



EDUCAÇÃO CIÊNCIA E SAÚDE
<http://dx.doi.org/10.20438/ecs.v7i1.265>

ASPECTOS DO GÊNERO *RICKETTSIA*: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Danielli Soares Lima¹, Evelyn Virgínia Santos Farias¹, Davi Azevedo Ferreira¹,
Luis Eduardo Alves do Nascimento¹, José Alixandre de Sousa Luis², Igara
Oliveira Lima²

¹ Curso de Bacharelado em Farmácia, Unidade Acadêmica de Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité-PB, Brasil.

² Prof^o Unidade Acadêmica de Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, PB, Brasil.

Email para correspondência: danielilima255@gmail.com

Resumo

Rickettsia spp. são bactérias intracelulares. A transmissão aos humanos se dá por meio de picadas dos artrópodes infectados ou fezes e causam doenças como febre maculosa e tifo. Objetiva-se ampliar conhecimentos sobre as características e a epidemiologia do gênero *Rickettsia* spp. em território nacional. Pesquisa realizada nos bancos de dados PubMed, LILACS, Periódicos CAPES, Google Scholar e Scielo, com estudos publicados entre 2010-2020. Os descritores foram: *Rickettsia* e palavras-chave não padronizadas “doenças”, “características”, “tratamento” e “patogênese” e “diseases”, “characteristics”, “treatment” e “pathogenesis” intercalados pelo operador booleano “AND”. Identificou-se, 1.493 correspondências, sendo destas 14 correspondências que contemplavam os critérios de inclusão. O gênero acomete principalmente células endoteliais, causando doenças vasculares. O acometimento vascular pode causar vazamento de líquido da corrente sanguínea e seu acúmulo nos tecidos circundantes. A maioria dos casos de Febre Maculosa ocorre nas regiões Sul e Sudeste do Brasil, sendo mais recorrente em homens com idade entre 54 e 64 anos. O gênero não é de grande incidência em todo território nacional, mas pode causar manifestações clínicas tanto em animais como em humanos.

Palavras-chave: *Rickettsia*, Febre maculosa, Tifo.

Abstract

Rickettsia spp. they are intracellular bacteria. Transmission to humans occurs through the bites of infected arthropods or feces and cause diseases such as spotted fever and typhus. The objective is to increase knowledge about the characteristics and epidemiology of the genus *Rickettsia* spp. in national territory. Research carried out in the databases PubMed, LILACS, Journals CAPES, Google Scholar and Scielo, with studies published between 2010-2020. The descriptors were: *Rickettsia* and non-standard keywords “diseases”, “characteristics”, “treatment” and “pathogenesis” and “diseases”, “characteristics”, “treatment” and

"pathogenesis" interspersed by the Boolean operator "AND". 1,493 matches were identified, of which 14 matches that met the inclusion criteria. The genus mainly affects endothelial cells, causing vascular diseases. Vascular involvement can cause leakage of fluid from the bloodstream and its accumulation in the surrounding tissues. Most cases of Spotted Fever occur in the South and Southeast regions of Brazil, being more recurrent in men aged between 54 and 64 years. The genus is not highly prevalent throughout the national territory, but it can cause clinical manifestations in both animals and humans.

Keywords: *Rickettsia*, Spotted fever, Typhus.

1 Introdução

As bactérias do gênero *Rickettsia* pertencem à classe das alfa-proteobactérias e são classificadas por serem Gram-negativas intracelulares obrigatórias, tendo como alvo principal as células endoteliais (SCHROEDER et al., 2015).

A bactéria pode ser transmitida em qualquer forma evolutiva do artrópode, seja ela larva, ninfa ou adulto, através de picadas de carrapatos, sendo mais comum no Brasil pelo gênero *Amblyomma*, como a *A. cajennense*, *A. aureolatum* e *A. cooperi*; também pode ser transmitido pelo carrapato do cachorro, o *Rhipicephalus sanguineus*, da família *Ixodidae*. Para que seja feita essa transmissão, o carrapato tem que ficar aderido à pele e se alimentando por 4 a 6 horas (BARROS-SILVA et al., 2014), e pode ser transmitida pelas fezes e o seu período de incubação é em torno de dois a 14 dias (BRASIL, 2016).

O gênero *Rickettsia* é dividido em dois grupos. No primeiro estão incluídas as espécies causadoras do tifo, que causa uma das mais letais infecções para o homem, com cerca de 60% de casos de óbito caso não haja tratamento, incluindo três espécies: *R. prowazekii*, que causa o tifo exantemático epidêmico; a *R. typhi*, agente etiológico do tifo murino e a *R. canadensis*, que não acomete carrapatos e não apresenta risco conhecido aos humanos. Já as que compõem o segundo grupo tem uma grande quantidade de sorotipos. Estas são as causadoras da febre maculosa, sendo a *R. rickettsii*, agente da febre maculosa brasileira e a *R. conorii*, causadora da febre maculosa do Mediterrâneo ou febre botonosa, as espécies com maior importância etiológica do grupo (SILVA; MOREIRA, 2016).

Este trabalho tem como objetivo ampliar conhecimentos sobre as características e a epidemiologia do gênero *Rickettsia* spp. em território nacional.

2 Metodologia

Trata-se de uma revisão de literatura realizada por alunos e professores do curso de Farmácia do Centro de Educação e Saúde (CES), centro pertencente a Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), na qual foram selecionados artigos publicados e analisados de forma sistemática.

Utilizou-se os bancos de dados PubMed, LILACS, Periódicos CAPES, Google Scholar e Scielo. De acordo com os termos dos Descritores em Ciências da Saúde (Decs), na pesquisa foi utilizado o descritor “*Rickettsia*” e para ampliar a estratégia de busca foram utilizadas as palavras-chave não padronizadas “doenças”, “características”, “tratamento”, “patogênese”, “*diseases*”, “*characteristics*”, “*treatment*” e “*pathogenesis*”, intercalados através do operador booleano “AND”.

Levou-se em consideração os seguintes critérios de inclusão: artigos publicados no período entre 2010 e 2020, nos idiomas em português e inglês, seguindo a pergunta norteadora “Quais as principais características do gênero *Rickettsia*?”, ou seja, aqueles que apresentavam informações de características gerais, principais patogenias e patologias, diagnóstico e tratamentos.

O número total de artigos disponíveis nas bases de dados pesquisadas foi de 3.094. Ao aplicar os critérios de inclusão, dos artigos publicados no período de 2010-2020 e com idioma em inglês e português obteve um total de 1.493 correspondências.

Foi feita uma análise de título e resumo, excluindo os que estavam em duplicata e fora da temática. Posteriormente, com a leitura na íntegra dos artigos restantes foram excluídos aqueles que não apresentavam informações dentro do tema, para melhor aprimoramento da revisão sistemática.

Ao estudo foram incluídos 14 artigos científicos. Salienta-se que para reunir todas as informações de forma mais clara, foi criado um quadro com os artigos científicos selecionados, com o intuito de promover melhor sistematização do conteúdo.

3 Resultados e discussão

A pesquisa resultou em 14 artigos selecionados para essa revisão. Ressalta-se que o autor e ano, o tipo de estudo, objetivo geral e resultados dos artigos são apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 - Categorização dos artigos com autor e ano; tipo de estudo; título; objetivo geral e resultados.

Autor / Ano	Tipo de Estudo	Título	Objetivo Geral	Resultados
Araújo; Navarro; Cardoso, 2015.	Descritivo de série histórica	Febre maculosa no Brasil: estudo da mortalidade para a vigilância epidemiológica	Identificar os óbitos por Febre Maculosa no Brasil.	Total de 75 óbitos. Observaram que os óbitos causados por <i>R. rickettsii</i> houve 97,3% na região Sudeste.
Barros-Silva et al., 2014.	Descritivo de série histórica	Febre maculosa: Uma análise epidemiológica dos registros do sistema de vigilância do Brasil	Ampliar o conhecimento e atualizar o perfil epidemiológico da Febre Maculosa no Brasil.	Notificados 9644 casos de febre maculosa, onde a maioria eram homens, infecções na área rural e que precisaram de hospitalização. Destes casos houve maior número no estado de São Paulo.
Eraso-Cadena et al., 2018.	Transversal	Evidências sorológicas de exposição a alguns microrganismos zoonóticos em bovinos e em humanos com exposição ocupacional ao gado na Antioquia, Colômbia	Determinar as evidências sorológicas de exposição a essas bactérias em bovinos e em humanos com exposição ocupacional ao gado nas sub-regiões estudadas e explorar fatores associados.	Houve a evidência de vários microrganismos nas amostras de sangue das pessoas e bovinos, sendo 72,5% e 64,6% para <i>Rickettsia</i> , respectivamente.
Lamas et al., 2020.	Transversal	Ocorrência de febre maculosa brasileira no estado de Minas Gerais no	Descrever a ocorrência da Febre Maculosa Brasileira (FMB) nas	Os números de casos foi mais frequente em homens e idade entre 20 e 59 anos.

		período de 2013 a 2017.	macrorregiões do estado de Minas Gerais no período de 2013 a 2017.	Além de outros aspectos, foi observado elevada taxa de mortalidade devido a FMB nas áreas estudadas.
Lamason et al., 2016.	Observacional analítico	Rickettsia Sca4 Reduces Vinculin-Mediated Intercellular Tension to Promote Spread.	Investigar os parâmetros de propagação e mecanismos moleculares para <i>R. parkeri</i> .	As espécies de <i>R. parkeri</i> geralmente não têm caudas de actina e que para promover disseminação manipulam a tensão intracelular do hospedeiro e a mecanotransdução.
Lopes et al., 2019	Observacional analítico	Ocorrência de <i>Ehrlichia canis</i> , <i>Hepatozoon canis</i> e provável exposição a <i>Rickettsia amblyommatis</i> em cães e gatos de Natal, RN	Detectar a ocorrência de <i>Babesia</i> spp., <i>Ehrlichia canis</i> , <i>Hepatozoon canis</i> e <i>Rickettsia</i> spp. em gatos selvagens e cães que vivem no município de Natal/RN.	Os animais foram considerados expostos ao <i>R. amblyommatis</i> e apresentaram-se positivos aos antígenos de <i>Rickettsia</i> spp., 3% em cães e 32% para gatos.
Martins; Martins, 2014	Revisão da literatura	Riquetsioses (<i>Rickettsia</i> spp.) transmitidas por carrapatos	Abordar as espécies de <i>Rickettsia</i> patogênicas para humanos que são transmitidas por carrapatos.	Perceberam que os sinais e sintomas entre as “riquetsioses” são quase indistinguíveis, por isso a necessidade ampliação do diagnóstico molecular e nos tratamentos específicos, visto que a FMB cresce cada vez mais.
Oliveira et al., 2017	Caso-controle	Predictive Factors for Fatal Tick-Borne Spotted Fever in Brazil.	Analisar os fatores preditivos para Febre Maculosa Fatal (FMF) no Brasil.	Um total de 386 casos (FMF) e 415 controles (curados). O perfil de gravidade foi caracterizado pela frequência de

				hospitalizações e aumento das complicações clínicas.
Peixoto et al., 2012	Observacional analítico	Pesquisa de infecção por <i>Rickettsia</i> spp. e <i>Ehrlichia canis</i> em cães do município de Petrolina, Pernambuco.	Determinar a prevalência da infecção por <i>Rickettsia</i> spp. e <i>Ehrlichia canis</i> em cães do município de Petrolina, Pernambuco.	Observaram a presença de anticorpos anti- <i>E. canis</i> (26,8%) e anti- <i>Rickettsia</i> spp. (16,8%) nos cães da região estudada.
Aguirre et al., 2018	Observacional analítico	New records of tick-associated spotted fever group <i>Rickettsia</i> in an Amazon-Savannah ecotone, Brazil.	Avaliar a presença do grupo da febre maculosa (GFM) <i>Rickettsia</i> spp em carrapatos ixodídeos via análise molecular.	Identificaram que as sequências encontradas na análise de PCR eram 100% idênticas as de <i>R. amblyommatis</i> . E foi o primeiro registro de GFM <i>Rickettsia</i> no carrapato <i>A. oblongoguttatum</i> .
Pereira-Maia et al., 2010	Revisão da literatura	Tetraciclina e glicilciclina: uma visão geral.	Fornecer uma visão geral dessa importante classe de antibióticos, com foco em sua química de coordenação e possíveis aplicações.”	Perceberam que mesmo a tetraciclina apresenta resistência a algumas bactérias, ainda seu uso é bastante eficaz, como no combate as rickettsias.
Santolin; Famadas; McIntosh, 2013	Observacional analítico	Detection and identification of <i>rickettsia</i> agents in ticks collected from wild birds in Brazil by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) analysis.	Desenvolver um protocolo de detecção molecular robusto e econômico; usa-lo na detecção de <i>Rickettsia</i> em carrapatos de <i>A. longirostre</i> em aves do Rio de Janeiro, Brasil.	O método da Reação em cadeia da polimerase-polimorfismo de comprimento do fragmento de restrição (PCR-RFLP) mostrou uma rápida identificação de 24 a 48 horas. A <i>Candidatus Rickettsia amblyommi</i> foi

				identificada em 100% dos <i>A. longirostre</i> analisados.
Silva; Moreira, 2016	Estudo descritivo. Revisão da literatura.	Pesquisa de <i>Rickettsia</i> , <i>Erlichia</i> e <i>Anaplasma</i> em ectoparasitas coletados em cães no Distrito Federal, no ano de 2015.	Determinar a presença dessas enfermidades em cães das cidades satélites do Distrito Federal (DF) no período de 2015 a 2016, além da epidemiologia descritiva dos casos de febre maculosa no Brasil.	Nas análises de PCR não houve a presença das bactérias nos ectoparasitas. Destaca-se que observaram os casos de Febre Maculosa. Em São Paulo houve 62% de casos confirmados com 44,4% de letalidade. Contudo, no Distrito Federal não houve relato de casos.
Schroeder et al., 2015	Observacional analítico	Bacterial small RNAs in the Genus <i>Rickettsia</i> .	Identificar novos pequenos RNAs candidatos nas regiões intergênicas dos grupos de <i>Rickettsia</i> .	Obtiveram evidências da expressão de novos pequenos RNAs de <i>R. prowazekii</i> durante a infecção de células endoteliais microvasculares humanas.

Fonte: Dados da pesquisa

Identifica-se que dos 14 artigos apenas um artigo foi publicado nos anos de 2010, 2012, 2013, 2017, 2019 e 2020, e enquanto que em 2014, 2015, 2016 e 2018 foram dois, respectivamente.

Quanto ao tipo de estudo dois eram descritivo de série histórica, dois transversal, seis observacional analítico, um estudo de controle e três eram revisão da literatura.

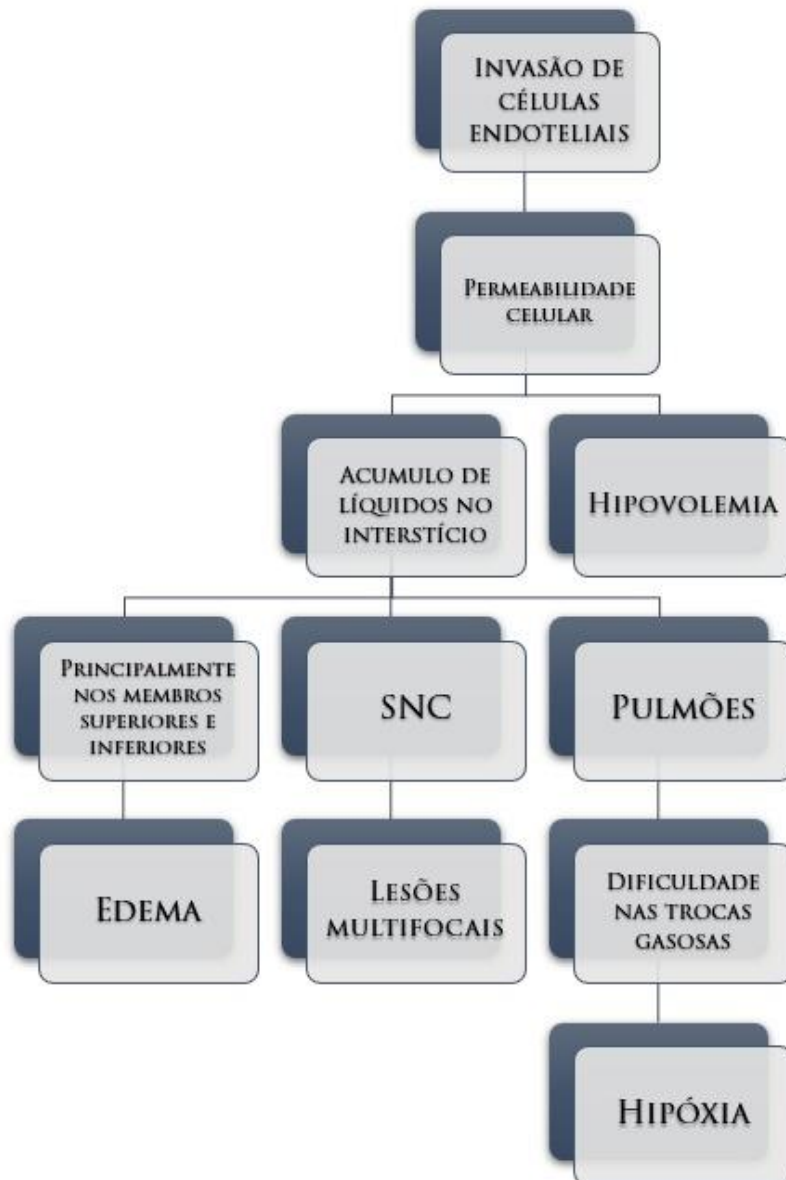
As espécies de *Rickettsia* podem acometer principalmente células endoteliais, causando um aumento da permeabilidade vascular e desencadeando o tifo e a febre maculosa (LAMASON; KAFAI; WELCH, 2018).

A *R. parkeri*, assim como a *R. rickettsii*, por fazerem parte do mesmo grupo, agem de forma semelhante, invadindo células não fagocíticas. A bactéria sofre uma fagocitose induzida pelas células hospedeiras, e só é liberado no citosol após o rompimento do fagossoma, onde acontece replicação e crescimento. Estas sequestram o citoesqueleto da célula hospedeira, para que aconteça uma polimerização de cauda de actina, que ajuda na sua motilidade até a junção célula-célula, onde perde essa cauda para entrar em uma protusão curta da membrana celular, local que pode ser absorvida pelas células vizinhas, facilitando sua propagação (MARTINS; MARTINS, 2014; LAMASON; KAFAI; WELCH, 2018).

Estudos feitos por Lamason et al. (2016) sugerem que a propagação da espécie *R. parkeri* depende do enfraquecimento da tensão intercelular, diferente de outras bactérias dependentes da força gerada pela motilidade baseada em actina.

As principais células-alvo da maioria das *Rickettsias*, são células endoteliais vasculares, têm importantes funções reguladoras na angiogênese, permeabilidade, tônus vascular e inflamação, caracterizando assim as manifestações clínicas das doenças causadas pelo gênero, envolvendo vazamento de líquido intravascular. A infecção rickettsial das células endoteliais induz dano celular levando ao descolamento. As apresentações clínicas mais graves são uma consequência do dano endotelial nos pulmões e no cérebro (Figura 1) e incluem edema pulmonar não cardiogênico, pneumonia intersticial, síndrome do desconforto respiratório do adulto, meningoencefalite, convulsões e coma; o envolvimento desses órgãos explica a maioria da mortalidade relatada que varia de 10 a 60%, quando não tratadas com antibióticos (VALBUENA, 2013).

Figura 1: Mecanismo patogênico causado pela espécie bacteriana *Rickettsia* spp.



Fonte: Design dos autores

O quadro sintomatológico causado pelas rickettsias é facilmente confundível com outras infecções, bacterianas ou virais, o que resulta, frequentemente, em diagnósticos incorretos. Tais diagnósticos podem ser feitos por cultura de células, métodos imunológicos ou por biologia molecular (SANTOLIN; FAMADAS; MCINTOSH, 2013).

Destaca-se que os principais sinais e sintomas apresentados são febre acima de 39°C, com início repentino e calafrios, forte cefaleia, náuseas e vômitos, diarreia e dor abdominal, dor muscular constante, inchaço e vermelhidão nas palmas das mãos e solas dos pés, gangrena em dedos e

orelhas, além de paralisia muscular que se inicia nas pernas e pode atingir os pulmões resultando em parada respiratória (BRASIL, 2020).

Além desses, há o aparecimento de exantema máculo-papular no período entre o 2º e 7º dia do início da doença, acomete, principalmente, os membros inferiores, podendo se transformar nas formas petequiais ou hemorrágicas em casos mais graves, e se não tratadas corretamente, pode evoluir para necrose nas extremidades (BRASIL, 2016).

Já a *R. rickettsii* é a espécie que possui maior importância clínica no Brasil por ser a mais patogênica ao ser humano, sendo transmitido pela saliva do carrapato à corrente sanguínea, causando vasculite, necrose vascular e hemorragias, apresentando um quadro clínico caracterizado por febre alta, edemas, hemorragias nos lábios e extremidades, vômitos, diarreia, anorexia, alterações neurológicas e sensibilização nos linfonodos, músculos e articulações (ALMEIDA, 2011).

Ainda sobre as manifestações clínicas, a Febre Maculosa Brasileira (FMB), é a febre mais mortal do mundo, dentre o grupo da febre maculosa, onde se têm evidenciado e divulgados 1146 casos, com cerca de 411 mortes confirmadas (40,5% de taxa de mortalidade) na região sudeste do Brasil nos anos de 1985-2012 (SILVA; MOREIRA, 2016).

A FMB ocorre de forma esporádica em diversas regiões do Brasil, com destaque para as regiões Sudeste e Sul. Observou-se maior prevalência em zonas rurais pela facilidade de proliferação de carrapatos. Em relação à sazonalidade, é mais comum ocorrerem casos durante a primavera e início do verão, período de maior circulação das fases de larva e ninfa dos carrapatos. Como o vetor precisa de temperatura, luminosidade e umidade adequadas para seu desenvolvimento, em épocas mais quentes do ano, os carrapatos conseguem acelerar o desenvolvimento de sua fase de vida livre (ARAÚJO; NOVARRO; CARDOSO, 2015; BRASIL, 2016; SILVA; MOREIRA, 2016).

Entre os anos de 2007 a 2012, foram notificados 9644 casos de FM, com 734 confirmações, sendo 324 destes notificados no estado de São Paulo (44,14%) e 180 no estado de Santa Catarina (24,5%) (BARROS-SILVA et al., 2014).

De acordo com Silva e Moreira (2016), nos anos de 2014 e 2015 houve um total de 269 casos de febre maculosa em todo o país, sendo sua maioria no estado de São Paulo, com um total de 138 registros. Também há evidências que comprovam uma maior prevalência de infecções em homens com idade entre 54 e 64 anos, totalizando 193 casos, enquanto entre mulheres foram registrados 71 casos, em uma faixa etária de 21 a 30 anos. A letalidade chegou a 46,8%, sendo 118 óbitos, com 99 destes apenas no estado de São Paulo.

No estado de Minas Gerais, entre 2013 a 2017, foram notificados 112 casos de Febre Maculosa. Houve maior prevalência do sexo masculino (83,9%) com faixa etária de 20 a 59 anos. Identificou-se maior ocorrência entre indivíduos pretos e pardos com 52,7% dos casos. As pessoas residentes em área urbana apresentaram maior número de casos com 66,1% e na rural 45,5%. Observou-se a evolução dos casos, no qual 62 pessoas obtiveram a cura e o número de óbitos pelo agravo notificado corresponde a 36,6% (LAMAS et al., 2020).

Analisou-se no estudo de Oliveira et al. (2017) os fatores preditivos para a Febre Maculosa fatal a partir dos registros de notificação de doenças no Brasil, no qual os homens, e pacientes hospitalizados em coma, com convulsões, hipotensão ou choque apresentavam mais chances de morte.

Em todas as regiões do Brasil pode-se encontrar a *Rickettsia spp.* a exemplo dos estados de Pernambuco e Rondônia. Há maior exposição em regiões que possuam a prevalência dos vetores, em especial carrapatos do gênero *Amblyomma* (PEIXOTO et al., 2012; AGUIRRE et al., 2018).

Para detectar o gênero *Rickettsia* em diferentes animais são utilizados testes sorológicos. De acordo com o estudo de Eraso-Cadena et al. (2018), bovinos e humanos foram soropositivos a *Rickettsia*, associando o histórico de picada de carrapatos como um dos fatores a exposição a bactéria em sub-regiões da Antioquia, Colômbia.

Por meio da Reação de Imunofluorescência Indireta, segundo Lopes et al. (2019), detectou-se que cães e gatos da cidade de Natal-RN foram soropositivos para antígenos de *Rickettsia spp*, havendo maior prevalência nos gatos.

O fato de cachorros serem reservatórios e por estarem em contato direto e contínuo com os seres humanos, causam uma preocupação a mais para a vigilância epidemiológica, pois dificulta o controle de propagação da doença e dos carrapatos (SILVA; MOREIRA, 2016).

Os métodos de diagnóstico laboratorial feitos são específicos e inespecíficos. No primeiro, é feito o isolamento do microrganismo a partir de sangue e tecidos do paciente examinado. O segundo detecta anticorpos específicos para *R. rickettsii* por meio da reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI), apresentando alta sensibilidade. Atualmente, apesar dos anticorpos IgM e IgG aparecerem após 7-10 dias, o método sorológico é o mais utilizado (ARAÚJO; NOVARRO; CARDOSO, 2015).

O tratamento da doença em humanos, por se tratar de infecção por meio de microrganismos, é feita com uso de antimicrobianos, sendo que a classe das tetraciclina é a de primeira escolha. Os medicamentos dessa classe agem se ligando à subunidade 30S do ribossomo bacteriano, impedindo que o Aminoacil-T-RNA se ligue ao sítio A do ribossomo, não ocorrendo a adição de aminoácidos e, conseqüente, paralisação da síntese proteica, afetando assim, o crescimento bacteriano. O medicamento de escolha médica para casos mais leves ou moderados dentre esta classe é a doxiciclina. Já em casos mais graves, com internação e necessidade de medicamentos parenterais, é indicado o cloranfenicol, também antimicrobiano, que atua bloqueando a unidade 50S do ribossomo, inibindo assim a transcrição proteica, sendo este administrado por via endovenosa (PEREIRA-MAIA et al., 2010; BRASIL, 2016; RANG et al., 2016).

4 Conclusão

De acordo com os dados e informações levantados para compor este estudo, o gênero abordado não é epidêmico em todo território nacional, se concentrando principalmente nas regiões Sudeste e Sul. Contudo, manifestações clínicas causados pela *Rickettsia* spp. podem afetar tanto animais quanto seres humanos, sendo causadora de doenças severas como a Febre Maculosa e o Tifo.

Por ser pouco epidêmica, houve uma dificuldade no levantamento de dados sobre a incidência de casos atuais de doenças relacionadas ao gênero, como também de estudos mais atuais sobre a ação do sistema imunológico frente às bactérias e a patogenicidade das mesmas no organismo humano.

5 Referências

AGUIRRE, André de Abreu Rangel et al. New records of tick-associated spotted fever group *Rickettsia* in an Amazon-Savannah ecotone, Brazil. **Ticks and Tick-borne Diseases**, 2018.

ALMEIDA, Aliny Pontes. Pesquisa de *Rickettsia*, *Ehrlichia*, *Anaplasma*, *Babesia*, *Hepatozoon* e *Leishmania* em Cachorro-do-mato (*Cerdocyus thous*) de vida livre do estado do Espírito Santo. Dissertação (Mestrado em Ciências veterinárias), Universidade de São Paulo, SP, 2011.

ARAÚJO, Rachel Paes de; NOVARRO, Marli Brito Moreira de Albuquerque; CARDOSO, Telma Abdalla de Oliveira. Febre maculosa no Brasil: estudo da mortalidade para a vigilância epidemiológica. **Cadernos Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, 2015.

BARROS-SILVA, Priscila Martins Rafael. Febre maculosa: uma análise epidemiológica dos registros do sistema de vigilância do Brasil. **SCIENTIA PLENA**, v. 10, n. 04, abril, 2014.

BRASIL. "Febre Maculosa: causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção". **Ministério da Saúde**, c2013/2020. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/febre-maculosa.html>>. Acesso em: 30 de maio de 2020.

BRASIL. “*Guia de Vigilância em saúde: Febre maculosa Brasileira e outras riquetsioses*”. **Ministério da Saúde**, 2016. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/31/GVS-Febre-Maculosa.pdf>>. Acesso em: 21 de outubro de 2019.

ERASO-CADENA, Marcela Patricia et al. Serological evidence of exposure to some zoonotic microorganisms in cattle and humans with occupational exposure to livestock in Antioquia, Colombia. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 34, n. 10, 2018.

LAMAS, Luciano Gonçalves et al. Ocorrência de febre maculosa brasileira no estado de minas gerais no período de 2013 a 2017. **Revista Eletrônica Acervo Enfermagem**, v. 2, p. e2391, 2020.

LAMASON, Rebecca et al. Rickettsia Sca4 Reduces Vinculin-Mediated Intercellular Tension to Promote Spread. **CellPress**, Out. 2016.

LAMASON, Rebecca; KAFAI, Natasha; WELCH, Matthew. A streamlined method for transposon mutagenesis of *Rickettsia parkerii* yields numerous mutations that impact infection. **PLoS One**, v.10, maio 2018.

LOPES, Marcos Gomes et al. Occurrence of Ehrlichia canis and Hepatozoon canis and probable exposure to Rickettsia amblyommatis in dogs and cats in Natal, RN. **Rev. Bras. Parasitol. Vet.**, Jaboticabal, v. 28, n. 1, p. 151-156, mar. 2019.

MARTINS, Marcio Eduardo Pereira; MARTINS, Kenia Cristina de Sousa. Riquetsioses (*rickettsia* spp.) transmitidas por carrapatos. **Enciclopédia Biosfera**. v.10, n.18, p.2736, Goiânia, 2014.

OLIVEIRA, Stefan Vilges de et al. Predictive factors for fatal tick-borne spotted fever in Brazil. **Zoonoses Public Health**, v. 64, n. 7, p. e44-e50, 2017.

PEIXOTO, Renata de Moraes et al. Pesquisa de infecção por *Rickettsia* spp. e *Ehrlichia canis* em cães do município de Petrolina, Pernambuco. **Embrapa Semiárido**, 2012.

PEREIRA-MAIA, Elene Cristina et al. Tetraciclina e gliciliclinas: uma visão geral. **Revista Química Nova**, v. 33, n.23, São Paulo, 2010.

RANG, Humphrey et al. **Rang & Dale Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

SANTOLIN, Ísis Daniele Alves Costa; FAMADAS, Kátia Maria; MCINTOSH, Douglas. Detection and identification of *rickettsia* agents in ticks collected from wild birds in Brazil by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) analysis. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**. n.35, p.68-73, Rio de Janeiro, dez. 2013.

SCHROEDER, Casey L. C. et al. Bacterial small RNAs in the Genus Rickettsia. **BMC genomics**, v. 16, n. 1075, Dec. 2015.

SILVA, João Carlos Morais e; MOREIRA, Rafael de Jesus. Pesquisa de *Rickettsia*, *Ehrlichia* e *Anaplasma* em ectoparasitas coletados em cães no Distrito Federal, no ano de 2015. **Centro Universitário De Brasília**, DF, 2016.

VALBUENA, Gustavo. Rickettsioses: pathogenesis, immunity, and vaccine development. **Acta Médica Costarricense**. San José, vol.55. Jul. 2013.