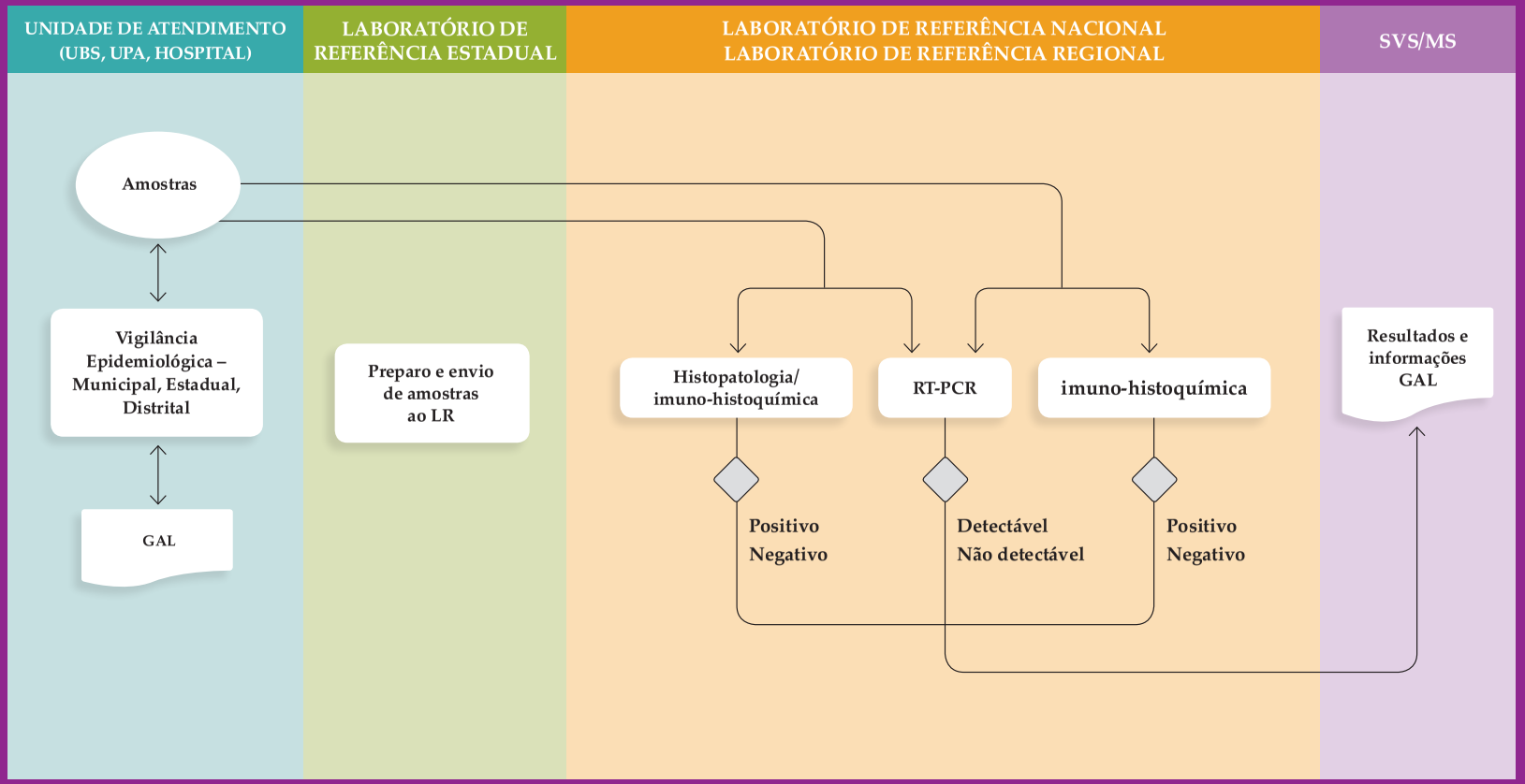
Competência diagnóstica dos laboratórios de referência nacional e regional para febre maculosa

Laboratório	Sorologia	Isolamento	Biologia molecular	Patologia
Funed/MG – LRN	IFI	Isolamento e cultivo	PCR/Sequenciamento	
IAL/SP – LRR	ELISA	Isolamento e cultivo	PCR	Histopatologia e imuno-histoquímica

Fonte: Brasil (2021).

FIGURA 3

Algoritmo do fluxo laboratorial para amostras suspeitas de febre maculosa



Fonte: Brasil (2021).

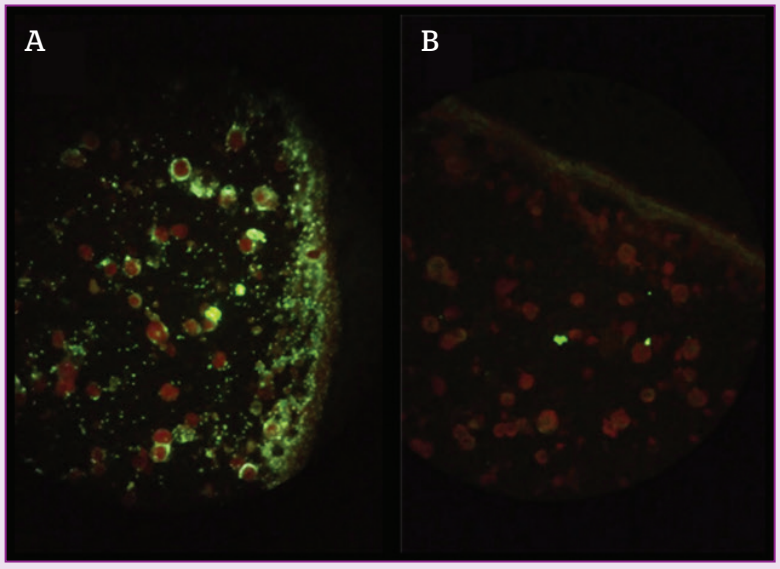
5.2 Metodologias diagnóstica

5.2.1 Imunofluorescência indireta

A reação de imunofluorescência indireta (IFI) é o método padrão de diagnóstico de febre maculosa que apresenta sensibilidade em torno de 100% e especificidade entre 86%-100%. É uma reação sorológica que se baseia na detecção de anticorpos ligados a um antígeno fixado em um substrato. Esse teste não define a espécie infectante devido à possibilidade de ocorrência de reação cruzada entre anticorpos e antígenos das diferentes espécies de um mesmo grupo. Existem dois grupos principais pesquisados por imunofluorescência: grupo febre maculosa e grupo tifo. O grupo febre maculosa (GFM) é composto pelas espécies que produzem febres exantemáticas (*R. rickettsii; R. conori; R. parkeri* entre outras) e o grupo tifo compreende as espécies causadoras do tifo exantemático (*R. prowazekii*) e do tifo murinho (*R. typhi*).

Os anticorpos IgG e IgM são detectáveis por IFI a partir de 7-10 dias após o surgimento dos sintomas, e o seu título aumenta no decorrer da doença. A confirmação de um caso suspeito de febre maculosa é realizada pela pesquisa simultânea de anticorpos em duas amostras de soro, sendo a primeira colhida no início dos sintomas (fase aguda) e a segunda, 14-21 dias após a primeira coleta (fase de convalescença). A comparação dos títulos de anticorpos obtidos nas duas amostras define uma infecção em atividade se houver aumento de pelo menos quatro vezes no título de anticorpos entre a primeira e segunda amostras (BRASIL, 2019).

FIGURA 4
Reação de imunofluorescência indireta



Fonte: Arquivo pessoal Silvia Colombo.
Notas: A) Resultado positivo; B) Resultado negativo.

Alguns exemplos de resultados obtidos e sua interpretação:

QUADRO 3

Exemplos de resultados obtidos na reação de imunofluorescência indireta e sua interpretação

	1ª amostra*	2ª amostra**	Interpretação
Título	Não reagente	Não reagente	Caso descartado
Título	Não reagente	64	Verificar possibilidade de surgimento/aumento tardio de anticorpos***
Título	Não reagente	128	Confirmado
Título	64	64	Verificar possibilidade de surgimento/aumento tardio de anticorpos***
Título	128	256	Verificar possibilidade de surgimento/aumento tardio de anticorpos***
Título	128	512	Confirmado
Título	256	512	Verificar possibilidade de surgimento/aumento tardio de anticorpos***
Título	256	1.024	Confirmado

Fonte: Adaptado de Brasil (2019).
*Primeira amostra colhida no início dos sintomas.
**Segunda amostra colhida entre 14 a 21 dias após a primeira.
***Diante da possibilidade de retardo na cinética de anticorpos, eventualmente, o surgimento da soroconversão pode ocorrer mais tardiamente. Assim, diante de um caso que apresente características clínicas e epidemiológicas compatíveis, recomenda-se fortemente que uma terceira amostra seja coletada 14 dias após a segunda. Essa recomendação deve ser reforçada, por exemplo, diante de um paciente cujo tratamento com antibioticoterapia específica foi instituído precocemente.

Nos casos em que há diferença de apenas um título entre as amostras, persistindo a suspeita, deve ser colhida uma terceira amostra para verificar possível aumento de título, uma vez que o uso de antibióticos pode retardar o aparecimento de anticorpos. A presença de anticorpos na primeira amostra, em casos confirmados, é devida à coleta tardia da primeira amostra. Título positivos (≥ 64) e iguais nas duas amostras indicam provável infecção passada se as amostras foram colhidas no tempo adequado, ou ocorrem se a coleta das amostras não respeitar o intervalo mínimo de 14 dias entre elas.

5.2.2 Isolamento de riquétsias patogênicas do grupo da febre maculosa

O isolamento de riquétsias é considerado "padrão-ouro" para a precisa definição etiológica da febre maculosa (FM). Além da identificação do agente etiológico, a multiplicação do agente em cultura possibilita a realização de estudos complementares de caraterização molecular genotípica e fenotípica do agente.

Entretanto, a técnica de isolamento de riquétsias do GFM é considerada um ensaio de alta complexidade, por tratar-se de bactérias intracelulares obrigatórias em que, para seu crescimento em laboratório, são necessárias inoculações em meio de cultivo celular, ovos embrionados ou animais de experimentação suscetíveis, como cobaia. Além disso, a manipulação do agente viável em laboratório exige estrutura de nível de biossegurança 3 (NB-3), de acordo com as normas internacionais, o que torna a técnica restrita a um pequeno número de laboratórios (BRASIL, 2006, 2017).

A cobaia é um animal de experimentação classicamente utilizado como modelo para infecção por riquétsias patogênicas, uma vez que apresenta manifestações clínicas bem conhecidas como febre e lesão escrotal, por isso tem sido muito utilizada em pesquisas para avaliar tanto os aspectos da interação patógeno-hospedeiro como a competência vetorial de diferentes espécies de carrapatos, contribuindo para compreensão da ecologia das riquetsioses (SARAIVA *et al.*, 2014).

Por outro lado, o isolamento de riquétsias em cultura de células tem sido utilizado para o diagnóstico de riquétsias GFM em alguns Laboratórios de Referência para Riquetsioses no Brasil, como o Instituto Adolfo Lutz/SP e a Fundação Ezequiel Dias/MG.

Essa metodologia permite o isolamento do agente infeccioso a partir de amostras de coágulos sanguíneos, biopsia de lesão cutânea, autopsias, bem como de carrapatos retirados do paciente. Os materiais clínicos devem ser colhidos utilizando técnicas de assepsia, acondicionados em frascos criogênicos contendo meio de transporte BHI (*Brain Heart Infusion* – infusão de cérebro e coração), armazenados em freezer -70°C e transportados para o laboratório em gelo seco ou N2 líquido. As condições de coleta, armazenamento e transporte das amostras são fundamentais para o sucesso do isolamento das riquétsias GFM.

O isolamento é muito útil nos casos mais graves, principalmente quando a coleta da amostra clínica é realizada na fase aguda da doença (até sete dias a partir dos primeiros sintomas), situação em que ainda não há anticorpos detectáveis, porém há elevada riquetsemia, com aumento da possibilidade de isolamento.

O resultado positivo no isolamento é conclusivo, porém o resultado negativo, tem baixo valor preditivo negativo, devido a uma série de fatores que podem interferir no processo de análise laboratorial, tais como: baixa bacteremia no momento da coleta da amostra de sangue, o uso de antibiótico antes da coleta, as condições de esterilidade da coleta, armazenamento e transporte da amostra.

Quando o resultado do isolamento é negativo, tem-se um valor preditivo baixo, por isso, para casos não fatais, é necessária a confirmação do resultado pela sorologia em análise pareada após a coleta da segunda amostra de soro (intervalo ≥ 14 dias). Para os casos fatais, as abordagens moleculares podem auxiliar na obtenção do diagnóstico.

5.2.3 Biologia molecular na detecção de riquétsias patogênicas do grupo da febre maculosa

No Brasil, as técnicas de biologia molecular têm sido cada vez mais utilizadas para detecção e caracterização molecular em diferentes tipos de amostras, como cepas isoladas, vetores e reservatórios vertebrados e humanos, produzindo um avanço importante no conhecimento da ecoepidemiologia das riquetsioses de impacto em saúde pública.

A principal técnica molecular utilizada é a *Polymerase Chain Reaction* (PCR – Reação em Cadeia da Polimerase), que é uma reação baseada na replicação do DNA, na qual utilizando-se oligonucleotídeos iniciadores específicos para o agente que se pretende detectar é possível amplificar, in vitro, fragmentos do material genético deste patógeno. Caso o espécime coletado seja proveniente de amostras biológicas clínicas, é necessária uma etapa de extração de ácidos nucleicos para realização da técnica. A presença do fragmento específico, bem como o seu sequenciamento genético, oferece informações importantes sobre o agente etiológico no contexto em que foi detectado.

Para o diagnóstico em humanos, os laboratórios de referência para riquetsioses têm optado pela técnica de *Real-Time quantitative PCR* (qPCR – PCR em tempo real) em relação à PCR convencional devido a algumas vantagens da primeira em relação à segunda. Na qPCR a detecção do fragmento de DNA do patógeno acontece em um sistema fechado, por meio da emissão de sinal fluorescente em cada ciclo, quando ocorre a duplicação do fragmento de DNA do patógeno. O sinal é captado por um sistema de detecção de fluorescência e analisado por meio de um *software*. A sensibilidade nesse sistema é na ordem de 100 vezes maior em relação à PCR convencional. A alta capacidade analítica, aliada ao menor risco de contaminação devido à eliminação dos processos pós-PCR e diminuição significativa da subjetividade da leitura dos resultados, demonstra o potencial dessa metodologia para pesquisa qualitativa e quantitativo de agentes infecciosos.

A utilização da PCR para o diagnóstico surgiu da necessidade de elucidar casos fatais que apresentavam suspeita clínica compatível com FM, mas que tiveram resultados negativos, títulos baixos na sorologia específica ou quando não é possível coletar segunda amostra para realização da sorologia pareada. Embora trate-se de bactéria intracelular, a hipótese de um período de bacteremia que possibilitasse a detecção molecular em amostras de sangue ou derivados foi levantada a partir da identificação de alguns casos fatais de FM com resultado positivo no isolamento em cultura de células a partir de coágulo sanguíneo, ainda na ausência de títulos de anticorpos específicos.

Com a implantação da qPCR para diagnóstico da FM houve aumento significativo na sensibilidade para detecção da doença em comparação com a utilização apenas dos métodos tradicionais (sorologia e isolamento), sendo atualmente a principal ferramenta para confirmação de casos fatais de FM no Brasil.

Seguindo as orientações para diagnóstico da FM contidas no *Manual de Doenças Transmitidas por Carrapatos* do CDC-EUA (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2017), a PCR é indicada para amostras de biópsia de lesão cutânea, havendo advertência sobre a baixa sensibilidade se utilizada em amostras de sangue, mesmo sendo colhidas na fase aguda da doença. Sendo assim, em casos não fatais, a confirmação do caso deve ser feita pela sorologia após o envio da segunda amostra.

Embora vários tipos de amostras clínicas possam ser utilizados para pesquisa de FM utilizando a qPCR, especificamente para elucidar os casos fatais, a amostra de soro foi selecionada como mais adequada para o exame, uma vez que, para amostra clínica livre de células, existem kits comerciais de alta performance para extração de ácido nucleico, garantindo maior qualidade no rendimento da extração dos ácidos nucleicos do agente infeccioso em relação ao da matriz biológica (SANTOS *et al.*, 2012). Além disso, trata-se do tipo de amostra mais frequentemente enviada ao laboratório. Outros materiais biológicos como coágulos, sangue *post mortem*, tecidos colhidos de biópsia e autopsia foram testados, porém, estão relacionados à menor eficiência na extração do ácido nucleico em relação ao soro. No entanto, na ausência do soro como amostra preferencial, esses tipos de amostras podem também ser utilizados para a realização do exame.

É importante salientar que quanto mais precoce for realizada a coleta da amostra biológica para o diagnóstico de FM por qPCR maiores são as possibilidades de se detectar o agente diretamente. Dados laboratoriais mostram que a qPCR para FM é eficiente para detectar casos positivos no máximo até 10 a 12 dias de evolução da doença, devendo ser consideradas as variáveis: suscetibilidade individual, quantidade de riquétsias inoculadas e tempo de utilização de antibiótico específico.

5.2.4 Imuno-histoquímica para detecção de riquétsias patogênicas do grupo da febre maculosa

A imuno-histoquímica (IHQ) é um método de detecção de antígenos específicos em tecidos ou células baseado na reação antígeno-anticorpo visualizada por microscopia ótica comum utilizando cortes histológicos de amostras fixadas em formalina (formol a 10%).

A leitura e a interpretação da reação imuno-histoquímica para o diagnóstico de doenças infecciosas requerem o conhecimento da patogenia e das alterações histopatológicas da doença em questão, assim como o conceito de órgão-alvo. Os antígenos estão presentes nas células infectadas e serão elas que apresentarão positividade na reação (EYZAGUIRRE; HAQUE, 2008).

Como as riquétsias agridem diretamente as células endoteliais, encontramos proeminente vasculite linfohistiocítica, às vezes com polimorfonucleares em vasos de pequeno e médio calibre em múltiplos órgãos. Embora as alterações histopatológicas não sejam patognomônicas, são encontradas alterações em vários órgãos que podem sugerir riquetsiose, principalmente cérebro, pulmão, coração, fígado, rim e pele (PADDOCK *et al.*, 1999). São caracterizadas basicamente por infiltrado linfohistiocitário com polimorfonucleares perivascular multifocal. A inflamação é acompanhada por intenso edema intersticial adjacente e, eventualmente, por depósito de fibrina discreto, embora não se encontrem alterações de coagulação intravascular disseminada bem definidas. Podemos observar meningoencefalite discreta, miocardite, nefrite túbulo-intersticial (respectivamente, Figuras 6, 7 e 9) e pneumonia intersticial. Alguns órgãos podem apresentar alterações mais evidentes, por exemplo, no cérebro podemos encontrar nódulos gliais e microinfartos periarteriolares. No fígado é comum a identificação de triadite portal, eritrofagocitose em células de Kupffer e infiltrado linfomononuclear difuso em sinusoides (Figura 8). Necrose cortical adrenal também é comum nos casos fatais. Na pele,

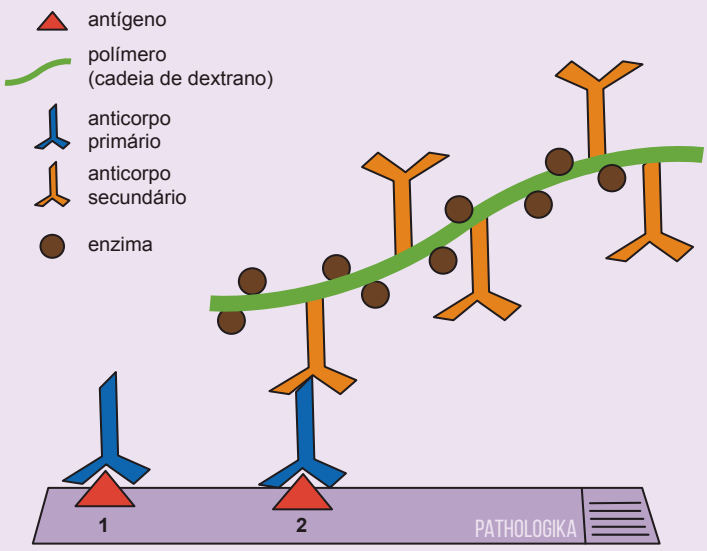
órgão sempre comprometido, observa-se dermovasculite a linfomononucleares irregularmente distribuída que pode variar de intensidade de acordo com o estágio e severidade da infecção (Figura 10). Na fase inicial de lesões maculopapulares nota-se infiltrado perivascular que compromete a parede do vaso com edema endotelial e extravasamento de hemácias. Nas lesões mais avançadas clinicamente, com petéquias e hemorragias, observa-se vasculite leucocitoclásica (predomínio de neutrófilos) com necrose endotelial e trombos de fibrina. Mais raramente podemos ter lesões de pele mais profundas como hidradenite e paniculite aguda lobular (PRIETO-GRANADA; LOBO; JUNIOR MIHN, 2010).

Com raras exceções, os patologistas têm grande dificuldade em demonstrar a presença de riquétsias nas lesões teciduais, mesmo usando técnicas histoquímicas clássicas para o grupo, como colorações de Giemsa e Pinkerton, levando à falha diagnóstica (WALKER, 1988). Nesse sentido, a técnica imuno-histoquímica para a detecção de antígenos de *Rickettsia* spp revolucionou a detecção destes microrganismos em amostras histológicas e tem sido usada como ferramenta diagnóstica desde 1989 (DUMLER *et al.*, 1990), embora não de maneira ampla. Tendo as células endoteliais como órgão-alvo, por meio de marcação imuno-histoquímica os antígenos bacterianos do grupo *Rickettsia* são visualizados primariamente no endotélio, mas também em células mononucleares do sistema fagocitário fixo ou circulante de vários órgãos, principalmente cérebro, pulmão, coração, fígado, baço, rim e pele (PADDOCK *et al.*, 1999). Nos vasos a positividade predominante é intracitoplasmática, podendo ser também intranuclear em células endoteliais e células musculares lisas da parede de vasos de calibre variado, mesmo na ausência de sinais inflamatórios evidentes no tecido adjacente (Figuras 6 a 10).

Resumidamente, a reação consiste inicialmente em se preparar cortes histológicos das amostras incluídas em parafina (espessura de 3 a 5 µm). Os cortes são fixados em lâminas silanizadas para microscopia, positivamente carregadas e submetidos aos procedimentos para retirada de parafina, reidratação e "desmascaramento" de antígenos que foram alterados pela ação da formalina. Após a etapa inicial de adequação da amostra, aplica-se a solução contendo anticorpos específicos anti-*Rickettsia rickettsii* (anticorpo primário) em diluição previamente estabelecida durante sua validação (o anticorpo anti-*Rickettsia rickettsii* é policlonal, produzido experimentalmente em coelho). Em seguida, é empregada a solução de micropolímeros conjugados com anticorpos anti-imunoglobulinas de coelho e enzimas (kit de origem comercial/anticorpo secundário conjugado com polímeros e enzimas peroxidase ou fosfatase alcalina). A enzima presente no conjugado com o polímero determinará a cor do produto final da reação: peroxidase resultará em cor castanho-dourada; se for utilizada fosfatase alcalina, a cor resultante será vermelho-cereja. Para finalizar, é feita uma leve contracoloração com hematoxilina e montagem com meio permanente e lamínula para microscopia ótica comum. A reação está esquematizada na Figura 5.

FIGURA 5

Esquema simplificado de reação imuno-histoquímica indireta, utilizando conjugado de micropolímeros com anticorpo secundário e enzima



Fonte: Lopes (2016).

Habitualmente, o ensaio utiliza anticorpos policlonais anti-*Rickettsia rickettsii,* porém a *R. rickettsii* não pode ser diferenciada de outras do grupo da febre maculosa como a *R. parkeri* ou *R. conorii,* porque ocorre reação cruzada entre elas (EYZAGUIRRE; WALKER; ZAKI, 2010). Portanto, o resultado positivo indica a presença de antígenos de riquétsia do grupo da FM, e sua interpretação deve ser feita dentro do contexto clínico-epidemiológico do caso (PINTER *et al.*, 2016). O método apresenta alta especificidade, próxima de 100%, porém menor sensibilidade (em torno de 75%), atribuída, entre outras causas, à distribuição irregular das riquétsias no tecido. Portanto, o resultado positivo na IHQ confirma a suspeita, porém o resultado negativo não a exclui (PINTER *et al.*, 2016). Essa reação pode ser feita tanto em amostras nas fases iniciais da doença (em biópsia de pele) como em casos fatais submetidos à autópsia.

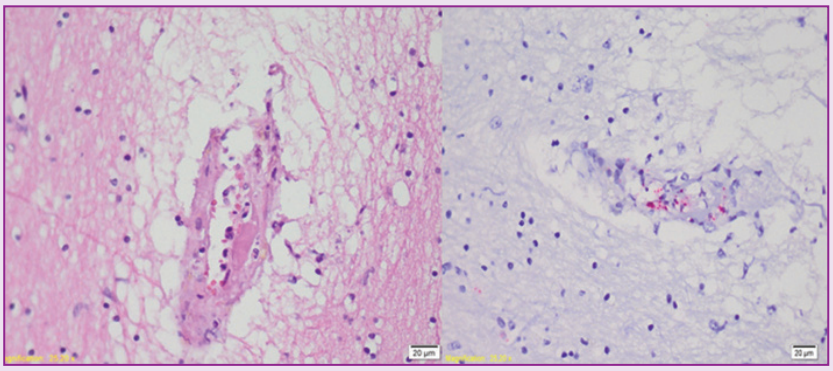
No período inicial da doença, a IHQ é considerada o método mais sensível para a confirmação de febre maculosa se realizada em amostras de pele com lesões vasculíticas (PINTER *et al.*, 2016).Vários estudos têm enfatizado a utilidade clínica da imunopositividade em biópsias de pele em casos suspeitos (PRIETO-GRANADA; LOBO; JUNIOR MIHN, 2010; PROCOP *et al.*, 1997; KAO *et al.*, 1997). Essas amostras podem ser obtidas por meio de biópsia (tipo *punch*) e devem ser conservadas em formalina, à temperatura ambiente. Embora o método forneça resultado mais rápido que a sorologia, ainda assim será necessário um período mínimo de 3-4 dias para o diagnóstico final, incluindo fixação e processamento das amostras, execução da reação e leitura das lâminas.Vale ressaltar o efeito da antibioticoterapia específica (doxiciclina ou cloranfenicol) diminuindo consideravelmente a presença de antígenos bacterianos específicos na amostra em 24-48 horas após o início do tratamento, o que pode prejudicar o diagnóstico por imuno-histoquímica em biópsias de pele (resultados falso-negativos) (PADDOCK *et al.*, 1999).

Nos casos fatais, quando muitas vezes os anticorpos ainda não atingiram níveis detectáveis no soro, a IHQ é de particular importância para o esclarecimento e a confirmação diagnóstica, inclusive em casos antigos já arquivados (PADDOCK *et al.*, 1999). Para isso, é fundamental a atuação conjunta dos serviços de vigilância com os serviços de verificação de óbitos (SVO) no sentido de coletar fragmentos de vísceras (cérebro, coração, pulmão, fígado, baço, rim e pele) dentro de 24 horas após o óbito, visto que as riquétsias não são detectadas por IHQ quando já houver autólise dos tecidos. Essas amostras devem ser conservadas em formalina tamponada em temperatura ambiente até serem encaminhadas ao laboratório de referência. Curiosamente, as amostras colhidas a partir de autópsia são menos suscetíveis ao efeito da antibioticoterapia específica, mesmo que prolongada, quanto ao resultado da IHQ, quer seja pela maior carga de bactérias quer pelo maior volume de amostras disponíveis para diagnóstico (PADDOCK *et al.*, 1999).

A IHQ também tem sido um importante método no estudo da fisiopatologia da FM, permitindo a avaliação da distribuição anatômica do antígeno bacteriano em múltiplos órgãos como estômago, colon, supra-renais e pâncreas além dos já citados anteriormente.

FIGURA 6

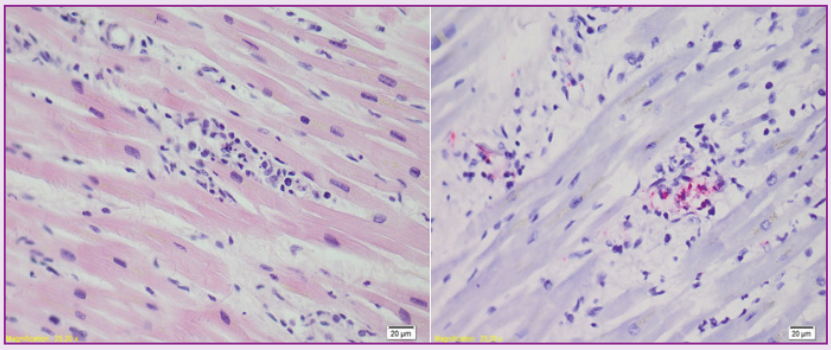
Parênquima cerebral. Intenso edema perivascular, discreto infiltrado inflamatório na parede vascular com trombos de fibrina na luz (à esquerda, H&E, 400X). Antígenos de *Rickettsia sp* detectados por IHQ no endotélio e parede vascular em vermelho-cereja (à direita, IHQ com fosfatse alcalina, 400X)



Fonte: Arquivo pessoal Silvia D'Andretta Iglezias.

FIGURA 7

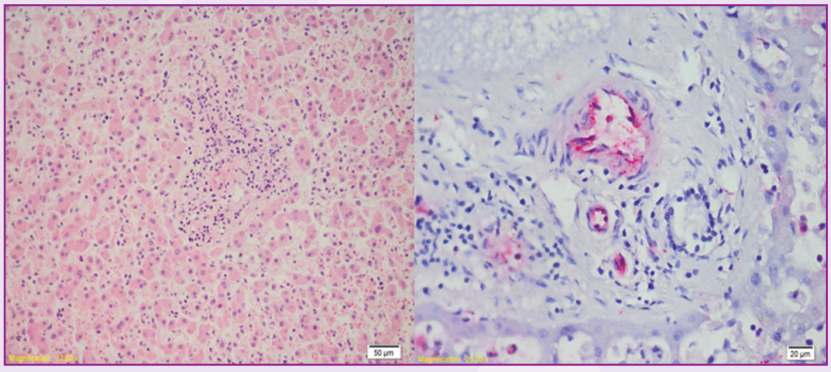
Miocárdio. Infiltrado inflamatório misto intersticial (à esquerda, H&E, 400X). Presença de antígenos de Rickettsia sp detectados por IHQ em vermelho-cereja (à direita, IHQ com fosfatase alcalina, 400X)



Fonte: Arquivo pessoal Silvia D'Andretta Iglezias.

FIGURA 8

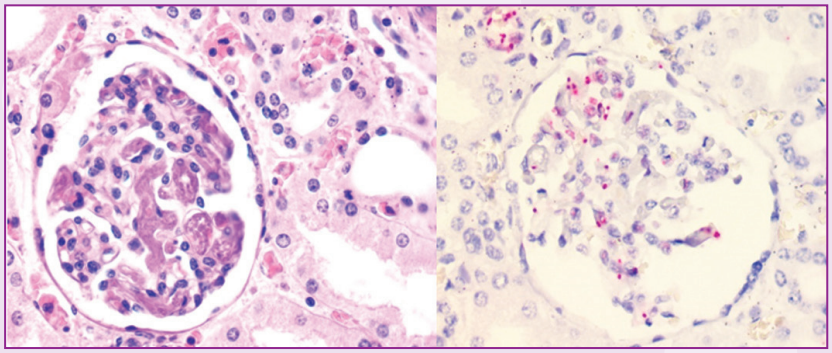
Fígado. Infiltrado inflamatório linfomononuclear portal e sinusoidal difuso (à esquerda, H&E, 200X). Antígenos de Rickettsia sp no endotélio de vasos portais detectados por IHQ em vermelho-cereja (à direita, 400X, IHQ fosfatase alcalina)



Fonte: Arquivo pessoal Silvia D'Andretta Iglezias.

FIGURA 9

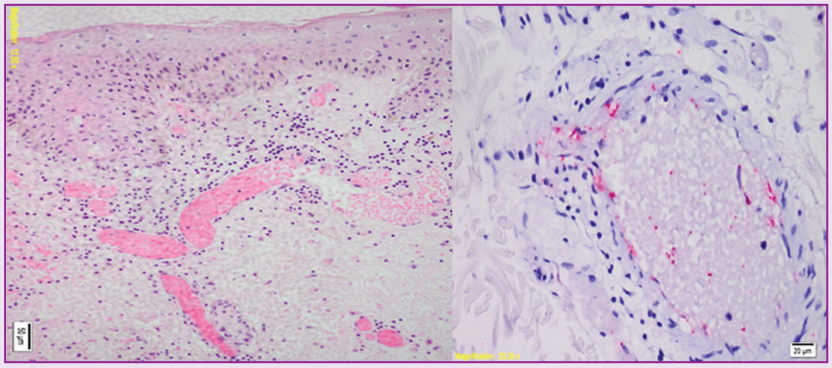
Rim. Hialinização de alças glomerulares com escasso infiltrado inflamatório à esquerda (H&E 400X). Marcação imuno-histoquímica em vermelho-cereja de antígenos de Rickettsia sp em glomérulos e parede de vaso intersticial, praticamente sem reação inflamatória (IHQ fosfatase alcalina, 400X)



Fonte: Arquivo pessoal Silvia D'Andretta Iglezias.

FIGURA 10

Pele. Infiltrado inflamatório crônico perivascular com intensa congestão (à esquerda, H&E, 200X). Antígenos de *Rickettsia sp* detectados no endotélio de vasos dérmicos por IHQ em vermelho-rosa (a direita, IHQ com fosfatase alcalina, 200X)



Fonte: Arquivo pessoal Silvia D'Andretta Iglezias.

QUADRO 4

Instruções para coleta e encaminhamento de amostras para diagnóstico laboratorial de febre maculosa e outras Rickettsioses

Tipo de material	Exame	Procedimento de coleta	Armazenamento	Conservação e transporte
Sangue	Sorologia	1ª amostra – a partir do 1° contato com o paciente. 2ª amostra – de 2 a 4 semanas após a data da 1ª coleta.	10 ml em tubo seco (sem anticoagulante).	Após retração do coágulo em temperatura ambiente, colocar em geladeira (4°C a 8°C) no máximo por 24 horas.
	Cultura (isolamento)	Início dos sintomas, antes da antibióticoterapia, ou até 48 horas do início da medicação.	2 ml em tubo seco e transferir o coágulo para um flaconete com tampa de rosca de 1 ml de transporte (BHI).	Encaminhar ao laboratório de referência, após contato prévio, no prazo máximo de 8 horas em caixa de transporte de amostra biológica com gelo seco.
	PCR	Preferencialmente, nos primeiros 5 dias de doença e, impreterivelmente, antes do início do tratamento antimicrobiano específico.	No mínimo 1 ml, podendo ser encaminhado em tubos contendo EDTA ou coágulo.	Encaminhar ao laboratório de referência no prazo máximo de 72 horas em caixa de transporte de amostra biológica com gelo seco.
Tecido Pele Amostras de fígado, pulmão, pele, rim, baço (coletadas em necropsia)	Cultura (isolamento)	Início do aparecimento da lesão de pele e (Exantema, petéquias), preferencialmente antes do início da antibioticoterapia.	Colocar o fragmento de pele em flaconete com tampa de rosca com 1 ml de meio de transporte BHI.	Encaminhar ao laboratório de referência no prazo máximo de 24 horas em caixa de transporte de amostra biológica com gelo seco.
	Imuno-histoquímica e histopatologia	Necropsia efetuada idealmente antes de completar 24 horas após o óbito.	Fragmentos de órgãos preservados em formalina 10% ou em bloco de parafina contendo quantidade representativas das amostras coletadas. Enviar, com laudo de necropsia, os achados macros e microscópicos.	Acondicionar as amostras (fragmentos em formol, ou os blocos de parafina) em embalagem que permita transporte sem danificá-los, em temperatura ambiente (no máximo até 40°C). As amostras coletadas em necropsia, preferencialmente, já devem ter sido submetidas à processamento histológico (bloco de parafina).

continua

conclusão

Tipo de material	Exame	Procedimento de coleta	Armazenamento	Conservação e transporte
Tecido Pele Amostras de fígado, pulmão, pele, rim, baço (coletadas em necropsia)	PCR	Fragmentos de biópsia de pele devem conter a lesão vasculítica. Coletar, preferencialmente, nos primeiros 5 dias de doença e, impreterivelmente, antes do início do tratamento antimicrobiano específico. Swab da base da escara – Coletar preferencialmente antes do início do tratamento.	Fragmentos de tamanho variável, acondicionados em frascos com meio BHI (infusão cérebro e coração). Swab de Rayon acondicionada em frasco com BHI.	Se encaminhado em 24 horas, acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica com gelo. Prazos maiores, congelar em freezer a -70°C ou em nitrogênio líquido. Após o congelamento, transportar em caixa de transporte de amostra biológica com gelo seco.
Vetores (carrapatos, pulgas e piolhos)	PCR	Os carrapatos fixados nos animais domésticos, domesticados, ou animais silvestres, devem ser removidos manualmente, com torções continuas em torno do próprio eixo longitudinal, permitindo que sejam retirados inteiros, evitando-se a quebra do hipostômio (utilizado na identificação). As pulgas e os piolhos devem ser removidos manualmente ou, no caso de pequenos mamíferos, coletadas com processo de escovação do pêlo do hospedeiro com escova de cerda de plástico flexível, mas dura ou por pente fino (utilizado para remoção de piolhos em humanos). Para coleta de vetores no ambiente recomenda-se a utilização da técnica de arrasto (já descrita neste manual).	Todos os espécimes coletados de um mesmo hospedeiro ou ponto devem ser armazenados no mesmo frasco e/ou sacos transparentes contendo álcool isopropílico P.A. (Isopropanol). Recomenda-se colocar uma etiqueta dentro e fora do frasco com o número da ficha de investigação ou ficha de encaminhamento de vetores. Os frascos devem ser bem vedados e os sacos lacrados.	Os espécimes devem ser encaminhadas mortas em frascos ou sacos transparentes em isopropanol e resguardadas em caixas de isopor, juntamente com a ficha de identificação de amostra o mais breve possível para o laboratorio.

Fonte: Adaptado de Brasil (2021).
Observação: para coleta de amostra para diagnóstico em outros vertebrados (cavalos, capivaras, cães etc.), com o objetivo da vigilância ambiental, as mesmas, devem ser colhidas a qualquer momento, independentemente do tempo.

Referências

ANGERAMI, R. N. *et al.* First report of African tick-bite fever in a South American traveler. **SAGE Open Medical Case Reports**, London, v. 6, p. 1-3, May 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria n.º 2.031, 23 de setembro de 2004**. Dispõe sobre a organização do Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública. Brasília, DF: MS, 2004. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2004/prt2031_23_09_2004.html. Acesso em: 28 jun. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde**. Classifcação de risco dos agentes biológicos**. 3. ed. Brasília, DF: MS, 2017. 48 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de vigilância em saúde**: volume único. 3. ed. Brasília, DF: MS, 2019. Disponível em:

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. **Guia para diagnóstico laboratorial em saúde pública**: orientações para o sistema nacional de laboratórios de saúde pública. Brasília, DF: MS, 2021. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_laboratorial_sistema_nacional.pdf. Acesso em: 13 jan. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Biossegurança em laboratórios biomédicos e de microbiologia**. Tradução: Denise Bittar. 3. ed. rev. e atual. Brasília, DF: MS, 2006. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Título original: Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories.

BRASIL. Ministério da Saúde; FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (Brasil). **Reestruturação do sistema nacional de laboratórios de saúde pública**. Brasília, DF: MS: Funasa, 2001. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/reestruturacao_sislab.pdf. Acesso em: 28 jun. 2021.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Division of Vector-Borne Diseases. **Tickborne diseases of the United States**: a reference manual for health care providers. 4th ed. Rampart Road, Fort Collins, CO: CDC, 2017.

DUMLER, S. J. *et al.* Rapid immunoperoxidase demostration of Rickettsia rickettsia in fixed cutaneous specimens from patients with Rocky Mountain spotted fever. **American Journal of Clinical Pathology**, Oxford, Ohio, v. 93, n. 3, p. 410-414, Mar. 1990.

EYZAGUIRRE, E. J.; WALKER, D. H.; ZAKI, S. R. Immunohistology of Infectious Disease. *In*: DABBS, J. D. **Diagnostic Immunohistochemistry**. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier, 2010. Cap 3, p. 58-82.

EYZAGUIRRE, E.; HAQUE, A. K. Application of Immunohistochemistry to Infections. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, Northfield, Illinois, v. 132, n. 3, p. 424-431, Mar. 2008.

GEHRKE, F. S. *et al*. Molecular characterization of mediterranean spotted fever rickettsia isolated from a European traveler in the state of São Paulo, Brazil. **Journal of Travel Medicine**, Oxford, v. 20, n. 1, p. 54-56, Jan./Feb. 2013.

KAO, G. F. *et al.* Cutaneous histopathology of Rocky Mountain spotted fever. **Journal of Cutaneous Pathology**, Malden, MA, v. 24, n. 10, p. 604-610, Nov. 1997.

KATO, C.Y. *et al.* Assessment of real-time PCR assay for detection of Rickettsia spp. and Rickettsia rickettsii in banked clinical samples. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, DC, v. 51, n. 1, p. 314-317, Jan. 2013.

KRAWCZAK, F. S. *et al.* Rickettsia sp. strain atlantic rainforest infection in a patient from a spotted fever-endemic area in southern Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Northbrook, IL, v. 95, n. 3, p. 551-553, Sept. 2016. DOI 10.4269/ajtmh.16-0192.

LABRUNA, M. B. *et al.* Genetic identification of rickettsial isolates from fatal cases of Brazilian spotted fever and comparison with Rickettsia rickettsii isolates from the American continents. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, DC, v. 52, n. 10, p. 3788-3791, Oct. 2014.

LABRUNA, M. B. *et al.* Rickettsia species infecting Amblyomma cooperi ticks from an area in the state of São Paulo, Brazil, where Brazilian spotted fever is endemic. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, DC, v. 42, n. 1, p. 90-98, Jan. 2004.

LOPES, C. **Métodos imunohistoquímicos**. 2016. Disponível em: https://pathologika.com/imuno-histoquimica/metodos-imunohistoquimicos/. Acesso em: 17 jul. 2018.

MELLES, H. H.; COLOMBO, S.; LEMOS, E. R. de. Isolamento de Rickettsia em cultura de células vero. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 32, n. 5, p. 469-473, set./out. 1999.

MELLES, H. H.; COLOMBO, S.; SILVA, M.V. da. Febre maculosa: isolamento de Rickettsia em amostra de biópsia de pele. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 34, n. 1, p. 37-41, jan./fev. 1992.

PADDOCK, C. D. *et al*. Hidden mortality attributable to Rocky Mountain spotted fever: immunohistochemical detection of fatal, serologically unconfirmed disease. **The Journal of Infectious Diseases**, Oxford, v. 179, p. 1469-1476, June 1999.

PINTER, A. *et al*. A febre maculosa brasileira na região metropolitana de São Paulo. **Boletim Epidemiológico Paulista**, São Paulo, v. 13, n. 151, p. 3-47, 2016.

PRIETO-GRANADA, C. N.; LOBO, A. Z. C.; JUNIOR MIHN, M. C. Skin Infections. *In*: KRADIN, R. L. **Diagnostic Pathology of Infectious Disease**. Philadelphia: Elsevier, 2010. Cap. 19, p. 544-545.

PROCOP, G. W. *et al.* Immunoperoxidase and immunofluorescent staining of Rickettsia rickettsia in skin biopsies. A comparative study. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, Northfield, Ill., v. 121, n. 8, p. 894-899, Aug. 1997.

QUESADA, M. *et al.* Ten years' experience of isolation of Rickettsia spp. from blood samples using the shell-vial cell culture assay. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v. 1078, p. 578-581, Oct. 2006.

SANTOS, F. C. *et al.* Brazilian spotted fever: real-time PCR for diagnosis of fatal cases. **Ticks and Tick-Borne Diseases**, Amsterdam, v. 3, n. 5/6, p. 312-314, Dec. 2012.

SARAIVA, D. G. *et al.* Feeding period required by Amblyomma aureolatum ticks for transmission of Rickettsia rickettsii to vertebrate hosts. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 20, n. 9, p. 1504-1510, Sept. 2014.

WALKER, D. H. Diagnosis of rickettsial diseases. **Pathology Annual**, East Norwalk Ct, v. 23, p. 69-96, 1988. Part 2.

Bibliografia

BIGGS, H. M. *et al.* Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever and other spotted fever group rickettsioses, ehrlichioses, and anaplasmosis – United States. **MMWR. Recommendations and Reports**, Atlanta, Ga., v. 65, n. 2, p. 1-44, May 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde**. 1. ed. atual. Brasília, DF: MS, 2016. *E-book.* Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_1ed_atual.pdf. Acesso em: 19 maio 2021.

DENISON, A. M. *et al.* Detection of Rickettsia rickettsii, Rickettsia parkeri, and Rickettsia akari in skin biopsy specimens using a multiplex real-time polymerase chain reaction assay. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 59, n. 5, p. 635-642, Sept. 2014.

EDLINGER, E. Serological diagnosis of Mediterranean spotted fever. **Annales de Microbiologie**, Paris, v. 130, n. 2, p. 203-211, Feb./Mar. 1979.

FOCACCIA, R. (ed.). **Veronesi**: tratado de infectologia. 5. ed. rev. atual. São Paulo: Editora Atheneu, 2015. 2 v.

LEMOS, E. R. S. Rickettisioes: breves considerações. **Boletim Informativo SIERJ**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 38, p. 3-5, 2012.

MCQUISTON, J. H. *et al.* Inadequacy of IgM antibody tests for diagnosis of Rocky Mountain spotted fever. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Northbrook, IL, v. 91, n. 4, p. 767-770, 2014.

NASCIMENTO, E. M. M. do. **Isolamento e detecção molecular de riquétsias do Grupo Febre Maculosa, a partir de Amblyomma cajennense (Fabricius, 1787) e espécimens biológicos humanos, provenientes de áreas endêmicas do Estado de São Paulo**. 2003. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

PINTER, A.; HORTA, M. C.; LABRUNA, M. B. **Febre maculosa**: informe técnico II. São Paulo: Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac", 2004. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/documentos-tecnicos/informes-tecnicos/informe_tecnico_sobre_febre_maculosa.pdf. Acesso em: 29 jun. 2021.

6 Vigilância de ambientes

Gilberto Sales Gazeta[1]
Adriano Pinter[2]
Claudia Araujo Scinachi[2]
Celso Eduardo Souza[2]

6.1 Coleta, transporte e processamento laboratorial de amostras para a vigilância de ambiente nas riquetsioses

A febre maculosa era considerada uma doença rural, com casos confirmados até o início dos anos 80, apenas para os estados de São Paulo, Minas Gerais e Rio de Janeiro. Nas décadas de 80 e 90, Bahia e Espírito Santo, respectivamente, foram incluídos como área de ocorrência. Atualmente, casos confirmados estão assinalados em 14 unidades da Federação, com perfil clínico e epidemiológico bastante variado, ocorrendo, inclusive, foco em área urbana. Entretanto, o conhecimento ecoepidemiológico permanece incipiente, não permitindo a estruturação de medidas adequadas de controle, mesmo considerando o significativo aumento no número de casos diagnosticados e da confirmação de sua ampla distribuição geográfica. Mais da metade dos estados com ocorrência de FM não têm informação oficialmente divulgada sobre os potenciais vetores e hospedeiros de riquétsias nos focos, podendo ocorrer estudos acadêmicos que, na maioria das vezes, não fazem a investigação no momento do caso humano e, consequentemente, não respondem às questões essenciais para saúde pública:

1. Qual o vetor está transmitindo ou tem potencial de transmitir riquétsia para o homem (ciclo epidêmico)?

2. Qual o vetor está transmitindo ou tem o potencial de transmitir riquétsia para os animais (ciclos enzoóticos)?

3. Qual hospedeiro vertebrado está mantendo a população de vetores no ambiente?

[1]Fundação Oswaldo Cruz, RJ.
[2]Superintêndencia de Controle de Endemias, São Paulo.

4. Qual hospedeiro vertebrado está ampliando ou pode ampliar a área de distribuição das riquétsias, dispersando vetores que poderão estabelecer ciclos enzoóticos em outros locais e propiciar a formação de novos focos?

A resposta para estas perguntas depende da definição correta sobre o local a ser investigado, do tempo transcorrido entre o aparecimento do caso humano e o início da investigação, das medidas de biossegurança adotadas pela equipe de campo e da correta aplicação de técnicas para a coleta, o transporte e o acondicionamento de amostras. Assim, passaremos a contextualizar essa ideia para que a investigação aconteça de forma segura, eficiente e os resultados possam servir para orientar o controle da população de vetores, buscando reduzir a infecção, diminuindo a taxa de morbidade e letalidade, objetivo maior de todo esse processo.

Além disso, é importante observar que a ocorrência endêmica de anaplasmose, erlichioses e neoriquetsiose em diferentes partes do mundo, nos alerta para o risco e o impacto de outras riquetsioses, mormente em um cenário globalizado, com distâncias cada vez menores entre os diferentes ecótopos e sua biodiversidade de patógenos e vetores.

A investigação:

1) **Definição da área**: não existe investigação de caso se ela não for feita no local onde aconteceu a infestação pelo vetor e, consequentemente, a infecção pelo patógeno. Todo o conhecimento adquirido e o entendimento do caso, do ponto de vista de ambiente, depende que a investigação seja feita na área (ou áreas) corretamente apontada(s) como provável(is) local(is) de infecção. Quanto mais precisa for a informação sobre o local da infecção, menor será a área investigada e o esforço do trabalho, diminuindo o risco para a equipe de campo. Logo, um quintal com um cão é bem mais simples de se investigar que um parque público onde existam, por exemplo, cavalos, cães, gatos, capivaras, ratos e gambás.

Dessa forma, em áreas bem definidas, na tentativa de agilizar a investigação e concentrar esforços, devemos delimitar um perímetro mínimo em torno do provável local de infecção. Entretanto, à medida que diminuímos a certeza do local ampliamos o perímetro.

Por exemplo: se uma pessoa se infestou com carrapatos e, por conseguinte, se infectou com riquétsia em um único local (na margem de um rio, durante uma pescaria), podemos delimitar um perímetro de 400 metros ao redor desse local (esse perímetro é baseado na pequena capacidade de deslocamento dos carrapatos) e, dentro desse perímetro, fazemos a investigação, coletando amostras de vetores em fase de vida livre (soltos na pastagem, arbustos etc.) e em fase parasitária, isto é, infestando cães, equinos, bovinos, caprinos, ou qualquer animal que esteja na área ou que frequente a área sob investigação, além de coletar sangue de esses animais. Entretanto, se durante a pescaria o indivíduo percorreu uma determinada extensão da margem do rio também deveremos percorrer essa extensão fazendo nossa coleta.

2) **O tempo**: deve ser prioritário um curto espaço de tempo entre a ocorrência do caso e o início da investigação. À medida que o tempo passa começa a acontecer modificações que podem interferir na precisão do resultado. Assim, por exemplo, em apenas três ou quatro semanas, o declínio acentuado de um determinado estádio de carrapato e o aumento de outro

pode nos levar a concluir erroneamente sobre o estágio que estaria fazendo a transmissão no ciclo epidêmico ou enzoótico. Essa ideia pode ser também aplicada para a mudança de espécies de vetores no foco. Igualmente, a informação correta sobre os vertebrados em um foco é inversamente proporcional ao tempo gasto para iniciarmos a investigação. Portanto, uma das consequências na demora da investigação do ambiente é o possível erro de conclusão sobre estádios e espécies vetores envolvidos na manutenção e na transmissão de riquétsias, bem como de hospedeiros vertebrados que mantêm ou dispersam os vetores o que, em última análise, pode nos levar a aplicar métodos de controle e a orientar a população de forma equivocada.

Além disso, a formação de condições que corroborem com o surgimento de casos em uma determinada área depende também do número de carrapatos infectados, o que pode sofrer severa variação em função do tempo. Dessa forma, a probabilidade de encontrarmos vetores infectados tende a diminuir com o tempo, não nos permitindo caracterizar o risco de infecção. Esse fato tem maior importância nos casos suspeitos ou compatíveis, onde o encontro de potenciais vetores infectados nos permite inferir sobre um diagnóstico probabilístico ou presuntivo do caso.

Outra consequência na demora da investigação está relacionada à espécie de riquétsia encontrada no local. O aumento da frequência de riquétsias patogênicas em uma área é fundamental para o aumento do risco de infecção e desenvolvimento do caso. Entretanto, boa parte das riquétsias é considerada de patogenicidade desconhecida e, no que pese o avanço dos estudos e da inclusão de essas espécies na categoria de patogênicas, a maior parte dos potenciais vetores carreia riquétsias de patogenicidade desconhecida. Logo, a demora na investigação pode modificar o cenário epidemiológico, ocorrendo diminuição natural de frequência de riquétsias patogênicas e aumento da frequência de riquétsias de patogenicidade desconhecida, induzindo à conclusão errada e tomada de decisão equivocada.

3) **Equipamento de proteção individual (EPI)**: as coletas expõem ao risco, necessitando, portanto, de medidas de segurança que evitem a infestação do coletor e a dispersão de vetores potencialmente infectados por meio de roupa, calçados, caixas, bolsas, veículos de transporte etc.

Roupa: macacão de manga comprida, com costura dupla, sem bolso ou presilhas, de cor clara, preferencialmente branca, com punhos fechados. Abertura frontal apenas na altura do tórax e abdome, com fechamento tipo velcro, inclusive na gola. O ideal é que o macacão seja inteiriço, inclusive nos pés, em que pode fazer uma espécie bota de pano. Outra possibilidade é o de utilizarmos um protetor de pano, como uma bota, que vai dos pés até um pouco abaixo do joelho, no qual teremos um elástico duplo fazendo a vedação. Esse protetor deverá estar sobre o macacão. Igualmente, uma meia grossa e comprida, tipo meião, utilizadas em jogos de futebol, poderá ser utilizada, lembrando que larvas de carrapatos são muito pequenas e que não pode haver frestas por onde possam passar. Nesses dois últimos casos, deve-se reforçar a vedação passando-se uma fita adesiva larga que prenderá o protetor, ou a meia, ao macacão, tomando-se o cuidado de deixarmos o macacão com folga suficiente para não restringir os movimentos.

Devemos usar luvas de procedimento (látex), por sobre o macacão, na atividade de coleta. Para a contenção de animais deve-se usar luva grossa, preferencialmente com proteção para braço e ombro.

Bota de borracha na cor branca, com cano alto, é o calçado indicado. Podemos passar uma fita de forma invertida na bota de forma que a parte aderente da fita fique virada para fora.

Cabelos compridos devem estar presos, evitando que toquem a vegetação, paredes ou animais. Em caso de coleta em área com grande infestação de vetores de riquétsias, devemos utilizar um capuz de pano, com elástico ou cadarço, de tal forma que deixe apenas os olhos, nariz e boca expostos. Esse capuz deve ir até o ombro e ficar sob o macacão.

Repelentes podem ser aplicados à roupa e aos calçados, mas atenção: a maioria dos compostos químicos podem ser tóxicos para humanos. Portanto recomenda-se a aplicação de repelentes naturais, como calda de fumo de rolo, erva-cidreira ou capim-limão. Alguns repelentes químicos, com dosagem já conhecidas e segura para uso humano, como a permetrina, por exemplo, podem ser utilizados. Importante: nunca aplicar o produto com a roupa ou calçado no corpo e nunca os utilizar antes de secar completamente. O site a seguir demonstra duas diferentes formas de aplicação do produto (http://www.tickencounter.org/prevention/clothing_only_repellent_videos).

É importante que a atividade de coleta seja feita, no mínimo, por duas pessoas. Além da ajuda na contenção de animais e acidentes, a busca ativa de ectoparasitos, a cada 30 minutos aproximadamente, na roupa e calçado do(a) companheiro(a) de trabalho é extremamente importante. Artrópodes detectados durante essa inspeção devem ser coletados manualmente com o auxílio de pinça ou utilizando-se fita adesiva, e também encaminhados para análise.

Roupa, calçado, luvas, protetores ou meias e capuz devem ser retirados quando da saída da área, antes de entrarem em veículo de transporte. Todo esse equipamento deve ser vistoriado para a presença de artrópodes e guardado em saco plástico transparente, resistente e vedado até que seja lavado em água quente, com exceção das luvas que devem ser descartadas em local apropriado.

Os coletores devem entrar na área com o equipamento mínimo e necessário para o trabalho. É ideal que a roupa a ser usada após a coleta não seja levada para a área de trabalho.

Devemos dar atenção ao veículo de transporte, mantendo vidros e portas fechados enquanto estiver no local de coleta. Após o trabalho, devem ser, ao menos aspirados. Em caso de trabalho em área com grande número de casos de riquetsiose, ou alto nível de infestações por vetores, repelentes podem ser aplicados externamente.

6.2 Coleta e transporte de material

A coleta de potenciais vetores em uma determinada área, visando à vigilância de ambiente, pode ser feita com a aplicação de diversas técnicas. Algumas, já testadas em diferentes partes do mundo, com comprovada eficiência, são utilizadas em estudos ecológicos ou como metodologia de controle populacional. Outras, mesmo considerando sua eficiência, têm pouco emprego atualmente, como é o caso da utilização de animais traçadores (isca viva).

6.3 Coleta e transporte de potenciais vetores

Carrapatos, pulgas e piolhos serão coletados e encaminhados ao laboratório para identificação e pesquisa para a presença de riquétsias pela reação em cadeia pela polimerase (PCR).

Os potenciais vetores podem ser coletados tanto na fase parasitária (na pele de seus hospedeiros) como na fase de vida livre (ambiente). No ambiente, podem ser coletados diretamente na vegetação, no peridomicílio ou no domicílio. Todos os espécimes coletados de um mesmo hospedeiro ou ponto (por exemplo: casa, margem de rio, parque, curral, Piquet) devem ser armazenados no mesmo frasco, contendo álcool isopropílico P.A. (isopropanol). Os frascos devem ser de plástico claro ou transparente, de forma a permitir a visualização dos espécimes coletados. A tampa deve ser de forte pressão ou rosca longa, evitando que se solte. Uma etiqueta de papel comum, escrita a lápis, deve ser colocada dentro do frasco com o número da ficha de investigação. Uma etiqueta autoadesiva, com o número da ficha, também deve ser colada do lado externo do frasco.

Todos os animais amostrados para a coleta de vetores devem ser, quando possível, utilizados para a coleta de sangue.

Potenciais vetores em hospedeiros: os carrapatos fixados nos animais domésticos (e.g. cães e gatos) ou domesticados (e.g. equinos, bovinos, suínos e caprinos) e animais silvestres (roedores e marsupiais) devem ser removidos manualmente, com torções continuas em torno do próprio eixo longitudinal, permitindo que sejam retirados inteiros, evitando-se a quebra do hipostômio, imprescindível para identificação.

As pulgas e os piolhos devem ser removidos manualmente ou, no caso de pequenos mamíferos, coletados com processo de escovação do pêlo do hospedeiro com escova de cerda de plástico flexível, mas dura ou por pente fino (utilizado para remoção de piolhos em humanos). Na escovação, após a contenção física ou química adequada para cada grupo de animais, este será mantido por sobre uma bacia esmaltada na cor branca contendo água, procedendo-se a escovação contínua no sentido de pêlo com movimentos firmes induzindo a queda das pulgas no interior da bacia. A água será filtrada em papel de filtro e os espécimes capturados, retidos no filtro, transferidos para frascos de plástico contendo álcool isopropílico.

6.3.1 Potenciais vetores em ambiente

Técnica de arrasto (FREIRE, 1982; SONENSHINE, 1991, adaptado): essa técnica é mais bem empregada em áreas abertas, como campos e pastagens, amplos jardins e parques, bem como no peridomicílio. A técnica consiste na utilização de uma flanela de cor clara, preferencialmente branca, com dimensões de 1,5 metro de comprimento por 0,90 m de largura, com duas hastes de madeira presas a cada extremidade da mesma, puxada por cordões e com peso na extremidade posterior. As hastes de madeira permitem que a flanela fique aberta, ampliando o contato com o ambiente. O peso na extremidade posterior permite um contato constante com o solo ou vegetação, evitando o deslocamento indevido da flanela por vento, por exemplo.

Percorre-se toda extensão da área, andando lentamente. Em áreas com alta infestação de carrapatos pode-se fazer o arrasto em uma montaria. O caminho a ser percorrido nessa técnica pode variar em função da área. Assim, por exemplo, utilizando o domicílio ou lago como centro, fazemos o arrasto em seu entorno e a 5, 10, 20 e 40 metros de distâncias procurando cobrir uma maior área. Em campo aberto, fazemos o trajeto em forma de ampulheta, procurando evitar áreas alagadas. Em locais com diferentes tipos de vegetação (rasteira e arbórea), essa técnica deve ser utilizada nas trilhas por onde passam pessoas e animais, reservando para a área mais densa, mata, por exemplo, outra técnica.

Essa técnica tem melhores resultados se empregada pela manhã.

A coleta de espécimes na flanela deve ser feita imediatamente após o arrasto, colocando-os diretamente no frasco com isopropanol. Deve ser dada muita atenção ao período com maior número de larvas, quando um número muito grande de espécimes pode ser coletado. Nesse caso, temos maior risco na retirada desses vetores da flanela. Logo, retiramos alguns espécimes para colocarmos no isopropanol e colocamos a flanela na água quente, matando o restante, que poderá ser coletado e encaminhado somente para identificação, em frasco separado com álcool etílico a 70ºGL.

Durante a coleta na flanela, todos os espécimes que subirem no coletor deverão ser rapidamente capturados com pinça e colocados nos frascos junto com os outros. Caso exista um número muito grande de espécimes subindo no coletor ou se afastando da flanela, poderemos utilizar uma fita adesiva para capturá-los. Essa fita deverá ser colocada em um frasco seco, identificado e também encaminhada.

A utilização de uma bomba de vácuo para a retirada dos artrópodes é bastante eficiente. Outra possibilidade para retirarmos grande número de espécimes flanela é colocá-la em um saco plástico lacrado dentro da geladeira por 10 a 20 minutos, ou no freezer por 5 minutos. Nesse caso haverá significativa redução no metabolismo permitindo fácil coleta. Entretanto, a utilização de bomba de vácuo e geladeira é de fácil emprego em laboratório, onde temos bancada e energia elétrica. Contudo, dada a importância de seguirmos as normas de biossegurança, não recomendamos que potenciais vetores sejam retirados vivos de área endêmica, ou mesmo suspeita, e levados a laboratórios. Uma alternativa é levarmos gelo seco em uma caixa de isopor, onde poderemos colocar o saco plástico com a flanela para reduzirmos o metabolismo dos espécimes.

Após a coleta, a flanela deve ser colocada em saco plástico transparente, lacrado.

Técnica da flanela fixa para carrapatos (FREIRE, 1982; SONENSHINE, 1991, adaptado): em áreas próximas a trilhas ou corredores, onde teremos dificuldade de fazer o arrasto, utilizamos flanelas fixadas no solo, cercas, paredes e muros. As flanelas com 1 m^2 são esticadas e presas com ganchos metálicos correspondendo à metade dela que permanecerá paralela a linha do solo (sobre a vegetação); a outra metade será sustentada perpendicular a linha do solo por duas hastes metálicas com 70 cm, dos quais 15 cm serão enterrados no solo, 50 cm sustentarão a flanela e os outros 5 cm receberão identificação com cor forte para facilitar a localização. A flanela permanecerá fixada no local durante todo o tempo em que perdurar o arrasto, ou por período de uma hora, quando não houver arrasto. Apesar de esta técnica ser recomendada por vários autores, na prática da vigilância ela não tem muita eficiência, considerando que, sendo estática e sem atrativo (isca), o número de espécimes coletado é muito baixo.

Técnica de armadilha de CO2 (Dióxido de Carbono) para carrapatos (NORVAL; ANDREW;YUNKJER, 1989; SONENSHINE, 1991, adaptado): esta técnica é recomendada para áreas onde não temos facilidade de utilização do arrasto, como matas, ou coleta direta, como porão ou sótão. Consiste em colocarmos cerca de 500 g de gelo seco (dióxido de carbono), protegido com uma cuba de isopor, no centro de uma flanela branca (1 m^2) esticada e fixada sobre o solo. A eficiência da armadilha está limitada à concentração de dióxido de carbono, podendo ser utilizada por período variando entre uma e duas horas.

Essa técnica é prática e versátil, podendo ser utilizada em diferentes ambientes, inclusive intradomicílio, tocas, cavernas etc. Entretanto, em horário de maior calor, em solos arenosos e secos ou muito úmidos, em local com muito vento, tem sua eficiência reduzida. Além disso, nem todas as espécies de carrapatos são igualmente atraídas pelo dióxido de carbono, o que limita sua utilização. Outro fator importante a ser considerado é seu raio de ação, com aproximadamente 10 m, significando o uso de múltiplas armadilhas para cobrir uma área de tamanho moderado. Se considerarmos mais de uma área a ser investigada o número de armadilhas pode ser bem maior.

O procedimento de retirada de espécimes da flanela, na técnica de armadilha com CO2, é semelhante àquele para o arrasto.

Técnica de aspiração (SONENSHINE, 1991, adaptado): esta técnica é prática para o ambiente domiciliar, onde utilizamos um aspirador de pó comum, com filtro de papel. Após a aspiração, os espécimes devem ser colocados em frasco com álcool isopropílico devidamente identificado e encaminhado para análise. É possível a utilização de aspiração em campo, utilizando-se um aspirador industrial ligado por uma bateria. Entretanto, pelo peso a ser carregado e a grande quantidade de detritos aspirados é pouco prático.

Técnica da armadilha iluminada para pulgas: pulgas adultas deverão ser capturadas do ambiente com uso de armadilha iluminada por foco de luz direcionado. A técnica consiste na colocação de um prato de plástico incolor de 20 cm de diâmetro e 1 cm de altura, no qual se coloca água misturada a sabão em pó agitando-se para produzir espuma até 0,5 cm acima do fundo; uma fonte de luz direcionada alimentada por pilha é instalada no centro do prato

para provocar foco sobre a água com espuma. As armadilhas montadas serão instaladas nos locais selecionados (interior de habitações humanas ou animais) no crepúsculo vespertino, e serão retiradas no matutino sob a luz do dia. A água da armadilha é filtrada em filtro de papel e os espécimes capturados retidos no filtro transferidos para frascos de plástico ou vidro contendo álcool isopropílico.

Busca visual: em muitas situações, como áreas edificadas, por exemplo, o ambiente deve ser investigado de forma proativa pela simples busca visual.

Nesse caso, devemos concentrar nossa atenção aos locais onde as pessoas relatam a presença de vetores; locais onde animais dormem ou passam a maior parte do dia (canis, galinheiros, chiqueiros, currais, cevas etc.); paredes; frestas de muros e árvores.

Coleta e transporte de material biológico de potenciais hospedeiros: o potencial hospedeiro deve ser contido e o sangue coletado em tubo sem anticoagulante. Após a coleta, o tubo deve ser deixado em repouso a 45 graus para formação e retração do coágulo, e transportado até o laboratório em caixa de isopor com gelo. Na impossibilidade de encaminhar o sangue ao laboratório de referência, deverá ser centrifugado a 600 X g por 15 minutos para separação total do soro e coágulo, que devem ser congelados até que sejam encaminhados ao laboratório. Todos os tubos devem receber uma etiqueta com o número da ficha de coleta, que deverá acompanhá-lo. O coágulo e o soro serão registrados, segundo os dados da ficha de coleta e congelados a -20ºC, em freezer, até os exames de reação de imunofluorescência indireta (Rifi) e/ou reação em cadeia pela polimerase (PCR).

Verificar se a Ficha de Coleta de Amostra está corretamente preenchida (com identificação do hospedeiro, localização, idade, data de coleta, coletor, observações pertinentes).

6.4 Processamento laboratorial

Processamento de estádios de ixodida

Larvas: são trabalhadas com lactofenol aquecido, clarificação em ácido lático aquecido, limpeza em fenol em temperatura ambiente, lavagem em etanol absoluto, creosoto de Faya por 24 horas, e preparadas em montagem definitiva entre lâmina e lamínula com creosoto mais Bálsamo do Canadá, seguindo os métodos descritos por Amorim & Freire (1995) com auxílio de estereomicroscópio e examinadas com microscópio ótico.

Ninfas e adultos: de modo geral, ninfas e adultos não necessitam de montagem. O exame de espécimes ao estereomicroscópio geralmente é suficiente para sua identificação.

Processamento de Siphonaptera

Pulgas são trabalhadas com potassa 10% (a frio) por um dia ou mais, lavagem em água corrente, desidratação em álcool 70º, 80º, 90º e absoluto por um dia em cada, clarificação em creosoto de Faya e/ou eugenol por um dia, montagem entre lâminas e lamínula em bálsamo do Canadá com auxílio de estereomicroscópio, conforme metodologia descrita por Linardi & Guimarães (2000) e examinadas através microscópio ótico.

Identificação de carrapatos: o objetivo deste tópico é informar sobre o material possível de ser utilizado para a diagnose de carrapatos com potencial de vetorar riquétsias no Brasil. Assim, passaremos a indicar chaves dicotômicas ou descrição de espécies voltados para os espécimes brasileiros.

Larvas: amostras de larvas preparadas em montagem definitiva, entre lâmina e lamínula, devem ser examinadas ao microscópio óptico de luz com aumento variando de 10 a 400 X, e identificadas genericamente segundo Clifford & Anastos (1960) e Marques *et al.* (1992). Especificamente, as larvas devem ser identificadas segundo Amorim & Freire (1999), Cooney & Hays (1972) e Clifford & Anastos (1960). Espécies de larvas que não estejam contempladas em estas chaves dicotômicas deverão ser identificadas segundo as descrições de Cooley & Kohls, 1944 para o gênero *Amblyomma*; Walker, Keirans e Horak (2000) para o gênero *Rhipicephalus*; Roberts (1965) para o gênero *Boophilus*; Amorim *et al.* (1997) para o gênero *Anocentor*; Cooley & Kohls, (1945) e Senevet & Ripert (1967) para o gênero *Ixodes*; e Nuttall & Warburton (1915) para o gênero *Haemaphysalis*.

Ninfas: amostras de ninfas processadas devem ser colocadas em placa de Petri e identificadas, com auxílio de microscópio estereoscópio, segundo as chaves dicotômicas específicas. Assim, espécies de ninfas deverão ser identificadas segundo as descrições de Martins *et al.* (2010), Keirans & Durden (1998) e Cooley & Kohls (1944) para o gênero *Amblyomma*; Walker, Keirans e Horak (2000) para o gênero *Rhipicephalus*; Roberts (1965) para o gênero *Boophilus*; Maroun *et al.* (1999) para o gênero *Anocentor*; Durden & Keirans (1996) para o gênero *Ixodes*; e Nuttall & Warburton (1915) para o gênero *Haemaphysalis*.

Adultos: amostras de carrapatos adultos (machos e fêmeas) processadas devem ser levadas diretamente ao microscópio estereoscópio para sua identificação com auxílio da chave dicotômica de Aragão & Fonseca (1961); Guimarães, Tucci e Barros-Battesti (2001); Barros-Batesti, Arzua e Bechara (2006); e Robinson (1926).

Identificação de pulgas: as amostras de pulgas poderão ser identificadas através chaves dicotômicas de Linardi & Guimarães (2000); Hopkins & Rothschild (1953); e Lima & Hathaway (1946).

6.5 Pesquisa do bioagente

Sorologia: amostras de soro podem ser testadas para a presença de IgG anti-*Rickettsia*, pela reação de imunofluorescência indireta (Rifi), utilizando-se antígeno específico do gênero *Rickettsia* e conjugado anti-IgG, espécie-específico.

Título de 1:64 é considerado como mínimo para febre maculosa.

Biologia molecular: amostras de soro ou coágulos e espécimes de ixodídeos são submetidos à inativação biológica e extração de DNA genômico, à amplificação de fragmentos específicos deste DNA através da reação em cadeia pela polimerase (PCR), à análise dos produtos da PCR por eletroforese em gel de agarose, à clonagem e ao sequenciamento do DNA genômico.

Inativação e extração de DNA genômico

Hospedeiro: utilizamos o Kit Quiagem (QiAamp DNA blood mini kit), de 250 amostras, para a inativação e extração de DNA genômico de amostras de soro.

Potenciais vetores: seguimos a técnica descrita por Aljanabi & Martinez (1997) para a extração de DNA com NaCl.

Reação em cadeia pela polimerase (PCR): utilizar primers gênero-específicos para detecção de *Rickettsia* spp (AZAD *et al.*, 1990) e primers grupo-específicos, para detecção de RGFM ou de riquétsias GFM + GT (REGNERY; SPRUILL; PLIKAYTIS, 1991). O preparo das soluções e as condições das corridas de PCR serão adequadas para cada tipo de gene pesquisado (EREMEEVA;YU; RAOULT, 1994). Como controle positivo, utilizamos DNAg de *R. rickettsiie* e, como controle negativo, água destilada. Para a visualização do fragmento de DNA amplificados, as amostras serão submetidas à eletroforese em gel de agarose a 2%, coradas por brometo de etídeo e observadas em luz de ultravioleta (SAMBROOK; RUSSELL, 2001).

Sequenciamento e análise gênica: o sequenciamento de nucleotídeos poderá ser realizado sobre o fragmento amplificado ou, quando necessário, sobre o produto clonado (SAMBROOK; RUSSELL, 2001). Para tanto, o produto da PCR será ligado ao plasmídeo vetor e a seguir clonado. As amostras serão purificadas e submetidas à reação de sequenciamento. As sequências serão lidas por sequenciador e alinhadas com o auxílio de programas.

6.6 Ensaios soroepidemiológicos

A detecção da circulação de bactérias do gênero *Rickettsia* pode ser conduzida de forma indireta por meio de ensaio soroepidemiológico de hospedeiros primários ou secundários das espécies de carrapatos vetores.

A principal premissa para a utilização da estratégia de vigilância soroepidemiológica é a escolha da espécie de animal vertebrado que será amostrada. É fundamental que essa espécie seja parasitada frequentemente pela espécie de ixodídeo vetora em determinada região. Hospedeiros primários são espécies de animais vertebrados que têm capacidade para fazer parte da cadeia trófica de determinada espécie de ixodídeo, sendo fonte de alimento suficiente para sustentar e permitir a expansão de uma população deles. Algumas espécies de ixodídeos podem utilizar diferentes espécies ou grupo de espécies de hospedeiros primários para cada fase do ciclo de desenvolvimento. Hospedeiros secundários são espécies de animais vertebrados que podem fazer parte da cadeia trófica de determinadas espécies de ixodídeos, mas não têm capacidade de sustentar a população de uma determinada espécie de ixodídeos. Portanto, com ausência de hospedeiros primários, apenas a presença de hospedeiros secundários não é suficiente para manutenção de uma população de uma determinada espécie de ixodídeos, que tende a diminuir em biomassa e potencialmente desaparecer de um determinado local. Há uma terceira categoria que pode ser descrita como hospedeiros acidentais, são espécies animais que podem ser parasitadas de forma rara e eventual por uma espécie de ixodídeo e, portanto, colaboram de forma insignificante na manutenção da população do parasita em uma determinada localidade.

As espécies de hospedeiros primários são a primeira escolha para um ensaio soroepidemiológico, visto que são as espécies com maior chance de contato uma determinada espécie de ixodídeo e, portanto, com a maior chance de exposição a bactérias do gênero *Rickettsia* que potencialmente estejam presentes na população ixodídeos de uma determinada localidade.

As espécies de hospedeiros secundárias são a segunda escolha para um ensaio soroepidemiológico e não apresentam a mesma eficácia enquanto instrumento diagnóstico, havendo a necessidade de que os resultados sejam analisados com cuidado especial.

As espécies de hospedeiros acidentais não devem ser utilizadas em um ensaio soroepidemiológico em uma determinada localidade.

Quando a espécie de ixodídeo vetor de uma localidade não é conhecida, pode ser conduzido um ensaio soroepidemiológico transversal de prospecção, nesse caso pode-se amostrar quaisquer espécies de animal vertebrado que habite uma determinada localidade e, de forma reversa, indicar a espécie de ixodídeo mais provável.

6.6.1 Reação de imunofluorencência indireta – Rifi

A reação de imunofluorescência indireta é o teste de eleição para a vigilância soroepidemiológica. Por meio dessa técnica é possível detectar, em amostras de soro coletadas de hospedeiros vertebrados, a presença de anticorpos produzidos por esses hospedeiros, após contato com um agente infeccioso.

O método consiste em, inicialmente, preparar lâminas contendo antígenos específicos de *Rickettsia*. O soro do hospedeiro é incorporado à lâmina que posteriormente recebe um terceiro elemento, composto por anticorpo anti-IgG do hospedeiro em estudo marcado com fluoresceína. Controles positivos e negativos são importantes para manter a confiabilidade do teste (LABRUNA, 2007).

O resultado é que, em amostras positivas, os anticorpos presentes no soro se ligam ao antígeno e produzem luminosidade na presença do anticorpo anti-IgG marcado. Essa luminosidade pode ser observada em microscópio de fluorescência. Nas amostras negativas não se observa esse processo, uma vez que não há a produção de anticorpos pelo hospedeiro.

Essa técnica também permite a determinação dos títulos de anticorpos da amostra por meio da visualização da marcação pela fluoresceína, que pode ser mais ou menos intensa. O soro é inicialmente analisado a uma diluição de 1:64 e, quando positivas, as amostras são sucessivamente diluídas para determinação do título máximo de anticorpos (PIRANDA *et al.*, 2008).

Levando em consideração que existe uma reação cruzada entre as espécies de *Rickettsia*, o ideal é que, ao se fazer um levantamento sorológico, sejam utilizados antígenos das espécies que ocorram na área de estudo. No Brasil, recomenda-se a utilização dos seguintes antígenos: *Rickettsia rickettsii, Rickettsia parkeri, Rickettsia belli, Rickettsia rhipicephali* e *Rickettsia amblyommatis*. Isso porque, ao se comparar os títulos de anticorpos do hospedeiro em estudo,

para cada um dos antígenos, espera-se que o antígeno homólogo apresente títulos maiores em relação aos heterólogos, indicando qual a espécie envolvida na resposta imunológica. O critério para determinar a espécie envolvida é o de títulos quatro vezes maiores para uma espécie em relação às outras analisadas (HORTA *et al.*, 2004, 2007; PACHECO *et al.*, 2007).

6.6.2 Ensaio de soroprevalência

O ensaio de soroprevalência deve ser conduzido nas áreas estudadas, de acordo com os seguintes critérios:

A escolha da espécie animal deve ser feita de acordo com a espécie considerada hospedeiro primário para a fase adulta de uma determinada espécie de carrapato existente em uma localidade. Como metodologia secundária, pode-se utilizar a espécie de hospedeiro primária para as fases imaturas de uma determinada espécie de carrapato. Hospedeiros considerados acidentais não devem ser utilizados para cálculos de soroprevalência.

A quantidade de animais testados segue a determinação da amostragem aleatória simples para populações infinitas corrigida para o número de indivíduos estimados para determinada população em uma determinada área, com confiança de 95% (THRUSFIELD, 2005).

Seguindo a fórmula:

$$\mathbf{n = (1{,}96^2 \cdot P\,(1\text{-}P) \cdot d^{-2} \cdot N).(1{,}96^2 \cdot P(1\text{-}P) \cdot d^{-2} + N)^{-1}}$$

onde:

n = números de animais que devem ser amostrados

P = prevalência estimada

d = erro

N = total de animais na população

Para áreas com presença de carrapatos das espécies *Amblyomma aureolatum* ou *Amblyomma ovale* ou outras espécies de carrapatos parasitas de cães domésticos o estudo transversal de soroprevalência realizado com 30 cães, e, utilizando-se os valores de 10% de prevalência esperada e 10% de erro, tem-se que 30 cães representam uma população de cerca de 225 cães. Se, por exemplo, a estimativa da população canina é de 1 cão para cada 5 habitantes e que cada residência alberga em média 4 habitantes, tem-se que 30 cães representam um valor próximo de 281 residências. É importante notar que os cães que têm contato com carrapatos do gênero *Amblyomma* normalmente são animais semidomiciliados, assim, o conjunto de 281 residências representadas são aquelas que alberguem cães que tenham livre acesso à rua e a áreas de mata no entorno.

Importante observar os critérios para seleção dos cães, os animais devem ter nascido e crescido na área, devem ter no mínimo 12 meses e no máximo 72 meses de idade, sem quaisquer sinais clínicos de doença, particularmente relacionados à visão, propriocepção, sistema locomotor e nervoso. Todos devem ter acesso parcial ou irrestrito ao interior das áreas de mata. A sorologia em cães, hospedeiros primários e secundários de ixodídeos, com o objetivo de detectar a circulação de riquétsias, tem sido uma ferramenta importante para a classificação de áreas quanto ao risco de circulação de bactérias do gênero *Rickettsia*, pois os cães são animais constantemente parasitados por carrapatos de diferentes espécies, vivem em estreito contato com o homem e são facilmente encontrados no ambiente urbano, periurbano e rural. Cerca de 2 mililitros de sangue venoso devem ser coletados por animal, utilizando seringa e agulha descartáveis. O sangue deve ser transferido para tubos de coleta sem anticoagulante, sendo mantidos em temperatura ambiente. Os tubos devem receber identificação com os dados do animal (nome, espécie, código). Em laboratório, as amostras são centrifugadas para permitir a separação do soro, que é então transferido para microtubos plásticos que são etiquetados e estocados em congelador a -20ºC até o momento da execução do teste sorológico (PINTER *et al.*, 2008; OGRZEWALSKA *et al.*, 2012).

Para áreas de presença de *Amblyomma sculptum*, estudo transversal de soroprevalência deve ser realizado com com um número significante de equinos, como exemplo tem-se que, para uma prevalência esperada de 10% e um erro de 10%, 15 equinos representam uma população amostral de 26 animais. Importante salientar que asininos e muares não devem ser amostrados ou compor a população amostral.

Os equinos amostrados devem estar vivendo na área há pelo menos 3 anos, e devem ter, no mínimo, 2 anos e, no máximo, 20 anos de idade. Em áreas sem presença de equinos e com presença de capivaras, estas devem ser amostradas em um número representativo referente ao tamanho do bando. A coleta de material biológico de capivaras poderá ser realizada apenas após diagnóstico populacional da espécie que demonstre a presença de área de vida delimitada e grupos definidos.

Para amostragem executadas com prevalência esperada de 10% e um erro de 10%, as áreas com soroprevalência igual ou superior a 10% ou com pelo menos um animal com título igual ou superior a 2.048 serão consideradas como áreas de risco.

Áreas com soroprevalência inferior a 10% e com todos os animais com títulos inferiores a 2.048 serão consideradas áreas de alerta.

O teste sorológico deverá ser a reação de imunofluorescência indireta com utilização dos antígenos de *Rickettsia rickettsii* e *Rickettsia parkeri*, realizado em laboratório aptos.

Referências

ALJANABI, S. M.; MARTINEZ, I. Universal and rapid saltextraction of high genomic DNA for PCR-based techniques. **Nucleic Acids Research**, London, v. 25, n. 22, p. 4692-4693, Nov. 1997.

AMORIM, M. e*t al.* Morphological description of tick larval stage (Acari: Ixodidae). 5. Anocentor nitens (Neumann, 1897). **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, Jaboticabal, SP, v. 6, p. 143-156, 1997.

AMORIM, M.; FREIRE, N. M. S. Chave dicotômica para Identificação de larvas de algumas espécies do gênero Amblyomma Koch, 1844 (Acari: Ixodidae). **Entomologia y Vectores**, Rio de Janeiro, v. 6, n. 1, p. 75-90, 1999.

ARAGÃO, H. B.; FONSECA, F. Notas de ixodologia: VIII. Lista e chave para os representantes da fauna ixodológica brasileira: notas de ixolodologia. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 59, n. 2, p. 115-129, jul. 1961.

AZAD, A. F. *et al.* Detection of Rickettsiae in arthropod vectors by DNA amplification using the polymerase chain reaction. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v. 590, p. 557-563, 1990.

BARROS-BATESTI, D. M.; ARZUA, M.; BECHARA, G. H. **Carrapatos de importâmcia mèdico-Veterinária da região neotropical**: um guia ilustrado para a identificação de espécies. São Paulo: Instituto Butantan, 2006.

CLIFFORD, C. M.; ANASTOS, G. The use chaetotaxy in the identifications of larval ticks (Acarina: Ixodidae). **The Journal of Parasitology**, Lawrence, Kans., v. 46, p. 567-578, Oct. 1960.

COOLEY, R. A.; KOHLS, G. The genus Amblyomma (Ixodidae) in United States. **The Journal of Parasitology**, Lawrence, Kans., v. 30, n. 2, p. 77-111, 1944.

COOLEY, R. A.; KOHLS, G. **The genus Ixodes in North America**. Hamilton, Montana: National Institute of Health Rocky Moutain Laboratory, 1945. (National Institute of Health Bulletin, n. 184).

COONEY, J. C.; HAYS, K. L. **The ticks of Alabama (Ixodidae: Acarina)**. Auburn, Alabama: University Auburn, 1972. (Bulletin, 426).

DURDEN, L. A.; KEIRANS, J. E. **Nymphs of the genus Ixodes (Acari: Ixodidae) of the United States**: taxonomy, identification key, distributions, hosts, and medical veterinary importance. Minnesota: Entomological Society of America, 1996.

EREMEEVA, M.; YU, X.; RAOULT, D. Differentiation among spotted fever group rickettsiae species by analysis of restriction fragment length polymorphism of PCR – amplified DNA. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, DC, v. 32, n. 3, p. 803-810, Mar. 1994.

FREIRE, N. M. S. Epidemiologia de Amblyomma cajennense: ocorrência estacional e comportamento dos estádios não parasitários em pastagens do Estado do Rio de Janeiro. **Arquivos da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro**, Itaguaí, RJ, v. 5, p. 187-193, 1982.

GUIMARÃES, J. H.; TUCCI, E. C.; BARROS-BATTESTI, D. M. **Ectoparasitos de importância veterinária**. São Paulo: Editora Plêidade, 2001.

HOPKINS, G. H. E.; ROTHSCHILD, M. **An illustrated catalogue of the Rothschild Collection of Fleas (Siphonaptera) in the Bristish Museum (Natural History)**: Tungidae and Pulicidae. London: The Trustees of the Bristish Museum, 1953. v. 1.

HORTA, M. C. *et al.* Prevalence of antibodies to Spotted Fever Group Rickettsiae in humans and domestic animals in a Brazilian Spotted Fever-Endemic area in the State of São Paulo, Brazil: Serologic evidence for infection by Rickettsia rickettsii and another spotted fever group Rickettsia. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Northbrook, IL, v. 71, p. 93-97, July 2004.

HORTA, M. C. *et al.* Rickettsia infection in five areas of the state of São Paulo. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 102, n. 7, p. 793-801, Nov. 2007.

KEIRANS, J. E.; DURDEN, L. A. Illustrated key to nymphs of the tick genus Amblyomma (Acari: Ixodidae) found in the United States. **Journal of Medical Entomology**, Oxford, UK, v. 35, n. 4, p. 489-495, July 1998.

LABRUNA, M. B. *et al.* Prevalence of Rickettsia infection in dogs from the urban and rural areas of Monte Negro municipality, Western Amazon, Brazil. **Vector Borne and Zoonotic Diseases**, Larchmont, NY, v. 7, n. 2, p. 249-255, Summer 2007.

LIMA, A. C.; HATHAWAY, C. R. **Pulgas**: bibliografia, catálogo e animais sugados. Rio de Janeiro: Editora do Instituto Osvaldo Cruz, 1946. (Monografias do Instituto Oswaldo Cruz, n. 4).

LINARDI, P. M.; GUIMARÃES, L. R. **Sifonápteros do Brasil**. São Paulo: MZ/USP: FAPESP, 2000.

MAROUN, S. L. C. *et al.* Estudo morfológico de ninfas de Anocentor nitens (Neumann, 1897) (Acari: Ixodidae). **Entomologia y Vectores**, Rio de Janeiro, v. 6, n. 5, p. 543-554, 1999.

MARQUEZ, F. J. *et al.* Clé dichotomique des ixodidae d'europe. I. – Les larves du genre Ixodes. **Acarologia**, Paris, v. 33, n. 4, p. 325-330, 1992.

MARTINS, T. F. *et al.* Nymphs of the genus Amblyomma (Acari: Ixodidae) of Brazil: descriptions, redescriptions and identification key. **Ticks and Tick-Borne Diseases**, Amsterdam, v. 1, n. 2, p. 75-99, June 2010.

NORVAL, R. A. I.; ANDREW, H. R.; YUNKJER, C. E. Use of carbon dioxide and natural or synthetic aggregation-attachment pheromone of the bont tick, Amblyomma hebreum, to attract and trap unfed adults in the field. **Experimental & Applied Acarology**, Amsterdam, v. 7, p. 171-180, 1989.

NUTTAL, G. H. F.; WARBURTON, C. **Ticks a monograph of the ixodoidea**: Ixodidae: III. The genus Haemaphysalis. Cambridge: University Press, 1915.

OGRZEWALSKA, M. *et al.* Epidemiology of Brazilian spotted fever in the atlantic forest, state of São paulo, Brazil. **Parasitology**, London, v. 139, n. 10, p. 1283-1300, Sept. 2012.

PACHECO, R. C. *et al.* Rickettsial infection in capybaras (Hydrochoerus hydrochaeris) from São Paulo, Brazil: serological evidence for infection by Rickettsia bellii and Rickettsia parkeri. **Biomédica**: revista del Instituto Nacional de Salud, Bogota, v. 27, n. 3, p. 364-371, Sept. 2007.

PINTER, A. *et al.* Serosurvey of Rickettsia spp. in dogs and humans from an endemic area for Brazilian spotted fever in the State of São Paulo, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 2, p. 247-252, fev. 2008.

PIRANDA, E. M. *et al.* Experimental infection of dogs with a Brazilian strain of Rickettsia rickettsii: clinical and laboratory findings. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 103, n. 7, p. 696-701, Nov. 2008.

REGNERY, R. L.; SPRUILL, C. L.; PLIKAYTIS, B. D. Genotypic identification of Rickettsiae and estimation of intraspecies sequence divergence for portions of two rickettsial genes. **Journal of Bacteriology**, Washington, DC, v. 173, n. 5, p. 1576-1589, Mar. 1991.

ROBERTS, F. H. S. The taxonomic status of the species of the genera Rhipicephalus Koch and Boophilus Curtice (Acarina: Ixodidae) occurring in Australia. **Australia Journal of Zoology**, [*s. l.*], v. 13, n. 3, p. 491-524, 1965.

ROBINSON, L. E. **Ticks a monograph of the ixodoidea.** Cambridge: Cambridge Univ. Press., 1926. Part IV. The genus Amblyomma.

SAMBROOK, J.; RUSSELL, D. W. **Molecular cloning**: a laboratory manual. 3. ed. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001.

SENEVET, G.; RIPERT, C. Les larves des espèces du genre Ixodes. Essai de Revue d`ensemble. **Annales de Parasitologie Humaine et Comparée**, Paris, v. 42, n. 1, p. 79-121, 1967.

SONENSHINE, D. E. **Biology of ticks**. New York: Oxford University Press, 1991. v. 2.

SONENSHINE, D. E.; MATHER, T. M. **Ecological dynamics of tick-borne zoonoses**. New York: Oxford University Press, 1994.

THRUSFIELD, M. **Veterinary epidemiology**. 3. ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2005.

WALKER, J. B.; KEIRANS, J. E.; HORAK, I. G. **The genus Rhipicephalus (Acari: Ixodidae)**. Cambridge: Cambridge Univ. Press., 2000.

7 Legislação

Celso Eduardo Souza[1]

7.1 Aspectos legais na vigilância, na investigação e nas intervenções em ambientes da febre maculosa

Atualmente, o que é visto na prática na vigilância de ambientes são ambientes totalmente modificados pela ação antrópica, levando a uma mudança na feição paisagística na ocorrência da febre maculosa. No início do século 20 até meados da década de 1980, a transmissão dessa doença se dava principalmente nas áreas rurais; atualmente essa transmissão ocorre com bastante frequência nas áreas urbanas. Essa mudança de cenários se deu por conta da expansão e especulações imobiliárias, e foi ajudada pela mudança da agricultura levando a monocultura da cana de açúcar com objetivo da produção do álcool combustível. Quando analisamos as fichas de investigação de focos de febre maculosa podemos concluir que os principais fatores de risco para transmissão da doença são a proximidade de coleções hídricas, a presença de pastos sujos, as menores altitude e a declividade do terreno, que foram associados à maior captura de espécies de vetores *Amblyomma sculptum*.

Tanto a presença como a abundância de populações de *A. sculptum* na região de Campinas estão fortemente associadas às áreas com média e densa cobertura vegetal, tais como pastos "sujos", capoeiras e matas. Na região de Campinas, a mata ciliar apresenta-se como um ecossistema favorável ao estabelecimento de populações de *A. sculptum* e de destaque na epidemiologia da febre maculosa, já que são os principais refúgios de grandes populações de capivaras na região. Por outro lado, pastos limpos limitam o estabelecimento desse carrapato, mesmo na fartura de hospedeiros primários (SOUZA *et al.*, 2006, ESTRADA-PEÑA; GUGLIELMONE; MANGOLD, 2004).

[1]Superintêndencia de Controle de Endemias, São Paulo.

O aumento da população de adultos de *A. sculptum* na mata ciliar coincide com os índices mais elevados de precipitação pluviométrica, umidade relativa e temperatura, entre novembro e março, estando de acordo com o padrão sazonal conhecido para essa espécie de carrapato na Região Sudeste do Brasil (SOUZA *et al.*, 2006; LABRUNA *et al.*, 2002). Por outro lado, os adultos do *A. dubitatum* apresentaram os maiores picos de ocorrência a partir de julho, diferenciando-se do padrão observado para adultos de *A. sculptum*.

Os animais silvestres e domésticos têm papel crucial na epidemiologia da febre maculosa por desenvolverem rickettsemia temporária, possibilitando a infecção de novas gerações de carrapatos e também por servirem de dispersores do vetor infectados para o peridomicílio ou mesmo para seres humanos (BURGDORFER, 1988).

Desde a década de 1930, estudos têm apontado a participação de mamíferos na cadeia de transmissão da FMB, entre eles cão, equinos, roedores, capivara e outros (DIAS; MARTINS, 1939; GOMES, 1933; MOREIRA; MAGALHÃES, 1935; TRAVASSOS, 1937; TRAVASSOS; VALLEJO-FREIRE, 1942; MAGNARELLI *et al.*, 1983; LEMOS *et al.*, 1996).

Segundo Dias e Martins (1939), o cão representa seguramente um hospedeiro importante na difusão da febre maculosa, veiculando os carrapatos infectados para as proximidades ou para o próprio domicílio humano. Travassos (1937) isolou o agente da FMB em gambá *Didelphys aurita* e *Didelphys paraquayensis*. Na década de 1940, outras pesquisas sobre os possíveis reservatórios transitórios do agente da febre maculosa demonstraram que na infecção experimental em *Cavia aperea* e *Hydrochoerus capybara* (capivaras) (TRAVASSOS; VALLEJO-FREIRE, 1942). Com efeito, esses cavídeos mostraram-se sensíveis às inoculações do agente, sendo que na *Cavia aperea*, a infecção se processa de modo idêntico ao da cobaia, levando o animal à morte. Nas capivaras a infecção é benigna, com circulação do agente no organismo por período acima de 11 dias e com a manutenção da virulência da bactéria com possibilidade de infectar carrapatos, mesmo após passagem no organismo da capivara. Souza *et al.* (2009) avaliaram, por meio da infecção experimental, o papel da capivara como hospedeiro amplificador na transmissão horizontal da *R. rickettsii* para os carrapatos *A. sculptum*. O estudo demonstrou que *R. rickettsii* foi capaz de infectar as capivaras sem causar a doença clínica, induzindo rickettsemia capaz de causar infecção nas cobaias e infectar de 20% a 25% de *A. sculptum*.

Travassos e Vallejo-Freire (1942) comprovaram que a transmissão transestadial do carrapato *A. sculptum* é alimentando em capivaras experimentalmente infectadas. Estudo realizado com *Didelphis aurita*, com objetivo de avaliar o papel de hospedeiro amplificador para a transmissão horizontal de *R. rickettsii* em carrapatos *A. sculptum*, demonstrou-se que *R. rickettsii* causou infecção em gambás sem apresentar sintomas clínicos e desenvolveu rickettsemia por período de 30 dias, capaz de causar infecção em cobaias, embora a taxa de infecção em carrapatos tenha sido baixa (5% e 18%) (HORTA *et al.*, 2009).

Diante dessa ecoepidemiologia apresentada, podemos afirmar que existe hoje uma grande população de capivaras, tanto nas áreas rurais quanto urbana, como consequência de um desequilíbrio ecológico causado pela degradação do meio ambiente. O desmatamento e a substituição das matas ciliares, nas bordas de rios e lagos, e a confecção de lagos e represas envolto por pastagem e/ou culturas agrícolas resultam em ambientes extremamente favoráveis aos crescimentos da população desses roedores.

Somado a isso, as capivaras possuem alta taxa reprodutiva com grande capacidade de adaptação a ambientes degradados e antropizados e, ainda, beneficiados pela ausência de predadores naturais para controlar o aumento dessa população.

Com relação à legislação, temos que citar primeiramente a nossa constituição federal que no seu artigo 196:

> A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação (BRASIL, 1988).

E no seu artigo 225 desta mesma carta constitucional:

> Todos têm direito ao meio ambiente ecologicamente equilibrado, bem de uso comum do povo e essencial à sadia qualidade de vida, impondo-se ao poder público e à coletividade o dever de defendê-lo e preservá-lo para os presentes e futuras gerações (BRASIL, 1988).

Existe ainda a Lei Federal n.º 5.197, de 3 de janeiro de 1967, que permite o manejo de animais silvestres considerados nocivos à agricultura ou à saúde pública. Baseado nessa lei foi elaborada a Resolução Conjunta SMA/SES n.º 1, de 1° de julho de 2016, que dispõe sobre a aprovação das"Diretrizes técnicas para a vigilância e controle da Febre Maculosa Brasileira no Estado de São Paulo – classificação de áreas e medidas preconizadas", e dá outras providências.

A classificação de áreas dar-se-á após a atividade de investigação de foco de carrapatos (vetor da doença), a qual será desencadeada nas seguintes situações:

- Notificação de caso suspeito, confirmado ou compatível de FMB em áreas silenciosas ou previamente classificadas como áreas de alerta, com presença de carrapatos do gênero *Amblyomma* e frequência humana.
- Notificação espontânea de parasitismo humano por carrapatos do gênero *Amblyomma*, por ser considerado atualmente o único gênero com importância em saúde pública.

As áreas receberão uma classificação quanto à presença de carrapatos do gênero *Amblyomma* associada à presença de seres humanos, com risco de parasitismo. As áreas serão classificadas em: área silenciosa, área sem infestação ou área infestada.

As áreas são classificadas como infestada aquelas nas quais a investigação de foco de carrapato tenha identificado carrapatos do gênero *Amblyomma*. Uma vez que uma área receba a classificação de "área infestada", uma segunda classificação deve ser atribuída. As áreas infestadas receberão as seguintes classificações: transmissão, risco, predisposta ou alerta.

Área de transmissão: é aquela onde foi identificado o local provável de infecção (LPI) de casos confirmados ou compatíveis de FMB por um período prévio de dez anos. Nas áreas de transmissão não é necessária a realização do inquérito soroepidemiológico nos hospedeiros sentinelas para a classificação da área, tendo em vista a circulação do agente etiológico na

população humana. Após um período de dez anos sem a confirmação de casos humanos, a classificação da área passa a ser de área de risco, e deve ser submetida a uma nova avaliação de pesquisa acarológica, para então ser reclassificada com área sem infestação ou permanecer com a classificacão de área infestada. Neste último caso, um novo inquérito sorológico em animais sentinela deve ser realizado para que a área possa receber a classificação de área de alerta ou permanecer com a classificação de área de risco.

Área de risco: área considerada de risco é aquela com frequência de população humana, pesquisa acarológica positiva para carrapatos do gênero *Amblyomma* e presença significativa de animais sentinela soropositivos para *Rickettsia* do grupo da FMB. Esta classificação, uma vez atribuída, persiste pelo período de cinco anos, quando a área pode ser submetida à nova avaliação de pesquisa acarológica, para então ser reclassificada como área sem infestação ou permanecer com a classificação de área infestada. Neste último caso, um novo inquérito sorológico em animais sentinela pode ser realizado para que a área possa receber a classificação de área de alerta ou permanecer com a classificação de área de risco. Mesmo após o período de cinco anos, enquanto uma nova avaliação da área não for conduzida, ela permanece com a classificação de área de risco. A confirmação de um caso humano com LPI determinado na área em questão modifica prontamente a classificação da área de área de risco para área de transmissão.

Área predisposta: é considerada área predisposta aquela com frequência de população humana, pesquisa acarológica positiva para carrapatos do gênero *Amblyomma* e presença de animais que sejam hospedeiros vertebrados amplificadores para *Rickettsia* do grupo da FMB. Será mantida a classificação da área como área predisposta até que seja realizada pesquisa sorológica para subsidiar a reclassificação da área baseada na circulação de *Rickettsia* do grupo da FMB na área.

Área de alerta: é considerada área de alerta aquela com alta frequência de população humana, pesquisa acarológica positiva para carrapatos do gênero *Amblyomma* e ausência significativa de animais sororreagentes para *Rickettsia* do grupo da FMB ou áreas com baixa frequência humana, onde há pouco risco de infestação por carrapatos. Esta classificação, uma vez atribuída, persiste por período de tempo diferenciado de acordo com o tipo de área, conforme descrito no Quadro 1. Após o período máximo referente a cada tipo de área, uma nova avaliação de pesquisa acarológica deve ser conduzida, para então ser reclassificada como área sem infestação ou permanecer com a classificação de área infestada. Neste último caso, um novo inquérito sorológico de animais sentinela pode ser realizado para que a área possa permanecer com a classificação de área de alerta ou receber a classificação de área de risco. Caso não seja conduzida uma reavaliação, a área automaticamente terá a classificação alterada para área de risco. Caso as medidas preventivas preconizadas para a área reclassificada como área de risco envolvam intervenção na população de capivaras, deverá obrigatoriamente ser apresentada à SMA a avaliação soroepidemiológica recente (realizada há no máximo 1 ano), comprovando a circulação da bactéria. A confirmação de um caso humano com LPI determinado na área em questão modifica prontamente a classificação da área para área de transmissão.

QUADRO 1

Período de validade da classificação de área de alerta para diversos perfis de áreas

Tipo de área	Período de validade da classificação de área de alerta
Parques ou locais públicos, Campus Universitário e outras áreas com alta frequência humana e com abundância de capivaras	12 meses*
Comunidades adjacentes a áreas de Mata Atlântica e presença do carrapato *Amblyomma aureolatum* ou *Amblyomma ovale*	36 meses**
Condomínios ou propriedades rurais com presença de capivaras	24 meses*
Condomínios, propriedades ruraisou áreas públicas sem presença de capivaras e com presença de cavalos	36 meses*

Fonte: São Paulo (2016).

*A repetição do ensaio de soroprevalência deve ser conduzido nos meses de maio a novembro, visando representar a geração de carrapatos do ano vigente.

**A repetição do ensaio de soroprevalência deve ser conduzido em qualquer época do ano.

Para a realização de um novo ensaio soroepidemiológico com objetivo de reclassificação de uma área, a amostragem dos animais deve ser feita entre os meses de maio e novembro de um determinado ano; ensaios realizados fora deste período tem baixo valor preditivo negativo para serem utilizados para reclassificações, devido ao fato de que, entre maio e novembro é o período em que as fases imaturas do carrapato *Amblyomma sculptum* procuram por hospedeiros para alimentação (LABRUNA *et al.*, 2002). O período de validade de um ensaio epidemiológico tem início a partir da data de sua realização e está determinado no Quadro 1. Se a área estiver sendo amostrada pela primeira vez, o ensaio epidemiológico pode ser conduzido em qualquer época do ano.

Medidas preconizadas para as diferentes áreas de classificação, nos casos de comprovada participação de capivaras como hospedeiro primário de carrapatos.

Uma vez que cada caso deve ser analisado dentro de suas particularidades, cabe ressaltar que as medidas de manejo descritas a seguir são direcionadas principalmente para áreas de condomínios e parques urbanos.

Para áreas classificadas como área de alerta ou área predisposta, o manejo das capivaras poderá ocorrer apenas com a finalidade de coleta de material biológico, nas situações previstas para a reclassificação de áreas mencionadas na Resolução Conjunta SMA/SES/ n.º 01, 1º de julho de 2016.

Para áreas classificadas como área de risco ou de transmissão, deverá ser proposto o manejo da área, com o objetivo de reduzir o risco de circulação da *R. rickettsii*. O manejo da área poderá envolver o manejo reprodutivo para estabilização da população do hospedeiro primário (capivaras), visando à prevenção ou ao controle da circulação da bactéria, especialmente em locais sem possibilidade de isolamento completo da área. Em ambientes passíveis de isolamento físico e com possibilidade de manejo integral da população, a tomada de decisão quanto à remoção total ou parcial da população de capivaras levará em consideração o nível

de segurança à saúde pública para a área em questão. Remoções parciais de indivíduos soronegativos poderão ser realizadas, desde que acompanhadas de manejo reprodutivo dos indivíduos remanescentes soropositivos, sendo que estes últimos deverão ter sorologia repetida para reclassificação da área anualmente. A finalidade do isolamento físico é impedir a reintrodução de novos indivíduos.

Uma vez que diversas regiões do estado de São Paulo são consideradas endêmicas para febre maculosa brasileira (FMB), ações de translocação e de grupos de capivaras provenientes de áreas classificadas como áreas de risco ou de transmissão não são aceitáveis, devido a: 1) possibilidade de que os animais deslocados encontrem-se em plena riquetsemia; 2) possibilidade de que levem consigo carrapatos infectados, resultando em risco de disseminação da bactéria; 3) possibilidade de que a translocação cause desestabilização de bando(s) residente(s) na área de origem ou receptora, considerando a estrutura hierárquica evidente nos grupos desta espécie, incorrendo em risco de epizootia. Por outro lado, a translocação de grupos para áreas onde não existem grupos preestabelecidos poderá trazer consequências quanto à dispersão da espécie na paisagem e futuros impactos negativos à ocorrência da FMB, ao introduzir o hospedeiro amplificador da bactéria. A estrutura hierárquica inclui macho dominante, um ou dois machos subordinados e diversas fêmeas, além de machos satélites que não pertencem a um grupo específico, mas que margeiam a periferia dos grupos e eventualmente se acasalam com as fêmeas. A translocação de grupos para áreas que já possuem grupos estabelecidos poderá gerar sérias disputas e brigas entre os machos dominantes, visto que a territorialidade e agressividade é bem acentuada na espécie, e tais disputas causam a divisão e o estabelecimento de novos grupos. O risco de epizootia mencionado decorre dos novos nascimentos nesses grupos, uma vez que os filhotes são susceptíveis à infecção e, portanto, potenciais novos amplificadores.

Caso seja proposta a retirada de indivíduos das áreas de risco e transmissão, todas as capivaras retiradas do local deverão ser submetidas a abate assistido, consoante previsão contida no parágrafo único do artigo 8º da Lei Estadual n.º 11.977, de 25 de agosto de 2005, que ocorrerá sob responsabilidade técnica de profissional médico-veterinário, desde que a área seja passível de isolamento físico, com a finalidade de impedir a reintrodução de novos indivíduos (SÃO PAULO, 2005).

Situações especiais, não contempladas neste item e para as quais não tenha sido constatado risco à saúde pública, serão analisadas conjuntamente pelas equipes da Superintendência de Controle de Endemias (Sucen) e Secretaria de Estado do Meio Ambiente de São Paulo (SMA), quanto à eventual recomendação de manejo reprodutivo da espécie.

Em áreas agrícolas com presença de capivaras, as quais não tenham sido caracterizadas como área de risco à saúde humana, o interessado poderá providenciar laudo dos danos causados pela presença das capivaras para subsidiar o requerimento de autorização para manejo da espécie, junto à Secretaria de Estado do Meio Ambiente de São Paulo (SMA).

Independentemente da confirmação da circulação da bactéria *Rickettsia rickettsii*, medidas de manejo ambiental deverão ser adotadas prioritariamente para o controle de carrapatos em todas as áreas infestadas por eles, seguindo as recomendações do *Manual de Vigilância Acarológica* publicado pela Superintendência de Controle de Endemias (Sucen).

Deve ser priorizado o uso de mecanismos físicos em detrimento ao uso de carrapaticidas no ambiente, devido à baixa eficácia destes aliada aos potenciais riscos de contaminação ambiental. Em todas as áreas (alerta, predisposta, risco e transmissão) deverão ser amplamente divulgadas as medidas de proteção individual, informação e indicação da possibilidade de transmissão da febre maculosa brasileira (FMB).

Referências

BRASIL. [Constituição (1988)]. **Constituição da República Federativa do Brasil**. Brasília, DF: Senado Federal: Centro Gráfico, 1988.

BRASIL. **Lei n.° 5.197, de 3 de janeiro de 1967**. Dispõe sobre a proteção à fauna e dá outras providências. Brasília, DF: Presidência da República, 1967. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l5197.htm. Acesso em: 28 jun. 2021.

BURGDORFER, W. Ecological and epidemiological considerations of Rocky Mountain Spotted Fever and scrub typhus. *In*: WALKER, D. H. **Biology of rickettsial diseases**. Boca Raton: CRC Inc, 1988. v. 1, p. 33-50.

DIAS, E.; MARTINS, A.V. Spotted fever in Brazil. A summary. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Arlington, VA, v. 19, p. 103-108, 1939.

ESTRADA-PEÑA, A.; GUGLIELMONE, A. A.; MANGOLD, A. J. The distribution and ecological 'preferences' of the tick Amblyomma cajennense (Acari: Ixodidae), an ectoparasite of humans and other mammals in the Americas. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, London, v. 98, n. 3, p. 283-292, 2004.

GOMES, L. S. Typho exantemático de São Paulo. **Brasil-Médico**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 52, p. 919-922, 1933.

HORTA, M. C. *et al.* 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**, Larchmont, NY, v. 9, n. 1, p. 109-118, Feb. 2009.

LABRUNA, M. B. *et al.* Seasonal dynamics of ticks (Acari:Ixodidae) on horses in the state of São Paulo, Brazil. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 105, n. 1, p. 65-77, Apr. 2002.

LEMOS, E. R. S. *et al*. Epidemiological aspects of the Brazilian Spotted Fever: serological survey of dogs and horses in an endemic area in the state of São Paulo, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 38, n. 6, p. 427-430, Nov./Dec. 1996.

MAGNARELLI, L. A. *et al.* Rickettsia-infected ticks (acari: ixodidae) and seropositive mammals at a focus for Rocky Mountain spotted fever in Connecticut, USA. **Journal of Medical Entomology**, Oxford, UK, v. 20, n. 2, p. 151-156, Mar. 1983.

MOREIRA, J. A.; MAGALHÃES, O. Thypho exanthematico em Minas Gerais. **Brasil-Médico**, Rio de Janeiro, v. 44, p. 465-470, 1935.

SÃO PAULO (Estado). **Lei n.º 11.977, de 25 de agosto de 2005**. Institui o Código de Proteção aos Animais do Estado e dá outras providências. São Paulo: Asembléia Legislativa do Estado de São Paulo, 2005. Disponível em: https://www.al.sp.gov.br/repositorio/legislacao/lei/2005/lei-11977-25.08.2005.html. Acesso em: 8 jul. 2021.

SÃO PAULO (Estado). **Resolução Conjunta SMA/SES n.º 01, de 1° de julho de 2016**. São Paulo: SMA: SES, 2016. Disponível em: https://smastr16.blob.core.windows.net/legislacao/2016/12/RESOLU%C3%87%C3%83O-CONJUNTA-SMA-SES-01-2016.pdf. Acesso em: 28 jun. 2021.

SOUZA, C. E. *et al.* Experimental infection of capybaras Hydrochoerus hydrochaeris by Rickettsia rickettsii and evaluation of the transmission of the infection to ticks Amblyomma cajennense. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 161, n. 1/2, p. 116-121, Apr. 2009.

SOUZA, S. S. A. L. *et al.* Dinâmica sazonal de carrapatos (Acari:Ixodidae) na mata ciliar de uma área endêmica para febre maculosa na região de Campinas, São Paulo, Brasil. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 36, n. 3, p. 887-891, 2006.

TRAVASSOS, J. Identification d'un virus semblable a celui du "Typhus exanthématique de Sao Paulo," isolé de la sarigue marsupiale (Didelphis paraguayensis). **Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie**, Paris, v. 126, p. 1054-1056, 1937.

TRAVASSOS, J.; VALLEJO-FREIRE, A. Comportamento de alguns cavídeos (Cavia aperea e Hydrochoerus capybara) às inoculações experimentais do vírus da febre maculosa: possibilidade desses cavídeos representarem o papel de depositários transitórios do vírus na natureza. **Memórias do Instituto Butantan**, São Paulo, v. 15, p. 73-86, 1942.

8 Prevenção e controle

Milena Camâra[1]
Cláudio Manuel Rodrigues[2]

8.1 Medidas de prevenção e redução do risco de febre maculosa

Ao contrário de outras doenças infecciosas a febre maculosa brasileira não conta, atualmente, com a possibilidade de imunoprevenção ou quimioprofilaxia, o que torna muito importante a implantação de medidas de prevenção ao parasitismo por carrapatos. Uma vez que a maior parte dessas medidas depende de alteração no comportamento da população, haverá maior êxito mediante ampla divulgação e mobilização social. Igualmente importante é a manutenção dos profissionais de saúde capacitados para identificar precocemente os casos suspeitos, de forma a iniciar o tratamento específico rapidamente, o que determinará a diminuição no risco de evolução letal.

8.1.1 Imunoprevenção

A vacinação contra a febre maculosa foi um dos pilares da profilaxia nas áreas endêmicas da doença de 1939 a 1980 (vacinas tipo Spencer & Parker, e Cox), juntamente com as ações de controle de carrapatos.

Porém, devido às pesquisas que foram sendo realizadas, à observação de efeitos adversos importantes (por causa da necessidade de altas doses e reforços frequentes) e ao surgimento de antibióticos eficientes para a terapêutica da doença, seu uso foi abandonado.

[1]Secretaria Municipal de Saúde.
[2]Fundação Oswaldo Cruz – Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde.

Entre essas pesquisas, verificou-se que:

- Nenhum dos tipos de vacina disponíveis à época preveniam realmente a ocorrência da doença (DUPONT *et al.*, 1973).
- O uso de vacina de cultivo celular era mais eficiente em produzir anticorpos que as vacinas anteriores (ASCHER *et al.*, 1978), mas não era mais eficiente em proteger contra a doença (CLEMENTS *et al.*, 1983), indicando ser a imunidade celular e não a humoral quem combate a infecção pelas riquétsias.
- Vacinas recombinantes de proteína da *R. rickettsii* clonada em *E. coli* (MCDONALD; ANACKER; GARJIAN, 1987) e *Mycobacterium vaccae* (CROCQUET-VALDES *et al.*, 2001), foram mais efetivas em animais do que em humanos.
- O uso de *R. conorii,* outra riquétsia do grupo da febre maculosa, na composição de uma vacina para ativar a imunidade cruzada somente resultou em proteção incompleta contra a *R. rickettsii* (VISHWANATH; MCDONALD; WATKINS, 1990).

Tampouco houve desenvolvimento de vacinas para uso nos animais amplificadores as quais, promovendo um número maior de indivíduos resistentes na população, poderiam diminuir ou eliminar a transmissão da riquétsia para os vetores.

8.1.2 Quimioprofilaxia

Na ausência de sintomas da doença, ainda que haja história de picada por carrapato ocorrida em área reconhecida de transmissão, não é recomendada a prescrição de antibioticoterapia profilática.

A quimioprofilaxia experimental em animais demonstrou ter efeito dependente da dose de riquétsias e do tempo decorrido a partir da inoculação. Os animais que receberam um pequeno número de riquétsias e foram tratados imediatamente apresentaram apenas o retardamento no início do quadro clínico ou se tornaram susceptíveis a reinfecção (KENYON *et al.*, 1978).

Como não é possível prever a quantidade de riquétsias inoculadas, e devido à porcentagem de carrapatos infectados na população de vetores ser muito baixa, é mais benéfico que o paciente permaneça em observação quanto ao aparecimento de sintomas em até 14 dias após a retirada do carrapato. A não ocorrência de sintomas dentro desse período demonstrará que não houve infecção pelas riquétsias. Ao contrário, havendo o aparecimento dos sintomas, a terapêutica adequada deverá ser instituída precocemente de forma a determinar uma evolução favorável do quadro clínico.

8.1.3 Medidas de prevenção ao parasitismo

8.1.3.1 Hábitos e comportamentos dos coletivos humanos

A primeira linha de defesa contra as picadas de carrapato é evitar os habitats de alto risco durante os períodos de atividade de estágios imaturos dos carrapatos (PIESMAN; EISEN, 2008). Quando não for possível de assim proceder, caso de pessoas que morem ou visitem

ambientes infestados por carrapatos, o uso de roupas de proteção deve ser recomendado, assim como utilização de repelentes eficientes contra carrapatos (DEET, IR3535 e Icaridina), seja para as roupas seja para a pele desnuda (DANTAS-TORRES; CHOMEL; OTRANTO, 2012).

A importância da exposição para doenças transmitidas por carrapatos é influenciada tanto pelo padrão espacial de aglomeração da população humana quanto pela disponibilidade de acesso, uso e ocupação do solo (PIESMAN; EISEN, 2008). Áreas de borda de mata, locais de trilhas ou de prática de arvorismo e de camping, beira de rios e demais coleções de água devem ser observadas como habitats de maior risco para infestação por algumas espécies de carrapatos do gênero *Amblyomma* (MARTINS *et al.*, 2016). Portanto, o risco pela exposição recreacional ou desportiva é algo que deve ser levado em consideração quando planejado eventos por organizações, devendo ser a municipalidade consultada para avaliar eventual risco à saúde dos transeuntes.

Deve-se observar que, de acordo com a espécie de carrapato e com o regime de temperatura e de chuvas local, o ambiente periurbano pode se tornar de elevado risco para contágio da febre maculosa (OLIVEIRA *et al.*, 2017; FACCINI-MARTÍNEZ, 2018). As visitas às áreas infestadas por carrapatos devem ser planejadas de tal forma que se verifique a presença de carrapatos sobre as roupas ou a pele no período de duas a quatro horas, removendo-os imediatamente para redução do risco de transmissão da doença. Realizar uma verificação sistemática do corpo reduz o potencial de infestação por carrapatos. Para tal, recomenda-se uso de espelhos de mão ou de corpo inteiro para verificar partes do corpo inacessíveis ao olhar desarmado. Da mesma forma, pode-se proceder a verificação em duplas, sendo muito importante supervisionar crianças nessa tarefa. Deve-se dar atenção a algumas áreas do corpo, caso do couro cabeludo, ao redor e no interior das orelhas, nas axilas e virilhas, no interior do umbigo, no períneo, no escroto e no prepúcio, na região das fossas poplíteas (atrás do joelho), entre outras (PIESMAN; EISEN, 2008; MCFEE, 2018).

Quando fixados à pele, a remoção deve ser realizada por meio de movimentos circulares com uma pinça curva ou de ponta fina. Carrapatos possuem peças bucais com peculiar formação anatômica que, associado à secreção de uma substância semelhante a um"cimento", permite que se fixem firmemente à pele do hospedeiro. Deve-se ter cuidado para evitar o esmagamento do corpo do carrapato, impedindo o contato com fluidos oriundos de órgãos internos e potencialmente infecciosos. Um banho com água aquecida, associada à minuciosa inspeção física após exposição a um habitat com suspeição de infestação por carrapatos, também é recomendado para eliminar carrapatos ainda não fixados (DANTAS-TORRES; CHOMEL; OTRANTO, 2012). É importante lavar a área da ferida com bastante água e sabão, preferencialmente com função antibacteriana, e, após a remoção do carrapato, realizar a desinfecção das feridas com antissépticos tópicos, quando possível (BRASIL, 2010; MCFEE, 2018).

Caso animais de estimação tenham tido contato recente com carrapatos ou, ao menos, frequentado áreas de maior probabilidade de infestação, deve-se examinar detalhadamente seu pelame, inclusive áreas cobertas por coleiras ou demais acessórios, em busca de evidências de picada ou da presença dos carrapatos. No caso de pets, principalmente cães, deve-se atentar para a possibilidade destes se tornarem mantenedores do ciclo enzoótico dos carrapatos em ambiente domiciliar ou peridomiciliar (OTRANTO; WALL, 2008).

Por fim, além de remover adequadamente os carrapatos encontrados, deve-se consultar um profissional veterinário para que este indique estratégias próprias para evitar a proliferação de carrapatos, caso do uso de acaricidas tópicos como medida profilática para evitar uma infestação local. Atualmente pode-se lançar mão de carrapaticidas seguros para os animais e seus tutores por meio de apresentações de talcos, xampus, sabões, coleiras impregnadas, *spot-ons* e *pour-ons* de indicação médico-veterinária (DANTAS-TORRES; CHOMEL; OTRANTO, 2012; OTRANTO; WALL, 2008).

Carrapatos também podem ser carreados para as residências nas roupas utilizadas durante estada em presumidas áreas de infestação. Para evitar essa possibilidade, deve-se ferver ou lavar a roupa utilizada em elevada temperatura por um período mínimo de dez minutos. Além disso, os cidadãos devem ser aconselhados a procurar atendimento médico se ocorrerem erupções cutâneas ou sintomas semelhantes aos da gripe alguns dias ou semanas após a remoção do carrapato (DANTAS-TORRES; CHOMEL; OTRANTO, 2012). Mesmo que não tenham percebido contato com carrapatos, devem lembrar aos profissionais de saúde que os atenderem que tiveram contato com animais silvestres ou de produção, estiveram em áreas suspeitas de infestação por carrapatos, caso de currais, hotéis-fazenda, parques com gramados, borda de matas, áreas de trilha ou de esportes radicais, áreas de cachoeira ou beira de rios, entre outros.

O fornecimento de informações objetivas e facilmente compreensíveis sobre os padrões espaciais de risco para exposição a carrapatos seria muito importante para a prevenção e, a um baixo custo, elevar a capacidade do público de tomar decisões sobre quando acessar e como evitar maiores problemas em áreas de elevado risco para a febre maculosa e, ao mesmo tempo, informar a comunidade médica das circunstâncias sob as quais um diagnóstico de doença transmitida por carrapatos deva ser considerado, visto que pessoas afligidas podem não ter consciência de ter tido contato com esses animais (PIESMAN; EISEN, 2008).

8.1.4 Medidas de proteção individual

Se a exposição aos habitats que favoreçam a manutenção de carrapatos não puder ser evitada, medidas simples podem ser tomadas para mitigar o risco de picadas e, por consequência, a exposição a possíveis patógenos. Usar roupas apropriadas, incluindo meias grossas e compridas (como as de uniformes de futebol), macacão com fechamento em zíper ou um conjunto composto de calças compridas enfiadas nas meias (ou com as barras fixadas por fitas tipo adesiva ou silver-tape) e camisa de mangas compridas (também enfiada nas calças), se possível de cores claras, associado ou não a botas de cano alto, reduz mecanicamente o risco de que um carrapato encontre um local de alimentação depois do contato inicial. Isso ocorre porque as chances de o carrapato ser retirado da roupa após ser detectado e removido aumentam com a distância que ele precisa percorrer para encontrar a pele exposta (PIESMAN; EISEN, 2008).

Foi demonstrado que os repelentes diminuem efetivamente o risco de picadas por uma variedade de espécies de carrapatos quando aplicados nas vestes ou sobre a pele nua (DANTAS-TORRES; CHOMEL; OTRANTO, 2012; PIESMAN; EISEN, 2008). Apesar de serem seguros, repelentes químicos nem sempre são bem vistos pelas agências reguladoras de

saúde ou pela população que busca algo mais natural para uso pessoal. Por isso, atividades de pesquisa com objetivo em desenvolver repelentes baseados em produtos naturais estão em franca expansão (PIESMAN; EISEN, 2008). Óleos e essências oriundos de diversificada flora – eucalipto, citronela, gerânio, lavanda e cedro – apresentam algum potencial como repelentes para carrapatos, necessitando mais estudos para transformar bons resultados laboratoriais em promissoras experiências de campo (VERÍSSIMO, 2015).

8.1.5 Medidas de proteção ambiental

De acordo com a espécie de carrapato poderemos ter locais de maior ou menor predileção para sua proliferação, o que também pode variar com a época do ano, com base em oscilações de temperatura e de umidade (OLIVEIRA *et al.*, 2017; MARTINS *et al.*, 2016). Portanto, para que seja garantido um processo de redução de riscos para a proliferação de carrapatos algumas tarefas genéricas devem ser implementadas, muitas vezes de forma concomitante e integrada, a saber:

1. Remover excesso de vegetação e material orgânico sobre o solo, promovendo ampliação da insolação de áreas antes sombreadas, dificultando a manutenção de estágios imaturos de carrapatos.

2. Limpar terrenos baldios, parques ou praças gramadas e quintais, reduzindo a altura da vegetação para promoção de maior incidência da luz solar, dificultando a manutenção de estágios imaturos de carrapatos.

3. Promover uma barreira física entre áreas gramadas ou mais arborizadas e áreas de passeio, convívio ou domicílio com uso de faixa de um metro composto de cascalho de pedra ou lascas de madeira seca, reduzindo a migração de carrapatos por meio do solo protegido pela vegetação.

4. Organizar os processos de guarda de objetos ou de insumos utilizados na manutenção de jardins, de parques ou de quintais, reduzindo a proliferação carrapatos e de roedores que possam ser mantenedores de estágios imaturos no ciclo enzoótico de algumas espécies de carrapatos.

5. Cuidar de manter os limites das propriedades públicas e privadas livres de animais silvestres, de produção e domésticos sem tutoria mediante cercas ou outros meios eficientes de prevenção à invasão, reduzindo a oportunidade de aproximação de carrapatos com as áreas habitadas urbanas, silvestres ou rurais.

6. Cuidar para que animais de companhias domiciliados, principalmente aqueles que tenham acesso facultado às áreas de incidência comprovada de carrapatos, tenham atendimento veterinário de forma a promover estratégias profiláticas à infestação de carrapatos em áreas de convívio com outros animais e seres humanos.

7. Manter pastos ocupados por uma única espécie animal ou, ao menos, evitar agregar equídeos em pastoreio conjunto com outros animais de produção, reduzindo o parasitismo por carrapatos do gênero *Amblyomma*, incriminados de serem reservatórios dos agentes da febre maculosa.

8. Cuidar para que pastos que componham habitat de mata ciliar tenham sua preservação garantida e, também, dispor de uma barreira física para evitar a dispersão de animais silvestres, em especial roedores de menor porte e capivaras, contribuindo para a redução da proliferação de carrapatos adultos e a manutenção de estágios imaturos nas pastagens.

9. Realizar rotação de pastagens de forma organizada, descansando-a de 60 a 90 dias e utilizando suplementação de ureia, assim como cultivar plantas que sejam repelentes ou tóxicas às teleóginas e aos estágios imaturos de carrapatos, colaborando para a redução do aporte parasitário principalmente durante as estações mais quentes do ano (VERÍSSIMO, 2015; BRASIL, 2010; PIESMAN; EISEN, 2008; MCFEE, 2018).

Quando necessário, pode-se lançar mão da aplicação de acaricidas em extensas áreas como forma de profilaxia à manutenção de carrapatos. Todavia, em sua quase totalidade são nocivos ao meio ambiente, principalmente às outras espécies animais e, de forma geral, não tem eficiência comprovada na redução da infestação ao longo do tempo (PIESMAN; EISEN, 2008; VERÍSIMO, 2015).

Da mesma forma, devemos evitar as queimadas para controle de carrapatos em extensas áreas de vegetação, apesar do impregnado legado cultural e histórico que cerca esta prática, devido ao passivo ambiental produzido seja pela pouca eficiência que este método apresenta para redução de formas imaturas e adultas das diversas espécies de carrapatos (VERÍSSIMO, 2015).

Algumas formas alternativas de profilaxia ambiental para reduzir a incidência de carrapatos podem ser citadas, em especial o uso tecnologias de controle biológico a partir da inserção de nematódeos entomopatogênicos (NEPs) nos gramados de parques ou nas pastagens; a disponibilização de vacinas comerciais contra a proliferação de carrapatos para uso em animais de produção e as estratégias de controle da população de carrapatos através da aplicação tópica de acaricidas em bretes e estações de tratamento ou iscas alimentares impregnadas de carrapaticidas sistêmicos para animais silvestres (VERÍSSIMO, 2015; DANTAS-TORRES; CHOMEL; OTRANTO, 2012; PIESMAN; EISEN, 2008).

Por fim, a eficiência do tratamento profilático para agentes infecciosos mantidos em circulação por meio de hospedeiros silvestres com antibacterianos a base de doxiciclina introduzidos na dieta desses animais carece de fontes mais confiáveis, principalmente pelo risco de seleção de bactérias resistentes (PIESMAN; EISEN, 2008).

8.1.6 Posse/guarda responsável de cães e gatos

A manutenção dos cães e gatos em domiciliação estrita é a forma mais efetiva de garantir o controle dessa população, evitando a reprodução indiscriminada; a infestação por endo e ectoparasitas presentes no ambiente extradomiciliar; a infecção com patógenos causadores de doenças espécie-específicas ou de zoonoses; a exposição a situações de perigo, brigas, violência ou abuso; o acesso a água e alimentos contaminados; entre outros diversos benefícios ao animal, à família proprietária/guardiã e à sociedade.

O animal que tem liberdade de transitar pode ser a via de introdução para diversas doenças no convívio familiar, sendo este o caso na febre maculosa transmitida pelo *A. aureolatum* ou *A. ovale*.

Porém, em muitos casos é impossível manter os animais longe da mata, pois a própria residência está situada dentro dessa área. Nessas situações é imprescindível a manutenção dos animais protegidos com carrapaticidas (banhos, coleiras impregnadas, bisnagas etc.), fazendo as reaplicações no prazo recomendado pelo fabricante ou, até mesmo antes, mediante a ocorrência de novos parasitismos.

Importante: os carrapaticidas para uso em cães disponíveis no mercado foram desenvolvidos para o controle do *Rhipicephalus sanguineus* e, portanto, são indicados apenas como medida de proteção individual até que maiores estudos recomendem sua inclusão nos programas oficiais de controle da febre maculosa (PINTER *et al.*, 2016).

Outras ações importantes são a escovação frequente dos animais e a catação manual dos carrapatos encontrados. Atentar para as recomendações feitas no tópico anterior referentes à retirada de carrapatos.

8.1.7 Prevenção da circulação de cães nas matas

A circulação de cães nas matas onde ocorre o *A. aureolatum* é que possibilita a manutenção/aumento da população do vetor, pois são eles os hospedeiros definitivos os quais permitem que o ciclo reprodutivo se complete. Por essa razão, é importante evitar a reprodução/manutenção/introdução de muitos cães nessas áreas de transmissão de febre maculosa.

Como anteriormente abordado, a domiciliação estrita é a forma mais efetiva de se evitar a reprodução indesejada. Alguns municípios optam por ações de castração em massa de cães e gatos, porém os cães com acesso à mata permanecem hospedeiros responsáveis pela manutenção da população de vetores. Assim, seria necessária a avaliação do impacto das castrações caninas na redução dos casos de febre maculosa, para que se possa recomendar sua inclusão nos programas oficiais de controle da febre maculosa (PINTER *et al.*, 2016).

É importante atentar para o regramento do SUS que determina que o controle da população de animais, quando de relevância para a saúde pública, deve ser realizado em situações excepcionais, em áreas de risco iminente de transmissão de uma zoonose, por tempo determinado, e executado mediante indicações técnicas com metodologias criteriosamente adequadas quanto à eficácia, à eficiência e à efetividade, resultando no controle da propagação da zoonose (BRASIL, 2016).

Além da reprodução, o abandono de cães é outra forma comum de introdução de hospedeiros, em regiões de mata periurbana. A persistência dos animais nessas áreas está correlacionada à capacidade de suporte do ambiente, ou seja: existência de abrigo, água e alimento.

Ações para coibir o abandono são complexas, havendo carência de exemplos exitosos. Intervenções nesse sentido necessitariam, entre outros, do envolvimento de:

- Fiscalização ambiental coibindo o crime de abandono de animais.
- Saneamento básico eliminando fontes de água (limpas ou servidas).
- Limpeza pública eliminando fontes de alimento.
- Urbanização e obras eliminando abrigos e instalando barreiras à penetração dos animais nas matas.
- Educação/comunicação buscando alteração comportamental da população local.

8.1.8 A gestão da saúde: dividindo responsabilidades

As decisões relativas à prevenção de muitas doenças transmitidas por vetores são tomadas em nível nacional, mas sem prescindir da responsabilidade da gestão local. Entretanto, o controle dos mosquitos é uma responsabilidade dividida entre a gestão da saúde e a comunidade; todavia, o controle de vetores ápteros costuma ser uma responsabilidade mais relacionada ao cidadão, seja este o tutor do cão que serve de hospedeiro ao carrapato ou o proprietário do terreno baldio, frequentado por cavalos e roedores e infestado de carrapatos, que necessita de roçada (DANTAS-TORRES; CHOMEL; OTRANTO, 2012; PIESMAN; EISEN, 2008).

Portanto, devemos assegurar o acesso imediato à informação para tomada de decisão sobre o risco pessoal ou do coletivo de exposição às doenças transmitidas por carrapatos (PIESMAN; EISEN, 2008). Nesse aspecto, medidas de esclarecimento à população, mediante visitas domiciliares e palestras nas comunidades, devem informar a respeito do ciclo de transmissão da doença, da gravidade e das medidas de prevenção (BRASIL, 2010). Cabe à gestão local da saúde sinalizar, por meio de placas ou de fôlderes, quais possíveis medidas de proteção a serem tomadas pelo cidadão, quais as áreas infestadas por carrapatos e aquelas de reconhecida transmissão para a febre maculosa (BRASIL, 2010).

Os profissionais de saúde de hospitais, pronto atendimentos e das Unidades Básicas de Saúde devem ser alertados sobre a ocorrência e os prováveis locais de incidência da febre maculosa, atentando para possível diagnóstico precoce em casos de suspeição. Como os animais de companhia ou de produção podem atuar como sentinelas de certas doenças humanas, os profissionais veterinários poderiam desempenhar um relevante papel ao notificar às autoridades de saúde pública a incidência de carrapatos, assim como de doenças por eles transmitida aos animais, sejam estes de companhia ou de produção, necessitando para tal uma melhor pactuação quanto aos processos de informação em saúde (BRASIL, 2010; DANTAS-TORRES; CHOMEL; OTRANTO, 2012).

Tendo em vista a crescente demanda por investigação de casos suspeitos de febre maculosa, a unificação dos esforços dos profissionais de saúde é essencial para mitigar os riscos e reduzir a atual carga de doença, traduzida pelas taxas de morbidade e mortalidade, principalmente no sudeste brasileiro (BRASIL, 2010). Uma mudança de atitude, considerando

a melhor comunicação entre profissionais da saúde humana e os médicos veterinários, poderia desempenhar um papel fundamental nesse processo, sendo evidente que uma abordagem holística é essencial (DANTAS-TORRES; CHOMEL; OTRANTO, 2012).

Nesse cenário de mudança, os processos de ensino-aprendizagem devem fazer que profissionais da saúde, humana e animal, observem-se como produtores da inovação, incorporando eficiência à sua práxis. Atividades a respeito das práticas da saúde única, na qual médicos veterinários e profissionais da saúde humana possam trocar experiências, devem ser estimuladas pela administração pública (DANTAS-TORRES; CHOMEL; OTRANTO, 2012). A educação em saúde é a chave para o sucesso e, para isso, todos envolvidos no processo devem estar cientes dos riscos para as doenças transmitidas por carrapatos e como devem ser manejadas para evitá-las (PIESMAN; EISEN, 2008).

8.2 Medidas de controle

8.2.1 Controle químico

O método comumente observado é a utilização de acaricidas nos hospedeiros animais, assim como no ambiente, para controlar proliferação de estágios parasitários dos carrapatos. Entretanto, seu uso indiscriminado pode levar a seleção de carrapatos resistentes, o que torna os acaricidas existentes ineficazes e, dessa feita, limitando a eficácia dos métodos de controle de carrapatos existentes (GOSH; NAGAR, 2014; DANTAS-TORRES; CHOMEL; OTRANTO, 2012). Outro problema potencial associado ao uso de acaricidas é a contaminação ambiental com possíveis danos à fauna local e, no caso de animais de produção, a contaminação do leite e de produtos cárneos com resíduos químicos (GOSH; NAGAR, 2014; OTRANTO; WALL, 2008).

Diversas substâncias ativas com objetivo de liquidar ou, ao menos, repelir carrapatos estão comercialmente disponíveis para uso em animais de companhia e de produção. Esses ingredientes ativos podem ser prescritos em diferentes formulações, tais como sprays, sabonetes, xampus, pós, coleiras impregnadas, soluções para imersão, aplicações *pour-on* e *spot-on* (GOSH; NAGAR, 2014; OTRANTO; WALL, 2008).

Para animais de companhia, formulações únicas ou combinadas de acaricidas são indicadas para a prevenção e o tratamento de pulgas, carrapatos, moscas e mosquitos em cães, em apresentação *pour-on* ou *spot-on*, principalmente quando possuem tecnologia que produza efeitos *antifeeding* ou *fast-killing*, reduzindo as chances de haver transmissão de patógenos pelos carrapatos caso haja tentativa de consumar o repasto sanguíneo (GOSH; NAGAR, 2014; DOMINGOS *et al.*, 2013; OTRANTO; WALL, 2008). Outros, ainda, têm como apresentação as coleiras impregnadas de acaricidas ou os tabletes mastigáveis contra as repetidas infestações com *Rhipicephalus sanguineus* e *Ctenocephalides* spp., sendo testadas quanto à eficácia e apresentadas como uma das possíveis soluções ao mercado pet (DOMINGOS *et al.*, 2013; FOURIE, 2015).

Em todo o planeta há relatos frequentes de resistência a carrapaticidas, sendo comuns casos de *Riphicephalus* (*B.*) *microplus* desenvolvendo resistência a organofosforados e piretroides sintéticos (GRAF *et al.*, 2004; DOMINGOS *et al.*, 2013). Também foram relatados casos de

resistência à lactonas macorcíclicas, especificamente as ivermectinas, devendo se ter máxima atenção na indicação do ativo como acaricida em populações com relato de resistência prévia a piretroides, organofosforados e formamididinas (GOSH; NAGAR, 2014).

A velocidade com a qual a resistência surgiu, justamente com os pesticidas significativamente de maior custo, restringiu as empresas a desenvolverem novas soluções ou abordagens contra os carrapatos. A introdução de um novo produto no mercado animal é demorada e tem um enorme ônus econômico, sendo o custo de descobrir e desenvolver um novo produto estimado em US$ 100 milhões em um período médio de 10 anos. Isso e as crescentes preocupações com a resistência e os efeitos colaterais dos compostos químicos levaram à introdução de poucos novos produtos ao longo dos últimos anos (DOMINGOS *et al.*, 2013).

Para a implementação efetiva de medidas de controle químico, é necessário que se desenvolvam ferramentas de monitoramento de resistência que sejam robustas e eficientes. Os bioensaios podem ser utilizados com ensaios moleculares, permitindo avaliar a resistência sem conhecimento do mecanismo subjacente. Ensaios in vitro, como o teste de imersão em adultos (AIT) e o teste do conjunto de larvas (LPT), ambos recomendados pela Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO), podem ser utilizados de forma eficaz para identificar fenótipos resistentes.

Novas medidas de controle alternativas têm sido investigadas, incluindo o uso de fungos entomopatogênicos e vacinas anticarrapato, geralmente em associação com tratamentos acaricidas. Recentemente, uma atenção especial tem sido focada no desenvolvimento de fungos entomopatogênicos – *Metarhizium anisopliae* , *Beauveria bassiana* e *Lecanicillium psalliotae* – como agentes de biocontrole contra várias espécies de carrapatos sob condições de laboratório e de campo. Os biopesticidas geralmente favorecem a segurança humana e ambiental, especialmente em comparação com o uso de acaricidas, mas poucos foram usados apesar de seu reconhecido potencial. A incapacidade de adotar com sucesso as estratégias de biocontrole inclui fatores como estabilidade ambiental, capacidade de iniciar a infecção quando em baixa umidade e possíveis danos inespecíficos a outros invertebrados (DOMINGOS *et al.*, 2013; PIESMAN; EISEN, 2008; UB; NARLADKAR, 2018).

8.2.2 Vacina contra carrapatos

Como o uso de produtos químicos tem muitos inconvenientes, o desenvolvimento de vacinas contra vetores é considerado como uma das alternativas mais interessantes para o controle relacionado aos ectoparasitas de animais de produção, por serem economicamente viáveis, favorecerem a manutenção da qualidade dos ecossistemas e permitirem o controle de várias doenças transmitidas pelos carrapatos (OTRANTO; WALL, 2008; GOSH; NAGAR, 2014). As vacinas recombinantes para bovinos tornaram-se comercialmente disponíveis no início dos anos 1990, com o objetivo de reduzir o uso de acaricidas e suas consequências danosas aos seres humanos e ao meio ambiente. A viabilidade de controlar as infestações de carrapatos por intermédio da imunização de hospedeiros com antígenos de carrapatos selecionados foi alcançada desenvolvendo vacinas que reduziriam as infestações de *Riphicephalus (B.) microplus* em bovinos. Vacinas que permitissem a inclusão de múltiplos

antígenos, que poderiam ter como alvo uma ampla gama de espécies de carrapatos e também poderiam prevenir a transmissão de diversos patógenos, seriam muito úteis à saúde pública se utilizadas em animais de companhia ou, estrategicamente, em animais silvestres implicados na manutenção dos ciclos enzoóticos dos carrapatos (GOSH; NAGAR, 2014).

8.2.3 Fitoacaricidas

Entendendo haver problemas associados à aplicação de acaricidas químicos, o foco vem sendo direcionado para o desenvolvimento de acaricidas à base de plantas (fitoacaricidas), que são seguros para uso animal, com menores chances de desenvolvimento de resistência a formulações à base de plantas e ao ecossistema. Entretanto, os produtos carrapaticidas de origem vegetal têm certas vantagens, mas um número igual de desvantagens no uso prático. As vantagens dos fitoacaricidas residem na sua rápida degradação e falta de persistência e bioacumulação no meio ambiente, que têm sido os principais problemas no uso de produtos químicos sintéticos. Apesar disso, o mercado de acaricidas de origem vegetal tem um grande número de desafios e, embora tenha havido crescimento, não se desenvolveu de forma comparável ao mercado de fitoterápicos para uso animal e humano nos últimos tempos. Apesar de avanços, a maioria dos resultados encorajadores foi limitada apenas a estudos in vitro. A perda de eficiência de extratos vegetais, quando utilizada in vivo, é um verdadeiro obstáculo no desenvolvimento de fitoacaricidas. É necessário realizar investigações farmacocinéticas e a identificação de compostos marcadores com objetivo de assegurar que os extratos vegetais sejam utilizados. Os efeitos das variações geográficas e climáticas sobre os constituintes químicos dentro de uma mesma espécie botânica precisam ser estudados para melhor controle de qualidade. Um obstáculo a mais é o teste toxicológico ser custoso, mas necessário para regulação de novos produtos que, em geral, possuem uma proteção limitada à propriedade intelectual e um tamanho de mercado relativamente pequeno. Por fim, desafios relacionados à logística – caso do fornecimento economicamente viável de matéria-prima vegetal de qualidade – assim como a falta de estabilidade à incidência de luz – que poderá reduzir o tempo de prateleira do produto final – são questões importantes para a discussão (GOSH; NAGAR, 2014).

Referências

ASCHER, M. S. *et al.* Initial clinical evaluation of a new Rocky Mountain spotted fever vaccine of tissue culture origin. **The Journal of Infectous Diseases**, Oxford, v. 138, n. 2, p. 217-221, Aug. 1978.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância, prevenção e controle de zoonoses**: normas técnicas e operacionais. Brasília, DF: MS, 2016. *E-book*. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_prevencao_controle_zoonoses.pdf. Acesso em: 15 jul. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica**. 7. ed. Brasília, DF: MS, 2010.

CLEMENTS, M. L. *et al.* Reactogenicity, immunogenicity, and efficacy of a chick embryo cell-derived vaccine for Rocky Mountain spotted fever. **The Journal of Infectous Disease**s, Oxford, v. 148, n. 5, p. 922-930, Nov. 1983.

CROCQUET-VALDES, P. A. *et al.* Immunization with a portion of rickettsial outer membrane protein A stimulates protective immunity against spotted fever rickettsiosis. **Vaccine**, Amsterdam, v. 20, n. 5/6, p. 979-988, Dec. 2001.

DANTAS-TORRES, F.; CHOMEL, B. B.; OTRANTO, D. Ticks and tick-borne diseases: a One Health perspective. **Trends in Parasitology**, Oxford, UK, v. 28, n. 10, p. 437-446, Oct. 2012.

DOMINGOS, A. *et al.* Approaches towards tick and tick-borne diseases control. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 46, n. 3, p. 265-269, May/June 2013.

DUPONT, H. L. *et al.* Rocky Mountaim spotted fever: a comparative study of the active immunity inducedby inactivated and viable pathogenic Rickettsia rickettsii. **The Journal of Infectous Diseases**, Oxford, v. 128, n. 3, p. 340-344, Sept. 1973.

FACCINI-MARTÍNEZ, A. A. *et al.* Febre maculosa por *Rickettsia parkeri* no Brasil: condutas de vigilância epidemiológica, diagnóstico e tratamento. **Journal of Health and Biological Sciences**, [*s. l.*], v. 6, n. 3, p. 299-312, 2018. Disponível em: http://periodicos.unichristus.edu.br/index.php/jhbs/article/download/1940/705. Acessso em: 14 jul. 2018.

FOURIE, J. J. **Integrated control of ticks and fleas on dogs with particular reference to the prevention of vector-borne diseases**. 2015. Tese (Doutorado) – Utrecht University, Utreque, Países Baixos, 2015. Disponível em: http://dspace.library.uu.nl/handle/1874/327036. Acesso em: 28 jun. 2021.

GHOSH, S.; NAGAR, G. Problem of ticks and tick-borne diseases in India with special emphasis on progress in tick control research: a review. **Journal of Vector Borne Diseases**, New Delhi, v. 51, n. 4, p. 259-270, Dec. 2014.

GRAF, J. F. *et al.* Tick control: an industry point of view. **Parasitology**, London, v. 129, p. S427-S442, 2004. Supplement 1.

KENYON, R. H. *et al.* Prophylactic Treatment of Rocky Mountain Spotted Fever. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, DC, v. 8, n. 1, p. 102-104, July 1978. Disponível em: http://jcm.asm.org/content/8/1/102.full.pdf. Acesso em: 9 jul. 2018.

MARTINS, T. F. *et al.* Geographical distribution of Amblyomma cajennense (sensu lato) ticks (Parasitiformes: Ixodidae) in Brazil, with description of the nymph of A. cajennense (sensu stricto). **Parasites & Vectors**, London, v. 9, p. 186, Mar. 2016.

MCDONALD, G. A.; ANACKER, R. L.; GARJIAN, E. K. Cloned gene of Rickettsia rickettsii surface antigen: candidate vaccine for Rocky Mountain spotted fever. **Science**, Washington, DC, v. 235, n. 4784, p. 83-85, Jan. 1987.

MCFEE, R. B. Tick vectors and tick-borne illnesses overview. **Disease-a-Month**: DM, St.Louis, MO, v. 64, n. 5, p. 175-180, May 2018.

MUTEBI, J-P.; GIMNIG, J. E. Protection against Mosquitoes, Ticks, & Other Arthropods. *In*: CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **CDC Yellow Book 2018**: Health Information for International Travel. New York: Oxford University Press, 2017. Cap. 3. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/noninfectious-health-risks/mosquitoes-ticks-and-other-arthropods. Acessso em: 28 jun. 2021.

OLIVEIRA, S. V. de *et al.* Amblyomma ticks and future climate: Range contraction due to climate warming. **Acta Tropica**, Amsterdam, v. 176, p. 340-348, Dec. 2017.

OTRANTO, D.; WALL, R. New strategies for the control of arthropod vectors of disease in dogs and cats. **Medical and Veterinary Entomology**, Oxford, v. 22, n. 4, p. 291-302, Dec. 2008.

PEREZ, C. A. Estudos e estratégias para o controle de carrapatos Amblyomma, vetor da febre maculosa brasileira, no campus "Luiz de Queiroz" USP/Piracicaba, SP. *In*: MEIRA, A. M. de *et al.* (org.). **Febre maculosa**: dinâmica da doença, hospedeiros e vetores. Piracicaba: ESALQ, 2013. p. 74-94. Disponível em: http://sga.usp.br//wp-content/uploads/2021/02/livro-carrapato-com-capa-pdf-isbn-novo-1.pdf. Acesso em: 28 jun. 2021.

PIESMAN, J.; EISEN, L. Prevention of tick-borne diseases. **Annual Review of Entomology**, Palo Alto, Calif., v. 53, p. 323-343, 2008.

PINTER, A. Febre maculosa brasileira – vigilância acarológica e controle. *In*: MEIRA, A. M. de *et al*. (org.). **Febre maculosa**: dinâmica da doença, hospedeiros e vetores. Piracicaba: ESALQ, 2013. p. 63-73. Disponível em: http://sga.usp.br//wp-content/uploads/2021/02/livro-carrapato-com-capa-pdf-isbn-novo-1.pdf. Acesso em: 28 jun. 2021.

PINTER, A. *et al*. A febre maculosa brasileira na região metropolitana de São Paulo. **Boletim Epidemiológico Paulista**, São Paulo, v. 13, n. 151, p. 3-47, 2016.

PIZA, J. de T. Aspectos de uma campanha sanitária contra a febre maculosa (Tifo exantemático de São Paulo) em plena zona rural. **O hospital**, [*s. l.*], v. 27, n. 6, p. 79-135, jun. 1945.

SARAIVA, D. G. *et al.* Feeding period required by *Amblyomma aureolatum* ticks for transmission of *Rickettsia rickettsii* to vertebrate hosts. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, **v.** 20, p. 1504-1510, Sept. 2014.

UB, G. R.; NARLADKAR, B. W. Role of entomopathogenic fungi in tick control: A Review. **Journal of Entomology and Zoology Studies**, [*s. l.*], v. 6, n. 1, p. 1265-1269, 2018.

VAUGHN, M. F. *et al.* Long-lasting permethrin impregnated uniforms: A randomized-controlled trial for tick bite prevention. **American Journal of Preventive Medicine**, Amsterdam, v. 46, n. 5, p. 473-480, May 2014.

VERÍSSIMO, C. J. **Controle de carrapatos nas pastagens**. Nova Odessa: Instituto de Zootecnia, 2015.

VICTORIA, A. H. **Rocky Mountain spotted fever**: history of a twentieth-century disease. Baltimore: The John Hopkins University Press, 1990.

VISHWANATH, S.; MCDONALD, G. A.; WATKINS, N. G. A recombinant Rickettsia conorii vaccine protects guinea pigs from experimental boutonneuse fever and Rocky Mountain spotted fever. **Infection and Immunity**, Washington, DC, v. 58, n. 3, p. 646-653, Mar. 1990.

9 Educação em saúde

Cristina Sabbo[1]

9.1 Comunicação e informação e componente educativo

As ações do componente educativo integram com relevância a vigilância da febre maculosa brasileira (FMB) e, para que se obtenham bons resultados do processo pedagógico, é importante que essas ações sejam planejadas, a fim de que possam garantir o envolvimento dos vários públicos, tais como gestores, profissionais de saúde e principalmente a população, com o intuito de viabilizar as ações de promoção da saúde e preparar os indivíduos para o enfrentamento quando houver ocorrência da doença (SABBO, 2013).

É importante reconhecer que as estratégias do componente educativo diferem de acordo com a situação epidemiológica evidenciada em cada localidade, portanto, o diagnóstico de saúde é relevante para dar início ao planejamento das ações educativas. Os dados epidemiológicos sobre a FMB devem nortear as estratégias de intervenção de acordo com a relevância de cada área e de cada público a ser envolvido. A partir das evidências epidemiológicas em áreas sujeitas à ocorrência de FMB, o componente educativo tem um relevante papel de preparar os profissionais de saúde e a população para enfrentar essa severa problemática de saúde. É recomendado um esforço conjunto para evitar o risco da doença e, sendo assim, o delineamento das estratégias deve ser contemplado no plano de ação a ser desenvolvido em conjunto com diversos setores.

Para o desenvolvimento do componente educativo sugere-se seguir algumas importantes etapas, como: diagnóstico, planejamento, execução, avaliação e readequação. O planejamento permite a sistematização das ações e serve para que se obtenha melhor articulação dos diversos elementos que compõem o processo

[1]Superintendência de controle de endêmias – Sucen-SP.

pedagógico, sejam estes de educação, comunicação ou de mobilização, frente a uma determinada situação de risco à saúde. Faz-se necessário conhecer e distinguir essas estratégias, como descritas a seguir.

Educação em saúde (SÃO PAULO, 1997; SABBO; PELICIONI, 2012), uma prática social que preconiza mudanças de hábitos e atitudes em relação à saúde: a transmissão e a apreensão de conhecimentos, bem como a mudança gradual na forma de pensar, sentir e agir para que o indivíduo possa ter autonomia sobre sua própria saúde. Os métodos pedagógicos participativos (interativos) e problematizadores (a partir dos problemas sociais observados) são recomendados e incentivados. O reconhecimento desses métodos e técnicas é relevante para que haja uma condução adequada das ações e para que se alcancem os objetivos pedagógicos propostos. A ação educativa não implica somente na transformação do saber, mas também na transformação dos sujeitos do processo. O saber para transformação só obterá êxito quando todos os lados da relação se transformam no processo.

Comunicação em saúde (HENRIQUES, 2007), um conjunto de estratégias que visam prover a sociedade de informações com a utilização de vários instrumentos de comunicação. Reconhece-se que a informação de qualidade, difundida em momento oportuno, com utilização de uma linguagem clara e objetiva, é um poderoso instrumento de promoção da saúde e mobilização social. Muito embora seja importante saber que a informação isolada nunca será suficiente para favorecer processos de mudanças sociais. Segundo Henriques (2007), para garantir maior efetividade, a comunicação dirigida deve ser adotada cotidianamente pelos movimentos sociais, estabelecendo uma interação frequente com o público e o tema envolvido.

Mobilização social (TORO; WERNECK, 2004), um processo de incentivo à participação efetiva da comunidade para o planejamento, a execução e a avaliação de projetos e programas sociais. Integra a busca de soluções mais próximas da realidade e dos meios que as comunidades e as organizações dispõem, consolidando e expandindo parcerias, promovendo e aumentando a capacidade comunitária de resolver seus próprios problemas. Segundo Toro e Werneck (2004), mobilizar é convocar vontades para atuar na busca de um propósito comum. A mobilização pode incluir a formação de grupos de trabalho denominados como: comitê, comissão, grupo técnico ou grupo de apoio, de acordo com o tema a ser trabalhado. Tem por finalidade a viabilização de ações conjuntas, tais como: discussões, planejamento, proposição, execução e avaliação de ações. Prevê a participação efetiva de gestores, técnicos, ativistas e lideranças comunitárias. Realiza um movimento social a partir de um diagnóstico de saúde visando atender a demandas da realidade local, contando com a presença de autoridades, instituições e moradores. A promoção de eventos de capacitação e atualização para funcionários, técnicos, ativistas e líderes comunitários pode auxiliar na amplitude do movimento de mobilização.

9.1.1 Elaboração de um plano de educação, comunicação ou de mobilização

Os planos educativos (SÃO PAULO, 1997; SABBO; PELICIONI, 2012), de comunicação ou de mobilização, podem ser projetos distintos, articulados simultânea ou separadamente, de acordo com os recursos disponíveis. Algumas etapas devem ser percorridas para o delineamento desse instrumento de planejamento, que não deve ser meramente um documento burocrático, mas deve servir como roteiro das atividades que indicará o direcionamento das ações do

componente educativo, sejam elas de caráter educativo, de comunicação ou de mobilização. A preparação desse instrumento deve, sempre que possível, envolver os vários atores componentes da construção da proposta, mediante discussões com a equipe técnica de saúde, funcionários e usuários dos serviços de saúde de uma localidade acometida com casos de febre maculosa brasileira (podendo ser considerados como públicos-alvos das intervenções educativas).

Para o delineamento de um plano de ação do componente educativo é importante levar em consideração o diagnóstico de saúde e o diagnóstico ambiental local por meio de levantamento das problemáticas de saúde na localidade e dos aspectos ambientais e sociais envolvidos, como:

- O diagnóstico epidemiológico das áreas de risco e transmissão para FMB – conhecer o número de ocorrências ou suspeitas da doença junto à equipe de vigilância epidemiológica municipal.
- A caracterização da área incluindo a infraestrutura das residências envolvidas na situação de vulnerabilidade para FMB.
- A descrição da população local como o perfil, as faixas etárias etc.
- A caracterização do ambiente no entorno das áreas de risco, delineando a presença de mata fechada ou trilhas etc.
- O diagnóstico educativo para o direcionamento das ações no planejamento – levantar a existência de equipamentos sociais: escolas, unidades básicas de saúde, hospitais, comércios, igrejas e outros.
- A descrição das estratégias de educação, comunicação e mobilização que serão utilizadas para a vigilância e o controle da FMB em áreas de transmissão e de risco.
- A ampla divulgação sobre o tema em diferentes locais e diferentes públicos que possam ser envolvidos.
- A mobilização da comunidade nas áreas delineadas no plano de ação.
- A definição de um período comemorativo como a "Semana de mobilização para a vigilância da FMB".

Construindo um plano de ação educativo, de comunicação e mobilização (SÃO PAULO, 1997; SABBO; PELICIONI, 2012)**:**

1. Definir o tema.
2. Justificar o motivo do projeto educativo.
3. Definir o objetivo geral e os objetivos específicos.
4. Descrever as estratégias incluindo os recursos materiais, humanos e financeiros.
5. Avaliar as ações com uso de instrumentos avaliativos e de acompanhamento.

6. Definir a equipe de trabalho e as responsabilidades pelas atividades.

7. Definir um cronograma de trabalho.

8. Delinear as formas de divulgação.

9. Readequar as estratégias quando necessário.

10. Retornar as informações aos atores envolvidos.

1° passo: Definir o tema.

Deve-se dar a partir de um diagnóstico de saúde. Obter informações por meio da coleta de dados como: os indicadores epidemiológicos, as problemáticas específicas, as necessidades para minimizar os efeitos negativos destes indicadores de saúde, a necessidade da participação de profissionais ou da população na intervenção educativa sobre este tema. **Questões:** O que está acontecendo? Em qual realidade vou atuar? O que é prioridade? O que é possível executar para intervir neste processo?

2° passo: Justificar o motivo do projeto.

Justificar a partir de dados do diagnóstico de saúde e as problemáticas identificadas, visando promover uma ação de intervenção com intuito de melhorar, recuperar, divulgar, estimular novas posturas diante das problemáticas levantadas. Momento de grande relevância devido à escolha de estratégia. A exemplo de formatar um projeto educativo cujo tema é a mobilização da população para o controle da FMB, com objetivos específicos de orientar os profissionais de saúde sobre os riscos da FMB; capacitar os profissionais da Secretaria Municipal de Obras sobre a importância da poda sistemática dos gramados em locais de circulação de pessoas como trilhas, parques e acessos de pedestres. Orientar a população em geral sobre os riscos da FMB na região. Em áreas específicas, orientar a população sobre a importância da guarda responsável de animais domésticos e o uso de coleiras carrapaticidas com estimulo da averiguação sistemática da presença de carrapatos no animal, mantendo-os protegidos da infestação por carrapatos. **Questão:** Por quais razões deve-se realizar este projeto?

3°passo: Definir o objetivo geral e os objetivos específicos.

Nesse momento é relevante a participação ativa dos diferentes atores no levantamento de ações de prevenção, promoção da saúde e cuidados com a FMB em área de risco ou transmissão da doença.

Questões: Para que realizar o projeto? Qual impacto que o projeto terá sobre o programa de vigilância da doença? O que poderá ser alcançado com a proposta?

4º passo: Descrever as estratégias incluindo os recursos materiais, humanos e financeiros; etapa que se refere à descrição das estratégias do processo pedagógico, sejam estas de educação, comunicação ou mobilização que podem também ser nominadas como técnicas pedagógicas. As estratégias podem ser trabalhadas como projetos específicos, assim serão formatados como plano educativo, plano de comunicação e ou plano de

mobilização. Ou ainda, podem pertencer a um único projeto como um plano de ação do componente educativo. Importante que as estratégias selecionadas sejam as mais adequadas, visando atender aos objetivos propostos. Deve conter a descrição dos recursos destinados às atividades e à participação e ao envolvimento dos diversos atores e parceiros. **Questões:** O que precisamos? Quem pode oferecer? Quem são os parceiros? Qual o grupo responsável pelo trabalho? Com quem posso contar para execução das tarefas? Qual a ordem do desenvolvimento das ações?

5º passo: Avaliar as ações com uso de instrumentos avaliativos e de acompanhamento. A avaliação deve ser um processo contínuo a ser aplicado antes, durante e depois da intervenção, seja para o plano educativo, de comunicação ou de mobilização. Esse momento deve servir para corrigir o processo e redirecionar as ações. Deve-se descrever os instrumentos utilizados para avaliar o projeto e esclarecer a expectativa com o uso daquele instrumento. Nesse momento também é importante avaliar se os objetivos propostos estão sendo atingidos. É importante delinear os instrumentos ou as técnicas que serão utilizadas para acompanhar as ações, bem como aquelas que possam indicar o levantamento das opiniões e/ou impressões dos participantes sobre o processo pedagógico em andamento, que podem ser: questionários, formulários, entrevistas, visitas, relatos, gravações etc. Este passo visa corrigir e fazer ajustes, seja na estratégia de educação, comunicação ou mobilização. **Questões:** Como tem sido o processo? O que tem dificultado? Que ajustes são necessários?

6º passo: Definir a equipe de trabalho e as responsabilidades pelas atividades. Descrição dos recursos humanos envolvidos na elaboração e na aplicação do plano de ação, considerando as atividades a serem aplicadas e a participação e o envolvimento dos diversos atores e parcerias. Ressalta-se que o público-alvo será aquele que receberá a ação e deve ser envolvido em momentos específicos, enquanto a equipe de trabalho deve ser envolvida e informada de forma contínua, desde o momento de planejamento à execução e avaliação da proposta de intervenção. **Questões:** Qual o grupo responsável pelo trabalho? Quem pode oferecer o quê? Quem são os parceiros? Com quem posso contar para execução das tarefas? Qual a ordem do desenvolvimento das ações e seus respectivos responsáveis?

7º passo: Definir um cronograma de trabalho. O cronograma das atividades deve ser estabelecido, indicando os períodos e as ações que serão realizadas. Uma vez definido, deve ter ampla divulgação para que possa oferecer oportunidade de acompanhamento das ações por todos os atores envolvidos. Deve ser de fácil acesso aos participantes. **Questão:** Quando está prevista cada uma das ações?

8º passo: Delinear as formas de divulgação. A divulgação do projeto, da proposta ou do plano de ação, como a equipe resolver nomear, pode se dar com o uso de mídias locais e regionais para veicular as informações com qualidade e com linguagem clara e objetiva para que todos possam facilmente interpretar e participar. **Questões:** Como dar visibilidade ao componente educativo? Todos conhecem as estratégias a serem aplicadas?

9º passo: Readequar as estratégias quando necessário. Os instrumentos avaliativos e de acompanhamento devem servir para nortear o processo pedagógico e readequar estratégias. Servem como sinalizador de como está sendo conduzido e qual o grau de satisfação ou desagrado dos participantes e da equipe envolvida. Deve dar transparência ao processo e

possibilitar ajustes. Observação: nesta fase é que caberá os mais variados questionamentos, pois será a partir destes que se dará a possibilidade de realinhamento das propostas. **Questões:** Se algo está extrapolando o tema proposto como recompor a discussão? Se houver alguma intercorrência como corrigi-la? Se há necessidade de aprofundamento do tema como incrementá-lo? Há satisfação dos envolvidos?

10º passo: Retornar as informações aos atores envolvidos. O retorno das informações é uma ação muito importante para garantir a credibilidade ao processo pedagógico. Sejam nas propostas educativas, de comunicação ou mobilização, a devolução dos dados aplicados e incrementados com comentários positivos sobre a proposta são relevantes para que se estabeleça uma relação de confiança junto aos envolvidos. Mesmo o retorno de questões negativas como algo que tenha saído do controle ou surgimento de interferências a proposta devem também ser abordados e esclarecidos. O esclarecimento e a divulgação formal dos resultados devem ser parte integrante da proposta do componente educativo. **Questões:** O processo teve êxito? No processo houve que tipo de intercorrências? Qual os benefícios conquistados? Quais as impressões positivas?

Estratégias sugeridas na formatação de um plano de ação sobre o tema da FMB (SABBO; PELICIONI, 2012).

- Divulgar amplamente as áreas endêmicas para FMB a fim de informar a população principalmente àquelas das áreas de transmissão.
- Orientar os procedimentos para os possíveis casos de parasitismo humano por carrapatos, sobre não esmagar os carrapatos com as unhas, pois pode ocorrer a liberação de bactérias que têm capacidade de penetrar através de microlesões na pele. Retirá-lo com calma, torcendo-o levemente.
- Divulgar nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) e/ou outras unidades de saúde sobre a doença.
- Capacitar, reciclar e avaliar continuamente a atuação dos agentes comunitários de saúde sobre a abordagem desta temática em áreas de transmissão.
- Estimular a população para o envio de carrapatos à UBS.
- Organizar a recepção desses carrapatos nas UBS e o envio para identificação.
- Retornar a informação sobre a notificação à população, inclusive sobre espécies muito comum de carrapato, sem importância médica, a exemplo da espécie *Rhipicephalus sanguineus* (no Brasil não há descrição do seu envolvimento na transmissão da FMB); nesses casos se deve orientar de como precisam ser tratados os animais domésticos parasitados por carrapatos.
- Divulgar, para os trabalhadores envolvidos em atividades de áreas verdes, sobre recomendações para que evitem caminhar em locais infestados por carrapatos no meio silvestre. Caso sejam inevitáveis essas caminhadas, devem vistoriar constantemente o corpo em busca de carrapatos, usar barreiras físicas (calças compridas com a parte inferior dentro das botas, lacrando com fitas adesivas de dupla face), e usar preferencialmente roupas claras para facilitar a visualização de carrapatos.

- Produzir material de apoio didático do tipo: folhetos, cartazes e outros materiais educativos.
- Instalar placas de orientação sobre os locais de ocorrência de parasitismo por carrapato da espécie *Amblyomma*.
- Divulgar o tema por meio de campanhas nas datas comemorativas municipais e nos espaços de divulgação temática, como: stands, feiras e exposições de saúde.
- Intensificar a abordagem ao tema preferencialmente visando alertar a população sobre o parasitismo humano por carrapatos em áreas infestadas.
- Promover campanhas com símbolos e personagens sobre o tema, em período específico.
- Identificar na comunidade pessoas com habilidades artísticas para colaborar nas ações de mobilização como: rappers, repentistas, corais, teatros, músicos etc.
- Fazer ampla divulgação do tema em jornais, revistas e outras mídias locais.
- Envolver toda comunidade sujeita ao risco da doença mediante eventos como passeatas, distribuição de faixas e outras atividades ludopedagógicas.

Orientações a serem trabalhadas com as equipes de saúde dos serviços de pronto atendimento de áreas de transmissão da FMB:

- Indagar sobre os antecedentes epidemiológicos do paciente para orientar o diagnóstico e permitir o tratamento precoce.
- Iniciar imediatamente a suspeita e a antibioticoterapia.
- Coletar exames para elucidar o diagnóstico e a notificação para deflagrar ações na área de transmissão.
- Observar o aparecimento de sinais clínicos dentro do período de duas semanas após o parasitismo por carrapato.

Aos profissionais que exerçam atividades de campo como trilhas; roçagens e outras ações que necessitem adentrar áreas com vegetação densa e que sejam áreas conhecidas de parasitismo humano por carrapatos, devem seguir as seguintes orientações:

- Se possível usar macacão ou calça e camisa de mangas longas, de cor clara, com a parte inferior dentro das meias para evitar o parasitismo por carrapatos.
- Utilizar fita adesiva prendendo a meia à calça ou ao macacão.
- Após o uso, todas as peças de roupas devem ser colocadas em água fervente para a retirada dos carrapatos.
- Evitar caminhar, sentar ou deitar em áreas conhecidamente infestadas por carrapatos.

- Vistoriar o corpo minuciosamente, a cada duas ou três horas. Atenção aos micuins (forma jovem do carrapato), que apresentam tamanho reduzido e, por isso, de difícil visualização.
- Tomar banho quente utilizando bucha vegetal.
- No caso de encontrar carrapato fixado à pele, observar:
  - não o espremer com as unhas, para não se contaminar;
  - não encostar objetos aquecidos (fósforo, cigarro) ou agulhas;
  - retirá-lo com calma, com leves torções, com auxílio de uma pinça.

É sabido que, uma vez fixado ao hospedeiro, um carrapato infectado leva algumas horas para transmitir a riquétsia. Sendo assim, quanto mais rápido uma pessoa retirar os carrapatos de seu corpo, menor será o risco de contrair a doença. Por outro lado, quando uma pessoa é atacada por uma alta carga de carrapatos, dificilmente ela consegue retirar todos nas primeiras horas, passando alguns despercebidos por várias horas, ou até mesmo alguns dias. Diante de tais fatos, é importante observar que, quanto maior a população de carrapatos em uma área endêmica para febre maculosa, maior é o risco de se contrair a doença. O componente educativo é a principal defesa contra esta doença e deve ser amplamente discutido, implementado e disseminado a fim de evitar novas ocorrências e óbitos.

9.2 O envolvimento do animal doméstico na cadeia de transmissão da FMB

Um dos maiores e constantes desafios na vigilância da FMB é ser uma doença que possui características epidemiológicas diferenciadas de acordo com o ecossistema envolvido. Em algumas regiões como a Região Metropolitana de São Paulo, há o envolvimento de animais domésticos na cadeia de transmissão da doença e envolvimento do *Amblyomma aureolatum,* outra importante espécie de carrapato conhecida no Brasil com envolvimento na transmissão dessa doença. Nesses casos, compete ao poder público local promover ações de intervenção sobre o controle das populações de cães e gatos, sempre com posturas humanitárias e de forma a impactar sobre a manutenção dos animais errantes. Devido ao grande laço afetivo das pessoas com seus animais de estimação, caracterizando uma importante relação entre o homem e os animais, faz-se importante informar ao proprietário que aos indivíduos cabem exercer o direito de possuir um animal, desde que de maneira responsável, mantendo-o domiciliado, zelando pela sua saúde, seu controle reprodutivo e destinação dos filhotes, entre outros.

Assim, aos órgãos de vigilância envolvidos compete a articulação junto a outras áreas como: meio ambiente, limpeza pública, urbanização, educação etc., visando ao desenvolvimento de projetos específicos de controle de populações de animais e que envolvam principalmente ações como a remoção de fontes de alimento e abrigos antrópicos; o incentivo à adoção, à domiciliação estrita e à guarda responsável; bem como o controle reprodutivo e o fechamento de acessos às áreas de mata quando possíveis e necessários.

A população das áreas de transmissão de FMB com envolvimento de animais domésticos deve (PINTER *et al.*, 2016):

- Evitar que cães e gatos invadam ou circulem em áreas de mata.
- Evitar contato próximo com cães e gatos que circulam nas áreas de mata**.**
- Dar destinação adequada ao lixo e restos alimentares para não atrair animais silvestres nem sustentar a permanência de populações de cães e gatos errantes.
- Praticar a guarda responsável de cães e gatos, que inclui: a domiciliação estrita, a manutenção dos animais livres de carrapatos com uso de coleiras impregnadas ou outros carrapaticidas, escovação frequente, catação manual etc. (PINTER *et al.*, 2016), bem como o impedimento de procriação indiscriminada (por meio de separação da fêmea na época do cio, castração, ou outros métodos eficazes).
- Retirar carrapatos aderidos tanto em animais como em pessoas, com os devidos cuidados: usando luvas ou outra forma de proteção das mãos; usando pinça ou linha para retirar calmamente e com movimentos de torção até o ácaro se desprender da pele; nunca espremer um carrapato entre as unhas; não utilizar objetos aquecidos para desprendê-lo como fósforos, cigarros acesos, ou outro; colocá-lo(s) em um frasco e encaminhar para identificação.
- Observar o aparecimento de sintomas até duas semanas após ter tido contato com carrapatos, caso em que devem procurar assistência médica e informar da ocorrência deste parasitismo prévio.

Para a vigilância da febre maculosa brasileira em áreas de transmissão se faz imprescindível um amplo envolvimento dos profissionais de saúde com o componente educativo junto à população, às unidades de saúde, às escolas, às associações, aos centros comunitários etc. Devem ser abordados temas sobre a doença, as medidas preventivas, os diferentes tipos de carrapatos e os riscos do parasitismo humano por carrapatos e a transmissão da doença.

Existem obstáculos que limitam as práticas educativas, a exemplo das questões que envolvem a gestão dos espaços onde são aplicadas e que geralmente as colocam em segundo plano; essas posturas necessitam ser revistas a fim de minimizar o distanciamento entre os serviços de saúde e a população.

Nesse sentido, deve-se oportunizar aos profissionais de saúde envolvidos com o componente educativo para que estabeleçam estratégias que não se limitem às ações meramente informativas, mas que promovam ações diferenciadas e mais efetivas. Os serviços de saúde precisam investir em processos pedagógicos planejados e com incrementos de ações que promovam a interação dos diversos atores, sejam técnicos, agentes ou usuários. Os planos de educação, comunicação e mobilização são instrumentos que podem envolver a comunidade e promover o cuidado com a saúde de forma mais efetiva e compromissada.

Para isso, é importante que se estabeleçam espaços constantes de aprendizado nas unidades de saúde onde o componente educativo, que é uma relevante estratégia a ser oferecida aos usuários do SUS, possa contribuir para que se evite a ocorrência de óbitos por doenças como a febre maculosa, que é passível de ser tratada e evitada, desde que se tenha a orientação adequada e o tratamento oportuno.

Referências

HENRIQUES, M. S. **Comunicação e estratégias de mobilização social**. Belo Horizonte: Autêntica, 2007.

PINTER, A. *et al.* A febre maculosa brasileira na região metropolitana de São Paulo. **Boletim Epidemiológico Paulista**, São Paulo, v. 13, n. 151, p. 3-47, 2016.

SABBO, C. E.; PELICIONI, M. C. F. Promoção da saúde em uma unidade de conservação ambiental de São Paulo. *In*: PELICIONI, M. C. F.; MIALHE, F. L. **Educação e promoção da saúde**: teoria e prática. São Paulo: Santos, 2012. p. 83-98.

SABBO, C. O componente educativo como estratégia para promover ações de vigilância e controle da Febre Maculosa Brasileira. *In*: MEIRA, A. M. de *et al.* (org.). **Febre maculosa**: dinâmica da doença, hospedeiros e vetores. Piracicaba: ESALQ, 2013. p. 21-31. Disponível em: http://sga.usp.br//wp-content/uploads/2021/02/livro-carrapato-com-capa-pdf-isbn-novo-1.pdf. Acesso em: 28 jun. 2021.

SÃO PAULO (Estado). Secretaria de Estado da Saúde. Centro de Vigilância Epidemiológica. **Educação em Saúde**: planejando as ações educativas: teoria e prática: manual para operacionalização das ações educativas no SUS. São Paulo: SES/SP, 1997. Revisto em 2001. Disponível em: https://cursosextensao.usp.br/pluginfile.php/48569/mod_resource/content/1/Educa%C3%A7%C3%A3o%20em%20sa%C3%BAde.pdf. Acesso em: 29 jun. 2021.

TORO, J. B.; WERNECK, N. M. D. **Mobilização social**: um modo de construir a democracia e a participação. Belo Horizonte: Autêntica, 2004.

Conte-nos o que pensa sobre esta publicação.
Responda a pesquisa disponível por meio do QR Code abaixo:

ISBN 978-65-5993-255-9

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
bvsms.gov.br/bvs

DISQUE SAÚDE 136

SUS

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Governo Federal