

A febre maculosa no Brasil

Fernando de Sá Del Fiol,¹
Fábio Miranda Junqueira,¹
Maria Carolina Pereira da Rocha,¹
Maria Inês de Toledo¹ e
Sílvio Barberato Filho¹

Como citar: Del Fiol FS, Junqueira FM, Rocha MCP, Toledo MI, Barberato Filho S. A febre maculosa no Brasil. Rev Panam Salud Publica. 2010;27(6):461-6.

SINOPSE

Embora no Brasil o número de casos confirmados de febre maculosa esteja em declínio desde 2005, a taxa de mortalidade (20 a 30%) ainda é muito alta quando comparada a outros países. Esse alto índice de mortalidade tem estreita relação com a dificuldade em fazer o diagnóstico e estabelecer a terapia apropriada. Apenas dois grupos de antibióticos têm comprovada eficácia clínica, o cloranfenicol e as tetraciclina. Até pouco tempo atrás, as tetraciclina eram reservadas aos pacientes adultos em virtude das alterações dentárias e ósseas em crianças. Recentemente, entretanto, a Academia Americana de Pediatria e diversos autores têm recomendado a utilização da doxiciclina também em crianças. Em casos mais severos, a falta de experiência com uma tetraciclina injetável no Brasil faz com que se opte pelo cloranfenicol injetável. Como o pronto diagnóstico e a escolha adequada do fármaco são fatores determinantes de um prognóstico positivo, todos os profissionais da saúde devem estar melhor preparados para reconhecer e tratar a febre maculosa.

Palavras-chave: febre maculosa das Montanhas Rochosas; notificação de doenças; Brasil.

¹ Universidade de Sorocaba, Programa de Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Enviar correspondência para Fernando de Sá Del Fiol no seguinte endereço: Rua Paulo Setubal 344, CEP 18520-000, Cerquillo, SP, Brasil.
E-mail: fernando.fiol@uniso.br

A febre maculosa, inicialmente denominada febre maculosa das Montanhas Rochosas, foi identificada pela primeira vez no Estado de Idaho, nos Estados Unidos, no final do século XIX (1, 2). Seu nome deveu-se à sua grande incidência nos estados americanos cortados pela cadeia das Montanhas Rochosas. Em 1906, o agente etiológico, a *Rickettsia rickettsii* (riquettsia) foi descrito por Howard Taylor Ricketts, que identificou também o carrapato como principal vetor de transmissão (3). A febre maculosa é muito semelhante ao tifo. Em função dessa semelhança, Ricketts foi convidado a colaborar em pesquisas durante uma epidemia de tifo no México. Dias após isolar e identificar o microrganismo causador da doença, contaminou-se e veio a falecer de tifo em 1910 (4).

No Brasil, a febre maculosa também é conhecida como tifo transmitido pelo carrapato, febre petequial ou febre maculosa brasileira. Foi reconhecida pela primeira vez, no Brasil, em 1929, em São Paulo. Logo depois, foi descrita em Minas Gerais e no Rio de Janeiro (5). A bactéria gram negativa *Rickettsia rickettsii*, causadora da febre maculosa, é intracelular obrigatória e reside no citoplasma do hospedeiro, tanto do vertebrado quanto do vetor invertebrado que a transmite. Apresenta morfologia de bacilo curto ou de coccobacilo e é bem pequena, medindo de 0,3 a 1,00 µm, com um genoma que varia de 1.1 a 1.6 Mb (6).

EPIDEMIOLOGIA

A febre maculosa ocorre em países ocidentais, particularmente os Estados Unidos, o Canadá, o México, o Panamá, a Costa Rica, a Argentina, a Colômbia e o Brasil. Dados dos Estados Unidos indicam uma maior incidência em crianças de 5 a 9 anos e em adultos entre 40 e 64 anos. Também é alta a incidência entre homens e brancos (7).

No Brasil, a maioria dos casos de febre maculosa se concentra na Região Sudeste, com casos esparsos em outros estados brasileiros, em especial no Sul do Brasil. Essa maior incidência coincide com a presença do principal vetor e reservatório — o carrapato estrela — *Amblyomma cajennense*. Estão ainda associadas à transmissão da febre maculosa as espécies *Amblyomma aureolatum* e *Amblyomma dubitatum* (8). A sazonalidade da incidência da doença é importante e está relacionada ao aumento da atividade do carrapato, promovendo maior contato com o ser humano, ocorrendo de junho a outubro (9). O carrapato se localiza em pastos e gramados, preferencialmente em lugares distantes do sol, bem assombreados e próximos a rios e lagos (10).

O desenvolvimento do *Amblyomma cajennense* se dá ao longo de 1 ano, com três estágios parasitários. As

ninfas hexápodes (larvas) ocorrem entre os meses de março e julho e sobrevivem até 6 meses sem alimento. As ninfas octópodes ocorrem entre os meses de julho e novembro, e os adultos, de novembro a março, podendo sobreviver até 1 e 2 anos, respectivamente, sem alimentação. O carrapato é responsável pela transmissão transovariana e transestadial; essa característica permite ao carrapato permanecer infectado durante toda a sua vida e também por muitas gerações após uma infecção primária (11).

As capivaras e os cavalos assumem grande importância na cadeia epidemiológica da doença, pois são os principais reservatórios dos carrapatos transmissores da febre maculosa. Os animais mantidos em pastos sujos, com vegetação alta, ou em matas ciliares, encontram um ambiente bastante propício para a infecção pelo *Amblyomma cajennense* (12).

A tabela 1 mostra os casos de febre maculosa confirmados e notificados no Brasil pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) entre os anos de 1997 e 2009 (13). O Estado de São Paulo, sozinho, responde por 45,1% de todos os casos notificados no país (1997 a 2009). É importante notar o aumento expressivo do número de casos em todos os estados até o ano de 2005, quando se atingiu um pico de 172 casos notificados. Atualmente, esse número vem caindo, chegando a 55 casos em todo o país no ano de 2009. Ainda não há uma explicação razoável para essa queda.

MORTALIDADE

A taxa de mortalidade está claramente relacionada ao diagnóstico precoce e à instalação rápida da terapia apropriada. Em casos em que a terapia é iniciada nos 3 primeiros dias da doença, a taxa de mortalidade está em torno de 2% em crianças e 9% em idosos (> 65 anos). Pacientes com deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase também apresentam maiores taxas de mortalidade (14), provavelmente em função de menor atividade do sistema imunológico.

No Brasil, as taxas de mortalidade giram em torno de 20 a 30%, em função das dificuldades em fazer o diagnóstico e estabelecer a terapia apropriada, relacionadas ao pouco conhecimento sobre a doença e à sintomatologia pouco específica. Entre os anos de 1989 e 2008, foram registrados 737 casos de febre maculosa no Brasil, com 186 óbitos (mortalidade de 25,2%). A Região Sudeste registrou, nesse período, o maior número de casos (n = 591), com letalidade de 31,4% (186 óbitos) (13). Dados específicos do Estado de São Paulo apontam para taxas de mortalidade de 33,3% entre os anos de 1985 e 2009 (15).

TRANSMISSÃO

A transmissão da riquetsia se dá pela picada do carrapato em qualquer uma de suas fases (larva, ninfa e adulto). Para que o carrapato transmita a doença, é necessário que fique aderido à pele, se alimentando, por um período de 6 a 10 horas. Ao picar, e após se alimentar, o carrapato transmite o microrganismo por meio de suas glândulas salivares. É importante notar que as picadas das larvas e das ninfas, por serem menos dolorosas, são as que têm a maior probabilidade de transmitir o microrganismo, pois o ser humano não percebe a picada e permite que ocorra a transmissão. A picada do adulto, por ser muito dolorida, prontamente é percebida, e pode-se retirar o carrapato a tempo de não transmitir a doença. Outra forma de contágio se dá pelo esmagamento do carrapato quando é retirado, liberando seu conteúdo gástrico (16).

PATOGÊNESE

A partir da picada do carrapato infectado, a riquetsia se dissemina pelo organismo via vasos linfáticos e pequenos vasos sanguíneos, atingindo pele, cérebro, pulmões, coração, fígado, baço, pâncreas e trato gastrointestinal (17). Em todos os tecidos atingidos, a riquetsia invade o endotélio vascular, onde se replica para atingir células da musculatura lisa. As riquetsias

TABELA 1. Casos notificados de febre maculosa no Brasil, 1997 a 2009

Unidade da federação	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Total
Minas Gerais	22	9	13	23	4	8	11	28	19	19	14	7	8	185
São Paulo	2	13	2	16	7	11	38	61	86	47	33	18	31	365
Espírito Santo	0	0	0	2	0	0	14	10	2	2	4	0	0	34
Rio de Janeiro	0	0	0	0	0	0	1	0	23	10	13	6	1	54
Santa Catarina	0	0	0	0	0	0	6	8	38	38	35	14	11	150
Paraná	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	3	1	2	10
Distrito Federal	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	4
Amapá	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Bahia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Rio Grande do Sul	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Rondônia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Tocantins	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Mato Grosso	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Total/ano	24	22	15	41	11	19	70	107	172	120	105	47	55	808

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

ligam-se a receptores que contêm colesterol, fixando-se às células do endotélio através de proteínas específicas (ompA e ompB) e interagindo com um receptor celular (proteína quinase Ku70) (17). A penetração nas células do hospedeiro ocorre por fagocitose induzida. Posteriormente, com o rompimento do fagossoma, o microrganismo alcança o citoplasma, onde se multiplica por fissão binária com tempo de replicação de aproximadamente 10 minutos (18). Com a penetração nas células endoteliais, ocorre uma resposta inflamatória de fase aguda, mediada pela produção de citocinas como TNF-alfa e IFN-gama, resultando em aumento de permeabilidade vascular, hipovolemia e consequente hipoalbuminemia (19, 20). Paralelamente, ocorre hiponatremia, em consequência da secreção de hormônio antidiurético em resposta à hipovolemia (21). Em todos os sítios de infecção, há um consumo excessivo de plaquetas, o que leva à trombocitopenia em cerca de 40% dos pacientes infectados (22). Com a extensa lesão endotelial, instala-se um estado procoagulante, com ativação da cascata da coagulação, liberação de trombina, aumento de agregação plaquetária e aumento de fatores antifibrinolíticos (23). O quadro agrava-se com a trombose de pequenos vasos do coração, rins, pulmões e cérebro. Ocorre ainda, em virtude do bloqueio de pequenos vasos, necrose tecidual e isquemia cerebral, principalmente do mesencéfalo e região dos núcleos (23). O possível mecanismo para a injúria celular endotelial causada pela riquetsia parece ser a depleção de ATP, o que levaria a uma diminuição de funcionamento da bomba de sódio na membrana celular (14). Além disso, as células endoteliais são ativadas após a infecção, com concomitante produção de citocinas que estimulam a resposta de fase aguda, com ativação de fagócitos e células NK. Linfócitos CD8 e células NK são encontradas no infiltrado perivascular, possivelmente para controlar a infecção, uma vez que ambas têm importante papel na resposta imune contra microrganismos intracelulares (20). A resposta inflamatória e imunológica mediada pelo aumento de citocinas Th1 e Th2 parece ser importante no processo de contenção da doença (19).

O período de incubação da febre maculosa pode variar de 2 a 14 dias, com média de 7 dias até o aparecimento dos sintomas, e está relacionado ao tamanho do inóculo no momento da infecção (22).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas iniciais são inespecíficos, com o paciente apresentando febre alta, em torno de 39,5 °C, cefaleia, mialgias, mal-estar generalizado e hiperemia das conjuntivas. Os sintomas gastrointestinais aparecem em um número significativo de pacientes. O quadro inclui vômitos, diarreia e dor abdominal, podendo ser confundido com abdômen agudo (24). Hepatoesplenomegalia pode estar presente em até 33% dos pacientes (14).

O exantema máculo-papular, principal sinal para definir o diagnóstico, aparece em poucos pacien-

tes no 1º dia da doença, mostrando-se em cerca de 49% dos doentes até o 3º dia e em 91% dos doentes até o 5º dia. O retardo no aparecimento do exantema macular determina atraso no diagnóstico e piora do prognóstico pela dificuldade de emprego do tratamento adequado (22). A falta desse sinal dificulta muito o diagnóstico clínico, podendo atingir de 9 a 12% dos infectados, mais especialmente idosos e pessoas com pele negra (7). As máculas têm aspecto róseo, de bordos mal definidos, com 2 a 6 mm de diâmetro; têm início geralmente ao redor dos punhos e tornozelos, podendo também iniciar na região do tórax. As máculas, no início, somem ao serem pressionadas, mas esse efeito desaparece com o tempo e o escurecimento da coloração (25). O aparecimento do exantema nas palmas das mãos e plantas dos pés, apesar de ocorrer com muita variação (40 a 80% dos pacientes), é considerado um sinal muito característico da febre maculosa. A necrose tecidual e a gangrena, especialmente dos dedos e orelhas, ocorre em até 4% dos pacientes (26).

Com a falta de tratamento e a progressão do quadro, pode haver comprometimento do sistema nervoso central, caracterizado por grave encefalite, determinando confusão mental (28% dos pacientes), delírios (20 a 26%), ataxia (5 a 18%), convulsões (8%) e coma (9 a 10%). A presença do microrganismo nos vasos sanguíneos das meninges e cérebro leva à presença de leucócitos no líquor — 10 a 100 por mL e aumento de proteínas em cerca de 35% dos pacientes (27).

Com o aumento da permeabilidade vascular, ocorre desidratação com hipovolemia, insuficiência pré-renal e grande perda proteica, explicando os quadros de edema generalizado. O acometimento renal é indicativo de grave prognóstico (28).

O envolvimento pulmonar é evidenciado pela presença de tosse e achados radiológicos, como infiltrado alveolar e pneumonia intersticial. O edema pulmonar com diminuição da função respiratória pode exigir suporte respiratório e oxigenoterapia (29).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Em virtude da sintomatologia extremamente inespecífica, o diagnóstico precoce torna-se difícil, com sugestões de leptospirose, dengue, hepatite viral, salmonelose, encefalite, malária ou pneumonia por *Mycoplasma pneumoniae*. Com a progressão da doença e o surgimento do exantema, surge ainda confusão com meningococcemia, sepsis, virose exantemática, ou ainda outras riquetsioses do grupo do tifo, como erliquiose e borreliose (11).

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A confirmação laboratorial é essencial para se estabelecer o diagnóstico específico da febre maculosa. Os exames inespecíficos incluem:

- hemograma: são comuns a anemia e a trombocitopenia. A redução do número de plaquetas é um achado

frequente e auxilia no diagnóstico. Os leucócitos podem estar normais, aumentados ou diminuídos, podendo apresentar desvio para a esquerda (30).

- Enzimas: creatinoquinase (CK), desidrogenase láctica (LDH), aminotransferases (ALT e AST) e bilirrubinas estão geralmente aumentadas (11).

Os exames específicos são descritos a seguir.

- Reação de imunofluorescência indireta (IFI): é o método sorológico mais utilizado e o mais disponível na rotina laboratorial. Trata-se de uma reação de alta sensibilidade e especificidade que pode ser utilizada para a pesquisa de imunoglobulinas específicas (IgM e IgG). Em geral, os anticorpos são detectados entre o 7^o e o 10^o dia da doença. Títulos de anticorpos superiores ou iguais a 1:64, em uma única amostra, ou uma diferença de quatro vezes no título de anticorpos observada em duas amostras pareadas de soro, coletadas com diferença de 2 a 4 semanas, são os requisitos para confirmação diagnóstica através da sorologia (11). Esse teste está disponível na Fundação Oswaldo Cruz (Estado do Rio de Janeiro), Instituto Adolfo Lutz (Estado de São Paulo) e Fundação Ezequiel Dias (Estado de Minas Gerais) (30).
- Pesquisa direta da riquetsia através de histopatologia/imuno-histoquímica: realizada a partir de amostras de tecido obtidas por meio de biópsia de pele e das petéquias de pacientes infectados, em especial os graves, ou material de necropsia, como fragmentos de pele com lesões, pulmão, fígado, baço, coração, músculos e cérebro. Essas amostras clínicas devem ser encaminhadas ao laboratório de referência para riquetsioses (11).
- Técnicas de biologia molecular (PCR): indicadas especialmente em casos fatais, com óbito nos primeiros 7 dias, e quando há necessidade de confirmação sem a possibilidade de uma segunda amostra de soro (31).

TRATAMENTO

O sucesso do tratamento está relacionado à precocidade e à especificidade de sua instalação. Os únicos fármacos com comprovada ação e eficácia são as tetraciclina e o cloranfenicol. Testes *in vitro* e em cães têm mostrado alguma ação das quinolonas e macrolídeos (claritromicina), mas a experiência clínica ainda é incipiente e o uso dessas substâncias não é recomendado (32).

Agentes beta-lactâmicos e aminoglicosídeos não apresentam qualquer atividade contra a riquetsia. As sulfas são absolutamente contraindicadas, pois agem como substrato e fator de nutrição para o microrganismo, facilitando ainda mais sua replicação, com consequente agravamento do quadro clínico (30). A escolha entre cloranfenicol e tetraciclina (doxiciclina) relaciona-se à gravidade da doença.

Em casos mais severos, em virtude da ausência no Brasil de uma tetraciclina para uso endovenoso,

preconiza-se o cloranfenicol. Em adultos, o cloranfenicol deve ser usado na dose de 50 a 75 mg/kg/dia, de 6 em 6 horas. Em geral utiliza-se 1 g de cloranfenicol endovenoso de 6 em 6 horas até que haja uma melhora no estado geral do paciente, substituindo-se a terapia parenteral pela oral, na dose de 500 mg de 6 em 6 horas. O tempo de tratamento em geral é de 7 dias, ou pode-se utilizar como parâmetro 2 dias de antibioticoterapia após a remissão do quadro febril. Em crianças graves, o cloranfenicol endovenoso deve ser usado em doses de 50 a 100 mg/kg/dia, de 6 em 6 horas, até a recuperação da consciência e a melhora do quadro clínico geral, nunca ultrapassando 2 g por dia (11).

Em pacientes com quadro menos grave, a preferência é pela doxiciclina, utilizada por via oral. Alguns trabalhos têm demonstrado, clinicamente, sua maior efetividade no tratamento da febre maculosa quando comparada ao cloranfenicol (33-35). Estudos *in vitro* comparando a susceptibilidade da *Rickettsia rickettsii* aos dois fármacos também demonstram a superioridade da doxiciclina (36, 37).

Em adultos, a doxiciclina deve ser empregada em duas doses diárias de 100 mg durante 7 dias ou por mais 2 dias após a remissão do quadro febril. Em crianças, apesar de vários autores não recomendarem o uso de nenhuma tetraciclina em menores de 9 anos em função do efeito de pigmentação acastanhada dos dentes, recentemente a Academia Americana de Pediatria fez recomendação do uso da doxiciclina, independentemente da idade, em função de sua maior efetividade (38). Outros trabalhos têm dado suporte a essa proposta (33, 39, 40). A dose de doxiciclina empregada em crianças com menos de 45 kg é de 2,2 mg/kg a cada 12 horas. Crianças com peso maior devem utilizar a dose do adulto (40). O risco maior de manchas quando há o emprego em gestantes e recém-nascidos ocorre na primeira dentição, embora exista risco de pigmentação permanente quando o uso se dá entre os 2 meses e os 5 anos de idade (41). O acometimento do esmalte dentário pelo uso de tetraciclina é dose-dependente, e o tratamento das doenças riquetsiais envolve curto período de emprego de doxiciclina (40).

Em relação às gestantes, embora alguns autores (42-44) recomendem o uso da doxiciclina nessa população, o risco de alterações no esmalte dental é grande, devendo-se dar preferência ao cloranfenicol endovenoso ou via oral, conforme a gravidade da doença. É importante lembrar que as gestantes devem evitar o uso do cloranfenicol 30 dias antes do parto em função da síndrome cinzenta no neonato. Nesse caso, recomenda-se a doxiciclina (30).

PROFILAXIA

Embora haja resultados interessantes descritos na literatura (45), não existem evidências claras de que a antibioticoprofilaxia possa apresentar alguma vantagem em pacientes expostos a picadas de carrapatos. O uso de doxiciclina ou cloranfenicol em pacientes picados sem a presença da doença apenas retardaria o aparecimento dos sintomas, dificultando ainda mais o diagnóstico.

A principal medida profilática consiste em evitar o contato com o carrapato, mantendo distância de áreas rurais sabidamente endêmicas. Caso haja necessidade de caminhar por essas áreas, devem-se usar roupas brancas que cubram braços e pernas completamente para facilitar a visualização do carrapato. Outra medida importante nesse tipo de área é a utilização de fitas adesivas para vedar a junção entre calças e sapatos. Além disso, deve-se fazer a inspeção do corpo de 3 em 3 horas, pois quanto mais rápido o carrapato for retirado, menores as chances de infecção (11, 28). Ao encontrar um carrapato aderido à pele, o ideal é retirá-lo com o auxílio de uma pinça, torcendo-o levemente para que se desprenda da pele. Não se deve esmagar o carrapato com as unhas, pois isso levará à exposição das riquetsias, que podem penetrar na pele via microlesões (11, 28).

ASPECTOS DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

A febre maculosa é uma doença de notificação compulsória, devendo ser informada ao centro de vigilância epidemiológica local, nas seguintes condições:

- definição de caso suspeito: indivíduo que apresenta febre de moderada a alta, cefaleia, mialgia e história de picada de carrapato ou que tenha frequentado área sabidamente de transmissão da febre maculosa nos últimos 15 dias; ou, ainda, indivíduo que apresenta febre de início súbito, mialgia e cefaleia, seguidos desses sintomas de exantema máculo-papular de 2 a 5 dias após o aparecimento dos sintomas iniciais, além de manifestações hemorrágicas, excluídas outras patologias (11).
- Definição de caso confirmado: pelo critério laboratorial, isolamento do agente etiológico em cultura ou quando a sorologia de duas amostras, colhidas com intervalo médio de 15 dias, mostrar soroconversão de quatro vezes o título, ou, ainda, imunohistoquímica positiva para antígenos de riquetsia. Pelo critério clínico-epidemiológico, são casos confirmados os pacientes que forem a óbito com quadro compatível de febre maculosa brasileira e que tenham antecedente epidemiológico de ter frequentado área sabidamente de transmissão da doença e vínculo com casos recentes confirmados laboratorialmente, com ou sem história de picada de carra-

patos, sem exames específicos ou com amostras colhidas em época inadequada (11).

- Definição de caso compatível: indivíduo com clínica sugestiva de febre maculosa (febre, cefaleia, mialgia, exantema máculo-papular) que apresenta reação sorológica positiva, isto é, reação de imunofluorescência indireta com título $\geq 1/64$ de amostra única, ou duas amostras colhidas com intervalo de 10 a 14 dias sem que se confirme diferença de título de no mínimo 4 vezes entre as duas amostras (11).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As taxas de mortalidade no Brasil são cerca de 10 vezes maiores do que nos Estados Unidos. Esse alto índice deve-se exclusivamente ao retardo no diagnóstico e no estabelecimento da terapia apropriada. Os profissionais de saúde devem estar atentos e levar em consideração essa hipótese diagnóstica, especialmente entre os meses de junho e outubro, quando há um aumento na proliferação do carrapato.

SYNOPSIS

Rocky Mountain spotted fever in Brazil

Although the number of confirmed cases of spotted fever has been declining in Brazil since 2005, the mortality rate (20% to 30%) is still high in comparison to other countries. This high mortality rate is closely related to the difficulty in making the diagnosis and starting the correct treatment. Only two groups of antibiotics have proven clinical effectiveness against spotted fever: chloramphenicol and tetracyclines. Until recently, the use of tetracyclines was restricted to adults because of the associated bone and tooth changes in children. Recently, however, the American Academy of Pediatrics and various researchers have recommended the use of doxycycline in children. In more severe cases, chloramphenicol injections are often preferred in Brazil because of the lack of experience with injectable tetracycline. Since early diagnosis and the adequate drug treatment are key to a good prognosis, health care professionals must be better prepared to recognize and treat spotted fever.

Key words: Rocky Mountain spotted fever; disease notification; Brazil.

REFERÊNCIAS

1. Harden VA. Rocky Mountain spotted fever: history of a twentieth century disease. Baltimore: Johns Hopkins; 1990.
2. Ricketts HT. Some aspects of Rocky Mountain spotted fever as shown by recent investigations. 1909. Rev Infect Dis. 1991;13(6):1227-40.
3. Ricketts HT. A micro-organism which apparently has a specific relationship to Rocky Mountain spotted fever. JAMA. 1909;52:379-80.
4. Howard Taylor Ricketts. Science (Washington). 1910;32(826): 585-7.
5. Dias E, Martins AV. Spotted fever in Brazil. A summary. Am J Trop Med. 1939;19(1):103-8.
6. Xu WB, Raoult D. Taxonomic relationships among spotted fever group rickettsiae as revealed by antigenic analysis with monoclonal antibodies. J Clin Microbiol. 1998;36(4):887-96.
7. Dantas-Torres F. Rocky Mountain spotted fever. Lancet Infect Dis. 2007;7(11): 724-32.
8. Lemos ERS. Rickettsial diseases in Brazil. Virus Rev Res. 2002;7(1): 7-16.

9. Lemos ERS, Alvarenga FB, Cintra ML, Ramos MC, Paddock CD, Ferebee TL, et al. Spotted fever in Brazil: a seroepidemiological study and description of clinical cases in an endemic area in the State of São Paulo. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;65(4):329–34.
10. de Lemos ER, Machado RD, Coura JR, Guimarães MA, Freire NM, Amorim M, et al. Epidemiological aspects of the Brazilian spotted fever: seasonal activity of ticks collected in an endemic area in São Paulo, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1997;30(3):181–5.
11. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica/Ministério da Saúde. 6ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
12. Labruna MB, Kasai N, Ferreira F, Facchini JL, Gennari SM. Seasonal dynamics of ticks (Acari: Ixodidae) on horses in the State of São Paulo, Brazil. *Vet Parasitol.* 2002;105(1):65–77.
13. Brasil, Ministério da Saúde. Tabela de óbitos de febre maculosa. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1989–2009. Disponível em: portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1555. Acessado em 24 de maio de 2010.
14. Abramson JS, Givner LB. Rocky Mountain spotted fever. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18(6):539–40.
15. São Paulo, Secretaria de Vigilância Epidemiológica. Incidência, óbitos e taxa de letalidade de Febre Maculosa, por ano no estado de São Paulo — 1985 a 2009. Disponível em: cve.saude.sp.gov.br/htm/zoo/fm_i8503.htm. Acessado em 13 de agosto de 2009.
16. Chen LF, Sexton DJ. What's new in Rocky Mountain spotted fever? *Infect Dis Clin North Am.* 2008;22(3):415–32.
17. Walker DH, Valbuena GA, Olano JP. Pathogenic mechanisms of diseases caused by Rickettsia. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;990:1–11.
18. Trabulsi LR, Alterthum F. Microbiologia. São Paulo: Atheneu; 2004.
19. Mansueto P, Vitale G, Di Lorenzo G, Arcoletto F, Mansueto S, Cillari E. Immunology of human rickettsial diseases. *J Biol Regul Homeos Agent.* 2008; 22(2):131–9.
20. Valbuena G, Feng HM, Walker DH. Mechanisms of immunity against rickettsiae. New perspectives and opportunities offered by unusual intracellular parasites. *Microbes Infect.* 2002; 4(6): 625–33.
21. Kaplowitz LG, Robertson GL. Hyponatremia in Rocky Mountain spotted fever: role of antidiuretic hormone. *Ann Intern Med.* 1983;98(3):334–5.
22. Helmick CG, Bernard KW, D'Angelo LJ. Rocky Mountain spotted fever: clinical, laboratory, and epidemiological features of 262 cases. *J Infect Dis.* 1984;150(4):480–8.
23. Rao AK, Schapira M, Clements ML, Niewiarowski S, Budzynski AZ, Schmaier AH, et al. A prospective study of platelets and plasma proteolytic systems during the early stages of Rocky Mountain spotted fever. *N Engl J Med.* 1988;318(16):1021–8.
24. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practices of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone; 1995.
25. Batista RS, Gomes AP, Santos SS, Almeida LC, Figueiredo CES, Pacheco SJB. Manual de infectologia. Rio de Janeiro: Revinter; 2003.
26. Kaplowitz LG, Lange JV, Fischer JJ, Walker DH. Correlation of rickettsial titers, circulating endotoxin, and clinical features in Rocky Mountain spotted fever. *Arch Intern Med.* 1983;143(6): 1149–51.
27. Walker DH. Rocky Mountain spotted fever: a disease in need of microbiological concern. *Clin Microbiol Rev.* 1989; 2(3):227–40.
28. São Paulo, Secretaria Estadual de Saúde do Estado de São Paulo, Divisão de Zoonoses. Informe Técnico. Febre maculosa brasileira. Disponível em: ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/ZOO/INF_MACULOSA.pdf. Acessado em 26 de junho de 2009.
29. Donohue JF. Lower respiratory tract involvement in Rocky Mountain spotted fever. *Arch Intern Med.* 1980;140(2): 223–7.
30. Tavares W, Marinho LAC. Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2007.
31. Tzianabos T, Anderson BE, McDade JE. Detection of Rickettsia rickettsii DNA in clinical specimens by using polymerase chain reaction technology. *J Clin Microbiol.* 1989;27(12):2866–8.
32. Rolain JM, Maurin M, Vestris G, Raoult D. In vitro susceptibilities of 27 rickettsiae to 13 antimicrobials. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(7):1537–41.
33. Holman RC, Paddock CD, Curns AT, Krebs JW, McQuiston JH, Childs JE. Analysis of risk factors for fatal Rocky Mountain Spotted Fever: evidence for superiority of tetracyclines for therapy. *J Infect Dis.* 2001;184(11):1437–44.
34. Dalton MJ, Clarke MJ, Holman RC, Krebs JW, Fishbein DB, Olson JG, et al. National surveillance for Rocky Mountain spotted fever, 1981–1992: epidemiologic summary and evaluation of risk factors for fatal outcome. *Am J Trop Med Hyg.* 1995;52(5):405–13.
35. Fishbein DB, Frontini MG, Giles R, Vernon LL. Fatal cases of Rocky Mountain spotted fever in the United States, 1981–1988. *Ann N Y Acad Sci.* 1990;590: 246–7.
36. Ormsbee RA, Parker H, Pickens EG. The comparative effectiveness of aureomycin, terramycin, chloramphenicol, erythromycin, and thiocymetin in suppressing experimental rickettsial infections in chick embryos. *J Infect Dis.* 1955;96(2):162–7.
37. Raoult D, Roussellier P, Vestris G, Tamalet J. In vitro antibiotic susceptibility of Rickettsia rickettsii and Rickettsia conorii: plaque assay and microplaque colorimetric assay. *J Infect Dis.* 1987;155(5):1059–62.
38. American Academy of Pediatrics. Rocky Mountain spotted fever. Em: Pickering LK, ed. Report of the committee on infectious diseases. 26th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2003.
39. Masters EJ, Oslon GS, Weiner SJ, Paddock CD. Rocky mountain spotted fever: a clinician's dilemma. *Arch Intern Med.* 2003;163(7):769–74.
40. Purvis JJ, Edwards MS. Doxycycline use for rickettsial disease in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(9): 871–4.
41. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG. The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill. 2001.
42. Herbert WN, Seeds JW, Koontz WL, Cefalo RC. Rocky Mountain spotted fever in pregnancy: differential diagnosis and treatment. *South Med J.* 1982;75(9): 1063–6.
43. Markley KC, Levine AB, Chan Y. Rocky Mountain spotted fever in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1998;91(5 Pt 2):860.
44. Stallings SP. Rocky Mountain spotted fever and pregnancy: a case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 2001;56(1):37–42.
45. Kenyon RH, Williams RG, Oster CN, Pedersen CE Jr. Prophylactic treatment of Rocky Mountain spotted fever. *J Clin Microbiol.* 1978;8(1):102–4.

Manuscrito recebido em 5 de outubro de 2009. Aceito em versão revisada em 28 de dezembro de 2009.