

Scientific Electronic Archives

Issue ID: Sci. Elec. Arch. Vol. 18 (2)

March/April 2025

DOI: <http://dx.doi.org/10.36560/18220252056>

Article link: <https://sea.ufr.edu.br/SEA/article/view/2056>



Febre Maculosa: características gerais, impactos para a saúde pública e utilização da abordagem *One Health* visando mitigar essa zoonose

Spotted Fever: general characteristics, impacts on public health and use of the One Health approach to mitigate this zoonosis

Cleiton Antonio dos Santos Motta

Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Atenção Hospitalar, Universidade Federal de Juiz de Fora

Corresponding author

Igor Rosa Meurer

Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, Universidade Federal de Juiz de Fora

igor_meurer@hotmail.com

Resumo. Introdução: A febre maculosa é uma zoonose negligenciada de alto impacto global, que possui elevada taxa de letalidade, sendo geralmente diagnosticada e tratada de forma tardia. Objetivo: descrever os aspectos gerais da febre maculosa, apresentar os impactos para a saúde pública e discutir sobre a utilização da abordagem *One Health* (Saúde Única) visando mitigar essa zoonose. Metodologia: Trata-se de uma revisão narrativa da literatura realizada através da coleta de dados entre os meses de fevereiro e novembro de 2024 nas bases LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e PubMed (National Library of Medicine and The National Institute of Health). Resultados e Discussão: A febre maculosa é causada por bactérias do gênero *Rickettsia*, sendo transmitida através da picada de carrapatos ou outros artrópodes infectados. O paciente pode apresentar febre alta, cefaleia, dores musculares intensas, lesões ulcerosas no local da picada e mal-estar geral, que podem evoluir para manifestações mais graves e fatais com relevante impacto para saúde pública. O diagnóstico inicial e o tratamento da febre maculosa devem ser rápidos. A confirmação do diagnóstico é feita através de exames laboratoriais específicos, como métodos sorológicos, de biologia molecular e imuno-histoquímicos. A abordagem de Saúde Única é importante no contexto da febre maculosa pois se baseia na comunicação, coordenação, colaboração e complementação entre a saúde humana, animal e ambiental. Conclusão: É importante que o profissional médico conheça os sinais clínicos da febre maculosa e as condições epidemiológicas de risco, além de saber identificar o parasitismo pelo vetor/carrapato visando o diagnóstico precoce. A utilização da abordagem de Saúde Única é extremamente relevante e necessária para combater e controlar a febre maculosa nos níveis local, nacional e global.

Palavras-chaves Febre Maculosa, *Rickettsia*, Zoonose, Doença Negligenciada, Saúde Única, Saúde Pública.

Abstract. Introduction: Spotted fever is a neglected zoonosis with high global impact, which has a high lethality rate and is generally diagnosed and treated late. Objective: to describe the general aspects of spotted fever, present the impacts on public health and discuss the use of the One Health approach to mitigate this zoonosis. Methodology: This is a narrative review of the literature carried out through data collection between February and November 2024 in the LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature), SciELO (Scientific Electronic Library Online) and PubMed (National Library of Medicine and The National Institute of Health) databases. Results and Discussion: Spotted fever is caused by bacteria of the genus *Rickettsia* and is transmitted through the bite of infected ticks or other arthropods. Patients may present with high fever, headache, intense muscle pain, ulcers at the site of the bite, and general malaise, which may progress to more severe and fatal manifestations with significant impact on public health. Initial diagnosis and treatment of spotted fever should be rapid. Diagnosis is confirmed by specific laboratory tests, such as serological, molecular biology, and immunohistochemical methods. The One Health approach is important in the context of spotted fever because it is based on communication, coordination, collaboration, and complementarity between human, animal, and environmental health. Conclusion: It is important for medical professionals to be aware of the clinical signs of spotted fever and the epidemiological conditions of risk, in addition to knowing how to identify parasitism by the vector/tick for early diagnosis. The use of the One Health approach is extremely relevant and necessary to combat and control spotted fever at the local, national and global levels.

Keywords: Spotted Fever, *Rickettsia*, Zoonosis, Neglected Disease, One Health, Public Health.

Introdução

A febre maculosa é uma zoonose negligenciada de alto impacto global, que possui elevada taxa de letalidade, sendo geralmente diagnosticada e tratada de forma tardia. Essa doença é causada por bactérias do gênero *Rickettsia*, especialmente *Rickettsiarickettsii*, que é a responsável pelos casos mais graves. A febre maculosa é transmitida através da picada de carrapatos ou outros artrópodes infectados. (Zazueta et al., 2021; Fornazari et al., 2021; Nogueira et al., 2023).

Clinicamente, a febre maculosa é caracterizada por sintomas iniciais inespecíficos e semelhantes a outras doenças, como as arboviroses. Após o período de incubação, que pode variar de 2 a 14 dias, o paciente infectado pode apresentar febre alta, cefaleia, dores musculares intensas, lesões ulcerosas no local da picada e mal-estar geral, que podem evoluir para manifestações mais graves, incluindo erupções cutâneas, insuficiência respiratória e falência de múltiplos órgãos. A ausência de um diagnóstico e tratamento precoce pode levar a quadros fatais (Syed et al., 2023; Gual-Gonzalez et al., 2024).

O diagnóstico inicial e o tratamento da febre maculosa devem ser rápidos. O médico deve suspeitar de febre maculosa caso o paciente resida ou tenha visitado áreas endêmicas e tenha contato com animais amplificadores, como capivaras e cavalos. A confirmação do diagnóstico é feita através de exames laboratoriais específicos, como métodos sorológicos, de biologia molecular e imunohistoquímicos. O tratamento é baseado no uso de antimicrobianos, sendo que a doxiciclina e cloranfenicol são os medicamentos de escolha (Robinson et al., 2019; Brouqui et al., 2007).

O combate a essa zoonose é um desafio, uma vez que envolve aspectos da saúde humana, saúde animal e saúde ambiental. Nesse contexto, a abordagem *One Health* vem sendo utilizada e debatida em vários países, focando na integração de ações e medidas holísticas envolvendo diversos setores da sociedade na luta contra as doenças zoonóticas, resistência aos antimicrobianos e mudanças climáticas (Murphy et al., 2019; Singh et al., 2023).

Diante do exposto, o presente estudo teve como objetivo descrever os aspectos gerais da febre maculosa, apresentar os impactos para a saúde pública e discutir sobre a utilização da abordagem *One Health* visando mitigar os efeitos dessa zoonose no contexto multissetorial.

Material e Métodos

Este trabalho teve como percurso metodológico uma revisão narrativa da literatura realizada através das etapas de coleta, avaliação, análise e interpretação dos dados encontrados. O período de coleta de dados ocorreu entre os meses

de fevereiro e novembro de 2024, e as bases de dados utilizadas foram LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*) e PubMed (*National Library of Medicine and The National Institute of Health*). Adicionalmente foram pesquisadas dissertações de mestrado, teses de doutorado e documentos produzidos por órgãos/entidades oficiais nacionais e internacionais relacionados ao tema do estudo.

Para a pesquisa, foram utilizados os subsequentes descritores de forma isolada e/ou em combinação: "Febre Maculosa", "agente etiológico", "*Rickettsia rickettsii*", "manifestações clínicas", "tratamento", "transmissão", "prevenção", "diagnóstico", "epidemiologia", "saúde pública", "saúde única", "Brasil", "Spotted Fever", "etiological agent", "clinical manifestations", "treatment", "transmission", "prevention", "diagnosis", "epidemiology", "public health", "one health", "Brazil".

Os artigos encontrados foram analisados pelo título e resumo. A seleção ocorreu considerando os seguintes critérios de inclusão: ser escrito nos idiomas inglês ou português; ter sido publicado entre os anos de 2004 e 2024; ter acesso ao texto completo; apresentar qualidade e conteúdo relevante para o cumprimento dos objetivos do presente trabalho.

Resultados e Discussão

Ao final do levantamento bibliográfico foram selecionados 72 artigos/documentos.

Agente etiológico

A febre maculosa é causada por bactérias do gênero *Rickettsia*, pertencentes à classe *Alphaproteobacteria*, na família *Rickettsiaceae* e ordem *Rickettsiales*. Essas bactérias são cocobacilos gram-negativos, que medem entre 0,3 e 0,5 micrometros, e possuem um ciclo de vida obrigatoriamente intracelular (Helminiak et al., 2022).

As bactérias do gênero *Rickettsia* infectam uma ampla variedade de células hospedeiras, utilizando dos nutrientes e dos metabólitos do citoplasma parasitado para sustentar sua sobrevivência e crescimento. Essa infecção começa com a inoculação de *Rickettsia* sp. por meio de vetores artrópodes infectados, como carrapatos, ácaros, piolhos ou pulgas, na derme do hospedeiro. As bactérias se ligam a receptores que contêm colesterol, fixando-se às células do endotélio através de proteínas conhecidas como ompA e ompB, e interagindo com a proteína quinase Ku70, que é um tipo de receptor celular. As bactérias são então fagocitadas por macrófagos teciduais CD68+ e células dendríticas, sendo que, em seguida, por via hematogênica, infectam também, mas em menor extensão, macrófagos nos pulmões, cérebro, fígado,

rins, trato gastrointestinal, coração e outros órgãos (Del Fiol et al., 2010; Voss & Rahman, 2021).

Diversas espécies patogênicas de *Rickettsia* já foram relatadas ao redor do mundo, tendo, no continente americano, *Rickettsiarickettsii* e *Rickettsiaparkeri* como principais representantes. Na Europa, *Rickettsiaconorii* e suas subespécies são as mais presentes, sendo elas as causadoras da chamada Febre Maculosa do Mediterrâneo. Nos continentes Africano e Asiático, *Rickettsiaconorii*, *Rickettsiajapônica* (agente etiológico da Febre Maculosa Japonesa), e *Rickettsiasibirica* são exemplos de espécies patogênicas já descritas e encontradas nessas regiões (Parola et al., 2013).

No Brasil, *Rickettsiarickettsii* se mostra como a mais importante espécie de *Rickettsia*, sendo o agente etiológico da Febre Maculosa Brasileira com elevada taxa de letalidade (Bermúdez & Troyo, 2018). Além disso, uma outra espécie de *Rickettsia* tem sido descrita no território brasileiro, a *Rickettsiaparkeri*, cujas manifestações clínicas tendem a ser menos graves que o quadro clínico desencadeado por *Rickettsiarickettsii* (Faccini-Martínez et al., 2018).

Manifestações clínicas

A febre maculosa é uma doença febril aguda que apresenta inicialmente sinais e sintomas relativamente leves e inespecíficos, como febre, mialgia e cefaleia. Entretanto, o paciente pode apresentar uma rápida evolução para formas graves que possuem uma alta taxa de letalidade (Senzi et al., 2022).

Após o contato com o carrapato infectado, o período de incubação no ser humano dura em média 7 dias, com variação entre 2 e 14 dias. Inicialmente, os indivíduos infectados apresentam febre elevada e geralmente de início súbito, acompanhada de prostração, cefaleia intensa, mialgia, náuseas e vômitos. Entre o terceiro e quinto dia de evolução, o indivíduo pode apresentar exantemas ou erupções cutâneas, mas esse sinal não é uma manifestação exclusiva da febre maculosa e pode estar presente em outras doenças, mas o surgimento do exantema nas palmas das mãos e plantas dos pés é considerado um sinal muito característico da febre maculosa (Monteiro et al., 2014; Del Fiol et al., 2010; Pinter et al., 2021).

Clinicamente, a apresentação típica da erupção cutânea é de padrão maculopapular, sem coceira, com lesões variando entre 1 e 5 mm, inicialmente afetando os pulsos e tornozelos, palmas das mãos e plantas dos pés. À medida que a doença vai progredindo, observa-se a disseminação centrípeta da erupção cutânea, passando a afetar braços e pernas, e em seguida, tronco e rosto, sendo que, em casos mais graves, podem surgir equimoses extensas e sufusões hemorrágicas (Jay & Armstrong, 2020; Pinter et al., 2021). Após os cinco dias de início dos sintomas, as manifestações clínicas se agravam, podendo o paciente evoluir com insuficiência respiratória, hemorragias generalizadas, agravos neurológicos,

icterícia, hipotensão e choque (Álvarez-López et al., 2021).

A infecção causada por *Rickettsiaparkeri* é caracterizada por ser uma doença febril aguda e autolimitada, de evolução leve ou moderada, sem cronicidade nem manifestações graves ou letais (Angerami et al., 2009). Após um período de incubação de 4 a 11 dias seguidos da picada do carrapato infectado, começam a surgir sinais e sintomas clínicos, sendo os principais a febre e a escara de inoculação. A escara de inoculação é uma lesão ulcerosa com um centro crostoso-necrótico rodeado por um halo eritematoso, medindo de 0,5 a 2 cm de diâmetro, indolor, indicando o local da picada do carrapato transmissor. Outros sinais e sintomas podem incluir linfadenopatia regional ipsilateral à escara de inoculação, exantema principalmente no tronco e membros, mal-estar geral, cefaleia, mialgias e artralgias (Faccini-Martínez et al., 2018).

Transmissão e fatores de risco

A febre maculosa é transmitida através da picada de carrapatos ou outros artrópodes infectados por *Rickettsia* sp. Os carrapatos do gênero *Amblyomma* ocorrem em várias regiões do mundo, predominando nas regiões neotropical, afrotropical e australásia e são os principais vetores da febre maculosa (Melo, 2018).

No Brasil, existem três principais espécies de carrapatos envolvidas na transmissão da doença, sendo elas *Amblyomma sculptum* (uma espécie do complexo *Amblyomma cajennense*) e *Amblyomma aurelatum*, que são vetores da *Rickettsia rickettsii*, e *Amblyomma ovale*, vetor da *Rickettsia parkeri* (Pinter et al., 2021). Conhecido como carrapato-estrela, a espécie *A. sculptum* é o vetor mais importante de *Rickettsia rickettsii* e está presente em boa parte dos estados brasileiros, mas não no interior da mata atlântica, devido a condições climáticas desfavoráveis, e tem como principais hospedeiros os equinos, capivaras e antas (Rodrigues et al., 2015). No Estado de São Paulo, essa espécie se estabelece em locais com vegetação arbustiva, áreas degradadas pelo homem, desmatadas e em regeneração, em pastos não roçados com arbustos e gramíneas excedendo 10 cm de altura próximas ou não de corpos d'água, mesmo que em áreas pequenas e em paisagem urbana (Bouhid, 2023).

O ciclo de vida de *A. sculptum* se inicia com a fêmea totalmente alimentada, denominada teleógina, que se desprende do animal de que estava se alimentando e cai no solo, onde busca um local protegido para fazer a postura dos ovos. Desses ovos, em condições ideais, eclodem as larvas, que se movem até as pontas de plantas baixas e ficam até que um hospedeiro passe pelo local e elas possam se fixar nele. Uma vez fixadas, elas realizam o repasto sanguíneo e depois voltam ao solo onde acontece a ecdise, surgindo as ninfas. As ninfas então buscam um hospedeiro para que possam realizar o repasto sanguíneo, que viabiliza

uma segunda ecdise, chegando então na fase adulta (Ribeiro, 2021). Este ciclo ocorre em um período de um ano, sendo regulado por uma pausa comportamental das larvas, sendo que a fase larval ocorre de abril a julho, um período seco, as ninfas de julho a outubro, transição entre período seco e de chuvas, e os adultos nos meses de outubro a março (Queiroz, 2020).

Amblyomma ovale é a espécie de carrapato que transmite a *Rickettsia parkeri*. Em condições naturais, este carrapato possui três hospedeiros, com adultos parasitando principalmente canídeos e felinos, enquanto os roedores são os principais hospedeiros das larvas e ninfas. *A. ovale* possui uma ampla distribuição e plasticidade ecológica, sendo encontrado em diversos biomas brasileiros, incluindo Pantanal, Amazônia, Cerrado e Mata Atlântica (Szabó et al., 2013). Labruna et al. (2011) estudando infecções experimentais por *Rickettsia rickettsii* em carrapatos mostraram que as fêmeas ingurgitadas e infectadas tiveram uma mortalidade significativamente maior e menor desempenho reprodutivo do que fêmeas não infectadas, e com isso propuseram que esse carrapato não seria capaz de sustentar uma infecção por múltiplas gerações sucessivas apenas por transmissão vertical, uma vez que o número de carrapatos infectados diminuiria gradualmente após cada geração, sendo necessária a participação de hospedeiros vertebrados, chamados de hospedeiros amplificadores, na formação de novas linhagens infectadas.

Hospedeiros amplificadores são animais vulneráveis à infecção por *Rickettsia rickettsii*, mantendo níveis suficientes da bactéria na corrente sanguínea para infectar carrapatos que se alimentam deles. Além disso, um bom amplificador deve ser abundante em áreas endêmicas de febre maculosa, ser um hospedeiro natural eficiente para o carrapato vetor e ser uma espécie bastante prolífera, para ter uma introdução contínua de animais não imunes na população hospedeira (Labruna, 2009).

No Brasil as capivaras são os principais animais que atuam como hospedeiros amplificadores eficientes para *A. aurelatum* e *A. sculptum*. A capivara (*Hydrochoerus hydrochaeris*) é a maior espécie de roedor do mundo, com hábitos semiaquáticos e distribuição por toda a América do Sul. Sua alta capacidade reprodutiva, podendo a fêmea gerar em média seis filhotes por ano, hábitos alimentares generalistas e requisitos mínimos de qualidade de habitat contribuíram para sua superpopulação em várias regiões do Brasil. Além disso, circulam livremente por vastas áreas de matas ciliares da bacia, muitas vezes degradadas, e invadem espaços habitados, aumentando assim o contato entre *A. aurelatum*, *A. sculptum* e seres humanos (Nasser et al., 2015; Cunha, 2023).

De acordo com Pinter (2023) diversas estratégias já foram testadas para diminuir a população de capivaras de uma determinada área e, assim, tentar diminuir também a quantidade de

carrapatos parasitando esses animais. Dentre as estratégias, as que se mostraram mais eficazes foram a manutenção de um grupo de capivaras em seu local, impedindo que novos bandos colonizem uma nova área, o que ajuda na estabilização de populações, no entanto deve ser realizada a esterilização dos animais, de forma cirúrgica, estratégia que preserva os níveis hormonais aos mesmo tempo que impede a procriação.

Diversos fatores de riscos estão envolvidos na transmissão da febre maculosa e podem aumentar a vulnerabilidade de uma pessoa em contrair a doença. O principal fator de risco para a febre maculosa é a exposição ao vetor. Com isso, indivíduos com exposição frequente a áreas de mata ou vegetação densa, ou ainda que tenham contato com animais reservatórios, como as capivaras e equinos, bem como a falta de cuidados com medidas de proteção individual, como uso de repelentes e roupas adequadas tenham um risco aumentado de contrair a doença (Dias et al., 2023).

Tratamento

O sucesso do tratamento, com conseqüente redução da letalidade potencialmente associada à febre maculosa, está diretamente relacionado à precocidade de sua introdução e à especificidade do antimicrobiano prescrito, sendo que somente a doxiciclina e o cloranfenicol são utilizados na clínica. As evidências clínicas, microbiológicas e epidemiológicas estabelecem que a doxiciclina é o antimicrobiano de primeira escolha para terapêutica de todos os casos suspeitos de infecção por *Rickettsia rickettsii* e de outras riquetsioses, independentemente da faixa etária e da gravidade da doença, incluindo crianças e gestantes (Faccini-Martínez et al., 2014; Brasil, 2019).

Em crianças, apesar de haver discussão em relação ao uso de tetraciclina em menores de 9 anos em função do efeito de pigmentação acastanhada dos dentes, a Academia Americana de Pediatria faz recomendação do uso da doxiciclina, independentemente da idade, em função de sua maior efetividade, para o tratamento de doenças transmitidas por carrapatos. Doxiciclina é a tetraciclina de escolha em virtude de suas vantagens farmacocinéticas, menor toxicidade e boa relação de custo-benefício (Woods, 2013).

O Guia de Vigilância em Saúde, publicado em 2019 pelo Ministério da Saúde, preconiza a posologia desses dois medicamentos. 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, devendo ser mantido por 3 dias após o término da febre. Para o cloranfenicol, a dose recomendada para adultos é 500 mg a 1 g a cada 6 horas. Em casos graves recomenda-se 1g, por via endovenosa, a cada 6 horas, até recuperação da consciência e melhora do quadro clínico, mantendo-se o medicamento por mais 7 dias. No caso de crianças, a dose total diária varia de 50 a 100 mg/kg/dia, administrada de 6 em 6 horas, até a melhora do

quadro clínico geral, nunca ultrapassando 2g por dia (Brasil, 2019).

Controle e prevenção

Diferente de outras doenças infecciosas, a febre maculosa brasileira atualmente não possui opções de imunoprevenção ou quimioprofilaxia, o que torna fundamental a implementação de medidas para prevenir o parasitismo por carrapatos. Como a maioria dessas ações depende de mudanças no comportamento da população, o sucesso será maior com uma ampla divulgação e engajamento social. Também é essencial manter os profissionais de saúde treinados para reconhecer precocemente os casos suspeitos, permitindo o início rápido do tratamento específico, o que reduzirá o risco de evolução para casos fatais (Brasil, 2019).

Caso a exposição aos habitats que favorecem a manutenção de carrapatos infectados não puder ser evitada, outras medidas individuais podem ser tomadas para diminuir o risco de transmissão da doença. Usar roupas apropriadas, incluindo meias grossas e compridas, macacão com fechamento em zíper e camisa de mangas compridas, 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; Eisen, 2021). Repelentes, como a icaridina, permetrina, DEET e IR3535, quando aplicados sobre a pele ou nas vestes também podem ser utilizados e são capazes de diminuir de forma efetiva o risco de picadas por diversas espécies de carrapatos (Dantas-Torres et al., 2012).

Medidas de controle coletivo devem ser tomadas para auxiliar na mitigação da transmissão da febre maculosa. Uma dessas medidas é o controle químico, onde são utilizados carrapaticidas nos hospedeiros animais e no ambiente, buscando diminuir a proliferação de estágios parasitários dos carrapatos. Algumas limitações desse método são o potencial de contaminação ambiental, com danos a fauna e flora local, e uma possível pressão seletiva sobre as populações de carrapatos, o que poderia levar a uma seleção de indivíduos resistentes a essas substâncias (Dantas-Torres et al., 2012; Domingos et al., 2013).

Considerando as questões ambientais e de resistência envolvendo produtos químicos, uma outra estratégia de combate que pode ser adotada é o uso de vacinas em animais que são hospedeiros dos vetores da doença. O controle imunológico de carrapatos foi demonstrado pela primeira vez em 1939 e, até o momento, inúmeros antígenos de carrapatos foram identificados para comporem tais vacinas (Ndawula, 2019). Nassar et al. (2023) estudaram proteínas envolvidas na regulação da apoptose em carrapatos do gênero *Amblyomma* infectados com *Rickettsia rickettsii* e identificaram

um potencial alvo para o desenvolvimento de uma vacina anticarrapato, que poderia ser aplicada em animais de campanha ou em reservatórios silvestres do vetor da febre maculosa.

Principais ferramentas de diagnóstico

O diagnóstico da febre maculosa é eminentemente clínico-epidemiológico, sendo importante, durante a abordagem ao paciente, perguntar se o indivíduo visitou mata ou teve contato com algum animal infestado por carrapatos nas duas últimas semanas, ou ainda se foi picado por carrapato entre 4 e 11 dias antes do início dos sintomas uma vez que essa doença pode apresentar, inicialmente, sinais e sintomas inespecíficos, que se confundem com arboviroses (Monteiro et al., 2014).

A confirmação do diagnóstico é feita através de exames laboratoriais específicos, como métodos sorológicos, de biologia molecular e imunohistoquímicos (Faccini-Martínez et al., 2018).

Existem diversas técnicas sorológicas que são ou já foram utilizadas no diagnóstico da febre maculosa, e que baseiam na detecção de anticorpos IgM e IgG, como o ensaio de imunofluorescência indireta (IFA), teste de imunoperoxidase indireta, ensaio imunoenzimático (ELISA) e teste de aglutinação de Weil-Felix (Robinson et al., 2019). O ensaio de imunofluorescência indireta é considerado o padrão ouro no diagnóstico da febre maculosa, e é realizado em amostras pareadas, a primeira sendo colhida no início da suspeita e a segunda colhida na fase de convalescença, ou seja, no mínimo 14 dias após a coleta da primeira amostra. A detecção de elevação de 4x (2 títulos) nos níveis de IgG da primeira para a segunda amostra confirmam o diagnóstico sorológico para febre maculosa (Husin et al., 2021).

A análise molecular, através da reação em cadeia da polimerase (PCR) é método mais específico e sensível para o diagnóstico da febre maculosa e se baseia na amplificação de segmentos específicos do genoma das bactérias, o que possibilita a identificação a nível de gênero e de espécie, e pode ser realizado em diversos tipos de amostras, como no sangue (coágulo sanguíneo), biópsias de pele e vísceras e soro. Normalmente, amostras contendo células endoteliais, como pele e órgãos internos, apresentam maior sensibilidade diagnóstica, uma vez que as bactérias patogênicas do gênero *Rickettsia* 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 liberação de um grande número de bactérias na corrente sanguínea), o que faz com que o uso da PCR fique mais restrito para investigação de casos graves e óbitos, que são casos em que há maior destruição endotelial (Santibáñez et al., 2013; Faccini-Martínez et al., 2018).

A imuno-histoquímica é um método que pode ser utilizado para detecção de antígenos de bactérias do gênero *Rickettsia* presentes em células endoteliais de amostras de tecido em cortes histológico. Os cortes histológicos são processados para imuno-histoquímica, onde anticorpos policlonais anti-*Rickettsia rickettsii* são utilizados como marcadores específicos. A visualização dos antígenos das bactérias no tecido pode ser realizada através da coloração pelas técnicas da peroxidase ou por fluorescência direta. As amostras de tecidos podem ser obtidas através de biópsia de lesões de pele de pacientes em fases iniciais da doença, pacientes graves, ou em material de necrópsia, como fragmentos de pulmão, fígado, baço, coração, músculos e cérebro (Faccini-Martínez et al., 2018; Pinter et al., 2021).

Epidemiologia

As bactérias patogênicas do gênero *Rickettsia* apresentam uma ampla distribuição geográfica global, devido à variedade de vetores e hospedeiros que utilizam. A ocorrência de doenças causadas por essas bactérias está intimamente ligada à presença e atividade dos vetores, o que explica as variações geográficas e sazonais na incidência dessas infecções. A globalização, as mudanças climáticas e a mobilidade humana e animal têm o potencial de influenciar a distribuição futura dessas bactérias (Blanton, 2019).

Estudos diversos apontam a ocorrência dessas bactérias em todos os continentes e em inúmeros países. Bermúdez & Troyo (2018), estudando a distribuição de *Rickettsia* na América Central, constataram que todos os países dessa região (Costa Rica, Guatemala, Panama, Honduras, El Salvador, Nicaragua e Belize) possuem registros de rickettsioses, sendo identificadas diversas espécies, como *Rickettsia akari*, *Rickettsia bellii* e *Rickettsia rickettsii*. Um outro trabalho de revisão analisou a ocorrência de *Rickettsia* em países do mediterrâneo oriental entre 1955 e 2022 e encontraram relatos de 24 espécies de *Rickettsia*, sendo 6 delas envolvidas em infecções humanas, entre elas *Rickettsia sibirica*, *Rickettsia prowazekii*, *Rickettsia conorii* e *Rickettsia rickettsii* (Seidi et al., 2024).

Uma análise de soroprevalência em humanos com 240 indivíduos realizada em uma província da República Democrática de São Tomé e Príncipe, Estado localizado no golfo da Guiné, demonstrou uma positividade de 8,3% para *Rickettsia* do grupo febre maculosa, sendo identificadas as espécies *Rickettsia africae* e *Rickettsia conorii* (Hsi et al., 2020). Adelabu et al. (2024) estudaram a soroprevalência de *Rickettsia* em carrapatos retirados de animais domésticos de uma fazenda localizada em uma província da África do Sul, sendo que dos 1.200 carrapatos retirados dos animais 27% foram positivos para *Rickettsia*, incluindo *Rickettsia africae*, *Rickettsia slovacica* e *Rickettsia parkeri*. Em Gwangju, Coreia do Sul, um estudo de soroprevalência de diversos patógenos que são

transmitidos por carrapatos, realizado entre 2019 e 2022, demonstrou que *Rickettsia sp* foi o patógeno mais prevalente sendo *Rickettsia japonica* e *Rickettsia monacensis* as mais detectadas dentro do gênero (Kim et al., 2024).

Trabalho desenvolvido por Rakov et al. (2024) verificou a soroprevalência do gênero *Rickettsia* em carrapatos coletados na província de Carachai-Circássia, norte da Rússia, sendo constatada uma soropositividade de 19,5%, com o predomínio das espécies *Rickettsia monacensis* e *Rickettsia helvetica*. Um estudo retrospectivo realizado na Itália entre 2001 e 2015 avaliou os casos notificados de rickettsioses e verificou uma prevalência de 1,36 casos por 100.000 habitantes (Gomez-Barroso et al., 2019). Já em outro estudo, realizado na Espanha, levou em consideração as notificações de rickettsioses no período de 2005 a 2015 verificando uma prevalência de 2,01 casos por 100.000 habitantes (Vidal et al., 2020). Ressalta-se que em ambos os estudos, foi observada uma sazonalidade com aumento de casos no verão.

No território brasileiro, a febre maculosa é endêmica, e já foram relatados na literatura diversos surtos em determinadas localidades. Em 2017, na região metropolitana de Belo Horizonte, foram confirmados 15 casos de febre maculosa, causados provavelmente por *Rickettsia rickettsii*, sendo que 10 indivíduos evoluíram a óbito, ou seja, nesse cenário de infecção a letalidade foi de 66% (Sousa et al., 2020). Já em 2018, no município de Americana, no Estado de São Paulo, ocorreu um surto de febre maculosa, com 15 casos confirmados e letalidade de 73% (Brasil et al., 2020).

Estudos de soroprevalência são importantes para direcionar ações de prevenção e controle de doenças infecciosas e de zoonoses. Um estudo realizado em Goiânia, entre março e abril de 2022 avaliou a soroprevalência de *Rickettsia* do grupo febre maculosa em cães, cavalos e capivaras. Foi encontrada soroprevalência de 25,4% em cães, 22,7% em cavalos e 41,2% em capivaras, mostrando a circulação do patógeno na região (Neves et al., 2023). Outro estudo, realizado em municípios do noroeste do Estado do Rio de Janeiro no ano de 2016 evidenciou uma soroprevalência em cães de 69,59% para *Rickettsia rickettsii* e 11,07% para *Rickettsia parkeri*, mostrando que cães podem ser importantes sentinelas para a febre maculosa, uma vez que transitam tanto no ambiente de mata quanto no ambiente doméstico (Poubel et al., 2018).

Entre os anos de 2003 e 2018 foram registrados mais de 2.000 casos de febre maculosa no Brasil, sendo que a região sudeste concentrou mais de 70% das ocorrências (Gava et al., 2022). Estudo realizado por Salviano et al. (2023), utilizando os dados do SINAN, analisou a média de casos e a letalidade da febre maculosa entre os anos de 2007 e 2023, entre os resultados encontrados destaca-se uma maior incidência e letalidade da doença na região sudeste, seguida das regiões sul e nordeste.

Impactos para saúde pública

A presença de sinais e sintomas inespecíficos, que dificultam o diagnóstico da febre maculosa, e elevam sua letalidade e sequelas, impactam de forma relevante no contexto da saúde pública, e fazem com que a vigilância epidemiológica e ambiental dessa doença seja de extrema importância. Com isso, todo caso suspeito de febre maculosa requer notificação compulsória e investigação, uma vez que 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 (Brasil, 2019).

No estudo realizado por Rodrigues et al. (2023) foram avaliados casos notificados de febre maculosa nos estados do Rio de Janeiro, Minas Gerais e São Paulo entre 2007 e 2016, sendo possível demonstrar uma alta taxa de hospitalização dos pacientes infectados, chegando a 80%. Nesse contexto, é importante ressaltar o elevado impacto financeiro e assistencial que as internações acarretam para os sistemas de saúde, uma vez que um paciente fica exposto a condições como infecções hospitalares, riscos de quedas e riscos de lesões por pressão (Daibert, 2015).

Em outro trabalho, realizado por Drexler et al. (2022), foram investigados os aspectos de morbidade e desfechos funcionais de pacientes hospitalizados por febre maculosa e que receberam alta. Entre os resultados encontrados, destaca-se que 38% dos pacientes relataram sintomas persistentes ou redução funcional após a doença, sendo as principais, déficits cognitivos, reflexos reduzidos e fraqueza muscular, o que trouxe prejuízos às suas atividades profissionais e pessoais. Um outro achado interessante desse estudo é que, dos pacientes com sequelas, 89% deles iniciaram o tratamento com doxiciclina após o quinto dia da doença. Como dito anteriormente, o sucesso do tratamento com consequente diminuição da morbimortalidade está diretamente relacionado com o início rápido do tratamento específico e que, para ocorrer, é necessário que haja um diagnóstico diferencial eficiente.

Abordagem One Health no contexto da febre maculosa

O conceito e os princípios da abordagem *One Health* ou Saúde Única ou Uma Só Saúde não são novos, existindo vários conceitos gerados conforme as regiões do planeta, culturas e organizações humanas estabelecidas. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) a Saúde Única é um enfoque que permite instrumentalizar o desenho e aplicação de programas, realizar investigações, construir políticas e marcos legais, nos quais vários setores se comunicam e colaboram para obter melhores resultados na saúde pública (OMS, 2017). Outra definição traz que os fundamentos do conceito de Saúde Única se

baseiam na comunicação, coordenação, colaboração e complementação entre a saúde humana, animal e ambiental (CDC, 2020).

É fundamental ressaltar que a abordagem de Saúde Única é essencial para entender e enfrentar as ameaças existenciais às sociedades, como as zoonoses emergentes e reemergentes, a resistência antimicrobiana, a insegurança alimentar e nutricional, além das mudanças climáticas (Meurer & Coimbra, 2023). O combate às zoonoses é de extrema relevância, uma vez que aproximadamente 60% das doenças infecciosas que afetam os humanos são de origem animal, incluindo as doenças infecciosas emergentes (Shaheen, 2022), sendo valioso nesse contexto o uso da abordagem de Saúde Única (Meurer & Coimbra, 2022). Assim, ações focadas na saúde animal e ambiental, como vacinação de espécies reservatórias e proteção de seus habitats, devem ser incluídas nos programas de combate a essas doenças como forma de atuação conjunta com a saúde humana.

A utilização do conceito de Saúde Única ganhou impulso devido à crescente ocorrência de doenças infecciosas emergentes. Cerca de dois terços das doenças infecciosas emergentes resultam de zoonoses, a maioria delas (cerca de 70%) proveniente de animais selvagens. Ebola, encefalopatia espongiforme bovina, gripe aviária e gripe suína são exemplos de zoonoses que vêm afetando seres humanos há algum tempo. E, mais recentemente, a Covid-19, que também tem sua origem em animais (Guimarães & Carvalho, 2021).

Ainda que, nos últimos anos, estudos abordando a Saúde Única estejam crescendo, ainda existe um caminho longo a se percorrer, principalmente no que tange a disseminação desse conhecimento até os profissionais e agentes da saúde. Meurer et al. (2024) realizaram um estudo em que foi aplicado um questionário estruturado em 254 médicos brasileiros, dentre os vários questionamentos realizados, um deles foi referente a abordagem *One Health*, sendo que todos responderam não ter conhecimento sobre esse enfoque. Esses resultados reforçam a lacuna e as dificuldades que são encontradas na aplicação dessa abordagem. No Brasil, a lei 14.779/24 sancionada pelo presidente Luiz Inácio Lula da Silva, instituiu o Dia Nacional da Saúde Única. A data, que será celebrada anualmente em 3 de novembro, busca conscientizar a sociedade e promover ações relacionadas à relação indissociável entre as saúdes animal, humana e ambiental.

Uma vez que a transmissão da febre maculosa ocorre através da picada de carrapatos que tem como hospedeiros animais silvestres, como as capivaras, mas também outras espécies que são mais próximas dos humanos, como cães, gatos e cavalos, a aplicação dos preceitos da Saúde Única no combate e controle a essa doença se torna muito importante. Além disso, as mudanças climáticas podem influenciar na reprodução e distribuição de carrapatos, impactando na sua capacidade de

transmitir doenças (Pinter et al., 2021; Labruna, 2009).

O manejo adequado da população de capivaras também é outra ação de Saúde Única que deve ser tomada. Esses animais são os hospedeiros amplificadores mais eficientes, e cada vez mais eles têm circulado em áreas antrópicas, devendo as ações de vigilância serem mais intensas. Já foi descrito que áreas de mata mais preservadas tem menores chances de ocorrência de febre maculosa do que áreas menos preservadas (Scinachi, 2015). Nesse contexto, é recomendado a esterilização dos animais da população alvo, que deve ser feita de forma cirúrgica. Em análises de modelos matemáticos, mostra-se que havendo a esterilização de todo o bando, o risco de manutenção e circulação da bactéria *Rickettsia rickettsii* na população de carrapatos tende a zero em um período de aproximadamente 24 meses (Pinter, 2023).

É importante ressaltar que cães e gatos com acesso ao ambiente externo e que vivem próximos a áreas rurais e de mata podem ser utilizados como sentinelas para a febre maculosa, uma vez que esses animais adentram a essas áreas e podem se infectar e conseqüentemente transportar carrapatos infectados para habitações humanas. A sorologia desses animais poderia indicar a exposição a *Rickettsia* antes mesmo da ocorrência de casos em humanos, alertando sobre a circulação da bactéria e auxiliando em ações de prevenção (Campos et al., 2016; Pascucci et al., 2021; Mendes et al., 2019). Por fim, considerando os conceitos da Saúde Única, torna-se fundamental que a febre maculosa seja uma doença de notificação compulsória tanto em humanos quanto em animais.

Conclusão

A febre maculosa é uma doença infecciosa com distribuição mundial de caráter zoonótico considerada negligenciada que apresenta elevada taxa de letalidade. O diagnóstico precoce é fundamental para evitar que o paciente evolua de forma grave com possibilidade de óbito. Neste cenário, é importante que o profissional médico conheça os sinais clínicos da doença e as condições epidemiológicas de risco, além de saber identificar o parasitismo pelo vetor/carrapato.

A utilização da abordagem de Saúde Única no contexto da febre maculosa é extremamente relevante e necessária, visando o combate e controle dessa zoonose a partir da atuação conjunta e holística dos setores de saúde humana, animal e ambiental nos níveis local, nacional e global tendo suporte das autoridades governamentais.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Atenção Hospitalar do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora e a Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares pelo apoio no

desenvolvimento deste estudo, que foi tema de um Trabalho de Conclusão de Curso de residência.

Referências

Adelabu, O. et al. (2024) 'Evidence of zoonotic rickettsiae in ixodid ticks of domestic animals in some communal farms in the Eastern Cape Province, South Africa', *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*, 11(2), p. 254. Available at: <https://doi.org/10.5455/javar.2024.k771>.

Álvarez-López, D.I. et al. (2021) 'Epidemiology and Clinical Features of Rocky Mountain Spotted Fever from Enhanced Surveillance, Sonora, Mexico: 2015–2018', *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 104(1), pp. 190–197. Available at: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0854>.

Angerami, R.N. et al. (2009) '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*, 15, pp. 207–208. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02160.x>.

Bermúdez, S. and Troyo, A. (2018) 'A review of the genus *Rickettsia* in Central America', *Research and Reports in Tropical Medicine*, Volume 9, pp. 103–112. Available at: <https://doi.org/10.2147/RRTM.S160951>.

Blanton, L.S. (2019) 'The Rickettsioses', *Infectious Disease Clinics of North America*, 33(1), pp. 213–229. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.10.010>.

Bouhid, A.P.O. (2023) 'Febre maculosa brasileira na cidade de Jacareí, Vale do Paraíba, SP: descrição dos componentes da paisagem', *Dissertação de Mestrado* – Universidade de São Paulo, São Paulo.

Brasil (2019). 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.

Brasil, J. et al. (2020) 'Aspectos clínico-epidemiológicos de um cluster de febre maculosa brasileira, ocorrido no município de Americana, São Paulo, Brasil, 2018', *Journal of Health & Biological Sciences*, 8(1), pp. 1–5. Available at: <https://doi.org/10.12662/2317-3076jhbs.v8i1.3037.p1-5.2020>.

Brouqui, P. et al. (2007) 'Spotted fever rickettsioses in southern and eastern Europe', *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 49(1), pp. 2–12. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2006.00138.x>.

Campos, S.D.E. et al. (2016) 'Brazilian Spotted Fever with an Approach in Veterinary Medicine and One Health Perspective', *Veterinary Medicine*

- International*, 2016, pp. 1–7. Available at: <https://doi.org/10.1155/2016/2430945>.
- CDC (2020). Center for Disease Control and Prevention. 'One Health'.
- Cunha, L.L.G. (2023) 'Pesquisa do vírus da hepatite e em capivaras: em busca de novos reservatórios', *Dissertação de Mestrado* – Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo.
- Daibert, P.B. (2015) 'Impacto econômico e assistencial das complicações relacionadas à internação hospitalar', *Dissertação de Mestrado* – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- Dantas-Torres, F., Chomel, B.B. and Otranto, D. (2012) 'Ticks and tick-borne diseases: a One Health perspective', *Trends in Parasitology*, 28(10), pp. 437–446. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pt.2012.07.003>.
- Del Fiol, F.S. *et al.* (2010) 'A febre maculosa no Brasil', *Revista Panamericana de Salud Pública*, 27(6), pp.461–466.
- Dias, S.A. *et al.* (2023) 'Investigação da febre maculosa: Estudo dos fatores de risco e fatores prognósticos' *Seven Editora*, Medicina em foco - explorando os avanços e as fronteiras do conhecimento: Capítulo 40. Available at: <https://sevenpublicacoes.com.br/editora/article/view/2104>.
- Domingos, A. *et al.* (2013) 'Approaches towards tick and tick-borne diseases control', *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 46(3), pp. 265–269. Available at: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0014-2012>.
- Drexler, N.A. *et al.* (2022) 'Morbidity and Functional Outcomes Following Rocky Mountain Spotted Fever Hospitalization—Arizona, 2002–2017', *Open Forum Infectious Diseases*, 9(10). Available at: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac506>.
- Eisen, L. (2021) 'Control of ixodid ticks and prevention of tick-borne diseases in the United States: The prospect of a new Lyme disease vaccine and the continuing problem with tick exposure on residential properties', *Ticks and Tick-borne Diseases*, 12(3), p. 101649. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2021.101649>.
- Faccini-Martínez, Á.A. *et al.* (2014) 'Syndromic classification of rickettsioses: an approach for clinical practice', *International Journal of Infectious Diseases*, 28, pp. 126–139. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.05.025>.
- Faccini-Martínez, Á.A. *et al.* (2018) 'Febre Maculosa por *Rickettsia parkeri* no Brasil: condutas de vigilância epidemiológica, diagnóstico e tratamento', *Journal of Health & Biological Sciences*, 6(3), pp. 299–312. Available at: <https://doi.org/10.12662/2317-3076jhbs.v6i3.1940.p299-312.2018>.
- Fornazari, F. *et al.* (2021) 'A new focus of Brazilian spotted fever in the central-west region of São Paulo state, Brazil', *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 54. Available at: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0391-2020>.
- Gava, M.Z. *et al.* (2022) 'Aspectos etioepidemiológicos da febre maculosa brasileira: revisão sistemática', *Veterinária e Zootecnia*, 29, pp. 1–20. Available at: <https://doi.org/10.35172/rvz.2022.v29.652>.
- Gomez-Barroso, D. *et al.* (2019) 'Mediterranean spotted fever rickettsiosis in Italy, 2001–2015: Spatio-temporal distribution based on hospitalization records', *Ticks and Tick-borne Diseases*, 10(1), pp. 43–50. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2018.09.001>.
- Gual-Gonzalez, L. *et al.* (2024) 'Spotted Fever Group Rickettsia spp. Molecular and Serological Evidence among Colombian Vectors and Animal Hosts: A Historical Review', *Insects*, 15(3), p. 170. Available at: <https://doi.org/10.3390/insects15030170>.
- Guimarães, A.S. and Carvalho, B.C. (2021) 'Saúde única: o conceito abrangente e definitivo', *Anuário Leite*, 5(1), pp.36-37.
- Helminiak, L. *et al.* (2022) 'Pathogenicity and virulence of *Rickettsia*', *Virulence*, 13(1), pp. 1752–1771. Available at: <https://doi.org/10.1080/21505594.2022.2132047>.
- Hsi, T. *et al.* (2020) 'Seroepidemiological and molecular investigation of spotted fever group rickettsiae and *Coxiella burnetii* in Sao Tome Island: A One Health approach', *Transboundary and Emerging Diseases*, 67(S2), pp. 36–43. Available at: <https://doi.org/10.1111/tbed.13191>.
- Husin, N.A. *et al.* (2021) 'Current tools for the diagnosis and detection of spotted fever group Rickettsia', *Acta Tropica*, 218, p. 105887. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2021.105887>.
- Jay, R. and Armstrong, P. (2020) 'Clinical characteristics of Rocky Mountain spotted fever in the United States: A literature review', *Journal of Vector Borne Diseases*, 57(2), p. 114. Available at: <https://doi.org/10.4103/0972-9062.310863>.
- Kim, K. gon *et al.* (2024) 'Distribution and pathogen prevalence of field-collected ticks from south-western Korea: a study from 2019 to 2022', *Scientific Reports*, 14(1), p. 12336. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-61126-y>.

- Labruna, M.B. (2009) 'Ecology of Rickettsia in South America', *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1166(1), pp. 156–166. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04516.x>.
- Labruna, M.B. *et al.* (2011) 'Experimental Infection of *Amblyomma aureolatum* Ticks with *Rickettsia rickettsii*', *Emerging Infectious Diseases*, 17(5), pp. 829–834. Available at: <https://doi.org/10.3201/eid1705.101524>.
- Melo, M.F. (2018) 'Ecologia de carrapatos e suas riquetsias em duas localidades da zona da mata de Pernambuco', *Dissertação de Mestrado* – Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife.
- Mendes, J.C.R. *et al.* (2019) 'Serosurvey of Rickettsia spp. in cats from a Brazilian spotted fever-endemic area', *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 28(4), pp. 713–721. Available at: <https://doi.org/10.1590/s1984-29612019092>.
- Meurer, I.R. *et al.* (2024) 'Evaluation of medical professionals' knowledge about Q fever', *Scientia Medica*, 34(1), p. e45474. Available at: <https://doi.org/10.15448/1980-6108.2024.1.45474>.
- Meurer, I.R. and Coimbra, E.S. (2022) 'Doenças tropicais negligenciadas e o seu contexto no Brasil', *HU Revista*, 48, pp. 1–2. Available at: <https://doi.org/10.34019/1982-8047.2022.v48.37905>.
- Meurer, I.R. and Coimbra, E.S. (2023) 'One Health (Saúde Única): conceito, impactos, desafios e a inserção dessa abordagem no Brasil', *HU Revista*, 49, pp. 1–2. Available at: <https://doi.org/10.34019/1982-8047.2023.v49.43365>.
- Monteiro, K.J.L. *et al.* (2014) 'Diagnóstico diferencial entre a febre maculosa brasileira e o dengue no contexto das doenças febris agudas', *Revista de Patologia Tropical*, 43(3). Available at: <https://doi.org/10.5216/rpt.v43i3.32220>.
- Murphy, S.C. *et al.* (2019) 'One Health collaborations for zoonotic disease control in Ethiopia', *Revue Scientifique et Technique de l'OIE*, 38(1), pp. 51–60. Available at: <https://doi.org/10.20506/rst.38.1.2940>.
- Nassar, M. *et al.* (2023) 'The survival of *Amblyomma sculptum* ticks upon blood-feeding depends on the expression of an inhibitor of apoptosis protein', *Parasites & Vectors*, 16(1), p. 96. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13071-023-05701-8>.
- Nasser, J.T. *et al.* (2015) 'Urbanization of Brazilian spotted fever in a municipality of the southeastern region: epidemiology and spatial distribution', *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 18(2), pp. 299–312. Available at: <https://doi.org/10.1590/1980-5497201500020002>.
- Ndawula, C. (2019) 'Vacina de glutiona s-transferases como estratégia de controle de carrapato', *Tese de Doutorado* – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
- Neves, L.C. *et al.* (2023) 'Detection of Rickettsia spp. in Animals and Ticks in Midwestern Brazil, Where Human Cases of Rickettsiosis Were Reported', *Animals*, 13(8), p. 1288. Available at: <https://doi.org/10.3390/ani13081288>.
- Nogueira, A.M. de C. *et al.* (2023) 'Febre maculosa: diagnóstico precoce e sua relevância', *Revista Médica de Minas Gerais*, 33. Available at: <https://doi.org/10.5935/2238-3182.2022e33208>.
- OMS (2017). Organização Mundial da Saúde. 'El enfoque multisectorial de la OMS: Una salud'.
- Parola, P. *et al.* (2013) 'Update on Tick-Borne Rickettsioses around the World: a Geographic Approach', *Clinical Microbiology Reviews*, 26(4), pp. 657–702. Available at: <https://doi.org/10.1128/CMR.00032-13>.
- Pascucci, I. *et al.* (2021) 'One Health Approach to Rickettsiosis: A Five-Year Study on Spotted Fever Group Rickettsiae in Ticks Collected from Humans, Animals and Environment', *Microorganisms*, 10(1), p. 35. Available at: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10010035>.
- Piesman, J. and Eisen, L. (2008) 'Prevention of Tick-Borne Diseases', *Annual Review of Entomology*, 53(1), pp. 323–343. Available at: <https://doi.org/10.1146/annurev.ento.53.103106.093429>.
- Pinter, A. *et al.* (2021) 'Informe Técnico sobre Febre Maculosa Brasileira', *BEPA. Boletim Epidemiológico Paulista*, 18(213), pp. 54–78. Available at: <https://doi.org/10.57148/bepa.2021.v.18.37185>.
- Pinter, A. (2023) 'Febre maculosa brasileira no contexto de saúde única', *Journal Health NPEPS*, 8(1), p. e11501. Available at: <https://doi.org/10.30681/2526101011501>.
- Poubel, I.T. *et al.* (2018) 'Seroprevalence of Rickettsia rickettsii and Rickettsia parkeri in dogs during a Brazilian Spotted Fever outbreak in the State of Rio de Janeiro', *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 70(3), pp. 667–674. Available at: <https://doi.org/10.1590/1678-4162-9081>.
- Queiroz, C.L. (2020) 'Relação entre os vetores da febre maculosa brasileira *Amblyomma sculptum* e *Amblyomma dubitatum* e riquetsias com o ambiente: avaliação do risco de picada humana em áreas antropizadas', *Dissertação de Mestrado* – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia.

- Rakov, A. V. *et al.* (2024) 'The Diversity of Spotted Fever Group Rickettsia Found in Ixodidae Hard Ticks Removed from Humans in Karachay-Cherkessia, North Caucasus, Russia', *Microorganisms*, 12(7), p. 1293. Available at: <https://doi.org/10.3390/microorganisms12071293>.
- Ribeiro, I.C.T. (2021) 'Parâmetros biológicos de *Amblyomma sculptum* alimentados em diferentes linhagens de camundongos e desenvolvimento de resposta imune antissaliva', *Dissertação de Mestrado* – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- Robinson, M.T. *et al.* (2019) 'Diagnosis of spotted fever group *Rickettsia* infections: the Asian perspective', *Epidemiology and Infection*, 147, p. e286. Available at: <https://doi.org/10.1017/S0950268819001390>.
- Rodrigues, C.M. *et al.* (2023) 'Estudo descritivo de casos notificados de febre maculosa em São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais entre 2007 e 2016', *Cadernos Saúde Coletiva*, 31(2). Available at: <https://doi.org/10.1590/1414-462x202331020104>.
- Rodrigues, V.S. *et al.* (2015) 'Carrapato-estrela (*Amblyomma sculptum*): ecologia, biologia, controle e importância', *Embrapa, Campo Grande*, 1(132), pp.1-10.
- Salviano, F.W.B. *et al.* (2023) 'ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS DA FEBRE MACULOSA BRASILEIRA: UMA PERSPECTIVA CONTEMPORÂNEA', *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, 5(3), pp. 1052–1080. Available at: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n3p1052-1080>.
- Santibáñez, S. *et al.* (2013) 'Usefulness of rickettsial PCR assays for the molecular diagnosis of human rickettsioses', *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 31(5), pp. 283–288. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2012.08.001>.
- Scinachi, C.A. (2015) 'Avaliação soroepidemiológica de animais sentinelas para a febre maculosa brasileira e correlação com a fragmentação vegetal na periferia sul da região metropolitana da cidade de São Paulo', *Dissertação de Mestrado* – Universidade de São Paulo, São Paulo.
- Seidi, S. *et al.* (2024) 'Distribution of different Rickettsia species in countries of the WHO Eastern Mediterranean (WHO-EMRO) region: An overview', *Travel Medicine and Infectious Disease*, 58, p. 102695. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2024.102695>.
- Senzi, C.G. *et al.* (2022) 'Febre maculosa: Uma análise epidemiológica no Brasil', *Saúde Coletiva (Barueri)*, 12(79), pp. 11073–11084. Available at: <https://doi.org/10.36489/saudecoletiva.2022v12i79p11073-11084>.
- Shaheen, M.N.F. (2022) 'The concept of one health applied to the problem of zoonotic diseases', *Reviews in Medical Virology*, 32(4). Available at: <https://doi.org/10.1002/rmv.2326>.
- Singh, B.B. *et al.* (2023) 'Editorial: Zoonoses - a one health approach', *Frontiers in Public Health*, 11. Available at: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1332600>.
- Sousa, O.M.F. de *et al.* (2020) 'Febre maculosa na Região Metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais - Brasil: Descrição dos casos e dos ambientes prováveis de infecção, 2017', *Journal of Health & Biological Sciences*, 8(1), pp. 1–6. Available at: <https://doi.org/10.12662/2317-3076jhbs.v8i1.2651.p1-6.2020>.
- Syed, Z. *et al.* (2023) 'Rocky Mountain Spotted Fever Associated With Cardiac Arrhythmias', *Cureus [Preprint]*. Available at: <https://doi.org/10.7759/cureus.42288>.
- Szabó, M.P.J. *et al.* (2013) 'Ecology, biology and distribution of spotted-fever tick vectors in Brazil', *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 3. Available at: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2013.00027>.
- Vidal, A.R. *et al.* (2020) 'Spatial and temporal trends of Mediterranean spotted fever in Spain, 2005-2015', *Ticks and Tick-borne Diseases*, 11(2), p. 101353. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2019.101353>.
- Voss, O.H. and Rahman, M.S. (2021) 'Rickettsia-host interaction: strategies of intracytosolic host colonization', *Pathogens and Disease*, 79(4). Available at: <https://doi.org/10.1093/femspd/ftab015>.
- Woods, C.R. (2013) 'Rocky Mountain Spotted Fever in Children', *Pediatric Clinics of North America*, 60(2), pp. 455–470. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.12.001>.
- Zazueta, O.E. *et al.* (2021) 'Rocky Mountain Spotted Fever in a Large Metropolitan Center, Mexico–United States Border, 2009–2019', *Emerging Infectious Diseases*, 27(6). Available at: <https://doi.org/10.3201/eid2706.191662>.