
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

ENTRE A FEBRE MACULOSA BRASILEIRA E O DENGUE

NO CONTEXTO DAS DOENÇAS FEBRIS AGUDAS

Kerla Joeline Lima Monteiro, Tatiana Rozental e Elba Regina Sampaio de Lemos¹

RESUMO

Doenças febris agudas são comuns e frequentemente associadas com agentes infecciosos em países tropicais como o Brasil. Com manifestações clínicas inespecíficas de difícil diferenciação de uma série de doenças endêmicas como dengue, leptospirose e outras doenças graves, a febre maculosa brasileira raramente tem sido considerada no diagnóstico. Este fato tem retardado o tratamento antimicrobiano específico e, por isso, determinado a elevada letalidade frequentemente observada no País. Neste artigo, discute-se a dificuldade do diagnóstico diferencial entre a febre maculosa brasileira e o dengue, uma das doenças infecciosas mais importantes e frequentes no Brasil e causadora de epidemias relatadas periodicamente, visto que a possibilidade de erros no diagnóstico em virtude da semelhança clínica é uma realidade.

DESCRITORES: Febre maculosa; rickettsioses; dengue; Brasil.

ABSTRACT

Differential diagnosis of Brazilian spotted fever and dengue in the context of acute febrile illness

Acute febrile diseases are common and often associated with infectious agents in tropical countries such as Brazil. As it has nonspecific clinical manifestations and is hard to differentiate from a number of endemic diseases such as dengue, leptospirosis, and other fatal diseases, Brazilian spotted fever (FMB) has rarely been considered in diagnosis, a fact that has led to a consequent delay in the specific antimicrobial treatment, and has determined the high lethality often observed in this country. In this article the authors discuss the difficulty of the differential diagnosis of FMB and dengue, one of the most important and frequent infectious diseases in Brazil, where epidemics are reported regularly and the possibility of errors in diagnosis due to clinical similarity is a reality.

KEY WORDS: Brazilian spotted fever; differential diagnosis; dengue; Brazil.

1 Laboratório de Hantavírus e Rickettsioses do Instituto Oswaldo Cruz da Fundação Oswaldo Cruz.

Endereço para correspondência: kerla@ioc.fiocruz.br, rozental@ioc.fiocruz.br, elemos@ioc.fiocruz.br

Recebido para publicação em: 18/6/2014. Aceito em: 18/9/2014.

INTRODUÇÃO

As doenças febris agudas, frequentemente associadas com agentes infecciosos em países tropicais como o Brasil, são geralmente caracterizadas por manifestações clínicas inespecíficas, cuja identificação etiológica passa a ser de grande complexidade diagnóstica. Isso se dá, sobretudo, em virtude da ocorrência de doenças endêmicas como dengue, leptospirose, malária, rubéola e influenza, além de doenças que, caracteristicamente, ocorrem como casos isolados ou na forma de pequenos surtos como a febre maculosa brasileira (FMB) e a síndrome pulmonar por hantavírus.

Além da dificuldade no diagnóstico clínico, a confirmação laboratorial, na maioria das vezes, é dificultada, entre outros fatores, pela ausência de testes diagnósticos específicos para diversos agentes infecciosos, pela insuficiência de insumos e pela falta de medidas de sensibilização. Nesse contexto, outros agravos que também estejam ocorrendo na região acabam não sendo identificados. A ausência de uma investigação determina, conseqüentemente, o desconhecimento da real incidência de agravos como a FMB, doença infecciosa de elevada letalidade que não determina impacto quantitativo do ponto de vista da saúde pública.

A revisão da literatura científica revela a escassez de estudos sobre a etiologia de doenças infecciosas febris, em especial das exantemáticas. A maioria dos estudos existentes está restrita aos países do hemisfério norte (Davidkin et al., 1998; De Moraes et al., 2011; Oliveira et al., 2001; Papania et al., 1996; Ramsay et al., 2002; Shirley et al., 1987).

Restringindo o exercício do diagnóstico diferencial ao dengue, a mais importante arbovirose, e outras doenças infecciosas, estudos desenvolvidos no mundo e no Brasil confirmam a dificuldade diagnóstica e a importância da vigilância sindrômica com um adequado suporte laboratorial. Entre estes estudos, podemos citar o de Zavala-Velazquez et al. (1996) que identificaram, no México, um surto de febre maculosa em pacientes cujo diagnóstico clínico-epidemiológico inicial fora de dengue. Ainda no México, Dircio Montes Sergio et al. (2012) propuseram a inclusão do diagnóstico da leptospirose e de outros agentes, como vírus da influenza, rickettsias e brucela, mediante a suspeita inicial de dengue, já que os resultados mostraram que a prevalência, principalmente da leptospirose, em indivíduos sob suspeita de dengue é elevada e que surtos sobrepostos podem coexistir.

Na bacia amazônica do Equador, Manock et al. (2009) demonstraram a cocirculação de agentes causadores de malária, leptospirose, rickettsioses e arboviroses em pacientes com quadro febril, o que reforça a necessidade do diagnóstico laboratorial.

Na Índia, mas especificamente na região sul, Chrispal et al. (2010) confirmaram a presença de diferentes agentes infecciosos associados com doenças exantemáticas febris agudas. Curiosamente, rickettsioses e dengue, respectivamente, foram as 4ª e 6ª causas mais identificadas, confirmando a importância do exercício

do diagnóstico diferencial nos quadros febris indeterminados. No mesmo contexto, no Brasil, entre alguns estudos realizados sobre diagnóstico diferencial, Silva & Evangelista (2010) detectaram a presença de anticorpos antileptospira (14,1%) e antirrubéola (4,0%) em amostras de soro de casos suspeitos de dengue com teste sorológico não reagente no Distrito Federal.

Ainda no Brasil, com o controle do sarampo e da rubéola, a etiologia das doenças exantemáticas febris tem apresentado uma profunda modificação graças à identificação de outros agentes: os agentes virais do dengue, em decorrência das contínuas e frequentes epidemias; o parvovírus, o herpes vírus humano tipo 6 (exantema súbito) e o herpes vírus humano tipo 7, estes três últimos mais frequentemente descritos em crianças (De Moraes et al., 2011; Oliveira et al., 2001).

DENGUE

O dengue é uma doença febril aguda causada pelo vírus pertencente à família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus*, relatada em todo o mundo (Westaway et al., 1985). Em 2012, ocorreu em mais de 125 países, atingindo 2,5 bilhões de pessoas em regiões tropicais e subtropicais (Bäck & Lundkvist, 2013; Dos Santos et al., 2011; WHO, 2013a; WHO, 2013b).

No Brasil, nos últimos 27 anos várias epidemias de dengue têm ocorrido, com mais de 8 milhões de casos notificados (Silva Jr., 2013; SVS/MS, 2013).

O período de incubação do DENV varia de 3 a 15 dias, após o qual o paciente poderá apresentar febre elevada, cefaleia, mialgia, artralgia, vômitos, náuseas, prurido e prostração, podendo evoluir para formas clínicas mais graves como dor abdominal intensa, sangramento e choque (OMS, 2009).

FEBRE MACULOSA BRASILEIRA

A FMB é uma zoonose causada pela proteobactéria da espécie *Rickettsia rickettsii* que tem ampla distribuição pelo continente americano e também determina a doença conhecida na América do Norte como febre maculosa das Montanhas Rochosas (FMMR) (Wood & Artsob, 2013; Lemos, 2013; Mahajan, 2012).

Os primeiros registros oficiais da FMB ocorreram em São Paulo, em 1929, por Piza (1931) e, posteriormente, nas décadas de 1930 e 1940, respectivamente, nos estados de Minas Gerais e Rio de Janeiro (Magalhães, 1952; Tostes & Bretz, 1941).

Desde então, casos confirmados de FMB têm sido descritos na Região Sudeste com casos notificados também, com base em testes sorológicos, na Região Sul, além dos estados do Amazonas, Goiás, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Tocantins, Bahia e Ceará. A Região Sudeste é onde se concentra a maioria dos casos confirmados, destacando-se, em termos de maior ocorrência, os estados de São Paulo, Minas Gerais e Rio de Janeiro (Gregory, 1941; Gonçalves et al.,

1981; Mancini et al., 1983; Sexton et al., 1993; Lemos, 1991; Lemos, 2003). Mais recentemente, além da FMB, casos de febre maculosa causada por uma nova rickettsia, relacionada com *R. parkeri*, *R. africae* e *R. sibirica*, têm sido identificados nos estados da Bahia e de São Paulo (Silva et al 2011, Spolidorio et al 2010).

Dados do SINAN (2013) mostram que, no período de 2001 a 2013, foram confirmados 1.071 casos, contudo este número pode estar subestimado em decorrência da baixa suspeição clínica.

Segundo o Ministério da Saúde, 67% das pessoas acometidas por FMB são do sexo masculino. Em relação aos relatos de exposição, destaca-se o contato com carrapatos (75%), cães e gatos (45%), equinos (19%) e capivaras (14%); a zona rural representa 45% dos prováveis locais de infecção (MS, 2013).

Dinâmica de transmissão

A manutenção do ciclo enzoótico de *R. rickettsii* depende da transmissão cíclica de carrapatos da família Ixodidae em qualquer fase da vida (larva, ninfa e adulto) e dos vertebrados amplificadores. Estes artrópodes são os reservatórios e vetores por serem responsáveis pela manutenção de *R. rickettsii* na natureza, em razão da transmissão transovariana e transestadial (McDade & Newhouse, 1986).

No Brasil, a infecção pela espécie *R. rickettsii* se dá pela picada de carrapatos de várias espécies infectados, entre os quais merece destaque o da espécie *Amblyomma cajennense*, também conhecido como “carrapato do cavalo” (Monteiro & Fonseca, 1932; Gomes, 1933; Dias, 1939; Magalhães, 1952; Lemos et al., 1997).

Além disso, tanto outras espécies do gênero *Amblyomma* (*A. aureolatum* e *A. ovale*) como *Rhipicephalus sanguineus* e *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* apresentam-se naturalmente infectadas e/ou podem participar, eventualmente, na transmissão da rickettsia para o homem, comprovando a complexidade do ciclo da FMB (Monteiro et al., 1931; Dias, 1939; Gomes, 1933; Magalhães, 1952; Lemos et al., 1997; Labruna et al., 2004; Guedes et al., 2005; Horta et al., 2007; Sangioni et al., 2005).

Contrariamente aos carrapatos, os vertebrados amplificadores raramente perpetuam as rickettsias, embora muitas espécies apresentem sorologia reagente para esta zoonose, como o cão doméstico, gato, cabra, cavalos, lebre, cachorro do mato, gambá, furão, paca, preá, capivara, quati, diversas espécies de morcego, entre outras (Dias, 1939; Dias & Martins, 1939; Lemos et al., 1996; Magalhães & Rocha, 1942; Magalhães, 1952).

Considerando que o homem é apenas um hospedeiro acidental, a maioria dos casos de FMB (80%) ocorre entre os meses de maio e outubro, período de maior atividade do vetor transmissor, embora casos possam ocorrer por todo o ano, confirmando a sazonalidade da doença em consonância com a atividade do carrapato (Lemos, 2013).

Patogenia

Após a picada do carrapato infectado, as rickettsias disseminam-se através dos vasos linfáticos e dos pequenos vasos sanguíneos, alcançando vários órgãos: pele, cérebro, pulmões, coração, fígado, baço, pâncreas e trato gastrointestinal.

Nos tecidos atingidos, as rickettsias ligam-se a receptores que contêm colesterol, fixando-se às células do endotélio por meio de proteínas específicas (OmpA e OmpB) e interagindo com um receptor celular (proteína quinase Ku70). A invasão do endotélio vascular ocorre por fagocitose induzida e por meio da replicação atingem as células da musculatura lisa (Chen & Sexton, 2008; Walker, 2007).

Com a extensa lesão endotelial, instala-se um estado procoagulante, com ativação da cascata da coagulação, liberação de trombina, aumento da agregação plaquetária e aumento dos fatores antifibrinolíticos (Del Fiol et al., 2010). O quadro clínico do paciente agrava-se com a trombose de pequenos vasos do coração, rins, pulmões e cérebro.

Manifestações clínicas

A gravidade da FMB varia de leve a grave com evolução para óbito. O período de incubação dura em média 7 dias, com variação de 2 a 14 dias. O paciente desenvolve um quadro febril inespecífico, com mal-estar generalizado, cefaleia, mialgia e artralgia. (CDC, 2006; Dalton et al., 1995; Treadwell et al., 2000).

Várias outras manifestações clínicas podem ocorrer como náuseas, vômitos, anorexia, dor abdominal, diarreia e fotofobia, assim como comprometimento neurológico, alterações pulmonares, insuficiência renal e miocardite (Renvoisé et al., 2009). Alguns autores descrevem duas formas clínicas de febre maculosa, a clássica e a fulminante, definindo como casos fulminantes aqueles cujo óbito ocorre até o 5º dia do início dos sintomas (Walker et al., 1983; Walker & Raoult, 2005).

A tríade clássica constituída por febre, cefaleia e exantema raramente está presente nos estágios iniciais da doença. O exantema, sinal mais importante, geralmente surge entre o terceiro e o quinto dia de doença, mas pode estar ausente em pacientes idosos ou submetidos à antibioticoterapia específica precoce, ou então, não ser detectado, como em pacientes negros e, assim, a ausência de exantema não exclui a possibilidade de FMB.

O exantema nas palmas das mãos e plantas dos pés é característico da doença e costuma estar presente nas formas avançadas. Além disso, não é uma manifestação exclusiva da febre maculosa e pode estar presente em outras doenças como sífilis, meningococemia, infecção por *Streptobacillus moniliformis* e enterovirose (Pickering et al., 2006).

Em crianças, a febre é a primeira manifestação clínica a aparecer. O exantema, que ocorre com mais frequência do que no adulto, aparece, geralmente,

no primeiro ou segundo dia de doença e ocorre em 95% dos casos. A cefaleia é observada em 40% a 60% dos pacientes menores de 15 anos. No entanto, é preciso considerar que crianças menores não fornecem informações sobre cefaleia (Buckingham et al., 2007; Chen & Sexton, 2008; Helmick et al., 1984; Minninear & Buckingham, 2009).

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico da febre maculosa é eminentemente clínico-epidemiológico e a confirmação laboratorial deve ser empregada de acordo com a fase da doença. É mais frequentemente realizado a partir de testes sorológicos, retrospectivamente, e a reação de imunofluorescência indireta (RIFI) é considerada padrão-ouro (Lemos, 2013; Renvoisé et al., 2009).

Como os anticorpos não são detectáveis no momento da doença aguda, a RIFI pode apresentar resultados falso-negativos. Desta forma, a caracterização do agente pelo teste molecular (PCR) passa a ser necessária (Lemos 2013).

A análise molecular por meio da PCR é utilizada como método sensível para a detecção do DNA da bactéria. Associada com o sequenciamento, tem sido utilizada com mais frequência, além de ser a técnica mais indicada para óbitos e casos graves (Parola et al., 2005; Walker & Bouyer, 2003).

Outras técnicas laboratoriais não menos importantes, mas pouco utilizadas na rotina dos laboratórios de saúde pública são: a) o isolamento de *R. rickettsii* em cultura de células ; b) a histopatologia; (c) a imunohistoquímica (Del Fiol et al., 2010; Lemos, 2013).

Tratamento

O tratamento da FMB deve ser baseado na história clínica, sintomas, exames físicos e achados laboratoriais (Lemos, 2013).

A suspeita clínico-epidemiológica indica a necessidade de tratamento empírico (Paddock et al., 2008). Há indicação de tratamento oral com doxiciclina para todos os casos não graves e esta é a droga de escolha para o tratamento em todas as faixas etárias (Pickering et al., 2006).

Em pacientes com quadro de náuseas e vômitos ou com a forma grave, com choque hipovolêmico, alterações hemodinâmicas graves, coma e falência de múltiplos órgãos, a administração antimicrobiana por via intravenosa deve ser instituída (Lemos, 2013). Por isso, embora alguns estudos mostrem a tetraciclina/doxiciclina como primeira escolha de tratamento, quando comparadas ao cloranfenicol, este último assume a preferência devendo ser sempre utilizado na terapêutica de casos graves da FMB no Brasil, sobretudo em razão da indisponibilidade de doxiciclina endovenosa em nosso território (Lemos, 2013).

COMENTÁRIOS FINAIS

O Brasil, desde a década de 1980, enfrenta contínuas epidemias de dengue. Até a 15ª semana epidemiológica do ano de 2013, foram registrados 742.475 casos de dengue no País. Em um cenário de epidemia, praticamente todos os casos febris agudos passam a ser considerados suspeitos de dengue e o diagnóstico diferencial de doenças causadas por outros agentes infecciosos como rickettsias, que também cocirculam no território brasileiro, frequentemente não é considerado, sendo, portanto, negligenciado.

Além disso, o elevado número de casos de dengue considerados suspeitos e não confirmados laboratorialmente, associados com a inexistência de uma etiologia definida, deve servir de alerta para a necessidade de incluir a FMB no diagnóstico diferencial. Reforça esta assertiva a ocorrência de casos fatais de FMB, seja como surto, seja como doença do viajante associada ao turismo, ou as dezenas de casos cuja impressão diagnóstica inicial foi dengue (Almeida et al., 2010; Lamas et al., 2008; Lemos et al., 2002).

Faz-se necessário, portanto, alertar e sensibilizar os profissionais da saúde sobre a importância de incluir o diagnóstico da FMB em casos febris agudos não somente em áreas endêmicas com casos notificados desta zoonose, em especial nos estados da Região Sudeste, mas também em pacientes com história de contato com animais. Assim, com a inclusão da FMB no esclarecimento etiológico de casos febris agudos sem definição diagnóstica no Brasil, será possível identificar esta zoonose transmitida por carrapatos, cujo desconhecimento por parte da classe médica tem sido tão elevado quanto a letalidade observada, consequência de diagnóstico e tratamento específicos ausentes ou mesmo tardios.

REFERÊNCIAS

1. Almeida DNP, Favacho AR, Rozental T, Barcaui H, Guterres A, Gomes R, Levis S, Coelho JMC, Chebabe A, Feijo P, Lemos ERS. Fatal spotted fever group rickettsiosis due to *Rickettsia conorii conorii* mimicking a hemorrhagic viral fever in a South african traveler in Brazil. *Ticks Tick-borne Dis 1*: 149-150, 2010.
2. Bäck AT, Lundkvist A. Dengue viruses—an overview. *Infect Ecol Epidemiol 3*: 1-21, 2013.
3. Buckingham SC, Marshall GS, Schutze GE, Woods CR, Jackson MA, Patterson LE, Jacobs RF. Clinical and laboratory features, hospital course, and outcome of Rocky Mountain spotted fever in children. *J Pediatr 150*: 180-184, 2007.
4. CDC. Diagnosis and management of tick-borne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichioses and anaplasmosis -United States. A practical guide for physicians and other health care and public health professionals. v 55. 2006.
5. Chen LF, Sexton DJ. What's new in Rocky Mountain spotted fever? *Infect Dis Clin North Am 22*: 415-432, 2008.
6. Chrispal A, Boorugu H, Gopinath KG, Chandy S, Prakash JA, Thomas EM, Abraham AM, Abraham OC, Thomas K. Acute undifferentiated febrile illness in adult hospitalized patients: the disease spectrum and diagnostic predictors – an experience from a tertiary care hospital in south India. *Trop Doct 40*: 230-234, 2010.

7. Dalton MJ, Clarke MJ, Holman RC, Krebs JW, Fishbein DB, Olson JG, Childs JE. National surveillance for Rocky Mountain spotted fever, 1981-1992: epidemiological summary and evaluation of risk factor for fatal outcome. *Am J Trop Med Hyg* 52: 405-413, 1995.
8. Davidkin I, Valle M, Peltola H, Hovi T, Paunio M, Roivainen M, Linnavuori K, Jokinen S, Leinikki P. Etiology of measles and rubella-like illnesses in measles, mumps, and rubella-vaccinated children. *J Infect Dis* 178: 1567-1570, 1998.
9. De Moraes JC, Toscano CM, de Barros EN, Kemp B, Lievano F, Jacobson S, Afonso AM, Strelbel PM, Cairns KL; VigiFex Group. Etiologies of rash and fever illnesses in Campinas, Brazil. *J Infect Dis* 204: S627-S636, 2011.
10. Del Fioli FS, Junqueira FM, Rocha MCP, Toledo MI, Barberato Filho S. A febre maculosa no Brasil. *Rev Panam Salud Publica* 27: 461-466, 2010.
11. Dias E, Martins AV. Spotted fever in Brazil. A summary. *Am J Trop Med* 19: 103-108, 1939.
12. Dias E. Depositários naturais e transmissores da febre maculosa brasileira. *Brasil Med* 52: 269-272, 1939.
13. Dircio MSA, Figueroa GE, Verdalet MSG, Soler EH, Rivas BS, Altuzar AVM, Navarrete EJ. Leptospirosis prevalence in patients with initial diagnosis of dengue. *J Trop Med* 2012: 1-5, 2012.
14. Dos Santos FB, Nogueira FB, Castro MG, Nunes PCG, Filippis AMB, Faria NRC, Simões JB, Sampaio AS, Santos CR, Nogueira RM. First report of multiple lineages of dengue viruses type 1 in Rio de Janeiro, Brazil. *Virology* 8: 387, 2011.
15. Gomes L. Typho Exantemático de São Paulo. Virus exantemático sob condições naturais, isolado de carrapato (*Amblyomma ovale koch*) capturado em cão de zona infectada. *Brasil Med* 52: 919-922, 1933.
16. Gonçalves AJR, Lopes PFA, Melo JPC, Pereira AA, Pinto AMM, Lazera MS, Sousa MLS, Teixeira CRU, Oliveira JC, Duarte F. Rickettsioses – a propósito de quatro casos diagnosticados no Rio de Janeiro de febre maculosa brasileira. *Folha Med* 82: 127-134, 1981.
17. Gregory R. Tifo exantemático (primeiro relato no Rio Grande do Sul). *Rev Med Rio Grande Sul* 3: 3-11, 1941.
18. Guedes E, Leite RC, Prata MC, Pacheco RC, Walker DH, Labruna MB. Detection of *Rickettsia rickettsii* in the tick *Amblyomma cajennense* in a new Brazilian spotted fever-endemic area in the state of Minas Gerais. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 100: 841-845, 2005.
19. Helmick CG, Bernard KW, D'Aangelo LJ. Rocky Mountain spotted fever: clinical, laboratory, and epidemiological features of 262 cases. *J Infect Dis* 150: 480-488, 1984.
20. Horta MC, Labruna MB, Pinter A, Linardi PM, Schumaker TTS. Rickettsia infection in five areas of the state of São Paulo, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 102: 793-801, 2007.
21. Labruna MB, Whitworth T, Horta MC, Boyer DH, McBride JW, Pinter A, Popov V, Gennari SM, Walker DH. Rickettsia species infecting *Amblyomma cooperi* ticks from an area in the state of São Paulo, where Brazilian spotted fever is endemic. *J Clin Microbiol* 42: 90-98, 2004.
22. Lamas CC, Favacho A, Rozental T, Boia M, Kirsten A, Gutierrez A, Barreira J, Lemos ERS. Characterization of *Rickettsia rickettsii* in a case of fatal Brazilian spotted fever in the city of Rio de Janeiro. *Braz J Infect Dis* 12: 149-151, 2008.
23. Lemos ERS. Aspectos epidemiológicos da rickettsiose do grupo da febre maculosa em uma área endêmica do estado de Minas Gerais, Brasil. Rio de Janeiro [Dissertação de mestrado em medicina tropical-Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz], 1991.
24. Lemos ERS, Machado RD, Coura JR, Guimarães MA, Chagas N. Epidemiological aspects of the Brazilian spotted fever: serological survey of dogs and horses in an endemic area in the state of São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 38: 427-430, 1996.
25. Lemos ERS, Machado RD, Pires FDA, Machado SL, Costa LMC, Coura JR. Rickettsiae-infected ticks in an endemic area of spotted fever in the State Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 93: 477-481, 1997.
26. Lemos ERS, Rozental T, Villela CL. Febre maculosa brasileira: Descrição de um caso fatal no estado do Rio de Janeiro. *Rev Soc Bras Med Trop* 35: 523-525, 2002.
27. Lemos ERS. As rickettsioses. *Infecto Atual* 19: 26-28, 2003.

28. Lemos ERS. Rickettsioses. In: Coura JR. *Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias*. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, 2013.
29. Magalhães O, Rocha A. Tifo exantemático do Brasil. O papel do cão (*C. familiaris*) na constituição dos focos da moléstia. *Brasil Med* 30: 355-358, 1942.
30. Magalhães O. *Contribuição ao conhecimento das doenças do grupo tifo exantemático*. Rio de Janeiro [Monografia 6-Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz], 1952.
31. Mahajan SK. Rickettsial diseases. *J Assoc Physicians India* 60: 37-44, 2012.
32. Mancini DAP, Nascimento EMM, Tavares VR, Soares MA. A ocorrência de riquetsiose do grupo *Rickettsia rickettsii*. *Rev Saúde Públ São Paulo* 17: 493-499, 1983.
33. Manock SR, Jacobsen KH, Bravo NB, Russell KL, Negrete M, Olson JG, Sanchez JL, Blair PJ, Smalligan RD, Quist BK, Espín JF, Espinoza WR, MacCormic FK, Fleming LC, Kochel T. Etiology of acute undifferentiated febrile illness in the amazon basin of Ecuador. *Am J Trop Med Hyg* 81: 146-151, 2009.
34. McDade JE, Newhouse VF. Natural history of *Rickettsia rickettsii*. *Ann Rev Microbiol* 40: 287-309, 1986.
35. Ministério da Saúde. *Febre maculosa brasileira*. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/febre-maculosa>. Acesso em 11/11/2013.
36. Minninear TD, Buckingham SC. Managing Rocky Mountain spotted fever. *Expert Rev Anti Infect Ther* 7: 1131-1137, 2009.
37. Monteiro J, Fonseca F, Prado A. Pesquisas epidemiológicas sobre typho exantemático de São Paulo. Possibilidade de transmissão experimental do vírus por ixodídeo. *Mem Inst Butantã* 6: 139-173, 1931.
38. Monteiro JL, Fonseca F. Typho exantemático de São Paulo. XI. Novas experiências sobre a transmissão experimental por carrapatos (*Boophilus microplus* e *Amblyomma cajennense*). *Mem Inst Butantan*. 7: 35-40, 1932.
39. Oliveira SA, Siqueira MM, Camacho LA, Nogueira RM, Spinetti CC, Cubel Garcia RC, Knowles W, Brown DW. The aetiology of maculopapular rash diseases in Niteroi, state of Rio de Janeiro, Brazil: Implications for measles surveillance. *Epidemiol Infect* 127: 509-516, 2001.
40. Organização Mundial de Saúde. *Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control*. New ed. Geneva: World Health Organization, 2009.
41. Paddock CD, Guerra MA, Childs JE. *Rickettsia rickettsii* (Rocky Mountain spotted fever). In: *Long: principles of pediatric infectious disease*. Elsevier, 2008.
42. Papania M, Bromberg K, Grabowsky M, Bellini W, Stewart J, Erdman D. Differential Diagnosis of Febrile Rash Illness in Children, Brooklyn, 1994. [abstract K748]. In: Program and abstracts of the 36th interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. Washington, DC: *Am Soc Microbiol*, 1996.
43. Parola P, Paddock CD, Raoult D. Tick-borne rickettsioses around the world: emerging diseases challenging old concepts. *Clin Microbiol Rev* 18: 719-756, 2005.
44. Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA. , eds. *Red Book: Report of the committee on infectious diseases*. Elk Grove, IL: American Academy of Pediatrics, 2006.
45. Piza JT. Considerações epidemiológicas e clínicas sobre o tifo exantemático de São Paulo. In: Piza JT, Meyer JR, Gomes LS. *Typho Exanthematico de São Paulo*. Soc Imp Paulista, 1932.
46. Ramsay M, Reacher M, O'Flynn C, Buttery R, Hadden F, Cohen B, Knowles W, Wreghitt T, Brown D. Causes of morbilliform rash in a highly immunised English population. *Arch Dis Child* 87: 202-206, 2002.
47. Renvoisé A, Mediannikov O, Raoult D. Old and new tick-borne rickettsioses. *Int Health* 1: 17-25, 2009.
48. Sangioni LA, Horta MC, Vianna MC, Gennari SM, Soares RM, Galvão MA, Schumaker TT, Ferreira F, Vidotto O, Labruna MB. Rickettsial infection in animals and Brazilian spotted fever endemic city. *Emerg Infect Dis* 11: 265-270, 2005.
49. Sexton DJ, Muniz M, Corey GR. Brazilian spotted fever in Espírito Santo, Brazil: description of a focus of infection in a new endemic region. *Am J Trop Med Hyg* 49: 222-226, 1993.

50. Shirley JA, Revill S, Cohen BJ, Buckley MM. Serological study of rubella-like illnesses. *J Med Virol* 21: 369-379, 1987.
51. Silva N, Eremeeva ME, Rozenal T, Ribeiro GS, Paddock CD, Ramos EA, Favacho AR, Reis MG, Dasch GA, Lemos ER, Ko AI. Eschar-associated spotted fever rickettsiosis, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis* 17: 275-278, 2011.
52. Silva A, Evangelista MSN. Syndromic surveillance: etiologic study of acute febrile illness in dengue suspicious cases with negative serology. Brazil, Federal District, 2008. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 52: 237-242, 2010.
53. Silva Jr J. Dengue: Situação e perspectivas [Internet]. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/2b_2013_abril.pdf, Acesso em 11/11/2013.
54. SINAN- Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Casos confirmados de Febre maculosa. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1997 a 2013. Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Jun/24/CasosConfirmados_FebreMaculosa_97a2013.pdf Acesso em 01/12/2013.
55. Spolidorio MG, Labruna MG, Mantovani E, Brandão PE, Richtzenhain LJ, Yoshinari NH. Novel spotted fever group rickettsiosis, Brazil. *Emerg Infect Dis* 16: 521-523, 2010.
56. SVS/MS - Situação Epidemiológica. Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1525. Acesso em 20/10/2013.
57. Tostes J, Bretz G. *Sobre uma Rickettsiose observada em zona rural do estado do Rio de Janeiro*. Brasil Médico, 1941.
58. Treadwell TA, Holman RC, Clarke MJ, Krebs JW, Paddock CD, Childs JE. Rocky Mountain spotted fever in United States, 1993-1996. *Am J Trop Hyg* 63: 21-26, 2000.
59. Walker DH, Hawkins H, Hudson P. Fulminant Rocky Mountain spotted fever. Its pathologic characteristics associated with glucose-6 phosphate dehydrogenase deficiency. *Arch Pathol Lab Med* 107: 121-125, 1983.
60. Walker DH, Bouyer DH. Rickettsia. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC. *Manual of clinical microbiology*. ASM Press, Washington, 2003.
61. Walker DH, Raoult D. *Rickettsia rickettsii* and other spotted fever group rickettsiae (Rocky Mountain spotted fever and other spotted fever). In: Mendel GL, Bennett JE, Dolin R, Mandell, Douglas, and Bennett's *Principles and practices of infectious diseases*. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005.
62. Walker DH. Rickettsiae and rickettsial infections: The current state of knowledge. *Clin Infect Dis* 45: 39-44, 2007.
63. Westaway EG, Brinton MA, Gaidamovich SYa, Horzinek MC, Igarashi A, Kääriäinen L, Lvov DK, Porterfield JS, Russell PK, Trent DW. Flaviviridae. *Intervirology* 24: 183-192, 1985.
64. Wood H, Artsob H. Spotted fever group rickettsiae: A brief review and a Canadian perspective. *Zoonoses and Public Health* 59: 65-79, 2012.
65. World Health Organization. Impact of dengue. Disponível em: <http://www.who.int/csr/disease/dengue/impact/en/index.html>. Acesso em 13/12/2013a.
66. World Health Organization. Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases: second WHO report on neglected diseases. Geneva, 2013b.
67. Zavala-Velazquez JE, Yu XJ, Walter DH. Unrecognized spotted fever group rickettsiosis masquerading as dengue fever in Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 55: 157-159, 1996.