

Febre Maculosa: Relatos de caso.

Gabriel Alves de Souza¹, Guilherme Martins Bezerra Emericiano¹, Isabel Felipe Vásquez¹, João Henrique Menezes Fernandes¹, Mateus Laurindo Ferreira de Carvalho¹, Vinícius Landim Santana¹, Cláudio Gleidiston Lima da Silva², Marcos Antonio Pereira de Lima², Maria do Socorro Vieira dos Santos².

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

A Febre Maculosa (FM) é uma doença causada pela bactéria gram-negativa da espécie *Rickettsia*, transmitida por meio da picada de carrapatos das espécies *Dermacentor variabilis* e *Dermacentor variabilis andersoni*, geralmente durante os meses de verão. Dessa forma, o presente trabalho teve como objetivo fazer uma revisão de relatos de casos sobre a Febre Maculosa, elencando os principais sintomas encontrados, os métodos de diagnósticos mais utilizados e as formas de tratamento administradas. Foi realizada uma revisão de literatura nos bancos de dados da PUBMED e Periódico da Capes, publicados no período de 2018 a 2023. Na análise dos casos selecionados verificou-se que as principais manifestações clínicas foram febre, exantema, mialgia, cefaléia, astenia, dor abdominal, artralgia, edema e a perda de consciência. Em relação aos achados laboratoriais, merecem destaque os resultados de trombocitopenia, transaminite, leucopenia, hiponatremia e leucocitose. Os principais testes de diagnósticos utilizados nos relatos estudados foram a Imunofluorescência indireta (RIFI), o PCR e o teste de Weil-Felix. No Brasil, o tratamento padrão é realizado com a doxiciclina, sendo o cloranfenicol utilizado como segunda escolha e priorizado em formas graves, nas quais a administração parenteral é necessária. No contexto geral, o manejo terapêutico deve ser realizado de forma precoce para que haja maiores chances de cura do paciente com a redução dos quadros de mortalidade.

Palavras-chave: Febre Maculosa, *Rickettsia*, Doxiciclina, Relatos de caso.

Rocky Mountain spotted fever: case reports.

ABSTRACT

Spotted Fever (FM) is a disease caused by gram-negative bacteria of the *Rickettsia* species, transmitted through the bite of ticks of the *Dermacentor variabilis* and *Dermacentor variabilis andersoni* species, usually during the summer months. Thus, the present work aimed to review case reports on Rocky Mountain Spotted Fever, listing the main symptoms found, the most used diagnostic methods and the forms of treatment administered. A literature review was carried out in the PUBMED and Periódico da Capes databases, published from 2018 to 2023. In the analysis of the selected cases, it was found that the main clinical manifestations were fever, rash, myalgia, headache, asthenia, pain abdominal pain, arthralgia, edema and loss of consciousness. Regarding laboratory findings, the results of thrombocytopenia, transaminitis, leukopenia, hyponatremia and leukocytosis deserve to be highlighted. The main diagnostic tests used in the reports studied were indirect immunofluorescence (IFAT), PCR and the Weil-Felix test. In Brazil, the standard treatment is performed with doxycycline, with chloramphenicol used as a second choice and prioritized in severe forms, in which parenteral administration is necessary. In the general context, therapeutic management should be carried out early so that there are greater chances of cure for the patient with a reduction in mortality.

Keywords: Rocky Mountain spotted fever, *Rickettsia*, Doxycycline, Case reports.

Instituição afiliada – 1- Discente – Medicina da Universidade Federal do Cariri. 2- Docente – Faculdade de Medicina / Universidade Federal do Cariri - UFCA / Barbalha, Ceará, Brasil

Dados da publicação: Artigo recebido em 25 de Abril, revisado em 05 de Maio, aceito para publicação em 12 de Maio e publicado em 29 de Maio de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n3p1237-1258>

Autor correspondente: Gabriel Alves de Souza gabriel.souza@aluno.ufca.edu.br



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

1. INTRODUÇÃO

A Febre Maculosa (FM) caracteriza-se por ser uma doença febril e aguda que é transmitida pela picada de carrapatos, comumente das espécies *Dermacentor variabilis* e *Dermacentor variabilis andersoni*, sendo o agente etiológico a *Rickettsia rickettsii* ou a *Rickettsia parkeri*. As manifestações clínicas podem variar entre brandas e letais a depender da precocidade do tratamento e da espécie da bactéria envolvida, visto que a *parkeri* possui formas de sintomas mais leves (BRASIL, 2022). No Brasil, o primeiro relato de febre maculosa ocorreu em 1900, sendo que em 1980 foi considerada um importante problema de saúde em território nacional (MORAES-FILHOJ, 2017).

Com o crescimento das zonas urbanas e o desmatamento acelerado, parte das espécies de carrapatos silvestres transmissores da FM passaram a parasitar, de modo acentuado, a população que habita as zonas periurbanas (MORAES-FILHOJ, 2017). Por ser uma doença com muitos diagnósticos diferenciais, como dengue, meningoencefalite e hepatite viral, seu tratamento pode ser prejudicado, o que aumentam as taxas de letalidade da enfermidade e a torna um problema de saúde pública (PINTER et al, 2016).

O agente etiológico da FM já foi encontrado em todos os continentes, com exceção da Antártida, possuindo algumas diferenças a depender da região observada. Espécies como *Rickettsia felis* e *Rickettsia typhi*, amplamente distribuídas geograficamente, são transmitidas por pulgas, enquanto a *Rickettsia akari* é transmitida por ácaros (ABDAD et al, 2018). As manifestações clínicas variam de acordo com a espécie do agente etiológico envolvida na infecção, sendo que a *R. parkeri* costuma apresentar sintomas mais leves e com bons prognósticos. Vale ressaltar que animais silvestres e domésticos podem ser considerados sentinelas e favorecem a perpetuação da doença, o que requer uma maior cautela por parte dos criadores (BRASIL, 2022).

O trabalho a seguir teve por objetivo reunir e analisar um conjunto de relatos de casos sobre a febre maculosa no contexto mundial. Foram elencadas as principais manifestações clínicas observadas, as formas de diagnóstico e o protocolo de tratamento administrado em cada situação. Além disso, foi abordado acerca do prognóstico do paciente e foram feitas considerações sobre pontualidades observadas em alguns casos.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura de relatos de casos clínicos coletados no banco de dados da PUBMED e Periódico da Capes, publicados no período de 2018 a 2023. Além disso, para contextualizar adequadamente a temática principal realizou-se uma busca de dados na literatura cinzenta.

Foram adotados os descritores: “Rocky Mountain spotted fever” e “case report” utilizando o termo booleano and. Como critérios de inclusão foram selecionados artigos publicados *free* nos idiomas inglês, português e espanhol, que abordavam o tema principal. Na busca foram excluídos relatos de casos duplicados, revisões de literatura e aqueles que não atendiam à temática central do trabalho.

Após a aplicação dos critérios de seleção, cada trabalho foi lido na íntegra de forma minuciosa para posterior análise e coleta de dados. Os resultados foram apresentados em uma tabela com as seguintes informações: autor, ano de publicação, país de estudo, sintomas clínicos, exames laboratoriais, tratamento e resultados. Além disso, foram confeccionados gráficos dos principais sintomas clínicos e dos resultados laboratoriais coletados dos artigos selecionados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A análise na busca dos bancos de dados resultou em 40 publicações. Na verificação dos critérios de inclusão foram selecionados 31 artigos e eliminados 9 artigos. Após a leitura do resumo, foram escolhidos 23 artigos para produzir o trabalho.

Os trabalhos selecionados tiveram a bactéria *Rickettsia rickettsii* como agente causador da Febre Maculosa, com exceção de Malik et al (2021) que demonstraram sorologia positiva para *Rickettsia parkeri*. (Tabela 1).



Tabela 1 – Principais resultados dos casos clínicos analisados na pesquisa bibliográfica.

Pais	Amostra	Manifestações Clínicas	Achados laboratoriais	Diagnóstico	Tratamento Prognóstico	/	Autor/ano
Índia	Homem de 58 anos ⁽¹⁾ , mulher de 55 anos ⁽²⁾ e uma mulher de 59 anos ⁽³⁾	<p>⁽¹⁾ Apresentou febre, fadiga, apetite reduzido, erupções eritematosas e hiperestesia nas extremidades distais.</p> <p>⁽²⁾ Apresentou febre de 15 dias de duração, vômitos, fezes soltas, tipo espasmódico de dor abdominal, coloração amarelada da esclera e sensorio alterado desde 5 dias.</p> <p>⁽³⁾ Apresentou febre, descoloração enegrecida dos dedos das mãos e sensação de queimação, sopro sistólico curto no ápice, hiperestesia de membros inferiores bilaterais até meados da panturrilha com perda de vibração e senso de posição articular até o tornozelo.</p>	-	Teste de Weill-Félix	Doxiciclina	/	ARCHITA (2023)
Estados Unidos	Mulher de 72 anos	Febre, mialgias, fadiga, tosse seca, náuseas, diminuição do apetite, cefaleia, erupção cutânea difusa não pruriginosa, artralgias, miodesopsia e confusão mental	Hiponatremia e elevação das enzimas hepáticas.	Sorologia com anticorpos IgM.	Doxiciclina	/	BARBINA, et al (2022)
Estados Unidos	Adolescente de 14 anos	Exantema, febre, mal-estar, náusea, vômito, diarreia, taquicardia, taquipneia, hipotensão, rebaixamento do nível de consciência, erupção petequial difusa, edema periorbitário, lesão no olho direito (hemorragia subconjuntival e triquiase), pequeno derrame pericárdio e anemia persistente	Trombocitopenia profunda, hiponatremia, decaimento renal e acidose metabólica.	Sorologia com anticorpos IgM	Doxiciclina	/	MOORE, et ao (2022)
Índia	Mulher de 31 anos ⁽¹⁾ , criança de 6 ⁽²⁾ e criança de 3 anos de idade ⁽³⁾	<p>⁽¹⁾ mulher de 31 anos teve febre alta, dor muscular e erupção cutânea.</p> <p>⁽²⁾ criança de 6 anos que teve febre alta, letargia, dor muscular e vômitos com erupção cutânea expansiva.</p>	-	Teste de Weil-Felix que teve positividade específica de IgM	Doxiciclina	/	PINTO, et al (2022)



Febre Maculosa: Relatos de casos

Souza et. al.

		⁽³⁾ criança de 3 anos de idade com febre alta, letargia, dor muscular e vômitos com erupção cutânea expansiva.				
Brasil	Homem de 65 anos	Cefaleia, mialgia, artralgia, exantema maculopapular eritematoso difuso. Ao exame físico apresentou abdome globoso e hepatomegalia discreta sem alterações de extremidades.	Níveis elevados de CPK e PCR um pouco elevado	Sorologia com anticorpos IgG	Doxiciclina	SASAKI, et al (2022)
Brasil	Homem de 46 anos	Febre, dor abdominal, náusea, mialgia, vômito, diarreia, parestesia nas mãos e pés, erupção purpúrica generalizada, cianose e convulsões.	Leucocitose moderada, trombocitopenia, aumento do número de proteína C reativa e aumento da creatina sérica.	PCR quantitativa específica do gênero	Cloranfenicol endovenoso	PACHECO-SILVA, et al (2022)
Estados Unidos	Criança de 3 anos	Febre, taquicardia, erupção maculopapular, claudicação evidente, hipotensão, hiperferritinemia, hipertrigliceridemia e uma rara linfocitose hemofagocítica	plaquetopenia, hiponatremia, aumento de PCR, níveis elevados de AST e ALT, aumento de ferritina sérica e de d-dímero	Sorologia com anticorpos IgM e IgG	Doxiciclina, ceftriaxona, metilprednisolona e anacina	VASANA, et al (2022)
Estados Unidos	Mulher de 43 anos	Mal-estar geral, febre alta, baixa tolerância à ingestão, pequenas pápulas eritematosas difusas e disseminação do exantema em dorso, ombros e abdome	Hiponatremia, lesão renal aguda e osmolaridade urinária elevada.	Sorologia com anticorpos IgG.	Doxiciclina	ZHOU, et al (2022)
Estados Unidos	Homem de 20 anos.	Taquicardia sinusal, febre alta persistente, dor de garganta que progrediu para odinofagia, dor abdominal progressiva no quadrante superior direito, náusea, diarreia profusa, hepatomegalia.	Diminuição na hemoglobina, aumento da creatinina, níveis elevados de aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase e leve trombocitopenia.	Sorologia com anticorpos IgM.	Doxiciclina	BRAUN, et al (2021)
Brasil	Criança de 5 anos	Febre, mialgia, prostração, irritabilidade, rigidez de nuca, exantema maculopapular difuso, petéquias, dor abdominal, hepatoesplenomegalia, edema de extremidades e icterícia.	Bicitopenia - níveis de plaquetas e leucócitos abaixo do valor de referência	Sorologia com anticorpos IgG	Doxiciclina	FRAGA, et al (2021)



Febre Maculosa: Relatos de casos

Souza et. al.

Estados Unidos	Mulher de 50 anos	Febre, artralgia e erupção cutânea, escara na coxa, erupção cutânea que começou no tronco e se espalhou de forma centrífuga para envolver o rosto, membros superiores e inferiores, nádegas e tronco.	Plaquetopenia	Imunofluorescência indireta (IFI), uma coloração imunohistoquímica para SFGR e a reação em cadeia da polimerase (PCR) quantitativa em tempo real.	Doxiciclina	MALIK, et al (2021)
Brasil	Homem de 37 anos	Febre, calafrios, dor de cabeça, mal-estar e produtividade tosse, associada a desconforto respiratório, taquicardia, taquipnéia, linfadenopatia inguinal bilateral e lesão de furúnculo.	Leucocitose, neutrofilia, aumento dos níveis de alanina aminotransferase e infiltrados pulmonares intersticiais bilaterais.	Reação de Imunofluorescência (RIFI) IgM anti-Rickettsia rickettsii	Ceftriaxona, cloranfenicol e doxiciclina	MINERVINO, et al (2020)
Brasil	Pacientes A (homem, 74 anos) e B (homem, 30 anos)	A paciente A apresentou febre, mialgia, disúria e oligúria. O paciente B febre, erupção maculopapular, síndrome do desconforto respiratório agudo, choque, oligúria, lesão percutânea;	Trombocitopenia e leucopenia.	PCR quantitativa específica	Óbito	OLIVEIRA, et al (2020)
Estados Unidos	Criança de dois anos	Febre, erupção maculopapular difusa nas pernas e tronco, petéquias nos braços, dor de garganta, exantema, rash, letargia, edema cerebral difuso, incapacidade de deambulação, hiperreflexivo com postura extensora de todas as extremidades.	Transaminases elevadas, leucocitose, trombocitopenia e hiponatremia.	PCR quantitativa específica do gênero e a titulação de anticorpos, IgG.	Ceftriaxona, vancomicina, aciclovir e doxiciclina Óbito	RHODES, et al (2020)
Brasil	Criança de 10 anos	Febre há 3 dias, associada a cefaleia, mialgia e dor em panturrilha, que evoluiu com exantema difuso, vômitos e diarreia. Desidratado, icterico, hipocorado, linfonodomegalia e hepatomegalia.	Pancitopenia.	Imunofluorescência (RIFI) IgM	Ceftriaxone	WYATTT, et al (2020)
Mexico	Criança de 9 anos.	Febre, astenia, adinamia, cefaleia, cólica abdominal, náuseas, vômitos, anorexia, poliartrite, polimiosite, fotofobia, disfagia, obnubilção, convulsões tônico-clônicas generalizadas, rigidez nugal, sinais de	Leucocitose, transaminite e coagulopatia	Reação de Imunofluorescência (RIFI) IgM anti-Rickettsia rickettsii	Cloranfenicol endovenoso	DZUL-ROSADO, et al (2019)



Febre Maculosa: Relatos de casos

Souza et. al.

		Brudzinski e Kernig positivos, hiperestesia, ataxia, anasarca, edema pulmonar, hepatomegalia, exantema maculopapular em face e extremidades e letárgica com escala de coma de Glasgow 8.				
Panamá	Paciente de 12 anos ⁽¹⁾ e outro paciente com 15 anos ⁽²⁾	<p>⁽¹⁾ Apresentou cefaleia, febre, diarreia, vômitos e dor abdominal, erupção cutânea generalizada, insuficiência respiratória e cardíaca.</p> <p>⁽²⁾ Apresentou cefaléia intensa, febre, mal-estar geral, mialgia, fadiga, dor abdominal, convulsões e calafrios.</p>	<p>⁽¹⁾ Trombocitopenia, hemoglobina e hematócrito baixos</p> <p>⁽²⁾ Plaquetopenia, aumento de neutrófilos, níveis de proteína sérica total e albumina baixos, bilirrubina total e direta altos, desidrogenase láctica alta, níveis elevados de AST e ALT</p>	PCR quantitativa específica do gênero	Óbito	MARTÍNEZ-CABALLERO, et al (2019)
Brasil	Menino de 12 anos	Febre, náusea, astenia e rash abdominal	Trombocitopenia e alteração hepática.	Sorologia com anticorpos IgM	Dipirona Óbito	SAVANI, et al (2019)
Brasil	Mulher de 31 anos	Lesão papulosa, dor no local da picada do carrapato, artralgia intensa principalmente na perna esquerda, linfadenopatia regional, mialgia, mal-estar, náusea, diarreia, cefaleia constante e sensação de febre.	Discreta leucopenia e baixo número de eosinófilos.	PCR quantitativa específica do gênero.	Cefalexina	SEVA, et al (2019)
Brasil	Homem de 44 anos	Febre diária por dois meses acompanhada de mialgia, astenia e náuseas evoluindo com persistência dos sintomas. Amaurose de olho esquerdo, marcha atáxica e flutuação mental. Paraparesia de membros inferiores, retenção urinária, obstipação intestinal e estrabismo divergente à esquerda.	Apresentou altos títulos de FAN (fator antinuclear) A ressonância de crânio evidenciou insultos isquêmicos agudo, possivelmente de origem tromboembólicas	Teste de Weill-Félix	Ceftriaxona, doxiciclina	ARAÚJO, et al (2018)
Estados Unidos	Mulher de 45 anos	Estado mental alterado, choque séptico, insuficiência respiratória hipoxêmica aguda, insuficiência cardíaca congestiva sistólica aguda, lesão renal aguda e erupção maculopapular notada em seu abdômen.	Transaminases elevadas	Sorologia com anticorpos IgM.	Vancomicina, meropenem, aciclovir e doxiciclina	HATCHER, et al (2018)



Febre Maculosa: Relatos de casos

Souza et. al.

México	Mulher de 46 anos	Mal-estar geral, febre, dor de cabeça, hipotensa, erupção petequial generalizado e desconforto respiratório que levou à intubação endotraqueal	Neutrofilia, linfopenia, trombocitopenia, hiponatremia, hipoalbuminemia, creatinina elevada e enzimas hepáticas elevada.	PCR quantitativa específica do gênero	Doxiciclina	LICONA-HENRIQUEZ, et al (2018)
Brasil	Homem de 19 anos	Astenia, dor abdominal, vômitos, febre, icterícia, exantema, choque grave, necrose de membros inferiores, pododáctilos roxos, nistagmo e desvio ocular conjugado;	-	PCR quantitativa específica do gênero, Reação de Imunofluorescência (RIFI) IgM e Sorologia com anticorpos IgG	Cloranfenicol endovenoso	LOUREIRO, et al (2018)

Fonte: Autores.

3.1 Principais Manifestações Clínicas

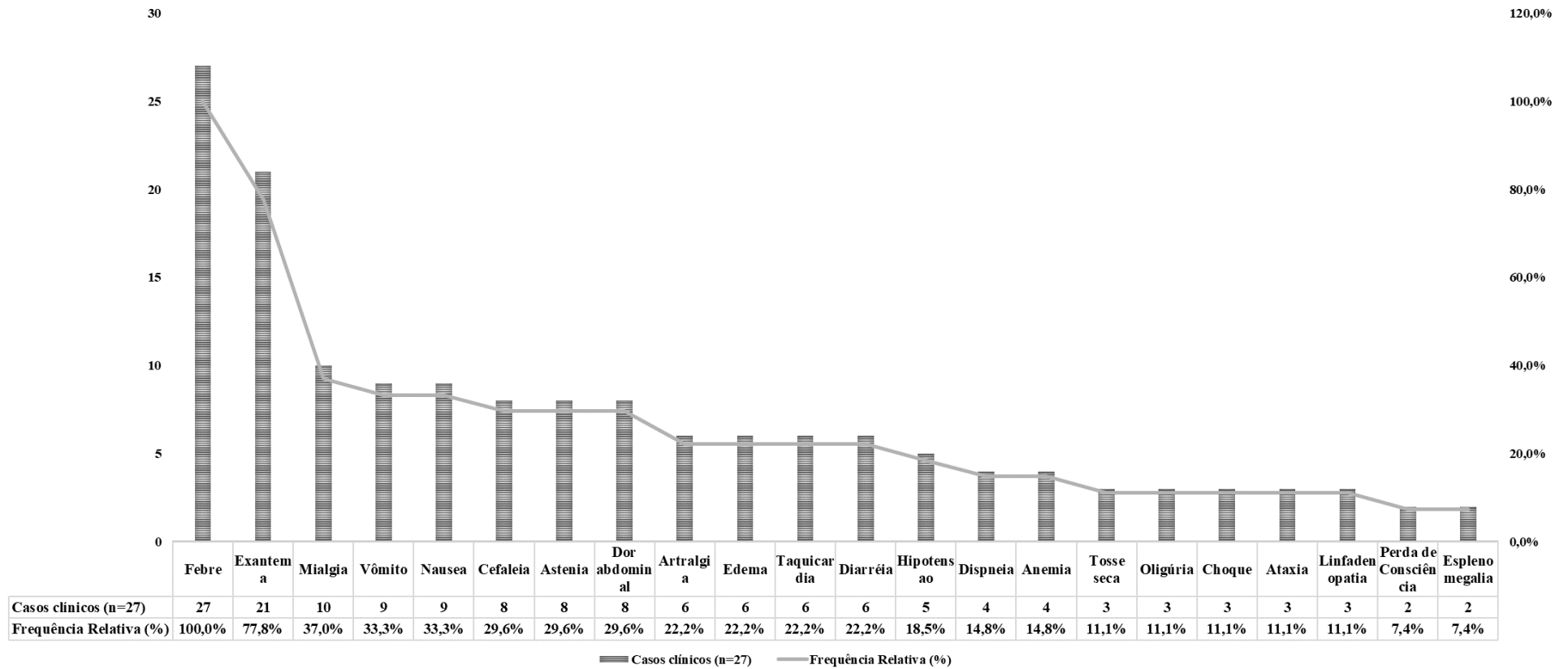
A Febre Maculosa (FM) inicialmente apresenta calafrios, febre, dores de cabeça, mialgia, náuseas e vômitos. Geralmente evoluem até o aparecimento de erupção cutânea que progridem para insuficiência respiratória, choque hipotensivo, lesão renal aguda oligúrica, icterícia, lesões hemorrágicas, coma e convulsões nos casos mais graves (DAZA et al 2023; ANGERAMI, et al 2021; PINTER et al, 2021; SAHNI et al, 2019). Na análise dos relatos de casos verificou-se que os achados clínicos mais predominante nos pacientes foram a febre, o exantema, a mialgia, o vômito, as náuseas, a cefaleia, a astenia e a dor abdominal (Figura 1).

A febre foi o sintoma mais persistente em todos os casos clínicos, em virtude do desenvolvimento dos mecanismos inflamatórios desencadeados para conter a invasão e o dano celular das bactérias riquetsias nas células endoteliais. (ANGERAMI, et al 2021). Apesar disso, Traeger et al (2015) realizando um estudo retrospectivo com 205 pacientes nos Estados Unidos, observaram que a febre não foi detectada em todos os pacientes, sugerindo que a doença pode ser notificada na população sem esse sintoma principal.

A tríade clínica clássica da Febre Maculosa é a febre, cefaleia e o exantema que inicialmente surge de 3% a 18% dos casos (ZHOU et al, 2022). Nos relatos de casos analisados verificou-se que 100% dos pacientes apresentaram febre, 77,80% exantema e 29,6% cefaléia. Desta forma, a tríade não foi verificada na maioria dos achados e de acordo com Biggs et al (2016), os profissionais de saúde não podem esperar a tríade dos sintomas para presumir o diagnóstico de FM. Em contrapartida, Kjemtrup et al (2022) reportou quadro de cefaléia em 74% dos pacientes.

O exantema, que foi o segundo sintoma mais constante nos relatos de casos, é o resultado de uma rede de células infectadas após as células endoteliais fagocitarem as bactérias (Pinter et al, 2016) e atingirem os pequenos e médios vasos sanguíneos (Angerami, et al 2021), sendo considerada uma característica clínica primordial da Febre Maculosa. As características clínicas e epidemiológico da região do paciente são importantes para esclarecer diagnóstico definitivo. Vale ressaltar que, em algumas vezes, a presença do exantema pode atrasar o diagnóstico, podendo ser confundido com reações medicamentosas, reações alérgicas ou doenças exantemáticas (PINTER et al., 2021).

Gráfico 1 – Principais sintomas destacados nos casos clínicos de pacientes diagnosticados com Febre Maculosa.



Fonte: Autores.

Os trabalhos de literatura mostram que, na maioria dos casos de FM, o exantema começa das extremidades, punhos e tornozelos, e se espalha pelo corpo de forma centrípeta e em casos mais graves tem um padrão petequial com maior probabilidade de sufusões hemorrágicas (BARBINA, et al, 2022). Zhou et al. (2022) reportou a presença de pápulas eritematosas difusa esbranquiçadas na região do ombro até área da escápula e do úmero, sem apresentação na região plantar e palmar, enquanto Rhodes et al. (2020) verificou que as erupções cutâneas do paciente iniciaram no peito até o ombro.

A ausência do exantema pode retardar o diagnóstico ou ser confundido com uma síndrome gripal, levando a possibilidade de risco de evolução da doença para óbito (PINTER et al., 2021; ANGERAMI et al 2021). Este achado corrobora com relato de caso de Oliveira et al (2020), onde um paciente com sintomas gripais, mialgia, disúria e oligúria, veio a óbito, quatro dias depois de ser admitido no hospital, sem suspeita da Febre Maculosa. Na autópsia foi confirmada por meio da PCR quantitativa específica do gênero *Rickettsia*.

O Sistema Nervoso Central (SNC) é geralmente o principal sistema envolvido na evolução dos casos mais graves da doença (SEKEYOVÁ et al, 2019) Desta forma, no relato de caso de Hatcher et al (2018) o paciente evolui para choque séptico e insuficiência respiratória após desenvolver estado mental alterado, dispneia e ataxia, enquanto em outro caso clínico o paciente evoluiu para edema cerebral e morte encefálica (RHODES et al. 2020).

Alguns pacientes que sobrevivem aos sintomas neurológicos podem ficar com sequelas momentâneas, dentre elas hemiplegia, surdez, distúrbios visuais, fala arrastada, confusão mental e neuropatias cranianas após a recuperação (SEKEYOVÁ et al, 2019). Dzul-Rosado et al (2019) reportou um caso clínico onde o paciente ficou com sequelas motoras após encontrar-se letárgico e Barbina et al (2022) revelou que o paciente apresentou vasculite retiniana secundária e estado mental confuso, depois do tratamento.

Os pacientes que foram a óbito, nos relatos de casos estudados, verificou-se que todos tiveram pelo menos um sintoma que é considerado marcador de evolução que são a insuficiência renal, a insuficiência respiratória, as manifestações neurológicas, as hemorragias, a icterícia, a hipotensão e o choque e, conseqüentemente indicando quadros clínicos mais graves (ANGERAMI, et al 2021; PINTER et al, 2021; SAHNI et al, 2019). Estes achados corroboram com Daza et al (2023), que estudaram um surto de Febre

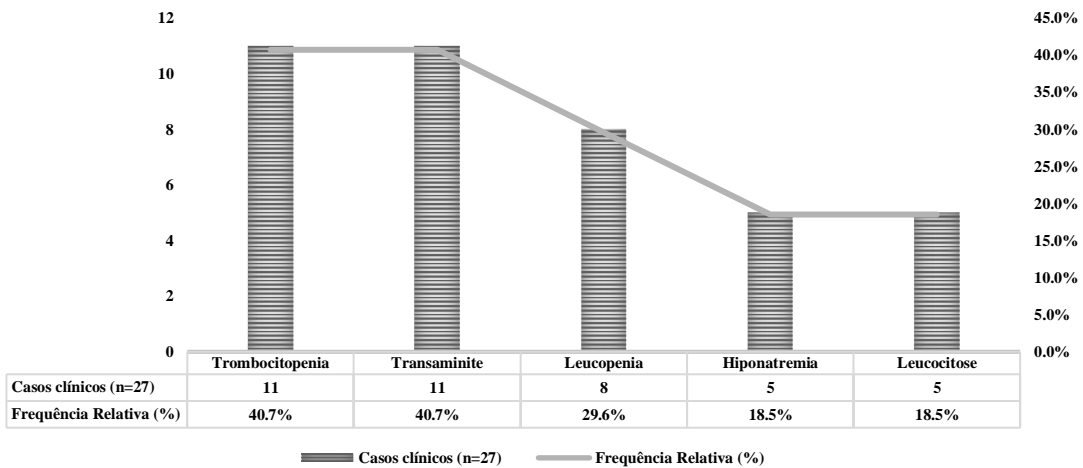
Maculosa, onde os pacientes que apresentaram manifestações neurológicas tiveram óbitos nas primeiras 24 horas, após serem admitidos em um hospital no Panamá.

3.2 Principais Alterações nos Exames Laboratoriais

Achados laboratoriais como hiponatremia, distúrbios neurológicos, transaminite e trombocitopenia podem ajudar no diagnóstico da FM (Barbina, et al, 2022) apesar de serem considerados inespecíficos, mesmo nos casos mais graves da doença (DAZA et al 2023; ANGERAMI, et al 2021; PINTER et al, 2021).

Nos relatos de casos analisados no presente trabalho verificou-se que a trombocitopenia, a transaminite, a leucopenia e a leucocitose foram os principais resultados laboratoriais encontrados nos pacientes (Gráfico 2).

Gráfico 2 – Principais achados laboratoriais encontrados nos casos clínicos de pacientes diagnosticados com Febre Maculosa.



Fonte: Autores.

À medida que a doença avança para estágios mais severos, várias mudanças nos exames laboratoriais começam a ser comumente notadas, em decorrência dos danos celulares/teciduais e das disfunções orgânicas. O exame de sangue, especialmente nos estágios iniciais da doença, geralmente mostra um número de leucócitos normal ou, em alguns casos, reduzido, com uma frequente presença de desvio para a esquerda (Brasil, 2022). A trombocitopenia foi analisada na maioria dos pacientes relatados, estando

presente em diversas faixas etárias, tanto no continente asiático quanto no continente americano (MALIK et al.,2021; SAVANI et al., 2019; PINTO et al., 2022).

Em se tratando da transaminite, Minervino et al. (2020) notaram um elevado aumento de enzimas secretadas pelo fígado como a alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e a proteína C reativa em um paciente de 34 anos com diagnóstico de FM. Essa alteração fisiológica é relatada também por Vasana et al. (2022) na qual observaram também as enzimas ALT e AST bastante elevadas, em um paciente de 3 anos com o mesmo diagnóstico. E quando se analisa pacientes mais idosos, o padrão de enzimas descritos foi o mesmo, visto que Barbina et al. (2022) reportaram um relato de caso de uma mulher idosa de 74 anos apresentando esses três catalisadores biológicos acima dos níveis de referência, o que pressupõe como indicativo, na hora do diagnóstico, de uma injúria hepática nesses pacientes (KUMAR et al., 2010).

A hiponatremia é o principal distúrbio eletrolítico na febre maculosa (Brasil, 2022). Aproximadamente metade dos casos dessa doença apresentam um nível reduzido de sódio, uma condição frequentemente observada quando o sistema nervoso central (SNC) é afetado (Barbina et al., 2022). No seu relato de caso, a idosa (74 anos) que apresentou hiponatremia foi diagnosticada pelo médico como uma doença viral não específica e desidratação, o que tardou a identificar o agente da FM. Da mesma forma, Zhou et al. (2022) relatou um caso clínico de FM, onde uma paciente (43 anos), com uma doença aguda tratada como carcinoma cortical adrenal, apresentou uma alteração dos níveis de sódio resultando em hiponatremia, causada pela falta de dose de estresse de glicocorticoide, provocando um quadro de insuficiência adrenal. Fisiopatologicamente, as riquetsias causam uma vasculite sistêmica de pequenos vasos por multiplicação no endotélio capilar, linfático e inflamação do SNC, o que pode resultar na liberação inadequada do hormônio antidiurético (MOORE et al.,2022; BARBINA et al., 2022)

A leucocitose é um distúrbio hematopoiético que pode ser causado por microrganismos invasores, dentre eles a *Rickettsia rickettsii*, marcado pelo aumento do nível de glóbulos brancos. O distúrbio pode ocorrer durante uma infecção aguda em decorrência de uma maior liberação de granulócitos maduros da medula óssea. Se a infecção for persistente ocorre a liberação de interleucina 1, de fator de necrose tecidual e de outras citocinas ocasionando a estimulação das células T e da medula óssea, no intuito de incrementar a quantidade de fatores de crescimento hematopoiético que promovem um aumento constante de neutrófilos (Kumar et al., 2010). Minervino et al.

(2020) relataram que um homem de 37 anos, apresentou um quadro de neutropenia em consequência da infecção pelo agente etiológico da FM.

A leucopenia é caracterizada pelo baixo número de glóbulos brancos em virtude do aumento da utilização periférica dos leucócitos para combater uma infecção, resultando em uma diminuição destes em níveis sistêmicos. Existem alguns sinais da leucopenia associada à infecção que são mal-estar, calafrios e febre (Kumar et al., 2010). Essas alterações foram reportadas por Seva et al. (2019) no relato de caso que uma mulher de 31 anos que apresentou leucopenia e tinha esses sintomas associados, sendo diagnosticada com febre maculosa.

Na análise dos relatos de casos estudados foi possível constatar a prevalência do exame de Imunofluorescência indireta (RIFI) e do PCR como ferramentas diagnósticas diferenciais para a detecção de Febre Maculosa. O teste RIFI é o método padrão para o diagnóstico de Febre Maculosa, pois apresenta uma sensibilidade de 100% e um especificidade de 86%-100%, no entanto não mostrar a diferenciação das espécies de rickettsias, uma vez que abrange os grupos de febre maculosa e tifo, causadores de manifestações clínicas exantemáticas. Dessa forma, a confirmação da febre maculosa ocorre a partir da contagem de anticorpos IgM e IgG em pesquisa simultânea de duas amostras de soro, a primeira da fase aguda e a segunda da fase crônica (Brasil, 2022). Apesar do RIFI ter um alto desempenho para o alcance de resultados precisos, é uma prática que demanda muitos recursos para sua realização estando plenamente disponível em áreas onde as infecções são mais comuns (BRASIL, 2022).

A técnica de PCR, importante aliada para conclusão diagnóstica, é um procedimento molecular baseado na replicação do DNA, na qual há o uso de nucleotídeos específicos e tem por objetivo detectar e amplificar fragmentos do material genético do patógeno. Essa técnica surgiu da necessidade de elucidar casos fatais que apresentavam suspeita clínica para Febre Maculosa. A coleta principal está relacionada a biópsia cutânea, uma vez que é o tipo de amostra que apresenta maior sensibilidade. Nos relatos estudados, reportados por Pacheco-Silva et al. (2022), Oliveira et al. (2020) e Licon-Henriquez et al. (2018), verificou-se que a técnica de PCR foi, predominantemente, utilizada na conclusão de autópsias de pacientes com FM (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2017).

A reação de Weil-Felix é um teste utilizado para diagnosticar patologias desencadeadas por riquetsias, a qual requer pouco treinamento para ser executado e pode fornecer dados significativos que fortalecem o diagnóstico (Mahajan et al, 2006). Archita

et al. (2023) reportaram que esse teste foi bastante utilizado na Índia em 3 pacientes, durante a fase aguda e na segunda semana da doença, devido à persistência dos sintomas e picos febris, apresentando positividade para os anticorpos contra a FM. Apesar disso, esse teste tem apresentado baixa sensibilidade e especificidade para diagnóstico da FM, não sendo recomendado seu uso na prática rotineira (COX et al., 2023).

3.3 Tratamento

No Brasil, o fármaco de escolha adotado no protocolo de tratamento da febre maculosa é a doxiciclina. Esse medicamento é indicado para casos leves e moderados da doença, bem como é considerado seguro para crianças e para gestantes (Brasil, 2022). Nos casos graves, onde a forma de administração deve ser parenteral, é indicado o uso do cloranfenicol que demonstrou efeitos positivos e atuou com eficácia na regressão da enfermidade (BRASIL, 2019; PINTER et al., 2021; ANGERAMI et al., 2021).

O manejo terapêutico preconiza o início da medicação desde a suspeita da FM até o quinto dia da doença, devendo ser mantida até 3 dias após o término da febre, priorizando o uso da doxiciclina (Brasil, 2022). Vale salientar que não são recomendadas medidas profiláticas de antibioticoterapia (ANGERAMI et al., 2021).

SILVA et al. (2022) relataram o uso ineficaz de cloranfenicol em um paciente grave que evoluiu para óbito, provavelmente em virtude da demora do início da administração farmacológica, visto que o medicamento foi administrado no sexto dia dos sintomas. De modo semelhante, Wyatt et al. (2020) abordaram um quadro clínico no qual o paciente dependia do manejo parenteral, forma inexistente da doxiciclina no Brasil, sendo recomendado o uso do cloranfenicol. Apesar disso, houve demora na administração da medicação e o paciente evoluiu para o óbito, após a quinta parada cardíaca.

A claritromicina também foi apontada como segunda escolha para o tratamento da febre maculosa em caso não graves, devendo ser administrada durante sete dias consecutivos (Álvaro et al., 2018). Recomenda-se a intervenção dos antibióticos até o quarto dia de início dos sintomas, tendo em vista que a demora na administração dos fármacos é a principal causa da falha terapêutica e da evolução clínica para o óbito (FIOL et al., 2010; MORAES-FILHO, 2017).

Rhodes et al (2020) documentaram um caso clínico de óbito de um paciente que evoluiu para óbito, apesar de seguir o protocolo recomendado com doxiciclina. Essa

particularidade é importante para ilustrar a necessidade dos profissionais de saúde de reconhecerem os sintomas clássicos da febre maculosa e iniciarem a antibioticoterapia de forma empírica, visto que a demora de cinco dias pode tornar o caso irreversível, bem como pode haver a demora do diagnóstico laboratorial para confirmação da enfermidade.

Dzul-Rosada et al. (2019) evidenciaram um relato de caso de uma paciente (9 anos) com sequelas da febre maculosa, especificamente com danos neurológicos a longo prazo. Ao analisar o tratamento, constatou-se a paciente foi medicada com cloranfenicol, priorizado sob a doxiciclina, enquanto a mesma estava internada na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. Segundo os autores, o uso de cloranfenicol pode estar relacionado a danos hematológicos e à piora do quadro clínico. A dificuldade de reconhecimento dos sintomas clássicos, que foram mascarados por danos neurológicos, raramente encontrados em pacientes em fase inicial da febre maculosa, dificultou o diagnóstico e o manejo terapêutico adequado.

Em relato de caso publicado por Seva et al. (2019), verificou-se que uma paciente com FM, tratada com cefalexina, apresentou regressão da doença. De acordo com os pesquisadores, em geral as cefalosporinas demonstraram inatividade frente à infecção da febre maculosa, no entanto a reabilitação da enferma pode ser atribuída ao caráter agudo e leve da infecção específica ocasionada pelo agente etiológico *R. Parkeri*.

5. CONCLUSÃO

A Febre Maculosa é apresentada pela “tríade clínica clássica” composta por febre, cefaléia e exantema, entretanto a ausência do último sintoma pode retardar o diagnóstico ou ser confundido com uma síndrome gripal, levando a possibilidade de risco de evolução da doença para óbito. Como ferramentas diagnósticas diferenciais para a confirmação da Febre Maculosa pode ser utilizado o exame de Imunofluorescência indireta (RIFI) e o PCR. Nos achados laboratoriais é possível observar manifestações que podem ajudar no diagnóstico, dentre eles a trombocitopenia, a transaminite, a leucopenia, a hiponatremia e a leucocitose. O tratamento padrão é realizado por meio da administração de doxiciclina, entretanto medicamentos como o cloranfenicol demonstraram resultados positivos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDAD MY, ABOU ABDALLAH R, FOURNIER PE, STENOS J, VASOO S. A Concise Review of the Epidemiology and Diagnostics of Rickettsioses: Rickettsia and Orientia spp. *J Clin Microbiol.* 2018 Jul 26;56(8):e01728-17. doi: 10.1128/JCM.01728-17. PMID: 29769278; PMCID: PMC6062794.

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

ARAÚJO TF, ASSIS LPF, LIMA PR. ENCEFALITE POR RICKETTSIA SEM EXANTEMA: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO. *Revista Educação Em Saúde* 6.1 (2018): 99-102. Web.

ARCHITA R. Rocky Mountain Spotted Fever- A Case Series. *Panacea Journal of Medical Sciences* 13.1 (2023): 246-49. Web.

BARBINA S, QUIROGA M, PETZ C. An Unsuspected Case of Rocky Mountain Spotted Fever: A Lesson to Keep a Broad Differential. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2022 Jan-Dec;10:23247096221145014. doi: 10.1177/23247096221145014. PMID: 36541205; PMCID: PMC9791273.

BIGGS HM, BEHRAVESH CB, BRADLEY KK, DAHLGREN FS, DREXLER NA, DUMLER JS, FOLK SM, KATO CY, LASH RR, LEVIN ML, MASSUNG RF, NADELMAN RB, NICHOLSON WL, PADDOCK CD, PRITT BS, TRAEGER MS. Diagnosis and Management of Tickborne Rickettsial Diseases: Rocky Mountain Spotted Fever and Other Spotted Fever Group Rickettsioses, Ehrlichioses, and Anaplasmosis - United States. *MMWR Recomm Rep.* 2016 May 13;65(2):1-44. doi: 10.15585/mmwr.rr6502a1. PMID: 27172113.

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

BRAUN DS, GREENBERG I, PAGADALA M. Rocky Mountain Spotted Fever Masquerading as Gastroenteritis: A Common but Overlooked Clinical Presentation. *Cureus.* 2021 Apr 12;13(4):e14438. doi: 10.7759/cureus.14438. PMID: 34079651; PMCID: PMC8159303.

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

COX AL, ZUBAIR M, TADI P. Weil Felix Test. 2023 Feb 15. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32644651.

DAZA T CA, ESTRIPAUT D, MORALES MS, SÁNCHEZ AR, GONZÁLEZ A, HERNÁNDEZ M, ZALDÍVAR Y, POVEDA Á, MARTÍNEZ-MONTER M, GUENTHER E, GUNDACKER N, SUAREZ JA. Clinical manifestations of Rickettsia rickettsii in a familial outbreak in Panama. *Travel Med Infect Dis.* 2023 Mar-Apr;52:102542. doi: 10.1016/j.tmaid.2023.102542. Epub 2023 Jan 13. PMID: 36646398.



DZUL-ROSADO KR, LUGO-CABALLERO C, SALCEDO-PARRA A, LÓPEZ-SOTO RD, FACCINI-MARTÍNEZ ÁA. Long term neurologic sequelae in a Mexican rocky mountain spotted fever case. *Braz J Infect Dis.* 2019 Mar-Apr;23(2):121-123. doi: 10.1016/j.bjid.2019.04.006. Epub 2019 May 16. PMID: 31103437; PMCID: PMC9425664.

Faccini-Martínez, Álvaro A., Oliveira, S. V. de, Cerutti Junior, C., & Labruna, M. B. (2018). Febre Maculosa por *Rickettsia parkeri* no Brasil: condutas de vigilância epidemiológica, diagnóstico e tratamento. *Journal of Health & Biological Sciences*, 6(3), 299–312. <https://doi.org/10.12662/2317-3076jhbs.v6i3.1940.p299-312.2018>

FRAGA KS, MONTEIRO AC, SOARES NK, SANTANNA FS. Choque Séptico Por Febre Maculosa - Relato De Caso. *Revista De Saúde (Vassouras)* 12.1 (2021): 27-29. Web.

HATCHER C, KARAHALIOS B, BADAM M. Septic Shock Caused by Rocky Mountain Spotted Fever in a Suburban Texas Patient with Pet Dog Exposure: A Case Report. *Am J Case Rep.* 2018 Aug 4;19:917-919. doi: 10.12659/AJCR.909636. PMID: 30076285; PMCID: PMC6091339.

KJEMTRUP AM, PADGETT K, PADDOCK CD, MESSENGER S, HACKER JK, FEISZLI T, MELGAR M, METZGER ME, HU R, KRAMER VL. A forty-year review of Rocky Mountain spotted fever cases in California shows clinical and epidemiologic changes. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022 Sep 15;16(9):e0010738. doi: 10.1371/journal.pntd.0010738. Erratum in: *PLoS Negl Trop Dis.* 2023 Jan 4;17(1):e0011030. PMID: 36108065; PMCID: PMC9514610.

KUMAR, VINAY ET AL. *Patologia: Bases Patológicas das Doenças.* 8 Ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2010.

LICONA-ENRÍQUEZ JD, DELGADO-DE LA MORA J, ÁLVAREZ-HERNÁNDEZ G. Caso fatal de coinfectada de rickettsiosis y virus del dengue en México [Fatal case of co-infected of rickettsiosis and dengue virus in Mexico]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2018 Oct 25;56(3):320-322. Spanish. PMID: 30394722.

LOUREIRO BMC, REIS F, PEREIRA GF, LALLI CA. Rocky Mountain spotted fever: brain imaging findings. *Braz J Infect Dis.* 2018 Mar-Apr;22(2):153-154. doi: 10.1016/j.bjid.2018.02.004. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29500944; PMCID: PMC9428224.

MAHAJAN SK, KASHYAP R, KANGA A, SHARMA V, PRASHER BS, PAL LS. Relevância do teste de Weil-Felix no diagnóstico de tifo na Índia. *J Assoc Physicians India.* agosto de 2006; 54 :619-21.

MALIK A, KALLIS SKOPIS P, ENOS C, WALKER A, MOTAPARTHI K. Vesicular spotted fever due to *Rickettsia parkeri* simulates the clinicopathologic features of rickettsialpox. *JAAD Case Rep.* 2021 Oct 5;17:87-91. doi: 10.1016/j.jdcr.2021.09.024. PMID: 34712765; PMCID: PMC8531452.

MARTÍNEZ-CABALLERO A, MORENO B, GONZÁLEZ C, MARTÍNEZ G, ADAMES M, PACHAR JV, VARELA-PETRUCELLI JB, MARTÍNEZ-MANDICHE J, SUÁREZ JA, DOMÍNGUEZ L, ZALDÍVAR Y, BERMÚDEZ S. Descriptions of two new cases of Rocky Mountain spotted fever in Panama, and coincident infection with *Rickettsia rickettsii* in *Rhipicephalus sanguineus* s.l. in an urban locality of Panama City,



Panama. Epidemiol Infect. 2018 May;146(7):875-878. doi: 10.1017/S0950268818000730. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29619916; PMCID: PMC9184943.

MINERVINO AHH, LABRUNA MB, DIAS SR, COSTA FB, MARTINS TF, DA SILVA PNS, FACCINI-MARTÍNEZ ÁA. Typhus Group Rickettsiosis, Brazilian Amazon. Emerg Infect Dis. 2020 Sep;26(9):2294-2296. doi: 10.3201/eid2609.201305. PMID: 32818424; PMCID: PMC7454102.

MOORE SM, MCALLISTER MA, THOMAS TO. *Rickettsia rickettsii* infection as an unusual cause of pediatric retinitis: A case report. Am J Ophthalmol Case Rep. 2022 Apr 29;26:101566. doi: 10.1016/j.ajoc.2022.101566. PMID: 35540704; PMCID: PMC9078999.

MORAES-FILHOJ. Febre maculosa brasileira. Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP, v. 15, n. 1, p. 38-45, 1 jan. 2017.

MUCHON, J. D.; FORTE, G. V. .; SIQUEIRA, L. D. .; ARRUDA, J. T. .; PALUDO, R. L. dos R. . Epidemiological aspects, diagnosis and treatment for brazillian spotted fever group rickettsiosis. Research, Society and Development, [S. l.], v. 10, n. 16, p. e447101623710, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i16.23710.

OLIVEIRA SV, FACCINI-MARTÍNEZ ÁA, ADELINO TER, DE LIMA DURÉ AÍ, BARBIERI ARM, LABRUNA MB. Needlestick-Associated Rocky Mountain Spotted Fever, Brazil. Emerg Infect Dis. 2020;26(4):815-816. doi: 10.3201/eid2604.191251. PMID: 32187008; PMCID: PMC7101093.

PACHECO-SILVA AB, MARTINS EB, LÓPEZ AJR, DETEPO PJT, MAMANI RF, JAPIASSÚ AM, LUPI O, MENDES TV, PINA-COSTA A, CALVET GA, BRESSAN CS, SILVA MFB, OGINO LL, ASSIS MRS, MARQUES AM, DIAS CMG, BORCHERT JM, LEMOS ERS, BRASIL P. Fatal Brazilian Spotted Fever in a Healthy Military Man during Field Training in Rio De Janeiro City, Southeastern Brazil. Revista Do Instituto De Medicina Tropical De São Paulo 64 (2022): 1-4. Web.

PINTER A, COSTA CS; HOLCMAN MM; CAMARA M; LEITE RM.. A febre maculosa brasileira na região metropolitana de São Paulo. Boletim Epidemiológico Paulista, São Paulo, v. 13, n. 151, p. 3-47, 2016.

PINTER A, COSTA CS; HOLCMAN MM; CAMARA M; LEITE RM. Informe Técnico sobre Febre Maculosa Brasileira. Boletim Epidemiológico Paulista, São Paulo, v. 18, n. 213, p. 54-78, 2021.

PINTER A, COSTA CS; HOLCMAN MM; CAMARA M; LEITE RM. Bepa - Boletim Epidemiológico Paulista ; 13(151): 1-45, Julho 2016. ilus, map, tab, graf Artigo em Português | Sec. Est. Saúde SP, SESSP-CTDPROD, Sec. Est. Saúde SP, SESSP-CVEPROD, Sec. Est. Saúde SP | ID: biblio-1060594

PINTO CJ, MALDAR SB, SUBRAMANIAM S, FATHIMA N, NAYYAR R, PATEL RJ. Clustered Incidence of Leukocytoclastic Vasculitis and Purpura Fulminans: A Case Series of a Rare Dermatological Manifestation of Rickettsial Disease. Cureus. 2022 Jul 23;14(7):e27187. doi: 10.7759/cureus.27187. PMID: 36039228; PMCID: PMC9395899.

RHODES SD, TEAGARDEN AM, GRANER B, LUTFI R, JOHN CC. BRAIN DEATH SECONDARY TO ROCKY MOUNTAIN SPOTTED FEVER ENCEPHALITIS. Case



Rep Crit Care. 2020 May 1;2020:5329420. doi: 10.1155/2020/5329420. PMID: 32426169; PMCID: PMC7218968.

SAHNI A, FANG R, SAHNI SK, WALKER DH. Pathogenesis of Rickettsial Diseases: Pathogenic and Immune Mechanisms of an Endotheliotropic Infection. *Annu Rev Pathol.* 2019 Jan 24;14:127-152. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012800. Epub 2018 Aug 27. PMID: 30148688; PMCID: PMC6505701.

SASAKI M, COSTA DAG, FRAGA NR, MENDONÇA BT; ANDRADE LCC, PEREIRA AFF, TAKENAKA AFS, COSTA LVM, MENIS MG, YAMAGUTI A. FEBRE MACULOSA (FM) - RELATO DE CASO. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 25 (2021): 101505. Web.

SAVANI ESMM, COSTA FB, SILVA EA, COUTO ACF, GUTJAHR M, ALVES JNMO, SANTOS FCP, LABRUNA MB. Fatal Brazilian Spotted Fever Associated with Dogs and *Amblyomma aureolatum* Ticks, Brazil, 2013. *Emerg Infect Dis.* 2019 Dec;25(12):2322-2323. doi: 10.3201/eid2512.191146. PMID: 31742533; PMCID: PMC6874244.

SEKEYOVÁ Z, DANCHENKO M, FILIPČÍK P, FOURNIER PE. Rickettsial infections of the central nervous system. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019 Aug 29;13(8):e0007469. doi: 10.1371/journal.pntd.0007469. PMID: 31465452; PMCID: PMC6715168.

SEVÁ AP, MARTINS TF, MUÑOZ-LEAL S, RODRIGUES AC, PINTER A, LUZ HR, ANGERAMI RN, LABRUNA MB. A human case of spotted fever caused by *Rickettsia parkeri* strain Atlantic rainforest and its association to the tick *Amblyomma ovale*. *Parasit Vectors.* 2019 Oct 11;12(1):471. doi: 10.1186/s13071-019-3730-2. PMID: 31604442; PMCID: PMC6790035.

TRAEGER MS, REGAN JJ, HUMPHERYS D, MAHONEY DL, MARTINEZ M, EMERSON GL, TACK DM, GEISSLER A, YASMIN S, LAWSON R, HAMILTON C, WILLIAMS V, LEVY C, KOMATSU K, MCQUISTON JH, YOST DA. Rocky mountain spotted fever characterization and comparison to similar illnesses in a highly endemic area-Arizona, 2002-2011. *Clin Infect Dis.* 2015 Jun 1;60(11):1650-8. doi: 10.1093/cid/civ115. Epub 2015 Feb 19. PMID: 25697743; PMCID: PMC4699465.

VASANNA SH, LIM PPC, KHAN TS, DALAL J. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with Rocky Mountain spotted fever in a toddler: A case report. *EJHaem.* 2022 Apr 5;3(2):463-466. doi: 10.1002/jha2.405. PMID: 35846066; PMCID: PMC9175780.

WYATT T, CARRERA M, LACERDA T, ROCHA J, PINTO B, JARETTA D, FABRES G, SAMPAIO R. Febre Maculosa: Relato De Caso. *Residência Pediátrica* 10.3 (2020): Residência Pediátrica, 2020, Vol.10 (3). Web.

ZHOU C, WOODS P, ABOUZEID A, BROOKS MN. CASE REPORT: ROCKY MOUNTAIN SPOTTED FEVER WITH ADRENALECTOMY AND A HARD-TO-FIND TICK. *Am J Case Rep.* 2022 Jan 31;23:e934505. doi: 10.12659/AJCR.934505. PMID: 35100242; PMCID: PMC8815320.