ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Zoonoses emergentes em Portugal: Epidemiologia e Clínica

Emerging Zoonoses in Portugal: Epidemiology and Clinic

/ J. David de Morais

Ex-Director do Serviço de Medicina-2 do Hospital do Espírito Santo de Évora, aposentado

Correspondência:
João A. David de Morais
Rua José Régio, 36
7005-537 Évora
Telefone: 26 6751848
e-mail: joao.morais.10@netvisao.pt

/ Resumo

É consensualmente admitida a importância que as zoonoses emergentes e reemergentes assumem actualmente, sendo que o seu exponencial aumento se relaciona com múltiplas causas, de que avultam as alterações climáticas, conducentes à proliferação de reservatórios e vectores.
Não constituindo Portugal excepção a esta realidade, o autor, partindo da sua experiência clínico-epidemiológica, entendeu debruçar-se sobre esta problemática, abordando as seguintes entidades nosológicas: babesiose, arboviroses, hantaviroses, ehrlichiose/anaplasmose, rickettsioses, bartoneloses, tularémia e borreliose de Lyme.

Palavras-chave: *zoonoses emergentes e reemergentes, epidemiologia, infecciologia clínica.*

/ Abstract

The importance of the effects on our planet of emerging and re-emerging zoonoses is unanimously recognized. Their exponential growth is due to many causes, the most important being climatic changes that result in the proliferation of reservoirs and vectors.
Portugal is no exception to this reality and the author, from the standpoint of his clinical-epidemiological experience, decided to study the problematics of this subject matter by addressing the following nosological entities: babesiosis, arbovirosis, hantavirosis, ehrlichiosis/anaplasmosis, rickettsiosis, bartonellosis, tularemia and Lyme borreliosis.

Key-words: emerging and re-emerging zoonoses, epidemiology, clinical infectiology.



Medical teachers know that half of what they teach is untrue: the trouble is that they don't know which half."
C. S. Burwell (decano da Harvard Medical School)[1]

/ 1
Introdução

É unanimemente reconhecida a crescente acuidade das doenças infecciosas na prática quotidiana da Medicina. Com efeito, só em cerca de duas décadas do século passado foram descritos 30 novos agentes infecciosos cuja existência era completamente desconhecida da Ciência[2]. Obviamente que estes factos não são conformes com o optimismo que se instalou nas décadas de 50-60 da centúria precedente, em que os arautos da futurologia proclamavam que as doenças infecciosas – talqualmente como acontecera com a varíola – estavam condenadas a desaparecer: seria questão de mais umas vacinas, mais uns antibióticos e mais uns insecticidas. Por exemplo, "(...) *in 1969, Surgeon General William H. Stewart told the United States Congress that it was time to 'close the book on infectious diseases'* (...)"[3]. Atente-se ainda no que escrevia um malariologista, em 1952, nos *Anais do Instituto de Medicina Tropical* (Lisboa): "(...) *This is the DDT era of malariology. For the first time it is economically feasible for nations* to banish malaria completely *from their borders.* (...)" – ênfase nossa[4]. Felizmente, havia então pessoas lúcidas e experientes que ironizavam que o "(...) *DDT has probably gone further to eradicate malariologists than mosquitoes* (...)"[5]. Ora, hoje em dia a situação da malária é bastante mais grave do que era há umas décadas, quer qualitativa (aparecimento de resistências a vários anti-palúdicos) quer quantitativamente (em especial depois da degradação dos serviços de saúde em muitos países de África).

Evidentemente que, em simultâneo e potenciando-se, muitos e variados factores (recusemos as explicações causais reducionistas) contribuíram para este crescendo das doenças infecciosas, quer nos países desenvolvidos quer nos países em vias de desenvolvimento, designadamente: o aumento da pobreza; o crescendo da toxicodependência; o aumento da prostituição e da homossexualidade; a erupção da pandemia de SIDA; o aparecimento de resistências aos antibióticos; o incremento das infecções nosocomiais; a desorganização dos serviços de saúde de muitos países em vias desenvolvimento; o envelhecimento da população; a intensificação dos conflitos bélicos e a subsequente deslocação de populações; a fome e o aumento das desnutrições alimentares; a degradação da qualidade da água para consumo humano; a migração de populações rurais para as cidades e a sua instalação em zonas sem saneamento básico; a mobilidade crescente das populações à escala mundial; a penetração nas florestas tropicais com a subsequente difusão de vírus indígenas (*Ebola*, *Marburg*, etc.); e, *last but not least*, as alterações climáticas, quer por causas naturais quer por causas antropogénicas.

Assim se compreenderá que, apesar de todos os progressos médico-científicos recentes, a mortalidade da população mundial por doenças infecciosas e parasitárias se cifre ainda em cerca de 1/3 do total: "(...) *Infectious diseases remain the leading cause of death and morbidity on our planet.* (...)"[6]

Ora, dado que das 1415 espécies de agentes infecciosos considerados patogénicos para o homem 61% são zoonóticos[7], facilmente se compreende a relevância que as zoonoses emergentes e reemergentes assumem, hoje em dia, na prática corrente da Medicina[8].

Quanto ao nosso país, cumprirá reconhecer que o interesse por este grupo de patologias começou a surgir com a criação do *Centro de Estudos de Zoonoses*, do *Instituto Nacional de Saúde* (INSA), em Águas de Moura – actualmente designado *Centro de Estudo de Vectores e Doenças Infecciosas* (CEVDI). Pessoalmente, fomos *ab initio* contactados pelo seu director, o Prof. Armindo Filipe – verdadeiro decano da investigação das zoonoses em Portugal – que nos convidou para com ele colaborarmos em diversas vertentes. Considerando que nós próprios já havíamos encetado estudos de campo tendentes a um melhor conhecimento nosográfico do distrito de Évora[9,10,11,12,13], aceitámos colaborar em vários estudos do *Centro de Estudos de Zoonoses*, tanto na vertente dos inquéritos sero-epidemiológicos de campo como na vertente da clínica hospitalar. Assim, a elaboração do presente trabalho assenta, em grande parte, em vários trabalhos publicados decorrentes dessa colaboração e em muitas magníficas investigações que os continuadores de Armindo Filipe efectuaram subsequentemente.

/ 2
Principais Zoonoses emergentes em Portugal

2.1
Babesiose

As babésias que interessam a Europa são a *Babesia divergens* e a *B. bovis* (a *B. microti* também já foi identificada pelo menos na Europa Central, mas parece não ter relevância epidemiológica no nosso continente[14]). O vector europeu desta zoonose emergente é a vulgar carraça *Ixodes ricinus*, daí a possível co-infecção por *Borrelia burgdorferi* sensu lato. Têm-se detectado babésias – que são protozoários – em vários mamíferos, aceitando-se que os bovinos constituem o principal reservatório no continente europeu[15].

Conhecemos apenas um único caso português que teve confirmação inequívoca do diagnóstico de babesiose, por PCR (*B. divergens*), num doente esplenectomizado, que viria a falecer, como aliás é corrente nestes indivíduos[16]. Todavia, tal como nós, alguns dos infecciologistas mais avisados terão por certo tratado, empiricamente, casos de possíveis babesioses. A mero título de exemplo, comecemos por referir um *e-mail* que recebemos a 5 de Abril de 2006: "(...) *Tendo em conta que temos de momento neste hospital uma doente internada na UCIP com* suspeita de malária *(identificado* Plasmodium *na gota espessa) mas* sem qualquer factor epidemiológico ou história de transfusão sanguínea, *pensei em perguntar-lhe se através da sua experiência tem conhecimento de casos de malária não importados nos últimos anos no* Norte de Portugal, *já que a pesquisa bibliográfica que fiz até ao momento foi infrutífera.* (...)" – ênfases nossas.

Ora, sucede que a babésia é um hematozoário que, quando não se encontra presente nos eritrócitos a característica formação em cruz de Malta (tetrada), pode ser facilmente confundido com plasmódios (Fig. 1). Assim, os microscopistas menos experientes deverão ter em conta que na infecção por babésia não existe pigmento malárico nos eritrócitos e, coerentemente, deverão apenas referir "*presença de hematozoários*", cabendo ao clínico – em função de uma história epidemiológica muito detalhada (viagens para zonas endémicas, transfusões de sangue, "malária de aeroporto", etc.) – ter em consideração se se deverá tratar de malária ou de babesiose.

2.2
Arboviroses

2.2.1
Vírus transmitidos por mosquitos

Comecemos por lembrar que estas zoonoses, em especial por via das alterações climáticas (ocorrência de inundações associadas ao aumento de temperatura), têm apresentado um incremento deveras surpreendente, com o aparecimento de espécies de arbovírus em regiões onde eram indemnes, como foi o caso das epidemias de Febre do Vale do Rift na Arábia Saudita e no Yemen[18], do surto de Chikungunya na Itália[19], etc.

Demais, mesmo na Europa, em viajantes de países terceiros se detectam vírus que habitualmente não são indígenas no nosso continente[20]. Por exemplo, Woodruff e colaboradores, estudando 86 indivíduos que viajaram da África tropical para a Inglaterra, encontraram 15 (17,4%) positivos para os seguintes vírus: *Chikungunya*: 2 indivíduos; *O'nyong-nyong*: 4; *Dengue*: 4; *Ntaya*: 4; *Zinga*: 1[21].

2.2.1.1
Vírus *Ntaya* e *Banzi*

A África constitui um imenso depósito de vírus, uns mais patogénicos (*Ebola*, *Marburgo*, etc.), outros mais benignos. Entre estes últimos, perfilam-se vários *Flaviridae*, que se difundiram para a Europa através das rotas de migração das aves, e de que os vírus *Natya* e *Banzi* são exemplos.

Embora a epidemiologia e a clínica destes *Flavivirus* não seja bem conhecida, sabe-se que a infecção é contraída frequentemente na infância, sendo a maior parte das vezes assintomática ou revestindo a forma de simples surtos gripais. Todavia, o seu neurotropismo é actualmente reconhecido, em especial para o vírus *Ntaya*: "(...) *The clinical features of* Ntaya *infection*

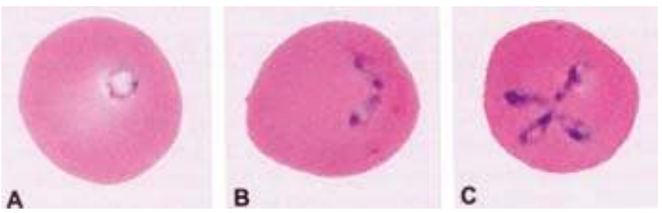

Figura 1 – Eritrocitos parasitados por babésias, vistos ao microscópio: A: trofozoito. B: par de merozoitos. C: tetrada em cruz de Malta (reproduzido, parcialmente, de Herwaldt BL et al, 2004[17])

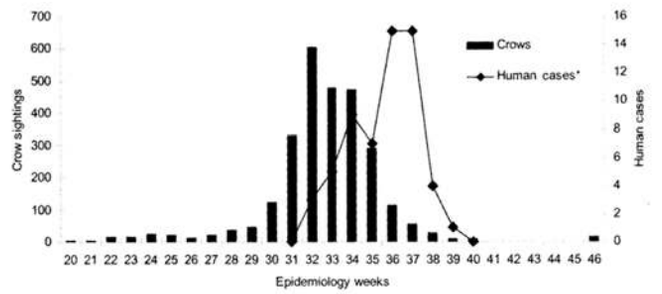

Figura 2 – "Reported human West Nile virus disease cases and dead crow sightings in Halton Region, May to November 2002, by epidemiology week" (reproduzido de Loeb M et al, 2005[39])

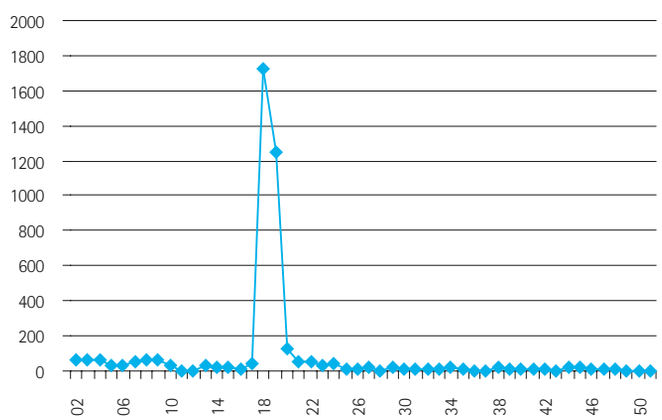

Figura 3 – Óbitos por tifo epidémico registados em Portugal entre 1902 e 1951, inclusive (David de Morais JA, 2008[101])

may include bizarre neurological manifestations [dizziness and numbness and weakness of leg and arm] in addition to fever [headache, and myalgia]. (...)"[21]

Na África Tropical, como é sabido, os surtos de febre são geralmente atribuídos ao paludismo, muitas vezes sem confirmação laboratorial; ora, começa a haver evidência de que muitos desses casos febris incaracterísticos possam corresponder a simples infecções por arbovírus ou a co-infecções plasmódio/arbovírus. Muito embora não existam estudos sero-epidemiológicos sistematizados em África, enfatize-se que, por exemplo, numa investigação no Egipto 34,9% dos soros apresentavam anticorpos para o vírus *Ntaya*[22].

Na década de 80, efectuámos vários estudos prospectivos de campo no distrito de Évora[10]. Entre esses estudos, efectuámos um inquérito sero-epidemiológico no Vimieiro (concelho de Arraiolos), em colaboração com Armindo Filipe, cujos resultados mostraram níveis significativos de anticorpos para os vírus *Ntaya* e *Banzi* (*vide* Quadro I)[23].

2.2.1.2 Vírus *Toscana*

Durante muito tempo, acreditou-se que o vírus *Toscana* – um *Phlebovirus* – existia apenas na Itália, onde apresentava casos clínicos e sero-prevalências consideráveis na população humana. Todavia, a meio do século passado a importância desta zoonose baixou drasticamente. Aconteceu que, nos anos 40, com a luta contra a malária e a utilização maciça de insecticidas para controlo dos anofelinos, os vectores do vírus *Toscana*, *Phlebotomus perniciosus* e *P. perfiliewi*, ficaram também reduzidos a níveis muito baixos e a virose deixou quase de se manifestar, tendo o mesmo sucedido, compreensivelmente, com a leishmaniose – aliás, em Portugal verificou-se um fenómeno semelhante no que respeita a esta parasitose.

Era bem conhecida a etiologia da infecção (o vírus *Toscana* é passível de ser isolado de *Phlebotomus*, produzindo-se depois antigénios que permitem o diagnóstico da doença), mas aquele vírus nunca tinha sido isolado no género humano. Ora, em 1983, um casal de turistas suecos visitou o Algarve (Albufeira), e o marido regressou a Estocolmo com uma encefalite. No estudo etiológico do seu LCR acabaria por se isolar, em cultura de células de rim de macaco, o vírus *Toscana*, e quer o soro do doente quer o da sua mulher apresentavam anticorpos contra o vírus isolado: esta foi a primeira vez, a nível mundial, que o vírus foi isolado no humano[24]. Em 1995, foi descrito mais um caso de um turista, alemão, que também adquiriu a infecção na sequência da sua estadia em Portugal (Coimbra)[25].

Não sendo crível que os mosquitos portugueses piquem electivamente turistas estrangeiros, por certo que haverá bastantes casos de cidadãos nacionais infectados, cuja infecção não é pura e simplesmente diagnosticada. Assim, tudo permite concluir que o vírus *Toscana* é endémico no nosso país, mas a falta de conhecimento da sua clínica[26] por parte dos nossos médicos e a inexistência corrente de meios laboratoriais específicos não têm permitido o seu diagnóstico. Em apoio desta nossa asserção está o facto de um estudo recente ter revelado seis casos positivos de meningite aguda (5,6%) na Área Metropolitana do Porto provocados por aquele vírus[27].

Caberá apenas acrescentar que investigações mais recentes vieram mostrar que, afinal, o vírus Toscana está presente em todo o sul da

Europa, por vezes com sero-prevalências muito consideráveis[28], e que com alguma frequência infecta turistas que visitam a região meridional da Europa, em especial a Itália[20].

2.2.1.3
Vírus *West Nile*

O vírus *West Nile* tem como reservatórios naturais várias espécies de mamíferos (em especial cavalos) e de aves (particularmente corvídeos), comportando-se estas como amplificadoras da zoonose, e sendo os mosquitos os seus vectores (têm ocorrido também casos desta doença após transfusões de sangue e transplantações de órgãos).
Em 1999, declarou-se na região de Nova Iorque uma epidemia de encefalite (registaram-se então 62 casos, com uma mortalidade de 11,3%). Inicialmente, pensou tratar-se do vírus *Saint Louis*, mas estudos mais aprofundados revelaram a presença de um vírus até então completamente desconhecido no continente americano, o vírus *West Nile*[29]. Veiculado por aves de migração, este vírus alastrou rapidamente pelos USA, passou ao México, difundiu-se para sul e, sete anos depois, já estava a matar cavalos na Argentina[30].

Ora, o vírus *West Nile* é endémico na Bacia Mediterrânica, África, Índia e Rússia, onde a maioria dos casos são assintomáticos.

E quanto a Portugal? Comecemos por referir que, em 2004, ocorreu entre nós um pequeno alvoroço por causa deste vírus: foi o caso que os jornais noticiaram que dois turistas irlandeses tinham sido contagiados no Algarve com o vírus *West Nile*[31]. Então o brio lusitano indignou-se o seu tanto: falámos com um alto responsável laboratorial que pôs em causa a fiabilidade das análises feitas na Irlanda, e as autoridades sanitárias nacionais quase negaram a possibilidade do contágio. Mas Dublin notificou as autoridades portuguesas e publicou os casos, esclarecendo que um dos dois indivíduos "(...) *subsequently developed symptoms and signs of mild encephalitis* (...)" e que "(...) *testing at the Health Protection Agency, Porton Down, confirmed WNV infection.* (...)"[32]

Teriam apenas as autoridades portuguesas tentado minimizar eventuais impactos negativos no afluxo turístico (basta ir a *sites* como, por exemplo, o do *National Travel Health Networkand Centre*, de Londres, para ver que, nas recomendações aos viajantes sobre o vírus *West Nile*, é ali citado o artigo irlandês[33]) ou havia apenas desconhecimento sobre a situação portuguesa? Nós diríamos que, felizmente, o vírus é endémico em Portugal (*vide infra*), pelo que a população e os reservatórios possuem níveis consideráveis de anticorpos protectores, e que só quando os níveis de anticorpos baixam de forma significativa e, simultaneamente, ocorrem grandes proliferações de mosquitos (anos quentes e de chuvas) podem então surgir pequenas epidemias, como aliás tem também acontecido em outras áreas endémicas[34,35]. Demais, são também esses níveis elevados de anticorpos protectores que levam a que a maioria das infecções em áreas de endemia sejam assintomáticas e que os casos neurológicos não atinjam a gravidade registada nos USA[36,37]. Aliás, nos USA não só as populações humanas não possuíam

QUADRO I – PESQUISA DE ANTICORPOS PARA FLAVIVIRUS *NTAYA* E *BANZI* NA ALDEIA DO VIMIEIRO

Aldeia	*Ntaya*			*Banzi*		
	Estudados	Positivos		Estudados	Positivos	
	n	n	%	n	n	%
Vimieiro	269	25	9,3	269	7	2,6

Filipe AR, David de Morais JA, 1986.[23]

QUADRO II – PESQUISA DE ANTICORPOS PARA ARBOVÍRUS *DHORI* E *THOGOTO*

Aldeia	*Dhori*			*Thogoto*		
	Estudados	Positivos		Estudados	Positivos	
	n	n	%	n	n	%
Vimieiro	269	6	2,2	269	1	0,4
Escoural	331	1	0,3	331	1	0,3
S. Bartolomeu do Outeiro	137	1	0,7	137	0	0,0

Os resultados respeitantes à aldeia do Vimieiro (concelho de Arraiolos) tinham já sido anteriormente publicados (Filipe AR, David de Morais JA, 1986)[51], mas os respeitantes ao Escoural (Montemor-o-Novo) e a São Bartolomeu do Outeiro (Portel) mantinham-se inéditos.

QUADRO III – *HANTAVIRUS*: ESTUDO SERO-EPIDEMIOLÓGICO EFECTUADO EM PORTUGAL

Indivíduos	Estudados	Positivos	
	n	n	%
Dadores de sangue	300	3	1,0
Utentes do Serviço N. Saúde	478	5	1,0
População de risco	1094	21	1,9
Doentes em hemodiálise	298	11	3,7

Maria João P. F. Alves, 2001[63].

anticorpos para o vírus como também acontecia o mesmo com as aves: recorde-se que, em certos estados americanos, a população de corvídeos sofreu decréscimos superiores a 50%[38] e que a mortalidade destas aves é hoje em dia ali usada como um indicador da subsequente ocorrência de surtos humanos[39] – *vide* Fig. 2.

Quanto à presença do vírus *West Nile* no nosso país, caberá dizer que ele foi identificado pela primeira vez em 1969, em *Anopheles maculipennis*[40], e estudos serológicos têm mostrado níveis de

anticorpos significativos: por exemplo, 29% de anticorpos anti-*West Nile* nos cavalos sobreviventes de uma epidemia de encefalite equina na região de Beja[41]; em 91 soros de cavalos de vários locais do país, 3,3% revelaram a presença de anticorpos para este *Flavivirus*[42]. Em aves, a positividade cifrou-se em 11,9%[43].

Em humanos, já em 1974 o principal arbovirologista português, Armindo Filipe, encontrara anticorpos para este vírus em 38 soros de um lote de 1649, tendo alguns dos soros positivos revelado títulos bastante elevados[44]. Num outro estudo, 9,4% de soros humanos da população de Évora e 6,7% de Cantanhede possuíam anticorpos anti-*West Nile*[45].

2.2.2
Vírus transmitidos por carraças

2.2.2.1
Dhori e *Thogoto*

Convirá enfatizar que ambos estes vírus podem dar quadros clínicos febris e sintomatologia do foro neurológico. Por exemplo, o vírus *Thogoto* foi isolado do sangue de uma criança com meningite, e pode provocar nevrite do nervo óptico[46]. Experimentalmente, os vírus em causa revelaram-se também hepatotrópicos para o ratinho, pelo que é possível que certas hepatites humanas incaracterísticas possam ser da sua responsabilidade[47]. Quanto ao vírus *Dhori*, embora fosse tido inicialmente como não patogénico, refira-se, contudo, que por exemplo duas preparadoras de um laboratório de virologia contraíram infecção por este vírus, tendo uma delas feito "(...) *uma síndroma neurológica com hemiplegia de que recuperou sem sequelas.* (...)"[48]

Estes dois *Orthomyxoviridae* foram isolados em carraças, no Alentejo: o vírus *Dhori* em *Hyalomma marginatum* [49] e o vírus *Thogoto* em *Rhipicephalus sanguineus*[46]. Em caprinos nacionais foi encontrada serologia positiva para o vírus *Dhori*[50].

Em estudos prospectivos de campo que efectuámos em colaboração com Armindo Filipe no distrito de Évora foi detectada a presença de anticorpos em populações humanas, quer para o vírus *Dhori* quer para o *Thogoto*[23] – vide Quadro II.

2.2.2.2
Vírus da febre hemorrágica *Crimeia-Congo*

Este *Bunyaviridae* encontra-se disseminado pela Ásia, África, Subcontinente Indiano, Médio Oriente e leste da Bacia do Mediterrâneo. Tem como hospedeiros diversos mamíferos, em especial aves, e é transmitido por carraças, particularmente do género *Hyalomma*; outrossim, a transmissão da doença pode ocorrer aquando do abate de animais ou ter carácter nosocomial, estando esta forma de contágio documentada com múltiplos casos descritos em profissionais da saúde que lidaram com sangue de doentes, secreções respiratórias ou excretas (20 casos nosocomiais notificados só na Bulgária[51]). É uma zoonose endémica, mas por vezes apresenta surtos epidémicos[52], e pode produzir casos clínicos graves, com febre, epistaxis, equimoses, hematemeses e melenas, oscilando a mortalidade entre 30 e 52%.

Quanto ao nosso país: se bem que o vírus da febre hemorrágica *Crimeia-Congo* ainda não tenha sido aqui isolado, o facto é que Armindo Filipe e colab. identificaram anticorpos para este vírus no soro de dois indivíduos[50]: um deles era residente em Cuba (concelho a norte do distrito de Beja) e o outro em Évora, mas este tinha vivido também em Cuba. "(...) *Um dos casos, serologicamente positivo, referiu ter tido uma doença que era compatível com um caso de febre hemorrágica causada pelo vírus Congo-Febre hemorrágica da Crimeia.* (...)"[53] Subsequentemente, num estudo sero-epidemiológico de campo que efectuámos com aquele investigador, foi identificado um outro soro positivo para o vírus em causa num indivíduo de Oriola (concelho de Portel, sul do distrito de Évora) – estudo não publicado. Ora, quer o concelho de Cuba quer a freguesia de Oriola integram na sua área a barragem do Alvito. Assim, é perfeitamente plausível que aves de migração possam ter introduzido o vírus *Crimeia-Congo* na zona desta barragem. Epidemiologicamente, interessaria, pois, saber se esse eventual foco se manterá activo.

Em 1998 aconteceu em Portugal o "pequeno escândalo" das avestruzes. Foi o caso que um lote de 400 destas aves desembarcou no porto de Lisboa, vindo da África do Sul por via marítima[54]. Ora, a legislação comunitária e nacional só permite a importação de avestruzes por via aérea. Tratou-se, pois, manifestamente de uma "operação ilegal": empresários estrangeiros, possuidores de uma propriedade em Portel, "(...) *depois de se inteirarem das formalidades a cumprir [para a importação] junto da Direcção Geral de Veterinária, (...) decidiram infringi-las, optando pelo pagamento da coima.* (...)"[55] Foi colocada a questão do retorno dos animais à origem, mas "(...) *as condições em que os animais tinham feito a viagem – 20 adultos em cada um dos 20 contentores – eram de tal modo 'deficientes' que as autoridades consideraram que os bichos 'dificilmente' se poderiam recambiar, porque as hipóteses de resistirem não seriam muitas.* (...)"[54] As avestruzes foram então postas em sequestro na propriedade mas, segundo o director-geral da Veterinária "(...) *começaram a surgir grandes dificuldades à entrada das brigadas sanitárias que iam colher o sangue* (...)". Por fim, acabou por ser "(...) *'dado um ultimato e as colheitas foram feitas em 389 animais, porque 11 já tinham morrido.' Os soros foram enviados para Itália; resultado: 42 animais [10,8%] (...) acusaram a presença de anticorpos à FHCC.* (...)" Contactado pelo director-geral da Veterinária, o veterinário sul-africano responsável pelos boletins sanitários "(...) *avançou duas hipóteses: má interpretação das análises feitas em Itália ou possível infecção das aves (por carraças) já em Portugal.* (...)"[54] Má interpretação em análises de *389* animais? Infecção das aves *em Portugal* por vírus da febre hemorrágica *Crimeia-Congo*? – a argumentação não se afigura convincente. Este episódio coloca, pois, a questão sobre a fiabilidade das condições sanitárias das importações de animais para o nosso país e das suas possíveis implicações na Saúde Pública e Veterinária.



2.3
Hantavirus 1

Os vírus do género *Hantavirus*, da família *Bunyaviridae*, têm como reservatórios várias espécies de ratos, transmitem-se através dos seus excreta e apresentam distribuição mundial. Historicamente, o problema dos seus impactos ganhou relevância durante a guerra da Coreia (1950-1953), onde cerca de 3000 soldados americanos[56] foram atingidos por um síndrome caracterizado, em especial, por febre elevada, proteinúria, falência renal aguda, manifestações hemorrágicas e, por vezes, *shock* e *exitus*. Tal entidade nosológica passou então a ser conhecida por "febre hemorrágica da Coreia", de etiologia desconhecida, mas estudos subsequentes, em ratos *Apodemus agrarius coreae*, permitiram isolar um novo vírus, que foi designado por vírus *Hantaan* (nome do rio em cujas margens ocorreu o isolamento) e que viria a dar o nome ao género (*Hantavirus*). A doença produzida por este novo vírus passou a ser denominada por "febre hemorrágica com síndrome renal" ("*hemorrhagic fever with renal syndrome*"), com uma mortalidade compreendida entre 5 a 15%[57]. Posteriormente, outras espécies do género *Hantavirus* foram sendo descritas: *Seoul*, menos mortal que o vírus *Hantaan*; *Puumala*, interessando o norte da Europa e produzindo a chamada "nefropatia epidémica", muito mais benigna: mortalidade de cerca de 1% apenas[57]; *Dobrava-Belgrado*, prevalecendo em especial nos Balcãs e podendo conduzir a falência multi-orgânica; *Saaremaa*, estendendo-se em especial pela Europa Central e Rússia e apresentando características clínicas intermediárias entre o *Puumala* e o *Dobrava-Belgrado*; *Sin Nombre*, no continente americano, responsável pelo "síndrome pulmonar por *Hantavirus*" – "*Hantavirus pulmonary syndrome*" –, com mortalidades da ordem dos 76% antes do recurso à terapêutica com Ribavirina[57]; *Andes*, etc.

Em Portugal, em 1984, num nosso estudo prospectivo de campo em colaboração com Armindo Filipe, efectuado no Vimieiro (distrito de Évora), encontrou-se um indivíduo com anticorpos IgG anti-*Hantaan*[23]. Em 1988, promovemos um outro estudo em colaboração com aquele virologista e o Serviço de Hemodiálise do Hospital Distrital de Évora: em 67 doentes hemodializados, 3 (4,5%) revelaram-se positivos para *Hantavirus* (trabalho não publicado, mas parcialmente divulgado mais tarde[58]). Em 1991, foi demonstrada, imunologicamente, a ocorrência de infecção por *Hantavirus* em roedores silvestres do sul do País[59]. Finalmente, em 1993 foi publicado o primeiro caso clínico português de "febre hemorrágica com síndrome renal", num indivíduo de Luzim (concelho de Penafiel)[60]. Também nós próprios, no Alentejo, diagnosticámos vários casos clínicos de hantavirose, de que demos alguns à estampa[58,61]. Maria João Alves estudou mais extensamente a prevalência de anticorpos para *Hantavirus* em vários grupos da população portuguesa; a partir da sua tese de doutoramento, elaborámos o Quadro III[62].

2.4
Ehrlichiose e Anaplasmose

Quem se interesse por esta temática deverá ter presente que o conceito de anaplasmose humana é de certo modo recente (os anaplasmas são muito importantes em Veterinária, mas considerava-se que não eram patogénicos para o homem), pelo que as suas pesquisas bibliográficas deverão incidir especialmente sobre ehrlichiose.

As ehrlichias e anaplasmas têm como principais hospedeiros diversos animais domésticos e selvagens (por vezes também o próprio homem) e a sua transmissão faz-se em especial por ixodídeos.

Durante muito tempo, apenas a *Ehrlichia canis* foi motivo de certa preocupação: pelo seu mediatismo (o exército americano pretendia que a sua tarefa estaria grandemente facilitada no Vietname com a utilização de cães pisteiros, mas o seu contingente canino foi devastado por uma doença "misteriosa", que depois se apurou tratar-se da *E. canis*[63]); pela sua putativa etiologia na doença de Kawasaki (com efeito, os soros de duas crianças com esta doença revelaram-se positivos para antigénios de *E. canis*[64]); e porque Maeda e colab., num doente com "(...) *encephalopathy, mild hepatitis, acute tubular necrosis, anemia, and thrombocytop*enia (...)", identificaram leucócitos com mórulas de ehrlichias e as análises feitas a esse indivíduo mostraram a presença de anticorpos anti-*E. canis*[65]. Rapidamente, algumas dezenas de pretensos casos de ehrlichiose humana por *E. canis* foram descritas nos USA[66].

Ora, só em 1991 Dawson e colab. isolaram pela primeira vez uma espécie de ehrlichia no ser humano[67], que foi designada *Ehrlichia chaffeensis*[68] e que passou a ser considerada responsável pela ehrlichiose humana. Subsequentemente, identificou-se uma outra "ehrlichia" patogénica para o homem, mas os estudos filogenéticos mostraram que, afinal, pertencia ao género *Anaplasma*, recebendo então a designação de *Anaplasma phagocytophilum* (inicialmente tinha sido designado *Anaplasma phagocytophila*)[69,70].

Clinicamente, haverá que considerar o tropismo das diferentes "ehrlichias" para os vários elementos figurados do sangue: a *E. chaffeensis* e a *E. canis* apresentam tropismo para os monócitos e linfócitos (por isso se designam por ehrlichiose monocítica ou linfocítica), o *A. phagocytophilum*, a *Ehrlichia ewingii* e a *Ehrlichia equi* para os neutrófilos ("ehrlichiose" granulocítica) e a *Ehrlichia platys* para as plaquetas (ehrlichiose trombocitopénica).

As ehrlichias/anaplasmas com maior interesse em Medicina humana são: o *A. phagocytophilum* (transmitido em especial por *Ixodes* spp), que parece ter distribuição praticamente mundial, e a *E. chaffeensis* (transmitida em especial por *Amblyomma* spp) e que já foi diagnosticada e/ou isolada nos USA, Canadá, México[71], Venezuela[72], Brasil[73], Chile[74], Argentina[75], Bulgária[76], Rússia[77], China[78], Coreia[79], Japão[80] e África (Camarões[81]) – quanto à Europa, *vide infra*.

E em Portugal, qual é a situação clínico-epidemiológica? O *A. phagocytophilum*

foi identificado em ixodídeos[82,83] e detectaram-se anticorpos em cavalos[84] e em roedores (*Mus spretus*)[85].

Na clínica humana, em 1991 nós observámos um doente de 21 anos de idade, residente em Borba (distrito de Évora), empregado num escritório mas com deslocações a uma quinta onde havia cães, com febre, astenia, anorexia, mialgias intensas, náuseas, vómitos alimentares, cefaleias, sem exantema máculo-papular; laboratorialmente, tinha anemia moderada, trombocitopénia, leucopénia e elevação das transaminases. Como Jacqueline Dawson tinha acabado de isolar pela primeira vez uma ehrlichia no homem[67], foi estabelecida colaboração com ela para o estudo do doente em causa, tendo o soro colhido 15 dias após o início dos sintomas sido positivo a 1/1024 para *E. chaffeensis*, dois meses depois a 1/128, e três meses depois a 1/64, reunindo, pois, os critérios para o diagnóstico de ehrlichiose. Este caso clínico, que publicámos em co-autoria no *Lancet*, foi considerado o primeiro caso europeu de ehrlichiose humana[86,87]. Subsequentemente, vários outros casos foram sendo referidos na Europa, com diagnósticos sero-imunológicos em Espanha[88], Bélgica[89] e Itália[90], bem como em Israel[91] e África: Mali[92] e Burkina Faso e Moçambique[93]. Ainda em relação a Portugal, num recente trabalho, Ana Sofia Santos e colab. estudaram, no CEVDI-INSA, os soros de 425 pacientes, respeitantes a 2000-2006, e detectaram anticorpos para *E. chaffeensis* e *A. phagocytophilum* em 24 indivíduos (5,6%): 3 casos para *E. chaffeensis*, 17 para *A. phagocytophilum* e 4 interessando ambos[94]. Todavia, os diagnósticos serológicos suscitam reservas etiológicas, dado que são susceptíveis de produzirem reacções cruzadas com outras ehrtlichias e/ou anaplasmas.

Do ponto de vista clínico-epidemiológico, importará ter presente que o vector da anaplasmose é o mesmo da borreliose de Lyme, isto é, o *I. ricinus*. Assim, a co-infecção pode ocorrer e, com efeito, tem sido detectada[95], inclusive entre nós: em 103 soros de pacientes com borreliose de Lyme confirmada ou suspeitada, Ana Sofia Santos e colab. encontraram 8 (7,8%) com anticorpos para *A. phagocytophilum* e 3 (2,9%) para *E. chaffeeensis*[96].

2.5 Rickettsioses



2.5.1 Complexo dos tifos

2.5.1.1 Tifo epidémico ou histórico.

Tem como agente etiológico a *Rickettsia prowazekii*, como reservatório o próprio homem (nos USA, os reservatórios são os esquilos voadores) e como vector o *Pediculus humanus humanus* (na Etiópia[97,98] e no México, a *R. prowazekii*[99] foi também isolado a partir de carraças).

Em Portugal, esta "pestilência" revestiu-se de grande acuidade durante muitos séculos, marcando indelevelmente a nossa História. O último surto epidémico relevante ocorreu em 1918 e 1919 (Fig. 3) – concomitantemente com surtos de gripe pneumónica e de varíola – e interessou fundamentalmente o norte do país[100]. Os derradeiros casos notificados remontam a 1950.

Dado que o indivíduo contagiado permanece como reservatório passivo durante toda a vida, é possível que, entre nós, possam aparecer esporadicamente ainda casos de doença de Brill-Zinsser, quiçá não diagnosticados pelo desconhecimento que os médicos têm desta forma atenuada de tifo[101].

2.5.1.2 Tifo endémico ou murino

O agente etiológico do tifo endémico é a *Rickettsia typhi*, os ratos constituem o seu reservatório e as pulgas dos ratos (*Xenopsylla cheopis*) são os respectivos vectores. A zoonose é bastante mais benigna do que o tifo epidémico e, com a terapêutica antibiótica de que actualmente dispomos, só muito raramente conduz ao *exitus letalis*. Em termos gerais, a doença foi recuando em todo mundo, tendo mesmo sido considerada extinta em muitos países. Todavia, nos últimos anos começaram novamente a ser diagnosticados casos de tifo epidémico em países onde se supunha ter sido erradicado (por exemplo, 62 casos na região de Sevilha, entre 1983-1995[102]).

Em Portugal, com o declínio do tifo epidémico nos anos 40, começou a dar-se alguma atenção ao tifo endémico, tendo sido então comprovados vários casos clínicos[103,104]. Depois a doença foi dada como extinta, mas ultimamente começaram a ser descritos alguns casos dispersos, sendo certo que esta zoonose é sub-diagnosticada[105,106].

Todavia, no que respeita ao nosso país merece especial referência um surto ocorrido no Arquipélago da Madeira. Em 1996, foram ali diagnosticados 6 casos agudos de tifo murino, e mais um sétimo caso em 1997: 3 indivíduos eram residentes na Ilha de Porto Santo e 4 tinham-se deslocado a esta ilha durante um fim-de-semana, vindos da ilha da Madeira[107,108]. Subsequentemente, um estudo adrede mostrou que 27% dos utentes de um grupo de indivíduos de um Centro de Saúde local apresentavam anticorpos para esta rickettsiose. Outrossim, foram capturados ratos na Ilha de Porto Santo, sendo que 76% se revelaram positivos para *R. typhi*[109], e em pulgas *Leptopsylla segnis* colhidas de ratazanas da Ilha foi possível identificar, por PCR, a *R. typhi*[110].

2.5.2 Complexo das "febres exantemáticas"

2.5.2.1 *Rickettsia conorii conorii* e *R. conorii israelensis*

Tradicionalmente, o cão é considerado como o principal reservatório da (entre nós) chamada "febre escaro-nodular", e o *Rhipicephalus sanguineus* é o seu vector. Todavia, este reducionismo epidemiológico começa a ser posto em causa.

Assim, sabe-se que o cão apresenta apenas curtos períodos de rickettsiémia, mas, em contra-partida, os lagomorfos mostram índices elevados de infecção: num estudo em Espanha, 76,5% dos coelhos bravos estudados e 25% das lebres apresentavam anticorpos para a *R. conorii*[111]. Por outro lado, o *R. sanguineus* é muito pouco antropofílico (contudo, os anos mais quentes podem determinar uma maior agressividade desta carraça para com o homem), e, num estudo espanhol sobre ixodídeos removidos de indivíduos assintomáticos, em 360 carraças pertencentes a diferentes espécies apenas só num *R. sanguineus* foi identificada a *R. conorii*[112]. Outrossim, verificou-se que a grande maioria dos *R. sanguineus* infectados experimentalmente morre na sequência da infecção[113]. Começa, pois, a admitir-se a hipótese de que vários casos diagnosticados serologicamente como infecções por *R. conorii* possam – em especial quando ocorrem várias escaras – corresponder a infecções por *R. aeschlimannii* (*vide* o ponto 2.5.2.5)[114].

A rickettsiose por *R. conorii* tem mostrado uma certa expansão territorial e, bem assim, a sua incidência está em crescendo, admitindo-se que tal facto se deva a alterações climáticas (Primaveras e Verões mais quentes e secos)[115]. A incidência desta zoonose aumenta com a idade, o mesmo acontecendo com a mortalidade. Considera-se que a mortalidade nos jovens é excepcional – aliás, já o mesmo acontecia numa outra rickettsiose, o tifo epidémico, em que, entre nós, na grande epidemia do Porto, em 1918 e 1919, se notou que "(...) *um grande numero de creanças (...) passam junto da mãe todo o tempo da doença, não se tendo observado até agora qualquer caso* (...)"[116]. Por exemplo, num estudo epidemiológico em França, apenas se registou um falecimento por *R. conorii* em "crianças" – num adolescente de 16 anos de idade[117]. Contudo, em Israel estão referidos vários casos de óbitos em crianças, podendo tal facto estar relacionado com a estirpe de *R. conorii* ali existente, considerada mais patogénica (*vide infra*) e/ou com o padrão imunogenético das vítimas (deficiências de glucose-6-fosfato desidrogenase)[118]. Assim, a mortalidade aumenta nos diabéticos, alcoólicos, idosos, imunodeprimidos, doentes medicados com cotrimoxazol e indivíduos com deficiência de glucose-6-fosfato-desidrogenase – "(...) *Both Mediterranean spotted fever and Rocky Mountain spotted fever have been known to be more lethal in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.* (...)"[119]

Em Portugal, foi sobretudo a partir dos estudos de Ricardo Jorge que se começou a votar uma certa atenção a esta zoonose. No seu mais conhecido trabalho, aquele investigador referiu três casos diagnosticados em doentes da região de Lisboa, outros três em Alcobaça, um no Porto e 54 casos no concelho de Gouveia (Beira Alta)[120]. Como temos enfatizado, a compreensão da epidemiologia das zoonoses no nosso País (brucelose, leishmaniose, equinococose-hidatidose, fasciolose, doenças transmitidas por carraças, etc.) deverá ter em consideração as rotas multi-seculares da transumância: os gados (ovelhas e cabras) e os cães dos rebanhos não só são eles próprios reservatórios de doenças como, também, transportam consigo vectores[11,12]. No caso específico das carraças, por exemplo o *R. sanguineus* (carraça das regiões xero-mediterrânicas) deverá ter sido difundido de sul para norte, enquanto o *Ixodes ricinus* (carraça das regiões florestadas setentrionais) deverá ter-se expandido de norte para sul (Stanek e colab.[121] e Fournier e colab.[122] deram esta última carraça como inexistente no sul de Portugal certamente por desconhecimento dos seus mecanismos de adaptação para sobreviverem nos meses mais quentes do ano). Assim, os 54 casos de "febre escaro-nodular" referidos por Ricardo Jorge em Gouveia[120] guardavam, muito presumivelmente, relação com o facto de esta região ser um dos principais locais de origem dos gados serranos que invernavam no Alentejo, regressando, no início da Primavera, às terras da Beira Alta[12]; ora, os cães dos rebanhos transumantes transportavam, por certo, ectoparasitas de *R. sanguineus* e outras carraças.

Mas o trabalho supra citado de Ricardo Jorge presta-se ainda a um outro comentário, muito pertinente à luz dos conhecimentos actuais. É que ele criou a nova denominação de "*febre escaro-nodular*", conceito este que se revelou muito útil durante décadas, dado que os diagnósticos das infecções por *R. conorii* eram, então, feitos fundamentalmente com base na observação clínica dos pacientes. Todavia, é hoje em dia evidente que tal denominação deverá ser revista, dado que concita ao subdiagnóstico. Porém, as demais designações em geral utilizadas também se revelam inadequadas: a) "Febre de Marselha": é óbvio que a zoonose não interessa apenas Marselha ou a França; b) "Febre botonosa": frequentemente, a doença não apresenta o característico exantema máculo-papular; c) "Febre exantemática mediterrânica": como dito, não só o exantema pode não existir como, também, há subespécies que não interessam sequer o Mediterrâneo (*R. conorii caspia* e *R. conorii indica*); d) "Febre escaro-nodular": a "nossa" designação apresenta também o pecadilho de a escara e/ou o exantema poderem nem sequer existir. Nós próprios, por exemplo, com base na nossa experiência clínica já tínhamos chamado a atenção para as formas fulminantes da doença, que frequentemente não apresentam nem exantema nem escara de inoculação[123]. De facto, "(...) *occasionally there is no rash and the disease runs a fulminant course* (...)."[124] Assim – e não se trata apenas de uma simples questão semântica – talvez a única denominação aceitável para substituir a corrente designação de "febre escaro-nodular" seja, em nosso entender, "febre por *Rickettsia conorii*".

Importará ainda acrescentar que Portugal, em certos anos, apresentou os mais elevados índices mundiais de mortalidade por infecção por *R. conorii*. Em 1997, por exemplo, esse índice cifrou-se em 32,3% dos doentes internados por esta zoonose no Hospital distrital de Beja[125]. Tal ocorrência guardará, por certo, relação com o facto de que:

a) A *R. conorii israelensis* foi isolada em Portugal[126] (além de em Israel e na Sicília[127]), e talvez tenha sido introduzida no nosso país através de carneiros Awassi importados de Israel. Ora, cerca de metade dos casos portugueses são devidos à estirpe *R. conorii israelensis*[128], reconhecidamente mais patogénica do que a estirpe *R. conorii conorii*.

b) É reconhecida a grande susceptibilidade dos indivíduos com défices de glucose-6-fosfato-desidrogenase às rickettsioses, sendo que no sul de Portugal esta enzimopatia surge com certa frequência[129], de par com uma maior mortalidade da zoonose em questão.

c) Outrossim, sabe-se que é nos anos de Verões mais quentes (caso de 1997, em Portugal) que a patogenicidade da *Rickettsia* é mais exacerbada e que o *R. sanguineus* (muito pouco antropofílico) se torna mais agressivo para o homem, face ao processo de desidratação a que é sujeito.

d) Acresce a questão delicada da prescrição de cotrimoxazol (sulfametoxazol + trimetoprim) a doentes que, afinal, possuem infecções por *R. conorii*, e nos quais este antibiótico, além da sua comprovada ineficácia no tratamento das rickettsias, vai potenciar a sua proliferação[130], conduzindo frequentemente ao *exitus*. Ora, em 105 doentes com "febre escaro-nodular" do distrito de Beja, Rita de Sousa refere que "(...) *o cotrimoxazol [foi utilizado] em 9 [8,6%], sete dos quais (...) com tetraciclinas*. (...)"[131]

2.5.2.2
Rickettsia sibirica sibirica e *R. sibirica mongolotimonae*

A *R. sibirica* foi isolada no leste asiático a partir de diversas espécies de carraças do género *Dermacentor*, que se comportam como vectores e reservatórios (mantêm a rickettsia por transmissão trans-ovárica e trans-estadial). Produz o chamado "tifo siberiano por carraça", um quadro clínico em geral benigno, que se assemelha bastante ao da "febre exantemática mediterrânica", mas em que o exantema pode assumir um carácter purpúrico. É muito comum na Ásia central e do leste, onde mais de metade da população pode apresentar anticorpos anti-*R. sibirica*, sendo que mesmo os visitantes se infectam com certa facilidade (por exemplo, num grupo de 13 paleontologistas que se deslocaram em expedições científicas à Mongólia, quatro desenvolveram quadros agudos de febre e tiveram testes de imunofluorescência positivos para a rickettsia em questão)[132].

Em 1996, num indivíduo residente em Marselha e que apresentava uma escara de inoculação e um discreto exantema, foi-lhe isolada do sangue e da pele uma estirpe de rickettsia, que seria considerada uma subespécie de *R. sibirica*[133]; posteriormente, foi-lhe dada a designação de *R. sibirica mongolotimonae*. Seguiu-se depois a descrição de outros casos provocados por esta nova subespécie, em França, África do Sul, Argélia, Grécia, Portugal e Espanha. Em cerca de metade dos casos, o quadro clínico é benigno e apresenta o típico aspecto de uma escara de inoculação, com linfangite dirigida para as adenopatias satélites, daí a designação "LAR" que lhe foi atribuída: *Lymphangitis-Associated Rickettsiosis*[134].

Quanto aos casos portugueses: o primeiro foi descrito numa doente do Hospital do Espírito Santo de Évora, com isolamento da *R. sibirica mongolotimonae* a partir do sangue[135], e os outros dois eram pacientes da região de Setúbal (um deles ainda não publicado: comunicação pessoal de Rita de Sousa, do CEVDI-INSA)[136]. Bem assim, entre nós a *R. sibirica mongolotimonae* foi detectada, por PCR, na carraça *Rhipicephalus pusillus*[135].

2.5.2.3
Rickettsia helvetica

Durante muito tempo, foi considerada uma espécie não patogénica, até que, em 1999, foi feita a sua identificação – por serologia, PCR e microscopia electrónica – em tecidos cardíacos de dois adultos jovens falecidos por morte súbita no decurso de exercício físico[137]. Posteriormente, a *R. helvetica* foi também identificada em nódulos granulomatosos da autópsia de dois indivíduos com sarcoidose[138], mas estudos subsequentes não confirmaram a hipotética responsabilidade daquela rickettsia na etiopatogenia da sarcoidose[139]. Outros estudos têm associado a infecção por *R. helvetica* a quadros febris, com ou sem exantema, quer na Europa quer na Tailândia[140].

A *R. helvetica* foi isolada em Portugal, a meio da década de 90, em *Ixodes ricinus* e *Ixodes ventalloi*[141], mas, que saibamos, não existem ainda casos clínicos confirmados entre nós (certas mortes "misteriosas", ocorridas em jovens futebolistas portugueses e por vezes divulgadas pelos nossos meios de comunicação social[142], poderão, eventualmente, estar associadas a esta rickettsiose? – os relvados dos campos de futebol apresentam boas condições para a presença de *I. ricinus*, o putativo vector da doença).

2.5.2.4
Rickettsia slovaca

Também esta rickettsia foi tida, durante uma vintena de anos, como não patogénica. Tem como vector e reservatório o *Dermacentor marginatus* e o *D. reticulatus*. Os quadros clínicos surgem fundamentalmente nos meses mais frios do ano[143] (ao contrário da infecção por *R. conorii*, que ocorre nos meses mais quentes), e em 86% dos casos a escara de inoculação situa-se na cabeça: esta escara determina em geral uma alopecia transitória, que pode manter-se durante alguns meses[144]. Demais, a rickettsiose atinge especialmente as crianças[145] e o sexo feminino[143], e costuma cursar com adenopatias satélites, produzindo frequentemente astenia prolongada. Devido à sua expressão clínica, a doença é geralmente designada por TIBOLA (*Tick-borne lymphadenopathy*), mas os espanhóis preferem designá-la por DEBONEL (*Dermacentor-borne necrosis-erythema-lymphadenopaty*). É a rickettsia frequente na metade sul da Europa[146], sendo que em 2005 representava 19% das rickettsioses documentadas pela *Unité des Rickettsies* de Marselha[144].

Em Portugal, a *R. slovaca* foi já isolada em *D. marginatus*[147] e *D. reticulatus*[148]. Não temos conhecimento de nenhum caso clínico registado no nosso país, mas, sendo esta zoonose relativamente frequente na vizinha Espanha (Ibarra e colab. referiram na sua casuística 54 casos de TIBOLA/DEBONEL[149]), questionamo-nos se, por exemplo, alguns casos de "peladas" por supostas tinhas –

especialmente em crianças –, quando diagnosticadas por clínicos inexperientes em dermatologia e sem confirmação laboratorial da micose, não poderão corresponder a infecções por *R. slovaca*.

2.5.2.5
Rickettsia aeschlimannii

Esta rickettsia tem ampla distribuição, quer na Europa quer em África[144]. O *Hyalomma marginatum* tem sido indicado como o seu principal vector (e, possivelmente, também reservatório), mas o facto é que em Espanha foi identificada em mais cinco espécies de carraças[150]. O curso clínico da rickettsiose é bastante sobreponível ao da febre exantemática mediterrânica. À presente data, estão apenas descritos quatro casos humanos confirmados (um caso num indivíduo vindo de Marrocos, um outro na África do Sul e mais dois na Argélia)[151], mas, dado o antropofilismo marcado do *H. marginatum*, pensa-se que vários casos serologicamente identificados como infecções por *R. conorii* possam na realidade corresponder a infecções por *R. aeschlimannii*.

Em Portugal, esta rickettsia já foi isolada, a partir de *H. marginatum*[141].

2.5.2.6
Rickettsia massiliae e Rickettsia rhipicephali

Trata-se de duas rickettsias consideradas não patogénicas, mas a verdade é que a *R. massiliae* foi isolada do sangue de um indivíduo de Palermo (Itália): desenvolveu um quadro considerado como infecção por *R. conorii*, fez terapêutica com uma cefalosporina que não resultou, mas respondeu à terapêutica com tetraciclina; do seu sangue foi isolada uma rickettsia que, 20 anos mais tarde, foi estudada e identificada, por sequênciação, como *R. massiliae*[144].

A *R. massiliae* foi isolada em Portugal em carraças *Rhipicephalus turanicus*, e a *R. rhipicephali* em *H. marginatum*[147].

Nota adicional às rickettsioses: se bem que não identificada em Portugal, a *Rickettsia africae* deve merecer uma certa atenção, em especial em turistas regressados da África subsariana, uma vez que existem diversos trabalhos com vários casos confirmados desta infecção em indivíduos que viajaram por aquele continente: em 417 indivíduos estudados, Raoult e colab. identificaram 119 positivos[152]. Demais, além da sua larga difusão em África e da sua presença em Guadalupe[153], a *R. africae* já foi também identificada na Europa: na Sicília, em carraças do género *H. marginatum*[154]. O sinal mais chamativo do seu quadro clínico é a existência frequente de várias escaras num mesmo paciente.

2.6
Bartoneloses

As *Bartonella* spp. têm como reservatórios principais os gatos e o próprio homem, e o seu contágio faz-se pelo contacto directo com

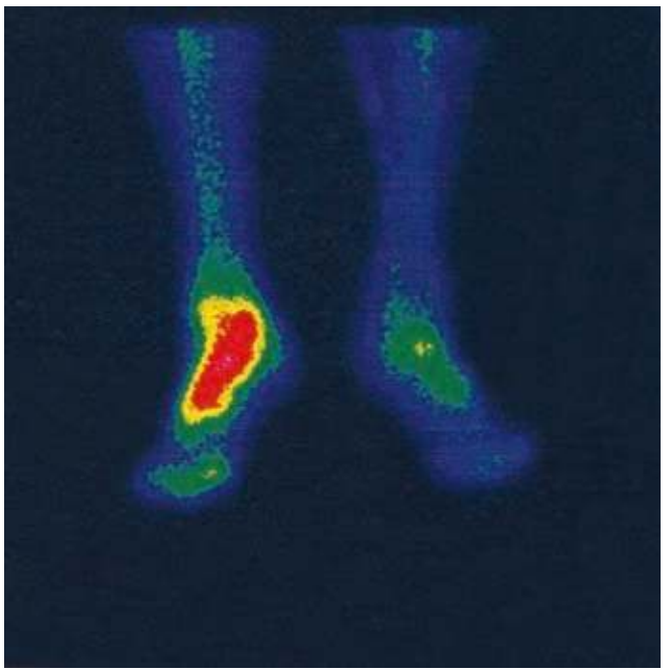

Figura 4 – Cintigrafia mostrando focalização óssea num caso de infecção por *B. henselae* (David de Morais et al, 1997[165])

aqueles animais, pela sua arranhadura ("doença da arranhadura do gato"), por piolhos (caso da "febre das trincheiras") ou por Phlebotominae ("verruga peruana"). Não devidamente esclarecida ainda é a questão da hipotética responsabilidade de ixodídeos na manutenção do ciclo de algumas bartonelas ou na sua transmissão[155].

A primeira bartonelose descrita, a "verruga peruana", – devida à infecção por *Bartonella bacilliformis* e transmitida pela "mosca da areia" *Lutzomyia verrucarum* – permaneceu longamente nos livros de Medicina Tropical apenas como uma "curiosidade" existente nos vales dos Andes (Peru, Colômbia e Equador). Todavia, ela permitiu demonstrar o possível carácter proteiforme das manifestações clínicas das bartonelas. Com efeito, subsistem naquela região duas entidades clínicas aparentemente independentes: a "verruga peruana", uma formação angiomatosa, e a "febre de Oroya", que produz anemia hemolítica e é fatal em 10 a 40% dos casos[156]. Ora, em 1885, um estudante peruano de Medicina, Daniel Alcides Carrión, anteviu a unicidade das duas "doenças" e decidiu provar a sua asserção, injectando-se com um inóculo de uma "verruga peruana". Desenvolveu um quadro grave de "febre de Oroya", e faleceu, razão por que esta bartonelose passou a designar-se por "doença de Carrión".

Em relação às demais bartonelas patogénicas, importará lembrar que, inicialmente, elas integravam o género *Rochalimaea*, que foi revisto na década de 90 e reclassificado como *Bartonella*, facto este que deverá ser tido em consideração nas pesquisas bibliográficas[157].

Resumidamente, as principais *Bartonella* spp. que infectam o homem e as suas manifestações clínicas mais importantes são (para

outras *Bartonella* spp. patogénicas, *vide*, *v. g.*, Chomel e colab.[158]):

- *Bartonella bacilliformis*: produz a verruga peruana e a febre de Oroya.
- *B. quintana*: febre das trincheiras, angiomatose bacilar e endocardite.
- *B. henselae*: doença da arranhadura do gato, angiomatose bacilar, peliose hepática e/ou esplénica, endocardite e meningoencefalite (por vezes com *status epilepticus*, facto que deverá ser tido em conta em especial nas crianças[159]).
- *B. elizabethae*: endocardite.

Interessa enfatizar a importância que as bartoneloses têm em endocardites tidas como bacteriologicamente "negativas", uma vez que em muitos desses casos tem sido possível provar a responsabilidade de *Bartonella* spp.[160] Outrossim, em pacientes imunodeprimidos a infecção por bartonelas é muito elevada (na Grécia, por exemplo, num grupo de 253 indivíduos com infecção HIV 41% eram seropositivos para *B. henselae*[161]); demais, têm sido erroneamente interpretados como sarcomas de Kaposi lesões que, afinal, se provou tratar-se apenas de angiomatoses bacilares[162].

Quanto a Portugal, por certo que a desatenção de certos médicos tem concorrido para um subdiagnóstico das bartoneloses. Tomemos um simples exemplo de uma doente nossa: tendo sido arranhada e mordida pela sua gata, desenvolveu uma lesão angiomatosa numa perna; foi vista sucessivamente por sete médicos, que fizeram diagnósticos de "erisipela" e "tromboflebite" e a medicaram nesse sentido. A paciente recorreu então a um médico veterinário, que decidiu referenciar-nos a doente. Pedimos o estudo serológico, que se revelou positivo para anticorpos anti-*B. henselae*. Demais, uma cintigrafia óssea mostrou que já havia compromisso ósseo, situação esta que é deveras rara em indivíduos não imunodeprimidos, como era o caso da doente (Fig 4)[163].

Aliás, a prova de que, entre nós, esta zoonose deverá revestir-se de certa importância está no facto de que, só nas últimas "Jornadas Nacionais de Infecciologia Pediátrica" a que assistimos (2009), terem sido apresentados quatro posters interessando a doença da arranhadura do gato (infecções por *B. henselae*)[164,165,166,167].

Refira-se ainda que, no nosso país, "(...) *em pulgas dos géneros* Ornithophaga e Stenoponia *[colhidas em micromamíferos de alguns parques naturais] detectou-se a presença de dois genótipos novos de* Bartonella, *geneticamente relacionados com a espécie* Bartonella elizabethae. (...)"[110]

2.7 Tularémia

Das duas subespécies de *Francisella* clinicamente mais importantes, *Francisella tularensis holarctica* (menos virulenta) e *F. tularensis tularensis* (mais virulenta), apenas a primeira tem interesse epidemiológico na Europa – a segunda subespécie interessa particularmente a América do Norte. A *Francisella* tem como reservatórios várias espécies animais, mas os lagomorfos e os roedores são aceites como os mais relevantes. A transmissão da doença faz-se de várias formas, que, de certo modo, condicionam a expressão clínica da doença: por pequenas sufusões da pele, em especial aquando da manipulação de lebres (produz quadros glandulares ou úlcero-glandulares), por via inalatória (quadros pneumónicos), por ingestão alimentar (quadros símile febre tifóide), por picada de hematófagos (quadros septicémicos). Esta múltipla capacidade de disseminação e infecção da tularémia transformou esta bactéria num perigoso agente de guerra biológica, aliás já utilizado pelos japoneses na Manchúria e pelos soviéticos em Estalinegrado[168,169].

Em Portugal, o conhecimento desta zoonose emergente é reduzido e pouco claro, carecendo de ser mais aprofundado. Assim:

a) em 1999, nós próprios, em colaboração com Sofia Núncio do CEVDI-INSA, efectuámos um estudo sero-epidemiológico de campo interessando um grupo de 40 caçadores da "Associação de Caça e Pesca Desportiva de Nossa Senhora de Machede" (Évora), tendo apurado um caso positivo (2,5%), caso esse cuja positividade foi reconfirmada por Pedro Anda, do *Instituto de Salud Carlos III*, de Madrid (trabalho não publicado).

b) num estudo de "(...) *89 amostras de populações de risco como caçadores e trabalhadores de Parques Naturais, etc.* (...)" e "(...) *58 amostras enviadas para diagnóstico entre 1999 e 2003, provenientes de várias zonas do país (...), não se detectaram amostras positivas* (...)"[170].

c) na mesma altura, Seabra e colab. estudaram "(...) *1053 dadores de sangue (...) nos cinco distritos do Norte de Portugal* (...)" e concluíram que "(...) *74 indivíduos (7,0 %) tinham títulos ≥ 1:40, correspondendo a prevalências de 4,3 % no Porto, 3,4 % em Viana do Castelo, 9,8 % em Braga, 11,1 % em Vila Real e 8,9 % em Bragança.* (...)"[171]

d) no distrito de Bragança, em 74 indivíduos com condições de risco para contraírem a zoonose, 48 foram estudados serologicamente sendo todos negativos, e 26 foram estudados por PCR sendo um positivo (3,8%). Em 110 carraças, um *D. reticulatus* (0,9 %) era positivo para *F. tularensis* por técnicas de amplificação[172].

Uma vez que na vizinha Espanha têm ocorrido surtos epidémicos importantes de tularémia (585 casos em 1997[173]; 19 casos em 1998, em pescadores de lagostim de água doce[174]; 507 casos em 2007[175]) e que as condições eco-epidemiológicas do nosso país são idênticas às do país vizinho, é de presumir que, entre nós, esta doença esteja a ser negligenciada – quiçá por desconhecimento dos clínicos –, em especial no Centro e Norte do território: com efeito, na Europa a sua incidência cresce de sul para norte, dado que na região xero-mediterrânica os excreta dos reservatórios são mais facilmente esterilizados pelo calor e pela baixa humidade do solo e atmosférica.



Figura 5 — Doente nossa com extenso eritema migrans e linfangite da coxa (ao centro, lesão da biopsia cutânea – foto J. David de Morais).

2.8
Borreliose de Lyme

Ocupar-nos-emos aqui tão-só das borrelioses do complexo Lyme: no que respeita ao complexo das febres recorrentes, é sabido que as infecções por *Borrelia hispanica* (importada de Espanha através de porcos) foram correntes no sul do País, mas esta zoonose exauriu-se em Portugal no início da década de 60[176,177].

Os principais reservatórios das borrélias do complexo Lyme variam com as espécies e ao longo das fases evolutivas dos seus vectores, as carraças *Ixodes* spp.: na fase larvar, os reservatórios preferentemente parasitados são os roedores e as aves; na fase de ninfa, também estes e os canídeos; e na fase adulta, os anteriores reservatórios e os ungulados, selvagens ou domésticos[178].

Os *Ixodes* vectores conhecidos da borreliose de Lyme são: *I. ricinus* na Europa e Norte de África, *I. persulcatus* na Europa de Leste e Ásia, *I. scapularis* e *I. pacificus* nos USA e *I. ovatus* no Japão. Vários estudos apontam para a responsabilidade de *Ixodes* das aves (designadamente o *I. uriae*) na difusão mundial de borrélias, sequer ao menos da *Borrelia garinii*[179].

A sintomatologia da borreliose de Lyme é proteiforme (já foi descrito o atingimento de praticamente todos os órgãos e sistemas)[180,181,182,183,184,185], e reconhecem-se as seguintes fases evolutivas:

- *Fase precoce*: a) *Fase precoce localizada*: o eritema migrans constitui o sinal tipificante do início da doença (Fig. 5) – é considerado patognomónico quando observado por um médico experiente –, devendo, todavia, ter-se em consideração que ele está menos vezes presente na Europa do que nos USA, o que guarda relação com as espécies existentes em cada um dos dois continentes (*vide infra*). Esta subfase pode fazer-se acompanhar de sintomatologia de tipo gripal e adenopatias regionais. b) *Fase precoce disseminada*: pode ocorrer envolvimento do foro dermatológico (eritema migrans secundário múltiplo, paniculite, linfocitoma, etc.), músculo-articular (artrite de Lyme intermitente), cardíaco (bloqueios de ramo e miopericardite: cardite de Lyme), neurológico (meningite linfocítica, paralisias dos nervos cranianos, neuropatias periféricas, mielite: neuroborreliose), oftalmológico (conjuntivite, irite, coroidite, pan-oftalmite, edema da papila), etc., etc.
- *Fase tardia*: são susceptíveis de ocorrer acrodermatite crónica atrófica, esclerodermia localizada (morfeia), artrite crónica, encefalomielite crónica, pseudo-tumores cerebrais, quadros psicóticos, sindromas *like*-esclerose múltipla, etc.

Recordemos agora quais as espécies de borrélia consideradas patogénicas: *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *B. garinii* e *B. afzelii*. Se bem que, teoricamente, qualquer das espécies possa produzir os quadros clínicos acima indicados, a verdade é que a *B. burgdorferi* s.s. é mais propensa a produzir quadros de eritema migrans e articulares, a *B. garinii* quadros neurológicos e a *B. afzelii* quadros de acrodermatite crónica atrófica. Ora, nos USA existe apenas a *B. burgdorferi* s.s. (os estudos filogenéticos sugerem que a *B. burgdorferi* s.s. terá sido introduzida na Europa a partir dos USA[186]), enquanto na Europa existem as três espécies apontadas supra[187]: assim, a citação habitual e muitas vezes acrítica de trabalhos médicos dos USA conduz, frequentemente, a imprecisões estatísticas no que respeita à borreliose de Lyme na Europa. Quanto à *B. spielmanii*, recentemente descrita, cautelarmente considerou-se que poderia não ser patogénica, mas a verdade é que já existem vários casos descritos de eritema migrans a ela associados[188]. Relativamente às *B. valaisiana* e *B. lusitaniae*[189,190], não existem ainda provas convincentes da sua patogenicidade. É um facto que esta última borrélia já foi isolada em dois indivíduos, entre nós[191,192], mas tratava-se de casos clinicamente atípicos (nós próprios observámos um desses doentes na nossa consulta hospitalar). Demais, importará notar que a *B. lusitaniae* apresenta uma elevada prevalência em *I. ricinus* em toda a bacia mediterrânica[193,194,195] e mesmo na Europa Central[196], e que em Portugal supera largamente as demais borrélias ou surge mesmo como o único espiroquetídeo presente em certas regiões, especialmente a sul do país[197,188,189,200]. Tomemos alguns exemplos da relevância da *B. lusitaniae* na região mediterrânica (não só). Sofia Núncio-Soares: em "(...) *120 exemplares [de carraças] estudados (...), a análise com enzimas de restrição e a análise dos perfis de restrição obtidos confirmou que se tratava [só] de DNA de* B. lusitaniae. (....)"; nos estudos que efectuou na Madeira, em 89 carraças positivas para borrélia encontrou: *B. burgdorferi* s.s.: 1,1%; *B. afzelii*: 1,1%; *B. garinii*: 4,5%; *B. valaisiana*: 1,1%; *B. lusitaniae*: 92,1%[197]. Bertolotti e colab., na Toscânia (Itália) chegaram aos seguintes resultados: "(...) Borrelia lusitaniae *accounted for 82.9% of positive samples, followed by* B. garinii *(9.8%),* B. afzelii *(2.4%) and* B. burgdorferi *s.s. (2.4%).* (...)"[194] E na Eslováquia, apurou-se o seguinte: "(...) *The most frequently detected genospecies [skin biopsy specimens collected from lizards] was B. lusitaniae (77.9%–94.7%).* (...)"[201] Atente-se ainda que, por exemplo, num estudo

sero-epidemiológico de campo de que fomos colaboradores, 9,7% de indivíduos rurícolas *saudáveis* apresentavam anticorpos anti-*Borrelia*[202]. Neste contexto epidemiológico, verosimilmente será possível isolar borrélias putativamente não patogénicas em indivíduos saudáveis da região mediterrânica ou em indivíduos que possam ter sintomatologia dependente de outra qualquer etiologia. A conclusão óbvia é que são necessários ainda mais estudos antes de, com segurança, se pretender atribuir carácter patogénico à *B. lusitaniae*. Pessoalmente, acrescentaremos: talvez a *B. lusitaniae* só se revista de carácter patogénico em certos terrenos imunogenéticos (*vide infra*, "Considerandos Finais").

Ainda em relação a esta borrélia, uma questão pertinente e actual respeita à dilucidação dos seus principais reservatórios. Alguns estudos provaram a manifesta importância de certas espécies de lagartixas como seus reservatórios[201,203]. Todavia, um outro estudo mostrou que as aves assumem particular relevância, quer como reservatórios quer como disseminadoras da *B. lusitaniae*[196]. Assim, compreende-se a ampla difusão que a *B. lusitaniae* apresenta na Europa, Norte de África e mesmo no Próximo Oriente (Turquia[195])

Do ponto de vista da casuística nacional, o primeiro caso português de borreliose de Lyme foi por nós descrito, em colaboração, em 1989[204]. Durante algum tempo, esta zoonose foi quase só descrita no Alentejo[1,80,182,184,205,206,207], o que levou a supor-se que aqui pudessem existir condições especiais para a manutenção do ciclo natural da doença[202], mas estudos subsequentes vieram mostrar que assim não era. Aliás, sendo o *I. ricinus* uma carraça que tem por habitat regiões florestadas e húmidas[208] (daí que Stanek e colab.[121] e Fournier P-E e colab.[122] tenham ido ao extremo de considerar o *I. ricinus* inexistente no sul da Península Ibérica), plausivelmente a borreliose de Lyme deverá aumentar de incidência no País de sul para norte, logo as regiões xerófitas do Alentejo deverão ser as de menor incidência.

Quanto à globalidade do nosso território, refira-se, por exemplo, que em 12 535 amostras de sangue enviadas para o CEVDI-INSA por suspeita de Lyme, no período de 1990 a 2004, 628 (5%) apresentavam anticorpos para *Borrelia*[209]. Infelizmente, a disparidade de amostras referenciadas ao CEVDI-INSA por cada distrito não permite retirar ilações válidas sobre as zonas de maior incidência no País. Por exemplo, do distrito de Braga o CEVDI-INSA só dispôs de um único soro, que foi negativo[197,209], mas este foi o distrito que mais casos de borreliose de Lyme declarou oficialmente: dos 22 casos declarados no quinquénio 2000-2004, 13 (59,1%) correspondiam a Braga (*Doenças de Declaração Obrigatória*). Aliás, num estudo em 910 *dadores de sangue* da região de Braga, 42 amostras (4,6%) apresentavam anticorpos anti-*Borrelia*[210]. Dado que a ocorrência do *I. ricinus* se acentua de sul para norte do país[208], será de presumir – do ponto de vista epidemiológico – que a borreliose de Lyme apresente uma maior incidência efectiva no Centro e Norte de Portugal.

/ 3
Considerandos finais

Supomos ter deixado clara a importância presente das zoonoses emergentes em Portugal e o seu potencial para uma maior incidência futura. Obviamente que uma questão relevante se põe desde logo: na generalidade dos nossos médicos que praticam clínica (médicos de família, internistas, infecciologistas, etc.), quais as zoonoses emergentes de que eles têm real conhecimento? Esta questão remete para dois outros pontos fulcrais: nas nossas Universidades, quais as zoonoses reemergentes e emergentes que foram objecto de ensino?; e, uma vez que na generalidade das Universidades essa lacuna não foi preenchida, que esforço de actualização tem sido feito sobre aquelas patologias? – pelos próprios médicos, pelas instituições de ensino que os formaram e que deveriam assumir também a sua "reciclagem" periódica, quiçá pelos colégios de especialidades da Ordem dos

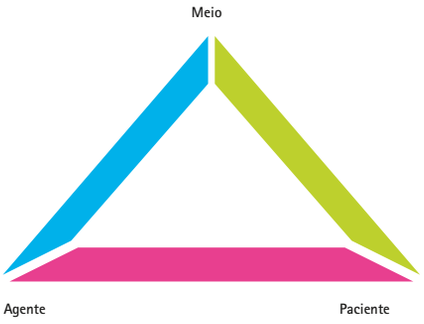

Figura 6 – Os três vectores essenciais na "Abordagem Clínica Integrada"

Médicos, etc. Demais, a prática da clínica infecciológica (que não só) carece de uma abordagem multidisciplinar, holística, que não é contemplada na formação ministrada nas nossas faculdades de Medicina, em que as várias disciplinas são ensinadas de forma compartimentada. Pensemos um pouco, epistemologicamente, na praxis clínica:

- Que Medicina temos nós nos dias de hoje? Temos uma "*Medicina Curativa*": o objectivo do médico é formular um diagnóstico para, de imediato, tentar "curar" o doente" – na Infecciologia, em geral é logo a "artilharia" dos antibióticos que é usada.
- E que Medicina teremos nós no futuro? Uma "*Medicina Preditiva*": à nascença, será feito um estudo genético de cada indivíduo, e algumas potenciais doenças serão objecto de correcção, pela Engenharia Genética e pela Nanotecnologia (*verbi gracia*, a utilização de nanopartículas como vectores de DNA até ao núcleo de células específicas); outras doenças, não susceptíveis de correcção, implicarão a adopção de medidas profiláticas adequadas: por exemplo, se um indivíduo portador dos haplotipos HLA-DR2 ou HLA-DR4 contrair uma borreliose de Lyme, irá desenvolver um quadro clínico grave, e, como tal, profilaticamente deverá ser aconselhado a não optar por uma profissão que o exponha ao contacto com carraças, devendo ainda proteger-se com a vacina contra a borreliose de

Lyme (que existe nos USA, mas que não é utilizável na Europa dada a diversidade de espécies do complexo Lyme que existe no nosso continente).

Ora, enquanto a "*Medicina Preditiva*" não nos é acessível, podemos (devemos) optar por uma "*Medicina Integrada*" – pela qual temos pugnado[211,212] –, que implica uma abordagem abrangente da prática médica e em que deverão ser considerados os seguintes vectores (Fig. 6):

a) *Meio*. Aqui, põe-se o problema crucial dos reservatórios e dos vectores zoonóticos, o que vale dizer que a formação em Ecologia e Epidemiologia é essencial para o médico. Deverá a Ecologia ser ou não ensinada nos cursos de Medicina, em especial na vertente das alterações climáticas, que determinam a proliferação de reservatórios e vectores?! E quanto à Epidemiologia: entre nós, um indivíduo a quem se ensina a determinar um χ^2 ou um desvio padrão é logo tido como conhecedor de Epidemiologia. Simples equívoco, obviamente, uma vez que se confunde Estatística e Epidemiologia: um estatístico não sabe em geral Epidemiologia, se bem que um epidemiologista tem de saber também Estatística.

b) *Agente*. Como já dito, a grande maioria dos agentes infecciosos de que falámos (e muitos outros mais) não são simplesmente objecto de estudo nas universidades. Outrossim, o que nos foi ensinado em matéria de especiação e subespeciação? Ora, por exemplo, não basta saber-se que um indivíduo possui uma borreliose de Lyme, uma vez que ser contagiado por uma *B. burgdorferi* s.s. é uma coisa, enquanto ser contagiado por uma *B. garinii* – com os seus quadros de neuroborreliose, em geral graves – será outra. Ou ainda: desenvolver uma febre exantemática mediterrânica pela estirpe *R. conorii conorii* ou pela estirpe *R. conorii israelensis* determinará, como visto *supra*, quadros clínicos de gravidade e mortalidade diversas. Assim, o conhecimento da expressão fenotípica de duas espécies ou estirpes diferentes é crucial para as opções terapêuticas a adoptar em cada caso clínico.

c) *Paciente*. Nas nossas universidades, nada nos foi ensinado sobre Genética aplicada à Infecciologia e à Parasitologia. Todavia, a problemática da especiação e da subespeciação, associada ao terreno imunogenético do paciente, determinará que um indivíduo contagiado por um dado agente infeccioso possa nem sequer desenvolver sintomatologia, possa fazer um quadro frustre ou possa apresentar uma forma grave da doença que evolua rapidamente para o *exitus*. Ora, o conhecimento do terreno imunogenético de cada paciente constitui uma questão major: por exemplo, os indivíduos com défices de glucose-6-fosfato-desidrogenase que são infectados por *R. conorii*, frequentemente acabam por falecer; na infecção por *Hantavirus*, os pacientes portadores do haplotipo HLA-B27 apresentarão um curso benigno da doença[213], enquanto os portadores do haplotipo HLA-B8 desenvolverão formas muito graves de nefropatia epidémica, a necessitar de rápido e intenso suporte hemodialítico, susceptíveis de evoluírem para a insuficiência renal crónica[214]; na infecção por *B. burgdorferi* s.l., os indivíduos que têm no seu património imunogenético os alelos HLA-DR2 ou HLA-DR4 desenvolverão formas severas de artropatias, com tendência evolutiva para a cronicidade[215], e os indivíduos com alelos HLA-A2 e HLA-Cw3 terão tendência a fazer quadros de neuroborreliose[216]; na infecção pelo vírus da hepatite C, 15 a 20% dos infectados, por serem portadores de determinados genotipos, têm um quadro clínico auto-limitado[217,218]; no célebre exemplo de certas prostitutas de Nairobi (Kenya), não obstante elas estarem repetidamente expostas ao vírus HIV, não desenvolvem quadros de SIDA devido ao seu património imunogenético[219], etc., etc. Pretendemos com isto significar que a prática de uma Medicina actual e diferenciada implica que o clínico deverá ter em consideração, entre outros aspectos, *também* o polimorfismo genético de cada um dos seus pacientes.

As implicações práticas do que acima dissemos parecem-nos óbvias. Atenhamo-nos, por exemplo, à problemática da terapêutica: a tendência imediata nos nossos dias é, muitas vezes, declinar-se na chamada "Medicina Baseada na Evidência" a "decisão" da terapêutica a adoptar. Obviamente que a "Medicina Baseada na Evidência" é um instrumento de grande importância em determinadas circunstâncias e em determinadas especializações, *v. g.* nas Unidades de Cuidados Intensivos, em que o intensivista tem de tomar rapidamente uma decisão, "a quente", e que, portanto, se apoia em *guidelines* que já deram provas em grandes séries estatísticas. Todavia, na prática da nossa clínica quotidiana, enquanto internista e infecciologista, nós não abdicamos do direito (obrigação) de entender que "cada caso é um caso" e, como tal, exercermos a nossa capacidade de discernimento frente ao doente específico que temos de tratar. Não existem normas nenhumas da "Medicina Baseada na Evidência" que nos explicitem como deveremos tratar casos de infecções por *R. conorii israelensis* ou de borreliose de Lyme ou de hantaviroses com os terrenos imunogenéticos que indicámos supra. Assim, deveremos ser nós, numa *abordagem holística e integrada*, que temos a obrigação de decidir, *em cada caso concreto*, qual a opção terapêutica a fazer, a sua intensidade e a sua duração. "(...) *The limits to medical evidence continue to limit the ambit of evidence-based medicine.* (...)"[220] Ou, parafraseando o poeta Andrew Lang (1844-1912): "*Eles [os cultores de uma "Medicina Baseada na Evidência" acrítica] usam as estatísticas como um bêbado usa um candeeiro eléctrico: para se apoiarem e não para se iluminarem".*

Para terminar, restará lembrar que, em relação aos nossos conhecimentos sobre a Medicina em geral e sobre as zoonoses emergentes em particular, impõe-se reconhecer as reais limitações do nosso saber médico actual: "(...) *Clinical medicine seems to consist of a few things we know, a few things we think we know (but probably don't), and lots of things we don't know at all.* (...)"[220]

/ Bibliografia

1. Burwell CS. In: Julian DG. *Cardiology*, second ed. London: Baillière Tindall, 1975.
2. Lederberg J. *Infectious disease – a threat to global health and security*. JAMA 1996; 276(5): 417-9.
3. Cohen ML. "Changing patterns of infectious disease". *Nature* 2000; 406: 762-7.
4. Russel P. F. "Nation-wide malaria eradication projects". *An Inst Med Trop* 1952; 9(2): 331-8.
5. Edington J. "Pathology of Malaria in West Africa". *BMJ* 1967; 1: 715-8.
6. Falkow S. "The microbe's view of infection". *Ann Intern Med* 1998; 129(3): 247-8.
7. Taylor LH, Latham SM, Woolhouse ME. "Risk factors for human disease emergence". *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001; 356(1411): 983-9.
8. Kruse H, Kirkemo A-M, Handeland K. "Wildlife as source of zoonotic infections". *Emerg Infect Dis* 2004; 10(12): 2067-72.
9. David de Morais JA. "Helmintíases Intestinais Endémicas na Freguesia de Monsaraz (Alto Alentejo). Subsídios para o seu conhecimento epidemiológico". Lisboa: *Infecon*, 1984.
10. David de Morais JA. "Nosografia do distrito de Évora: estudos prospectivos de campo". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1997; 20(1): 5-14.
11. David de Morais JA. A Hidatidologia em Portugal. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1998.
12. David de Morais JA. *A Transumância de Gados Serranos e o Alentejo*. Évora: Câmara Municipal de Évora, 1998.
13. Mattiucci S, David de Morais JA, Arru E, D'Amelio S, Orecchia P, Paggi L. "Genetic homogeneity within *Echinococcus granulosus* from sheep and cattle of portuguese and italian origin". *Archivos de la Hidatidosis* (XV Extraordinary Congress for the Celebration of the 50 years of Asociación Internacional de Hidatidología, Rome) 1991; 30: 875-8.
14. Meer-Scherrer L, Adelson M, Mordechai E, Lottaz B, Tilton R. "*Babesia microti* infection in Europe". *Current Microbiology* 2004; 48(6): 435-7.
15. Gelfand JA. Babesia, pp. 2119-21. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, edts. *Principles and Pratice of Infectious Diseases*, 3ª ed. New York: Churchill Livingstone, 1990.
16. Centeno-Lima S, do Rosario V, ParreiraR, Maia AJ, FreudenthalAM, NijhofAM et al. "A fatal case of human babesiosis in Portugal: molecular and phylogenetic analysis". *Trop Med Intern Health* 2003; 8: 760-4.
17. Herwaldt BL, Guy de Bruyn, Pieniazek NJ, Homer M, Lofy K, Slemenda SB et al. "Babesia divergens-like infection, Washington State". *Emerg Infect Dis* 2004; 10(4): 622-9.
18. MMWR. "Update: Outbreak of Rift Valley Fever - Saudi Arabia, August-November 2000". *JAMA* 2000; 284: 2989-90.
19. Angelini R, Finarelli AC, Angelini P, Po C, Petropulacos K, Silvi G et al. "Chikungunya in north-eastern Italy: a summing up of the outbreak". *Eurosurveillance* 2007; 12 (11): E071122.2.
20. Schwarz TF, Jager G, Gilch S, Pauli C, Eisenhut M, Nitschko H et al. "Travel-related vector-borne virus infections in Germany". *Arch Virol Suppl* 1996; 11: 57-65.
21. Woodruff AW, Bowen ET, Platt GS. "Viral infections in travellers from Africa". *BMJ* 1978; 1: 956-8.
22. Smithburn KC, Taylor RM, Rizk F, Kader A. "Immunity to certain arthropod-borne viruses among indigenous residents of Egypt". *Am J Trop Med Hyg* 1954; 3 (1): 9-18.
23. Filipe AR, David de Morais JA. "Anticorpos contra arbovírus e vírus de origem muróide (*Hantavirus*) na população do Vimieiro (Alto Alentejo)". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1986; 9 (2): 31-43.
24. Ehrnst A, Peters CJ, Niklasson B, Svedmyr A, Holmgren B. "Neurovirulent Toscana virus (a sandfly fever virus) in Swedish man after visit to Portugal". *Lancet* 1985; 25: 1212–3.
25. Schwars TF, Jager G, Gilch S, Pauli C. "Serosurvey and laboratory diagnosis of imported sandfly fever virus, serotype Toscana, infection in Germany". *Epidemiol Infect* 1995; 114(3): 501-10.
26. Nicoletti L, Verani P, Caciolli S, Ciufolini MG, Renzi A, Bartolozzi D et al. "Central nervous system involvement during infection by Phlebovirus toscana of residents in natural foci in central Italy (1977-1988)". *Am J Trop Med Hyg* 1991; 45(4): 429-34.
27. Santos L, Simões J, Costa R, Martins S, Lecour H. "Toscana virus meningitis in Portugal, 2002-2005". *Euro Surveillance* 2007 ; 12(6): pii=715.
28. Charrel RN, Gallian P, Navarro-Marí J-M, Nicoletti L, Papa A, Sánchez-Seco MP et al. "Emergence of Toscana virus in Europe". *Emerg Infect* Dis 2005; 11 (11): 1657-63.
29. Jia X-Y, Briese T, Jordan I, Rambaut A, Chi HC, Mackenzie JS et al. "Genetic analysis of *West Nile* New York 1999 encephalitis virus". *Lancet* 1999; 354: 1971-2.
30. Morales MA, Barrandeguy M, Fabbri C, Garcia GB, Vissani A, Trono K et al. "*West Nile* virus isolation from equines in Argentina, 2006". *Emerg Infect Dis* 2006; 10: 1559–61.
31. Anónimo. *Expresso*, 31 de Julho de 2004, p. 8.
32. Connell J, McKeown P, Garvey P, Cotter S, Conway A, O'Flanagan D et al. "Two linked cases of West Nile virus (WNV) acquired by Irish tourists in the Algarve, Portugal". *Eurosurveillance* 2004; 8 (32): pii 2517.
33. www.nathnac.org/travel/factsheets/west_nile.htm (consultado em Junho de 2009).
34. Hubálek Z, Halouzka J, Juricová Z, Sebesta O. "First isolation of mosquito-borne West Nile virus in the Czech Republic". *Act Virol* 1998; 42: 119-20.
35. Tsai TF, Popovici F, Cernescu C, Campbell GL, Nedelecu N. "West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania". *Lancet* 1998; 352: 767-71.
36. Sejvar JJ, Bode AV, Marfin AA, Campbell GL, Ewing D, Mazowiecki M et al. "West Nile virus-associated flaccid paralysis". *Emerg Infect Dis* 2005; 11 (7): 1021-7.
37. Murray KO, Resnick M, Miller V. "Depression after infection with West Nile virus". *Emerg Infect* Dis 2007; 13(3): 479-81.
38. Anónimo. *National Geographic* (edição portuguesa), Junho de 2008.
39. Loeb M, Elliott SJ, Gibson B, Fearon M, Nosal R, Drebot M et al. "Protective behavior and West Nile virus risk". *Emerg Infect Dis* 2005; 11 (9): 1433-6.
40. Filipe AR. "Isolation in Portugal of West Nile virus from *Anopheles maculipennis* mosquitoes". *Acta Virol* 1972; 16: 361.
41. Filipe AR, Sobral M, Campaniço FC. "Encefalomielite equina por arbovírus. A propósito de uma epizootia presuntiva causada pelo vírus West Nile". *Rev. Port Ciênc Veter* 1973; 68 (426): 90-101.
42. Formosinho PMP. "Vírus Transmitidos por Artrópodes em Portugal. Contribuição para o Estudo do Género *Flavivirus*". Lisboa: Universidade de Lisboa, Faculdade de Ciências, 2004 (tese de doutoramento).
43. Formosinho P, Santos-Silva MM, Santos A, Melo P, Encarnação V, Santos N et al. "O vírus West Nile em Portugal – estudos de vigilância epidemiológica". *Revista Portuguesa Ciências Veterinárias* 2006; 101 (557-8): 61-8.
44. Filipe AR. "Serological survey for antibodies to arboviruses in the human population of Portugal". *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1974; 68(4): 311-4.
45. Filipe AR, Rebelo de Andrade H. "Arboviruses in the Iberian Peninsula". *Acta Virol* 1990; 34: 582-91.
46. Filipe AR. "Vírus do grupo antigénico Thogoto: isolamento em Portugal a partir de Ripicephalus sanguineus (Vila Viçosa)". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1982; 5 (5-6): 279-81.
47. Filipe AR, Peleteiro MC, Monath TP, Calisher CH. "Pathological findings in mice infected with *Thogoto virus*, a tick-borne orthomyxovirus". *Acta Vir* 1986; 30: 337-40.
48. Filipe AR. "Viroses transmitidas por artrópodos (arbovírus e outros)". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1980; 3(1-2): 87-97.
49. Filipe, AR, Casals J. "Isolation of Dhori virus from *Hyalommna marginatum* ticks in Portugal". *Intevirology* 1979; 11: 124-7.
50. Filipe AR, Calisher CH, Lazuick J. "Antibodies to Congo-Crimean haemorrahagic fever, Dhori, Thogoto and Bhanja viruses in southern Portugal". Acta Vir 1985; 29 (4): 324-8.

51. Papa A, Christova I, Papadimitriou E, Antoniadis A. "Crimean-Congo hemorrhagic fever in Bulgaria". *Emerg Infect Dis* 2004; 10(8): 1465-7.
52. Papa A, Bino S, Llagami A, Brahimaj B, Papadimitriou E, Pavlidou et al. "Crimean-Congo hemorrhagic fever in Albania, 2001". *Eur J Clin Microbiol* Infect Dis 2002; 21(8): 603-6.
53. Filipe AR. "A família *Bunyaviridae* e os vírus das febres hemorrágicas". Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas 1994; 17(1): 27-31.
54. Simões B. "Avestruzes com doença perigosa para o homem". *Público*, 21 de Julho de 1998: 17.
55. Frota J. "Importação de avestruzes. Vírus mortal dita suspensão". *Expresso* (2º Caderno), 25 de Julho de 1998: 1 e 3.
56. Wenzel RP. "A new *Hantavirus* infection in North America". *N Eng J Med* 1994; 330(14): 1004-5.
57. Duchin JS, Koster FT, Peters CJ, Simpson GL, Tempest B, Zaki S et al. "Hantavirus pulmonary syndrome: a clinical description of 17 patients with a newly recognized disease". *N Eng J Med* 1994; 330(14): 949-55.
58. David de Morais JA, Alves MJ, Filipe AR, Pires C. "Evidência epidemiológica e clínica da provável presença de *Hantavirus* na região do Alentejo". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas 1996*; 19(3-4): 213-8.
59. Filipe AR, Andrade HR, Sommer AI, Traavik T. "Hantaviral antigens and antibodies in wild rodents in Portugal". *Acta Virol* 1991; 35: 287-91.
60. Monteiro J, Mesquita M, Alves MJ, Filipe AR. "Febre hemorrágica com síndroma renal. Primeiro caso clínico diagnosticado em Portugal". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1993; 16(3): 209-14.
61. David de Morais JA, Páscoa B, Sousa A, Menezes C. "Infecção por *Hantavirus*, com quadro clínico de falência multi-órgãos". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1998; 21(3): 120-5.
62. Alves MJPF. "Contribuição para o Estudo dos *Hantavirus* em Portugal". Lisboa: Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, 2001 (tese de doutoramento).
63. Nims RM, Ferguson JA, Walker JL, Hilderbrandt PK, Huxsoll DL, Reardon MJ et al. "Epizootiology of tropical canine pancytopenia in Southeast Asia": *J Am Vet Med Assoc* 1971; 158: 53-63.
64. Edlinger EA, Benichou JJ, Labrune B. "Positive *Ehrlichia canis* in Kawasaki disease". *Lancet* 1980; 1(8178): 1146-7.
65. Maeda K, Markowitz N, Hawley RC, Ristic M, Cox D, McDade JE. "Human infection with *Ehrlichia canis*, a leukocytic rickettsia". *N Eng J Med* 1987; 316: 853-6.
66. MMWR. "Human ehrlichiosis – United States". *JAMA* 1988; 260(1): 21-2.
67. Dawson JE, Anderson BE, Fishbein DB, Sanchez JL, Goldsmith CS, Wilson KH et al. "Isolation and characterization of an *Ehrlichia* sp. from a patient diagnosed with human ehrlichiosis". *J Clin Microbiol* 1991; 29(12): 2741-5.
68. Anderson BE, Dawson JE, Jones DC, Wilson KH. "*Ehrlichia chaffeensis*, a new species associated with human ehrlichiosis". *J Clin Microbiol* 1991; 29(12): 2838-42.
69. Chen S-M, Dumler JS, Bakken JS, Walker DH. "Identification of a granulocytotropic ehrlichia species as the etiologic agent of human diseases". *J Clin Microbiol* 1994; 32(3): 589-95.
70. Dumler JS, Walker DH. "Tick-borne ehrlichioses". *Lancet Infectious Diseases*, April 2001: 21-8.
71. Gongora-Biachi RA, Zavala-Velasquez J, Castro-Sansores C, Gonzalez-Martinez P. "First case of human ehrlichiosis in Mexico". *Emerg Infect Dis* 1999;5(3): 481.
72. Martínez MC, Gutiérrez CN, Monger F, Ruiz J, Watts A, Mijares VM et al. "*Ehrlichia chaffeensis* in child, Venezuela". *Emerg Infect Dis* 2008; 14(3): 519-20.
73. Costa PS, Valle LM, Brigatte ME, Greco DB. "More about human monocytotropic ehrlichiosis in Brazil: serological evidence of nine new cases". *Braz J Infect Dis.* 2006;10:7–10.
74. López J, Rivera M, Concha JC, Gatica S, Loeffeholz M, Barriga O. "Serologic evidence for human ehrlichiosis in Chile". *Rev Med Chil.* 2003;131:67–70.
75. Tomassone L, Nuñez P, Gurtler RE, Ceballos LA, Orozco MM, Kiltron UD et al. "Molecular detection of *Ehrlichia chaffeensis* in *Amblyomma parvum* ticks, Argentina". *Emerg Infect Dis* 2008; 14(12): 1953-4.
76. Christova I, Van De Pol J, Yazar S, Velo E, Schouls L. "Identification of *Borrelia burgdorferi* sensu lato, *Anaplasma* and *Ehrlichia* species, and spotted fever group Rickettsiae in ticks from Southeastern Europe". *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22(9): 535-42.
77. Mediannikov O, Ivanov L, Nishikawa M, Saito R, Sidelnikov Y, Zdanovskaya N et al. "First molecular evidence of *Eherlichia chaffeensis* in *Ixodes persulcatus* ticks in the Russian Far East". *Book of Abstracts.* International Conference on Rickettsiae and Rickettsial Diseases. Ljubljana, Slovenia: Medical Faculty, 2002, P-3.
78. Cao WC, Gao YM, Zhang PH, Zhang XT, Dai QH, Dumler JS et al. "Identification of *Eherlichia chaffeensis* by nested PCR in ticks from Southern China". *J Clin Microbiol* 2000; 38(7): 2278-80.
79. Heo EJ, Park JH, Koo JR, Park MS, Park MY, Dumler JS et al. "Serologic and molecular detection of *Ehrlichia chaffeensis* and *Anaplasma phagocytophila* (human granulocytic ehrlichiosis agent) in Korean patients". *J Clin Microbiol* 2002; 40(8): 3082-5.
80. Shibata S, Kawahara M, Rikihisa Y, Fujita H, Watanabe Y, Suto C, Ito T. "New Ehrlichia species closely related to *Ehrlichia chaffeensis* isolated from *Ixodes ovatus* ticks in Japan". *J Clin Microbiol* 2000; 38(4): 1331-8.
81. Ndip LM, Ndip RN, Ndive VE, Awuh JA, Walker DH, McBride JW. "Ehrlichia species in *Rhipicephalus sanguineus* ticks in Cameroon". *Vector Borne Zoonotic Dis* 2007; 7(2): 221-7.
82. Santos AS, Santos-Silva MM, Almeida VC, Bacellar F, Dumler JS. "Detection of *Anaplasma phagocytophilum* DNA in *Ixodes* ticks (Acari: *Ixodidae*) from Madeira Island and Setúbal District, Mainland Portugal". *Emerg Infect Dis* 2004; 10(9): 1643-8.
83. Santos AS, Santos-Silva MM, Sousa R, Bacellar F, Dumler JS. "PCR-based survey of *Anaplasma phagocytophilum* in Portuguese ticks (Acari: Ixodidea)". In: Santos ASP. *Anaplasma phagocytopilum* and human granulocytic anaplasmosis in Portugal. Lisboa: Instituto de Higiene e Medicina Tropical, 2007: 127-45 (tese de doutoramento).
84. Santos AS, Gomes J, Nunes T, Formosinho P, Agrícola R, Portas M et al. "Serological survey and molecular detection of *Anaplasma phagocytophilum* infection in Portuguese horses". In: Santos ASP. *Anaplasma phagocytopilum* and human granulocytic anaplasmosis in Portugal. Lisboa: Instituto de Higiene e Medicina Tropical, 2007: 171-81 (tese de doutoramento).
85. Santos AS, Amaro F, Santos-Silva MM, De Sousa R, Mathias ML, Ramalhinho MG et al. "Detection of antibodies against *Anaplasma phagocytophilum* in wild-rodents, Portugal". In: Santos ASP. *Anaplasma phagocytopilum* and human granulocytic anaplasmosis in Portugal. Lisboa: Instituto de Higiene e Medicina Tropical, 2007: 151-68 (tese de doutoramento).
86. David de Morais JA, Dawson JE, Greene C, Filipe AR, Galhardas LC, Bacellar F. "First european case of ehrlichiosis". *Lancet* 1991; 338: 633-4.
87. David de Morais JA, Dawson JE, Greene C, Filipe AR, Galhardas LC, Bacellar F. "Ehrlichiose humana: primeiro caso diagnosticado na Europa (Portugal)". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1992; 15(1): 59-63.
88. Saz JV, Dawson JE, Bacellar F, Merino FJ, Filipe AR. "A propósito de la ehrlichiosis humana en España". *Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica* 1994; 12(7): 357-8.
89. Pierard D, Levtchenko L, Dawson JE, Lauwers S. "Ehrlichiosis in Belgium". *Lancet* 1995; 346 (8984): 1233-4.
90. Nuti M, Serafini DA, Bassetti D, Ghionni A, Russino F, Rombolà P et al. "Ehrlichia infection in Italy". *Emerg Infect Des* 1998; 4(4): 663-5.
91. Keysary A, Amram L, Keren G, Sthoeger Z, Potasman I, Jacob A et al. "Serologic evidence of human monocytic and granulocytic ehrlichiosis in Israel". *Emerg Infect Dis* 1999; 5(6): 773-8.
92. Uhaa IJ, MacLean JD, Greene CR, Fishbein DB. "A case of human ehrlichiosis acquireed in Mali: clinical and laboratory findings". *Am J Trop Med Hyg* 1992; 46(2): 161-4.
93. Brouqui P, Le Cam C, Kelly PJ, Laurens R, Tounkara A, Sawadogo S et al. "Serologic evidence for human ehrlichiosis in Africa". *European Journal of Epidemiology* 1994; 10(6): 695-8.

94. Santos AS, De Sousa R, Lopes de Carvalho I, Núncio MS, Dumler JS, Bacellar F. "Six years of Anaplasmataceae serodiagnosis in humans. Data from a state laboratory, Portugal". In: Santos ASP. *Anaplasma phagocytopilum* and human granulocytic anaplasmosis in Portugal. Lisboa: Instituto de Higiene e Medicina Tropical, 2007: 217-240 (tese de doutoramento).
95. Nadelman RB, Horowitz HW, Hsieh T-C, Wu JM, Agüero-Rosenfeld ME, Schartz I et al. "Simultaneous human granulocytic ehrlichiosis and Lyme borreliosis". *N Eng J Med* 1997; 337: 27-30.
96. Santos AS, Bacellar F, Dumler JS. "Human exposure to *Anaplasma phagocytophilum* in Portugal". *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1078: 100-5.
97. Reiss-Gutfreund RJ. "The isolation of *Rickettsia prowasekii* and *mooseri* from unusual sources". *Am J Trop Med Hyg* 1966; 15: 943-9.
98. Burgdorfer W, Ormsbee RA, Schmidt ML, Hoogstraal H. "A search for the epidemic typhus agent in Ethiopian ticks". *Bull World Health Org* 1973; 48(5): 563-9.
99. Medina-Sanchez A, Bouyer DH, Alcântara-Rodriguez V, Mafra C, Zavala-Castro J, Whitworth T et al. Detection of a typhus group *Rickettsia* in *Amblyomma* ticks in the State of Nuevo Leon, México. Ann N Y Acad Sci 2005; 1063: 327-32.
100. David de Morais JA. "Tifo epidémico em Portugal: um contributo para o seu conhecimento histórico e epidemiológico". *Medicina Interna*; 2008; 15(4): 291-307 (este artigo anula o anterior – *Medicina Interna*; 2008; 15(3): 214-30 – que continha várias gralhas).
101. Stein A, Purgus R, Olmer M, Raoult D. "Brill-Zinsser disease in France". *Lancet* 1999; 353(9168): 1936.
102. Bernabeu-Wittel M, Pachón J, Alarcón A, López-Cortés LF, Viciana P, Jiménez-Mejías ME et al. "Murine typhus as a common cause of fever of intermediate duration: a 17-year study in the south of Spain". *Arch Intern Med* 1999; 159(8): 872-6.
103. Fonseca F, Pinto MR. "Tifo exantemático. II – Tifo endémico ou murino". *Medicina Contemporânea* 1942; 60(13): 201-7.
104. Pinto MRC. "Tifo Murino". Lisboa: IPO e Instituto Bacteriológico Câmara Pestana, 1945.
105. André E, Correia R, Castro P, Neto M, Rola J et al. "Tifo murino em Portugal". *Acta Médica Portuguesa* 1998; 11: 81-5.
106. Godinho F, Soares M, Soares I, Abecassis P. "Tifo murino: uma infecção esquecida". *Medicina Interna* 2002; 9(1): 17-20.
107. Freitas L, Freitas E, Barros A, Bacellar F, Fraga C, Almeida V et al. "Murine typhus: an outbreak in Madeira archipelago". *Antimicrobics and Infectious Diseases Newsletter* 1996; 15(9): 64-6.
108. Caldeira P, Freitas L, Bacellar F, Filipe A, Barros A, Freitas E et al. Tifo murino, o renascer de uma velha doença. "Setúbal: IV Simpósio Ibérico sobre Ixodoidea e Enfermidades Transmissíveis", *Livro de Resumos*, 1998.
109. Bacellar F, Lencastre I, Filipe AR. "Is murine typhus re-emerging in Portugal?" *Euro Surveill* 1998; 3(2): 18-20.
110. Rita de Sousa, Fournier PE, Santos-Silva M, Bacellar. "Detecção molecular de Rickettsia felis, Rickettsia typhi e de Bartonella elizabethae em pulgas". *Acta Parasitológica Portuguesa* 2005; 12(1-2): 263.
111. Ruiz-Beltrán R, Herrero-Herrero JI, Martín-Sanchez AM, Criado-Gutiérrez LA. "Role of lagomorpha in the wild cycle of *Rickettsia conorii* in Salamanca (Spain)". Eur J Epidemiol *1992; 8(1): 136-9.*
112. Fernández-Soto *P*, Pérez-Sánchez *R*, Álamo-Sanz R, Encinas-Grandes A. "Spotted fever group Rickettsiae in ticks feeding on humans in Northwestern Spain: is *Rickettsia conorii* vanishing?" *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1078: 331-333.
113. Matsumoto K Brouqui P, Raoult D, Parola P. "Experimental infection models of ticks of the *Rhipicephalus sanguineus* group with *Rickettsia conorii". Vector Borne Zoonotic Diseases* 2005; 5(4): 363-372.
114. Rovery C, Brouqui P, Raoult D. "Questions on mediterranean spotted fever a century after its discovery". *Emerg Infect Dis* 2008; 14(9): 1360-7.
115. Arenas EE, Creus BF, Cueto FB, Porta FS. "Climatic factors in resurgence of mediterranean spotted fever". *Lancet* 1986; 1(8493): 1333.
116. Anónimo. "Epidemia de typho". *Med Contemporânea* 1918; (16): 127.
117. Raoult D, Weiller PJ, Chagnon A, Chaudet H, Gallais H, Casanova P. "Mediterranean spotted fever: clinical, laboratory and epidemiological features of 199 cases". *Am J Trop Med Hyg* 1986; 35(4): 845-50.
118. Yagupsky P, Wolach B. "Fatal Israeli spotted fever in children". *Clin Infect Dis* 1993; 17(5): 850-3.
119. Regev-Yochay G, Segal E, Rubinstein E. "Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: possible determinant for a fulminant course of Israeli spotted fever". *IMAJ* 2000; 2: 781-2.
120. Jorge R. "La fièvre exanthématique (fièvre escharo-nodulaire) et son apparition au Portugal". *Lisboa Médica* 1930; 7(8): 433-54.
121. Stanek G, Satz N, Strle F, Wilske B. "Epidemiology of Lyme Borreliosis", pp. 358-70. In: Weber K, Burgdorfer W, eds. *Aspects of Lyme Borreliosis*. Berlin: Springer-Verlag, 1993.
122. Fournier P-E, Grunnenberger F, Jaulhac B, Gastinger G, Raoult D. "Evidence of infection in humans with *Rickettsia helvetica* in Eastern France". *Emerg Infect Dis* 2000; 6(4): 389-92.
123. David de Morais JA, Bacellar F, Franca S, Filipe A, Azevedo F. "Isolamento e caracterização de *Rickettsia conorii* num caso clínico fulminante, sem escara de inoculação nem exantema". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1996; 19(1-2): 110-6.
124. Editorial. "Bitten, hot, and mostly spotty". *Lancet* 1991; 337; 143-4.
125. Rita de Sousa, Nóbrega SD, Bacellar F, Torgal J. "Mediterranean spotted fever in Portugal. Risk factors for fatal outcome in 105 hospitalized patients". *Ann N Y Acad Sci* 2003; 990: 285-94.
126. Bacellar F, Beati L, França A, Poças J, Regnery R, Filipe A. "Israeli spotted fever Rickettsia (*Rickettsia conorii* complex) associated with human disease in Portugal". *Emerg Infect Dis* 1999; 5(6): 835-6.
127. Giammanco GM, Vitale G, Mansueto S, Capra G, Caleca MP, Ammatuna P. "Presence of *Rickettsia conorii* subsp. *israelensis*, the causative agent of Israeli spotted fever, in Sicily, Italy, ascertained in a retrospective study". *J Clin Microbiol* 2005; 43(12): 6027-31.
128. Rita de Sousa, França A, Nóbrega SD, Belo A, Amaro M, Abreu T et al. "Host- and microbe-related risk factors for and pathophysiology of fatal *Rickettsia conorii* infection in Portuguese patients". *J Infect Dis* 2008; 198: 576-85.
129. Martins MC, Olim G, Melo J, Magalhães HA, Rodrigues MO. "Hereditary anaemias in Portugal: epidemiology, public health significance, and control". *J Med Genet* 1993; 30(3): 235-9.
130. Alcantara VE, Bouyer DH, Valbuena G, Feng H, Walker DH. "The effect of treatment of rickettsial infection with sulfamethoxazole". Ljubljana, Slovenia: *Book of Abstracts*, International Conference on Rickettsiae and Rickettsial Diseases, 2002(0-22): 30.
131. Rita de Sousa. "Sobre a Realidade Epidemiológica da Febre Escaro-Nodular em Portugal. Identificação de Factores de Risco de Morrer em doentes do Distrito de Beja". Lisboa: Universidade Nova de Lisboa, Faculdade de Ciências Médicas, 2001: 91 (tese de mestrado).
132. Lewin MR, Bouyer DH, Walker DH, Musher DM. "*Rickettsia sibirica* infection in members of scientific expeditions to northern Asia". *Lancet* 2003; 362: 1201-2.
133. Raoult D, Brouqui P, Roux V. "A new spotted-fever-group rickettsiosis". *Lancet* 1996; 348(9024): 412.
134. Fournier PE, Gouriet F, Brouqui P, Lucht F, Raoult D. "Lymphangitis-associated rickettsiosis, a new rickettsiosis caused by *Rickettsia sibirica mongolotimonae*: seven new cases and review of the literature". *Clin Infect Dis* 2005; 40(10): 1435-44.
135. Rita de Sousa, Barata C, Vitorino L, Santos-Silva M, Carrapato C, Torgal J et al. "*Rickettsia sibirica* isolation from a patient and detection in ticks, Portugal". *Emerg Infect Dis* 2006; 12(7): 1103-8.
136. Rita de Sousa, Duque L, Anes M, Poças J, Torgal J, Bacellar F et al. "Lymphangitis in a Portuguese patient infect with *Rickettsia sibirica". Emerg Infect Dis* 2008; 14(3): 529-31.
137. Nilsson K, Lindquist O, Pahlson C. "Association of *Rickettsia helvetica* with chronic perimyocarditis in sudden cardiac death". *Lancet* 1999; 354: 1169-73.

138. Nilsson K, Pahlson C, Lukinius A, Erikssom I, Nilsson L, Lindquist O. "Presence of *Rickettsia helvetica* in granulomatous tissue from patients with sarcoidosis". *J Infect Dis* 2002, 185(8): 1128-38.
139. Planck A, Eklund A, Grunewald J, Vene S. "No serological evidence of *Rickettsia helvetica* infection in Scandinavian sarcoidosis patients". *Eur Resapir J* 2004; 24: 811-3.
140. Fournier P-E, Allombert C, Supputamongkol Y, Caruso G, Brouqui P, Raoult D. "Aneruptive Fever Associated with Antibodies to *Rickettsia helvetica* in Europe and Thailand". *J Clin Microbiol.* 2004; 42(2): 816-8.
141. Figueira, FCB. "Rickettsias Isoladas em Portugal. Contribuição para a Identificação e Classificação de Estirpes". Évora: Universidade de Évora, 1996 (tese de doutoramento).
142. Anónimo. "Jovem morre subitamente em jogo de futebol". *Público*, 1 de Fevereiro de 2004.
143. Gouriet F, Rolain J-M, Raoult D. "*Rickettsia slovaca* infection, Franc". *Emerg Infect Dis* 2006; 12(3): 521-2.
144. Parola P, Paddock CD, Raoult D. "Tick-borne rickettsioses around the World: emerging diseases challenging old concepts". *Clin Microb Rev* 2005; 18(4): 719-56.
145. Lakos A. Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA). Wien Klin Wochenschr 2002; 114: 648-54.
146. Sekeyová Z, Roux V, Xu W, Rehácek J, Raoult D. "*Rickettsia slovaca* sp. nov., a member of the spotted fever group rickettsiae". *Int J Syst Bacteriol* 1998; 48: 1455-62.
147. Bacellar F, Regnery RL, Núncio MS, Filipe AR. "Genotypic evaluation of rickettsial isolates recovered from various species of ticks in Portugal". *Epidemiol Infect* 1995; 114: 169-8.
148. Santos-Silva M, Sousa R, Santos AS, Lopes D, Queijo E, Doreta A et al. "Ticks and tick-borne Rickettsiae surveillance in Montesinho Natural Park, Portugal". *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1078: 137-42.
149. Ibarra V, Blanco JR, Portillo A, Eiros JM, Oteo JA. "*Rickettsia slovaca* infection. DEBONEL/TIBOLA". Logroño, Spain: *Book of Abstracts*, 4th International Conference on Rickettsiae and Rickettsial Diseases, 2005: O-31.
150. Fernández-Soto P, Encinas-Grandes A, Pérez-Sánchez R. "*Rickettsia aeschlimannii* in Spain: molecular evidence in Hyalomma marginatum and five other tick species that feed on humans". *Emerg Infect Dis* 2003; 9(7): 889-90.
151. Mokrani N, Parola P, Tebbal S, Dalichaouche M, Aouati A, Raoult D. "*Rickettsia aeschlimannii* infection, Algeria". *Emerg Infect Dis* 2008; 14(11): 1814-5.
152. Raoult D, Fournier PE, Fenollar F, Jensenius M, Prioe T, Pina JJ et al. "*Rickettsia africae*, a tick-borne pathogen in travelers to sub-saharan Africa". *N Engl J Med* 2001; 344(20): 1504-10.
153. Kelly PJ. "*Rickettsia africae* in the West Indies". *Emerg Infect Dis* 2006; 12(2): 224-6.
154. Beninati T, Genchi C, Torina A, Caracappa S, Bandi C, Lo N. "Rickettsiae in ixodid ticks, Sicily". *Emerg Infect Dis* 2005; 11(3): 509-10.
155. Sanogo YO, Zeaiter Z, Caruso G, Merola F, Shpnynov S, Brouqui P et al. "*Bartonella henselae* in *Ixodes ricinus* ticks (Acari: Ixodida) removed from humans, Belluno Province, Italy". *Emerg Infect Dis* 2003; 9(3): 329-32.
156. Peters W, Gilles HM. *Color Atlas of Tropical Medicine and Parasitology*, fourth ed. London: Mosby-Wolfe, 1995.
157. Brenner DJ, O'Connor SP, Winkler HH, Steigerwalt AG. "Proposals to unify the genera *Bartonella* and *Rochalimaea*, with descriptions of *Bartonella quintana* comb. nov., *Bartonella vinsonii* comb. nov., *Bartonella henselae* comb. nov., and Bartonella elizabethae comb. nov., and to remove the family *Bartonellaceae* from the order *Rickettsiales". Int J Syst Bacteriol* 1993; 43(4): 777-86.
158. Chomel BB, Boulouis H-J, Maruyama S, Breitschwerdt EB. "*Bartonella* spp. in pets and effect on human health". *Emerg Infect Dis* 2006; 12(3): 389-4.
159. Armengol CE, Hendley JO. "Cat-scratch disease encephalopathy: a cause of status epilepticus in school-aged children". *Journal of Pediatrics* 1999; 134(5): 635-8.
160. Raoult D, Fournier PE, Drancourt M, Marrie TJ, Etienne J, Cosserat J et al. "Diagnosis of 22 new cases of *Bartonella* endocarditis". *Ann Intern Med* 1996; 125: 646-52.
161. Pape M, Kollaras P, Mandraveli K, Tsona A, Mettallidis S, Nikolaidis P et al. "Occurence of *Bartonella henselae* among human immunodeficiency virus-infected patients". *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1063: 299-301.
162. Tappero JW, Koehler JE. "Bacillary angiomatosis or Kaposi's sarcoma?" *N Eng J Med* 1977; 337(26): 1888.
163. David de Morais JA, Bacellar F, Filipe AR. "Doença da arranhadura do gato com compromisso ósseo em indivíduo imunocompetente: uma forma rara de evolução". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1997; 20(2): 48-53.
164. Zagalo A, Neves N, Ferreira S, Zarcos MM, Rezende T. "Doença da arranhadela do gato: 2 casos clínicos". *Livro de Resumos*. Aveiro: XI Jornadas Nacionais de Infecciologia Pediátrica e I Jornadas Lusófonas de Infecciologia Pediátrica, 2009, P 15: 46-7.
165. Berenguer A, Silva F, Cabral J, Aveiro A, Freitas C, Nunes JL et al. "Paralisia facial periférica como forma de apresentação da doença da arranhadela do gato". *Livro de Resumos*. Aveiro: XI Jornadas Nacionais de Infecciologia Pediátrica e I Jornadas Lusófonas de Infecciologia Pediátrica, 2009, P 16: 47.
166. Oliveira E, Fontes N, Santos R, Guimarães M, Lemos L, Cruz ME. "Doença da arranhadura do gato – apresentação típica". *Livro de Resumos*. Aveiro: XI Jornadas Nacionais de Infecciologia Pediátrica e I Jornadas Lusófonas de Infecciologia Pediátrica, 2009, P 17: 47-8.
167. Rios H, Silva S, Rebimbas S, Rodrigues F, Pinhal M, Flores MM. "Linfadenite – casuística de 5 anos". *Livro de Resumos*. Aveiro: XI Jornadas Nacionais de Infecciologia Pediátrica e I Jornadas Lusófonas de Infecciologia Pediátrica, 2009, P 33: 57-8.
168. Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E et al. "Tularemia as a biological weapon". *JAMA* 2001; 285(21): 2763-73.
169. Alibek K. *Biohazard*. New York: Random House, 1999.
170. Santos MA, Aires MS, Luz T, Núncio MS. "Tularémia – Situação actual em Portugal". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 2003; 2(2, suplemento, 2ª série): 46.
171. Seabra J, Santos MA, Pereira H, Vicente P, Vasconcelo O, Santo A et al. "Prevalência de anticorpos anti-*Francisella tularensis* na população do norte de Portugal". *Rev. Portuguesa Doenças Infeciosas* 2003; 2(2, suplemento, 2ª série): 46.
172. Lopes de Carvalho I, Escudero R, García-Amil C, Falcão H, Anda P, Núncio MS. "*Francisella tularensis*, Portugal". *Emerg Infect Dis* 2007; 13(4): 666-7.
173. Bouza JME, Rodríguez-Torres A. "Tularemia". *Rev Clin Esp* 1998; 198: 785-8.
174. Anda P, Segura del Pozo J, García JMD, Escudero R, Peña FJG, Velasco MCL et al. "Waterborne outbreak of Tularemia associated with crayfish fishing". *Emeg Infect Dis* 2001; 7(3 supplement): 575-82.
175. Allue M, Sopeña CR, Gallardo MT, Mateos L, Vian E, Garcia MJ et al. "Tularaemia outbreak in Castilla y León, Spain, 2007: an update." *Eurosurveillance* 07 August 2008; 13 (32).
176. David de Morais JA. "As borrelioses no sul do País. Perspectiva da Saúde Ambiental". *Rev. Portuguesa de Doenças Infecciosas* 1991; 14(2): 115-9.
177. David de Morais JA, Lopes de Carvalho I, Núncio MS. "Febre recorrente hispano-africana em Portugal. Escorço histórico e epidémico-clínico". *Medicina Interna* 2007; 14(3): 170-8.
178. Kantor FS. *Disarming Lyme disease. Scientific American 1994*; 271(3): 20-5.
179. Olsen B, Duffy DC, Jaenson TG, Gylfe A, Bonnedahl J, Bergstrom S. "Transhemispheric exchange of Lyme disease spirochetes by seabirds". *J Clin Microbiol* 1995; 33(12): 3270-4.
180. David de Morais JA, Leitão AL, Páscoa BGF, Filipe AR, Núncio MS. "Doença de Lyme A nossa experiência clínica na região do Alentejo". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1992; 15(4): 227-245.
181. David de Morais, JA. "Doença de Lyme. Revisão actualizada". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1994; 17(3): 129-37.
182. David de Morais JA, Abranches J, Parra J, Filipe AR, Núncio MS, Teixeira da Silva MH et al. "Artrite de Lyme. A propósito dos primeiros casos diagnosticados em Portugal". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1994; 17(3): 183-95.
183. David de Morais JA. "Doença de Lyme: epidemiologia e clínica". *Saúde em Números* (Direcção-Geral de Saúde) 1997; 12(1): 5-7.

184. David de Morais JA, Núncio MS, Filipe AR, Dias A, Henriques R. "Acidente vascular cerebral isquémico por neuroborreliose de Lyme". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1999; 22(3-4): 201-8.
185. Stanek G, Strle F. "Lyme borreliosis". *Lancet* 2003; 362: 1639-47.
186. Baranton G. "Did Christopher Columbus open the way for *Borrelia burgdorferi* sensu stricto to discover the old world?" *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1999; 22(1): 31-5.
187. Hubálek Z, Halouzka J. "Distribution of *Borrelia burgdorferi* sensu lato genomic groups in Europe, a review". *European J Epidem* 1997;13: 951-7.
188. Foldvári G, Farkas R, Lakos A. "*Borrelia spielmanii* erythema migrans, Hungary". *Emerg Infect Dis* 2005; 11(11): 1794-5.
189. Núncio MS, Péter O, Alves MJ, Bacellar RF, Filipe AR. "Isolamento e caracterização de borrélias de *Ixodes ricinus* L. em Portugal". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1993; 16(3): 175-9.
190. Le Fleche A, Postic D, Girardet K, Peter O, Baranton G. "Characterization of *Borrelia lusitaniae* sp. nov. by 16S ribosomal DNA sequence analysis". *International J Systematic Bacteriology* 1997; 47(4): 921-5.
191. Isabel da Franca, Santos L, Mesquita T, Collares-Pereira M, Baptista S, Vieira L et al. "Lyme borreliosis in Portugal caused by *Borrelia lusitaniae*? Clinical report on the first patient with a positive skin isolate". *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117(11-12): 429-32.
192. Lopes de Carvalho I, Fonseca JE, Marques JG, Ullmann A, Hojgaard A A, Zeidner N et al. "Vasculitis-like syndrome associated with *Borrelia lusitaniae* infection". *Clin Rheumatol* 2008; 27(12): 1587-91.
193. Sarih M, Jouda F, Gern L, Postic D. "First isolation of *Borrelia burgdorferi* sensu lato from *Ixodes ricinus* ticks in Marocco". *Vector Borne Zoonotic Dis* 2003; 3(3): 133-9.
194. Bertolotti L, Tomassone L, Tramuta C, Grego E, Amore G, Ambrogi C et al. "*Borrelia lusitaniae* and spotted fever group Rickettsia in *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae) in Tuscany, Central Italy". *J Medical Entomology* 2006; 43(2): 159-65.
195. Guner ES, Hashimoto N, Takada N, Imai Y, Masuzawa T. "First isolation and characterization of *Borrelia burgdorferi sensu lato* strains from *Ixodes ricinus* ticks in Turkey". *J Med Microbiol* 2003; 52: 807-13.
196. Poupon M-A, Lommano E, Humair P-F, Douet V, Rais O, Schaad M et al. "Prevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in ticks collected from migratory birds in Switzerland". *Appl Environ Microbiol* 2006; 72(1): 976-9.
197. Núncio-Soares MSCL. "Contribuição para o estudo de borrélias e borreliose de Lyme em Portugal". Lisboa: Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, 2001 (tese de doutoramento).
198. Kurtenbach K, Simona de Michelis, Sewell H-S, Etti S, Schafer SM, Hails R et al. "Distinct combinations of *Borrelia burgdorferi* sensu lato genospecies found in individual questing ticks from Europe". *Appl Environ Microbiol* 2001; 67(10): 4926-9.
199. Baptista S, Quaresma A, Aires T, Kurtenbach K, Santos-Reis M, Nicholson M et al. "Lyme borreliosis spirochetes in questing ticks from mainland Portugal". *Int J Med Microbiol* 2004; 293(Suppl. 37): 109-16.
200. Vitorino LR, Margos G, Feil EJ, Collares-Pereira M, Zé-Zé L, Kurtenbach K. "Fine-scale phylogeographic structure of *Borrelia lusitaniae* revealed by multilocus sequence typing". *PLoS ONE* 2008; 3(12): e4002.
201. Majláthová V, Majláth I, Derdáková M, Vichová B, Pet'ko B. "*Borrelia lusitaniae* and green lizards (*Lacerta viridis*), Karst Region, Slovakia". *Emerg Infec Dis* 2006; 12(12): 1895-1901.
202. Núncio MS, David de Morais JA, Filipe AR. "Pesquisa de anticorpos anti-*Borrelia burgdorferi* numa população do distrito de Évora". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosa*s 1992; 15(3): 173-6.
203. Richter D, Matuschka F-R. "Perpetuation of Lyme disease spirochete *Borreli lusitaniae* by lizards". *Appl Environ Microbiol* 2006; 72(7): 4627-32.
204. David de Morais JA, Filipe AR, Núncio MS. "Doença de Lyme em Portugal. Caso clínico". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1989; 12(4): 261-76.
205. David de Morais JA. "Ineficácia da terapêutica com tetraciclina na fase precoc da doença de Lyme". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1992; 15(4): 277-84.
206. David de Morais JA, Filipe AR, Núncio MS. "Subsídios para o conhecimento clínico-epidemiológico da doença de Lyme no distrito de Évora". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1997; 20(2): 7-14.
207. David de Morais JA, Henriques R. "Paralisia facial periférica aguda: síndroma de Bell *versus* borreliose de Lyme". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1999; 22(3-4): 193-6.
208. Dias, JATS. "As Carraças (Acarina-Ixodoidea) da Península Ibérica". Lisboa: Instituto de Investigação Científica Tropical, 1994.
209. Lopes de Carvalho I, Núncio MS. "Laboratory diagnosis of Lyme borreliosis at the Portuguese National Institute of Health (1990-2004)". *Euro Surveill* 2006; 11(10): 257-260.
210. Lopes MC, Marques A. "Frequência da doença de Lyme numa população de dadores". Braga: Serviço de Imuno-Hemoterapia do Hospital de S. Marcos, 1997 (policopiado).
211. David de Morais JA. "Abordagem clínica integrada. Considerações a propósito de um caso de hidatidose múltipla grave". *Medicina Interna* 2006; 13(4): 278-88.
212. David de Morais JA. "Epidemiologia clínica da borreliose de Lyme". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 2006; 2(1): 24-30.
213. Mustonen J, Partanen J, Kanerva M, Pietila K, Vapalahti O, Pasternack A et al. "Association of HLA B27 with benign clinical course of nephropathia epidemica caused by *Puumala* hantavirus". *Scand J Immunol* 1998; 47(3): 277-9.
214. Mustonen J, Partanen J, Kanerva M, Pietila K, Vapalahti O, Pasternack A et al. "Genetic susceptibility to severe course of nephropathia epidemica caused by *Puumala* hantavirus". *Kidney Int* 1996; 49(1): 217-21.
215. Steere AC, Dwyer E, Winchester R. "Association of chronic Lyme arthritis with HLA-DR4 and HLA-DR2 allels". *N Eng J Med*, 1990; 323: 219-23.
216. Bianchi G, Rovetta G. "Differences in Clinical Patterns of Lyme Borreliosis". In: Cevenini R, Sambri V, La Placa M, edit. *Advances in Lyme Borreliosis Research* (Proceedings of the VI International Conference on Lyme Borreliosis). Bologna (Italy): Societá Editrice Esculapio, 1994: 148-51.
217. Diepolder HM, Scholz S, Pape GR. "Influence of alleles on outcome of hepatitis C virus infection". *Lancet* 1999; 354: 2094.
218. Thursz M, Yallop R, Goldin R, Trepo C, Thomas H. "Influence of MHC class II genotype on outcome of infection with hepatitis C virus". *Lancet* 1999; 354: 2119-24.
219. MacDonald KS, Fowke KR, Kimani J, Dunand VA, Nagelkerke NJD, Ball TB *et al.* "Influence of HLA supertypes on susceptibility and resistance to human immunodeficiency virus type 1 infection". *J Infect Dis* 2000, 181: 1581-9.
220. Naylor CD. "Grey zones of clinical practice: some limits to evidence-based medicine". *Lancet* 1995; 345: 840-2.

