

Investigações das riquetsioses: contribuições de cientistas brasileiros*

Rickettsiosis investigations: contributions of Brazilian scientists

Cristina Brandt Friedrich Martin Gurgel¹, Elaine dos Reis Coutinho², Priscila Carneiro Favoritto², Fernanda Ramos², Lívia Pegorer Proquere², Christiane Vanessa Magdalena³, Larissa Fabbri Prioli³

*Recebido do Centro de Ciências da Vida, da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (FCM-PUCCAMP), Campinas, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Um crescente interesse em História da Medicina motivou uma investigação de cientistas brasileiros que tenham se destacado em pesquisas médicas. O objetivo do presente estudo foi descrever a história destes cientistas, que muito contribuíram para o conhecimento das riquetsioses.

CONTEÚDO: Durante pesquisa a respeito da descoberta do agente causal do tifo exantemático, doença que por séculos dizimaram viajantes e populações aglomeradas de vilas e cidades europeias encontrou-se o nome de Henrique da Rocha Lima. Este brilhante cientista, além de descobrir o agente causal do tifo, revelou ao mundo um novo gênero de bactérias, as *Rickettsias*. No Brasil, uma riquetsiose adquiriu relevância epidemiológica a partir da década de 1920: a febre maculosa. Vários brasileiros se destacam em suas pesquisas, dentre eles Amílcar Viana Martins, Octávio de Magalhães e Jose Toledo Piza.

CONCLUSÃO: Se atualmente há conhecimento e possibilidade de combater as riquetsioses, deve-se a estes pesquisadores, que com muito trabalho e dedicação desvendaram seus aspectos etiológicos, clínicos e fisiopatológicos.

Descritores: Febre Maculosa, História da Medicina, Riquetsioses, Tifo Exantemático.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: A special interest in History of Medicine led us to investigate the role of Brazilians who excelled in medical research. In the present study, we describe the contributions of such scientists in enriching the medical knowledge about rickettsiosis.

CONTENTS: We have found in the discovery of the causal agent of epidemic exanthematous typhus, a disease that for centuries afflicted travelers and overcrowded European cities and villages, the name of Henrique da Rocha Lima. This brilliant scientist, besides discovering the causal agent of epidemic exanthematous typhus, revealed to the world a new genus of bacteria, the rickettsia. In Brazil, a rickettsial disease acquired epidemiological relevance after the decade of 1920: the Brazilian spotted fever. Several outstanding researchers were involved in this pioneer research, especially Amílcar Viana Martins, Octávio de Magalhães and Jose Toledo Piza.

CONCLUSION: If today we know about rickettsiosis and we can treat them, we owe this fact to these investigators who, with much work and dedication, solved its etiological, clinical and physiopathological aspects.

Keywords: Brazilian Spotted Fever, Epidemic Exanthematous Typhus, History of Medicine, Rickettsiosis.

1. Docente da Disciplina de Semiologia Prática, Centro de Ciências da Vida, da Faculdade de Medicina da PUCCAMP. Responsável pelo GEDOCH (Grupo de Estudos da Doença de Chagas), Médica Assistente do Ambulatório de Cardiologia do Hospital e Maternidade Celso Pierro (PUCCAMP)
2. Graduandas (6º Ano) de Medicina PUCCAMP
3. Graduandas (5º Ano) de Medicina PUCCAMP

Apresentado em 16 de dezembro de 2008

Aceito para publicação em 15 de maio de 2009

Endereço para correspondência:
Dra. Cristina B. F. Martin Gurgel
Rua MMDC, 47/101
13025-130 Campinas, SP
E-mail: cbfmgurgel@ig.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

INTRODUÇÃO

As riquetsioses vêm merecendo atenção progressiva na saúde pública mundial por ocorrerem em surtos com alta relação caso/letalidade¹.

Em um passado não muito distante, *Rickettsias* eram consideradas grandes vírus devido às peculiaridades em sua estrutura, que incluem a ausência de sistemas enzimáticos completos, impossibilidade de isolamento em meio artificial e por serem parasitas intracelulares obrigatórias. Atualmente reconhece-se que são bactérias Gram-negativas agrupadas na família *Rickettsiaceae*, constituída pelos gêneros *Rickettsia*, *Orientia*, *Coxiella*, *Bartonella*, *Ehrlichia* e *Anaplasma*^{2,3}. O presente estudo restringe-se ao gênero *Rickettsia*, especi-

ficamente a *R. prowasekii*, causadora do tifo exantemático e a *R. rickettsii*, causadora da febre maculosa brasileira e das montanhas rochosas; o objetivo foi descrever a contribuição brasileira no estudo destas riquetsioses. Realizou-se levantamento bibliográfico em periódicos nacionais e internacionais, livros de parasitologia, microbiologia, moléstias infecciosas e história da Medicina, além de pesquisa na Internet com as seguintes palavras-chave: *Riquetsioses*, *Rickettsia prowaseki*, *Rickettsia rickettsii*, Tifo Exantemático, Febre Maculosa Brasileira, Henriques da Rocha Lima.

A HISTÓRIA DO TIFO EXANTEMÁTICO

Antes da Medicina científica, os nomes das doenças eram dados unicamente pelo senso de observação de algumas de suas peculiaridades. Derivada do grego, a palavra *typhus* significa fumaça, vapor, ilustra o estado de confusão mental, com tendência a estupor dos pacientes infectados. A história desta morbidade está relacionada às guerras, desorganização social, miséria, aglomerações e, sobretudo, à higiene precária. A picada do piolho *Pediculus humanus corporis* é a principal via de transmissão do agente causal, a *Rickettsia prowaseki*, que além do comprometimento neurológico, causa tosse, diarreia, icterícia e eritema cutâneo^{4,5}.

Menções de epidemias possivelmente causadas pelo tifo se perdem no tempo. A certeza no diagnóstico, entretanto, não existe. As antigas descrições de sinais e sintomas de alguma doença em geral pecavam pela falta de objetividade, presas às limitações de épocas em que a Medicina, misticismo e religião estiveram muito próximos.

Acredita-se que o tifo exantemático tenha sido a causa da chamada “Peste de Atenas”, descrita pelo historiador Tucídides em 430 a.C. Grande parte da população foi dizimada neste surto, mas as descrições sugerem que todos aqueles que trabalhavam junto ao fogo, como os forjadores, escapavam do mal. Este episódio teria desencadeado a prática de acender fogueiras nas encruzilhadas das vilas e das cidades durante toda a sorte de epidemias, para afastar os “maus ares” que as traziam. Este costume perpetuou-se por vários séculos em todo o ocidente, inclusive no Brasil colonial, onde nas fogueiras, além de ervas aromáticas, ardia o sempre útil e versátil pau-brasil^{6,7}.

As primeiras descrições na Europa sobre uma febre com manifestações neurológicas remontam do século XVI – a mais conhecida é a de Fracastoro, no livro: *De Contagione et Contagiosis Morbis et Eorum Curatione, Libri III* (1546). Desconhece-se se tão tardios relatos aconteceram por uma evolução intelectual, que permitiu uma exposição mais pormenorizada dos aspectos clínicos das doenças, ou se a infecção tornara-se mais comum e reconhecida globalmente devido à circunavegação e guerras intercontinentais^{5,8}. Entretanto, vários autores acreditam que o tifo foi introduzido no velho continente por volta de 1489, durante a

reconquista de Granada pelos soldados espanhóis, que retornavam da ilha de Chipre⁹. A partir de então, a doença passou a vitimar a população do velho continente de forma assustadora.

Não há notícias sobre epidemias de tifo exantemático no Brasil. Sua importância histórica para o país relaciona-se ao período colonial, quando um grande número de viajantes adoecia ou morria durante a travessia atlântica¹⁰. Cronistas da época mencionavam com frequência surtos de tabardilho/a, seu nome popular, e suas nefastas consequências. Em um surto de tabardilho a terapêutica da época instituiu a prescrição de purgas, vomitórios e sangrias, que podiam debilitar ainda mais o paciente.

A presença de tifo nos navios, assim como de outras infecções, pode ser explicada pela precária higiene vivenciada pelos viajantes, que conviviam com ratos, pulgas, piolhos e toda a sorte de parasitas. Os navegantes sobreviviam semanas a bordo com alimentação e água de estocagem inapropriada, racionadas e degradadas pelo calor intenso dos trópicos. A sujeira acumulava-se em todos os compartimentos da embarcação, tornando o ambiente propício para a eclosão de doenças infecciosas.

Além dos navegadores, os prisioneiros e soldados em campanha, também sujeitos a toda a sorte de provações em ambientes pouco salubres, eram acometidos pelo tifo. Um dos episódios mais conhecidos sobre vítimas em campanhas militares foi na derrota de Napoleão Bonaparte em território russo. Concomitantemente ao frio intenso que seu poderoso exército enfrentava, seus soldados foram dizimados pelo mal. Durante as seis semanas iniciais dos deslocamentos das tropas, 20% dos homens estavam mortos ou sem condições físicas para combate devido à doença¹². O desastre no exército de Napoleão, em parte causado por esta epidemia, foi um dos episódios que mudaram os rumos da história.

Não obstante serem os navegantes, soldados e prisioneiros as principais vítimas do tifo, a população de vilas e cidades não estava isenta de riscos. Poucos progressos em termos de saúde pública haviam ocorrido na Europa desde a Idade Média. Com o fornecimento de água de fontes contaminadas e um sistema de esgotos virtualmente inexistente, os núcleos urbanos do velho continente eram alvos frequentes de toda a sorte de epidemias, dentre elas o tifo. Em 1848 ele foi responsável, juntamente com a fome, pela morte de 18 mil pessoas na Alta Silésia. Ao observar este surto, Virchow (1821-1902) elaborou um indignado relatório sobre as deploráveis condições de vida dos trabalhadores, principais vítimas da doença nas cidades. Pela primeira vez na história, condições sociais desfavoráveis como a miséria, a desnutrição, a ignorância e as aglomerações humanas em moradias insalubres eram responsabilizadas pela maior frequência de epidemias^{13,14}.

As mudanças das condições socioeconômicas tardaram a surgir. Com o passar dos anos, transformações notórias

ocorreram na Medicina, alavancadas por progressos em pelo menos duas áreas básicas - química e biologia. Pode-se de fato considerar que a Medicina sofria, desde o final do século XIX, uma revolução em vários campos, com destaque à infectologia. Os avanços se fizeram notar ainda neste século e no seguinte, e vários micro-organismos foram descobertos como causadores de doenças, tais como a malária, a febre amarela e a doença de Chagas.

Para investigar o agente causal do tifo exantemático, nomes de destaque na pesquisa em doenças infecciosas foram chamados para o Instituto de Doenças Tropicais de Hamburgo (Alemanha). Um deles era membro atuante de Manguinhos, que mais tarde se tornaria o Instituto Oswaldo Cruz: o brasileiro Henrique da Rocha Lima^{15,16}.

ROCHA LIMA, PAI DAS RICKETTSIAS

Rocha Lima é um dos nomes de grande importância para a Medicina mundial. Formado em 1901 pela Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, interessou-se pela pesquisa sob influência de outro grande nome da ciência brasileira: Oswaldo Cruz. No ano seguinte estagiou no Instituto de Higiene de Berlim (Alemanha) e em seguida foi trabalhar em Manguinhos, aplicando sua bagagem de conhecimentos além fronteiras em projetos de pesquisa e saneamento^{16,17}.

No XIV Congresso Internacional de Higiene e Demografia, em Berlim, os trabalhos do Instituto Manguinhos sobre a profilaxia da febre amarela foram expostos por Rocha Lima e Oswaldo Cruz, surpreendendo positivamente a todos e conquistando a medalha de ouro da imperatriz da Alemanha, patrona da exposição^{15,17}. Manguinhos passou a receber investimentos e ilustres visitantes, como o zoólogo e bacteriologista Stanislas von Prowazek, que convidou Rocha Lima para trabalhar no Instituto de Moléstias Tropicais de Hamburgo. Assim, iniciavam-se as pesquisas para a descoberta do agente causal do tifo exantemático.

Em 1914, Rocha Lima foi indicado pelo governo alemão para estudar a doença em Constantinopla, na Turquia. Em meio à primeira Guerra Mundial, em dezembro do mesmo ano retorna à Alemanha e dirige-se para o campo de prisioneiros de Cottbus. Lá observou que cerca de sete mil (de um total de 10 mil) prisioneiros russos haviam contraído o tifo. Baseando-se na descoberta de Charles Henri Nicolle, bacteriologista francês e diretor do Instituto Pasteur em Tunis, que apontou piolhos como os responsáveis pela transmissão da doença, Rocha Lima passou a analisar incessantemente o conteúdo intestinal de piolhos colhidos em soldados doentes ou mortos pela doença. Durante a pesquisa, tanto ele quanto Prowazek foram contaminados e o austríaco morreu tragicamente em fevereiro de 1915. Recuperado, Lima consegue finalmente apresentar seu trabalho na Sociedade Alemã de Patologia, em Berlim¹⁵⁻¹⁷.

Rocha Lima, ao apresentar o agente causal do tifo exante-

mático, propôs a denominação *Rickettsia prowazeki* em homenagem a dois falecidos pesquisadores que estudaram estes micro-organismos - o americano Howard Taylor Ricketts e Stanislas von Prowazek. Ao aprofundar suas pesquisas, esclareceu os seus aspectos epidemiológicos e profiláticos e evidenciou que seu agente causal diferia substancialmente dos micro-organismos então conhecidos^{6,18,19}.

Ao retornar ao Brasil, Rocha Lima assume o comando do Instituto Biológico de São Paulo. Durante seus longos anos de dedicação à pesquisa, não foi sequer lembrado para a premiação do Nobel de Medicina e Fisiologia, recebido por Charles Nicolle, descobridor do mecanismo de transmissão do tifo. Mas seu nome foi perpetuado ao fazer surgir um novo capítulo na história da microbiologia e das doenças infecciosas - as *Riquetsioses*.

A FEBRE MACULOSA BRASILEIRA

Desde os estudos de Rocha Lima, vários micro-organismos foram - e ainda estão sendo - encontrados e classificados como *Rickettsias*. Nas Américas, um grupo especial destas bactérias - o da febre maculosa - é bem caracterizado como agente da febre das Montanhas Rochosas (Estados Unidos), “febres manchadas” (México) e da febre maculosa brasileira. Estas diferentes entidades nosológicas apresentam manifestações clínicas semelhantes, representadas pela clássica tríade de febre, cefaléia e exantema³.

A primeira menção clínica em nosso continente aconteceu em 1896 nos Estados Unidos, quando recebeu o nome de “sarampo preto” (black measles), por seu exantema característico^{5,20}. Entretanto, esta denominação não se manteve por muito tempo. Com as descrições de Kenneth Maxcy, a partir de 1899 passou a ser conhecida por “febre das Montanhas Rochosas” (*Rocky Mountain spotted fever*)^{4,21}. Cinco anos depois, em publicação no *Journal of Infectious Diseases*, Wilson e Chowning determinaram as características clínicas e anatomopatológicas da doença²³. Dentre os pesquisadores que investigaram a *Rocky Mountain spotted fever*, destaca-se aquele que acabaria dando seu sobrenome a todo novo gênero de micro-organismos: Howard Taylor Ricketts.

Em sua breve vida como pesquisador, Ricketts entre 1906 e 1909, observou e descreveu micro-organismos encontrados em esfregaços de tecidos de carrapatos e comprovou a transmissão do mal em porquinhos da Índia (*Cavia porcellus*)^{3,22}. Morto precocemente por infecção adquirida em seu laboratório, seu legado somente foi complementado em 1926, quando Wolback demonstrou serem distintas as rickettsias causadoras da doença observada por Ricketts e do tifo exantemático⁵. Entretanto, o micro-organismo encontrado nos Estados Unidos - *Rickettsia rickettsii* - foi posteriormente apontado também como causador de outra entidade clínica a milhares de quilômetros de sua localização originalmente relatada - a febre maculosa brasileira (FMB). Ambas as do-

enças são clinicamente semelhantes, mas diferem quanto a seus vetores e reservatórios naturais.

Além da clássica tríade encontrada nas febres maculosas, as manifestações clínicas da FMB incluem insuficiências pulmonar e renal, coagulopatias, miocardite e alterações neurológicas como torpor ou agitação psicomotora. O diagnóstico tardio ou falta de tratamento específico resultam em altas taxas de letalidade – de 75% (São Paulo) a 80% (Minas Gerais), estados onde há maior frequência da doença^{3,5}. Semelhante mortalidade tem sido observada desde a década de 1920, durante o primeiro surto reconhecido no Brasil.

O primeiro foco conhecido ocorreu em área onde hoje são os bairros paulistanos de Sumaré e Perdizes. A expansão urbana que então se desenvolvia, possivelmente causou alterações nos nichos ecológicos de vetores e reservatórios da *Rickettsia rickettsii*, favorecendo a disseminação da doença na periferia da cidade. O surto culminou com 88 casos relatados no estado de São Paulo, entre outubro de 1929 a setembro de 1933².

Foi no Hospital Emílio Ribas, criado originalmente em 1880 para abrigar as vítimas da varíola, que o médico José Toledo Piza aprofundou seus estudos sobre esta mortal entidade clínica. Meticuloso, descreveu a doença, distinguiu-a das demais moléstias exantemáticas, demonstrou sua semelhança com a febre das Montanhas Rochosas e denominou-a de “*Tipho Exanthemático de São Paulo*”, em publicação escrita em parceria com Luis de Salles Gomes e Juvenal Ricardo Meyer^{1,2,22}. Entre 1932 e 1933 o mesmo Gomes, pesquisador do Instituto Bacteriológico, conseguiu isolar *rickettsias* em vários doentes e em um carrapato (*A. ovale*) naturalmente infectado⁵.

Orientados pelas observações clínicas e epidemiológicas de Piza, o papel do carrapato mais comum encontrado no Brasil - o *Amblyoma cajennense* - foi evidenciado experimentalmente por Monteiro, Fonseca e Prado. Ao estudar os tecidos deste carrapato, os pesquisadores do Instituto Butantan encontraram *rickettsias* nas glândulas salivares, ovários e ovidutos e assim, além de consolidarem a importância vetorial deste artrópode, descobriram a possibilidade deste apresentar transmissão parasitária congênita⁵.

A divulgação destes importantes estudos clínicos e experimentais logo traria resultados. Nas décadas de 1930 e 1940, Minas Gerais também foi atingida pela doença, que passou a ser chamada de “Febre Maculosa Brasileira”^{1,24}. Neste estado, Amílcar Viana Martins e Octávio de Magalhães foram os pioneiros na pesquisa da enfermidade na antiga filial de Manguinhos em Belo Horizonte (hoje Instituto Ezequiel Dias).

Em 1933, Carvalho Lima, então diretor do Instituto Bacteriológico, na tentativa de rastrear casos e evidenciar a importância epidemiológica da FMB decidiu que todo o sangue enviado pelos postos de saúde da capital e do interior

de São Paulo devia ser submetido à reação de Weil-Felix. Esta reação, desenvolvida em 1921, indicava infecção por *rickettsia* quando positiva, porém o diagnóstico laboratorial diferencial entre a febre maculosa e outras riquetsioses como, por exemplo, o tifo murino, era impossível de ser obtido⁵.

Se as dificuldades técnicas para o diagnóstico pareciam intransponíveis, soluções para o fim de tão mortal doença foram procuradas com afinco. Em 1929 já se elaborava uma vacina a partir de carrapatos infectados com *R. Rickettsii*, por iniciativa de pesquisadores do Instituto Butantan, Lemos Monteiro, Travasso e Avallejo Freire. O método para obtenção da vacina foi posteriormente alterado e sua fabricação tornou-se possível a partir de *rickettsias* cultivadas em membranas vitelinas de ovos férteis de galinha e inativadas quimicamente. O esforço para estudar a parasitose e encontrar saídas para seu controle cobraria um alto preço para um de seus mais dedicados investigadores: contaminado em seu laboratório, Lemos Monteiro e seu auxiliar Edison Dias morreram em decorrência da riquetsiose em 1933, numa época que não existia um medicamento eficaz para seu combate²⁵. A pesquisa foi posteriormente interrompida e na atualidade, não há vacina comercializada no Brasil contra a doença.

Se entre os anos de 1930 e 1950 foram publicados vários estudos sobre riquetsioses, o mesmo não pode ser dito nos anos subsequentes. Tanto no Brasil quanto nos Estados Unidos houve um marcado desinteresse sobre o assunto, seja por desconhecimento dos serviços de saúde, seja por determinantes epidemiológicos. É possível que o surgimento dos antibióticos e de novos e mais eficazes inseticidas para controle vetorial após a Segunda Guerra Mundial, tenham sido fatores primordiais para o recrudescimento das febres maculosas^{25,26}.

Em relação aos dados notificados e comprovados no Brasil, no período de 1957 a 1974 consta a ocorrência de 53 casos e no período de 1976 a 1982 houve notificação de 10 casos. A maioria destes pacientes era proveniente de cidades próximas a São Paulo, como Mogi das Cruzes, Diadema e Santo André^{23,26,27}.

CONCLUSÃO

As riquetsioses têm inquestionável importância médica por sua elevada mortalidade e merecem crescente atenção da saúde pública mundial. Surto isolados de grande letalidade continuam ocorrendo, a exemplo dos recentes casos de FMB na região de Campinas (São Paulo) e de tifo exantemático, observado em áreas elevadas da América Latina (do México à América do Sul) e África.

Entretanto, apesar de ainda presentes e mortais, deve-se reconhecer que os conhecimentos sobre as riquetsioses aumentaram exponencialmente desde o acendimento de fo-

gueiras para seu combate.

Ancorada pela ciência, a partir do século XIX a Medicina pôde, entre outros feitos, descobrir agentes infecciosos e desenvolver técnicas para controlá-los.

Os conhecimentos de seus mecanismos de transmissão, fisiopatologia e controle devem-se ao estudo sistemático e cuidadoso de cientistas de diversas nacionalidades. Vários são os brasileiros incluídos neste seleto grupo. Eles se dedicaram, tiveram progressos e fracassos; outros morreram na tentativa de obter respostas. Desempenharam, enfim, seus papéis como pesquisadores e professores das gerações seguintes e permitiram, com seus pequenos grandes passos, a construção dos alicerces para o conhecimento atual.

REFERÊNCIAS

1. Consulta de Especialistas OPAS/OMS sobre Rickettsioses nas Américas: Relatório final. http://www.panaftosa.org.br/inst/zoonosis/RICKETTSIAS/Reuniao_rickett_port%20_rev.pdf. Acesso em: 10 ago. 2007.
2. Galvão MA, Silva LJ, Nascimento EM, et al. Rickettsial diseases in Brazil and Portugal: occurrence distribution and diagnosis. *Rev Saude Publica*, 2005;39:850-856.
3. Jacinto SL, Angerami RN, Nascimento EMM. Doenças causadas por Rickettsias. In: Fogaccia R. Tratado de Infectologia. 3ª Ed, Revista e Atualizada. São Paulo, Rio de Janeiro, Ribeirão Preto, Belo Horizonte: Editora Atheneu, 2005;711-725.
4. Raoult D. Rickettsioses. In Goldman L, Ausiello D.: Cecil, Tratado de Medicina Interna. Tradução de Ana Kemper, et al. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005;354:2279-2280.
5. Tiriba AC, Monteiro EVL. *Riquetsioses*. In: Veronesi R. Doenças Infecciosas e Parasitárias. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1982;213-220.
6. Mossé C. As Lições de Hipócrates. In: Le Goff J. As Doenças têm História. Tradução de Laurinda Bom. Lisboa: Terramar Editores, 1985;54-55.
7. Santos Filho L. História Geral da Medicina Brasileira. São Paulo: Editora de Humanismo, Ciência e Tecnologia. Editora da Universidade de São Paulo, 1977.
8. Bercé YM. Os Soldados de Napoleão Vencidos pelo Tifo. In: Le Goff J. As Doenças têm História. Tradução de Laurinda Bom. Lisboa: Terramar Editores, 1985;162-174.
9. Cunha US. A História e suas Epidemias. A Convivência do Homem com os Microorganismos. Rio de Janeiro: Editora Senac Rio; São Paulo: Editora Senac São Paulo, 2003;71-77.
10. Ferreira G. Diários da Navegação da Carreira da Índia nos Anos de 1595, 1596, 1597, 1600 e 1603. Manuscrito da Academia das Ciências de Lisboa, publicado sob direção de Quintino da Fonseca, Lisboa, Academia de Ciências de Lisboa, 1938.
11. Ramos FP. No Tempo das Especiarias. O Império da Pimenta e do Açúcar. São Paulo; Editora Contexto, 2004;150-164
12. Cunha US. A História e suas Epidemias. A Convivência do Homem com os Microorganismos. Rio de Janeiro: Editora Senac Rio; São Paulo: Editora Senac São Paulo, 2003;138-144.
13. Lyons AS, Petrucelli RJ. História da Medicina. Tradução Dr. Nelson Gomes de Oliveira. 1ª Ed, São Paulo: Manole, 1997;508.
14. Margotta R. História Ilustrada da Medicina. 1ª Ed, São Paulo: Manole, 1998;158.
15. Ramos MRL. O pai das rickettsias. <<http://www.invivo.fiocruz.br/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=752&sid=6>>.
16. Vieira FLHRL. <http://www.sbhbm.org.br/index.asp?p=medicos_view&codigo=205>.
17. Rebouças MM. Henrique da Rocha Lima: Um processo do conhecimento contemporâneo I. <http://www.biologico.sp.gov.br/grandes_nomes/rocha_lima.htm>.
18. Fonseca O. Escola de Manguinhos. www2.prossiga.br/ocruz/textocompleto/olympio_fonseca_escola_manguinhos.pdf >
19. Henrique da Rocha Lima. Disponível em: <<http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/3185.html>>.
20. Febre Maculosa. Disponível em: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Febre_maculosa>.
21. Souza CE, Labruna MB, Mayo RC, et al. Febre maculosa. Disponível em: <http://www.sucen.sp.gov.br/doencas/f_maculosa/texto_febre_maculosa_pro.htm>.
22. Galvão MA, Lamounier JA, Bonomo E, et al. Emerging and reemerging rickettsiosis in an endemic area of Minas Gerais State, Brazil. *Cad Saúde Pública*, 2002;18:1593-1597.
23. de Lima VL, de Souza SS, de Souza CE, et al. Spotted fever in Campinas region, State of São Paulo, Brazil. *Cad Saude Publica*, 2003;19:331-334.
24. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Surto de febre maculosa no Município de Petrópolis, RJ. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nota_maculosa.pdf>.
25. Portari Mancini DA, Mendes Nascimento EM, Tavares VR, et al. The occurrence of rickettsiosis of the Rickettsia rickettsii group. *Rev Saude Pública*, 1983;17:493-499.
26. Greca H, Langoni H, Souza LC. Brazilian spotted fever: a reemergent zoonosis. *J Venomous Animals Toxins Including Tropical Diseases*, Botucatu, 2008;14:3-18.
27. Junqueira FN. História da Febre Maculosa no Estado de São Paulo. Disponível em: <<http://www.feob.br/novo/cursos/cbiologicas/monografias/2004/Fernanda%20Navarro%20Junqueira%20Anad%C3%A3o.pdf>>.