

## BARTONELOSE: DOENÇA DE IMPORTÂNCIA PARA A SAÚDE PÚBLICA ENVOLVENDO A TRIÁDE HOMEM-AMBIENTE-ANIMAL

Recebido em: 03/01/2023

Aceito em: 03/02/2023

DOI: 10.25110/arqvvet.v26i1cont-001

Marcella Katheryne Marques Bernal<sup>1</sup>  
Washington Luiz Assunção Pereira<sup>2</sup>  
Beatriz Carvalho Ribeiro<sup>3</sup>  
Vânia Pinto Sarmento<sup>4</sup>  
Heloisa Marceliano Nunes<sup>5</sup>

**RESUMO:** A relação hospedeiro-parasita é caracterizada como uma interação alelobiótica construída por meio de processos evolutivo-adaptativos com hospedeiros assintomáticos. No ambiente silvestre é notório o equilíbrio desta relação, porém quando há intervenção antropogênica um ciclo enzoótico pode se estabelecer proporcionando o surgimento de enfermidades emergentes ou reemergentes. Dentre estes agentes etiológicos, a *Bartonella* spp. é um bacilo gram-negativo da classe Proteobacteria que apresentam tropismo por eritrócitos e células endoteliais, com infecção já descrita em animais das Ordens: Rodentia, Lagomorpha, Carnivora, Artiodactyla, Eulipotyphla e Chiroptera. A infecção pela bactéria pode estar associada à linfadenite, endocardite, angiomatose bacilar e peliose hepática em humanos. Treze espécies de *Bartonella* spp. são tidas como zoonóticas. O objetivo desta revisão está em apontar para a comunidade científica a bartonelose como uma doença de notificação obrigatória, assim como, os possíveis hospedeiros em animais domésticos e silvestres e sua etiopatogenia.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Bartonella* spp.; Hospedeiros; Etiopatogenia; Aspectos Epidemiológicos.

### BARTONELLOSIS: DISEASE OF IMPORTANCE FOR PUBLIC HEALTH INVOLVING THE MAN-ENVIRONMENT-ANIMAL TRIAD

**ABSTRACT:** The host-parasite relationship is characterized as an allelobiotic interaction built through evolutionary-adaptive processes with asymptomatic hosts. In the wild environment, the balance of this relationship is notorious, but when there is anthropogenic intervention, an enzootic cycle can be established, providing the emergence of emerging or reemerging diseases. Among these etiologic agents, *Bartonella* spp. is a gram-negative bacillus of the Proteobacteria class that presents tropism for erythrocytes and endothelial cells, with infection already described in animals of the Orders: Rodentia, Lagomorpha, Carnivora, Artiodactyla, Eulipotyphla and Chiroptera. Infection by the bacterium may be

<sup>1</sup> Doutora em Saúde e Produção Animal na Amazônia, Universidade Federal Rural da Amazônia.

E-mail: [mkbernalfh@gmail.com](mailto:mkbernalfh@gmail.com)

<sup>2</sup> Doutorado em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Pará, Universidade Federal Rural da Amazônia. Animal. E-mail: [wkarton@terra.com.br](mailto:wkarton@terra.com.br)

<sup>3</sup> Graduada em Ciências biológicas pela Universidade Federal do Pará. E-mail: [biacarvalho085@gmail.com](mailto:biacarvalho085@gmail.com)

<sup>4</sup> Mestra pela Programa de Pós-graduação em Virologia, Instituto Evandro Chagas.

E-mail: [vaniasarmento@iec.gov.br](mailto:vaniasarmento@iec.gov.br)

<sup>5</sup> Doutora pelo Programa de Pós-graduação em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários Instituto Evandro Chagas. E-mail: [heloisanunes@iec.gov.br](mailto:heloisanunes@iec.gov.br)

associated with lymphadenitis, endocarditis, bacillary angiomatosis and peliosis hepatica in humans. Thirteen species of *Bartonella* spp. are considered zoonotic. The objective of this review is to point out to the scientific community bartonelosis as a notifiable disease, as well as the possible hosts in domestic and wild animals and their etiopathogenesis.

**KEYWORDS:** *Bartonella* spp.; Hosts; Etiopathogenesis; Epidemiological Aspects.

### **BARTONELOSIS: ENFERMEDAD DE IMPORTANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA QUE INVOLUCRA LA TRIADA HOMBRE-AMBIENTE-ANIMAL**

**RESUMEN:** La relación hospedador-parásito se caracteriza por ser una interacción alelobiótica construida mediante procesos evolutivo-adaptativos con hospedadores asintomáticos. En el medio silvestre, el equilibrio de esta relación es notorio, pero cuando hay intervención antropogénica, puede establecerse un ciclo enzoótico, propiciando la aparición de enfermedades emergentes o reemergentes. Entre estos agentes etiológicos, *Bartonella* spp. es un bacilo gramnegativo de la clase Proteobacteria que presenta tropismo por eritrocitos y células endoteliales, con infección ya descrita en animales de los Órdenes: Rodentia, Lagomorpha, Carnivora, Artiodactyla, Eulipotyphla y Chiroptera. La infección por la bacteria puede estar asociada a linfadenitis, endocarditis, angiomatosis bacilar y peliosis hepática en humanos. Trece especies de *Bartonella* spp. se consideran zoonóticas. El objetivo de esta revisión es señalar a la comunidad científica la bartonelosis como enfermedad de declaración obligatoria, así como los posibles hospedadores en animales domésticos y salvajes y su etiopatogenia.

**PALABRAS CLAVE:** *Bartonella* spp.; Hospedadores; Etiopatogenia; Aspectos epidemiológicos.

## **1. INTRODUÇÃO**

Investigar patógenos com caráter zoonótico compreende uma fração importante nos estudos de doenças infecciosas reemergentes e emergentes que tendem a preocupar a saúde pública (LEMOS *et al.*, 2017), pois aproximadamente 71% dessas enfermidades tem principal origem no ambiente silvestres (KOSOY; BAY, 2019). Nesta interação mantida entre os seres vivos pode-se analisar alguns tipos de relações biológicas dentre estas a alelobiótica, que se estabelecem entre hospedeiro-parasita em áreas florestais que sofreram ações antrópicas, possibilitando identificar o aparecimento de um ciclo enzoótico (MILLS, 2011).

A incidência de doenças em humanos causadas por bactérias zoonóticas tem aumentado nas últimas décadas estando associadas à transmissão por animais. Este quadro pode estar relacionado aos hábitos sinantrópicos de alguns animais silvestres (MILLS, 2011; FAVACHO *et al.*, 2015) modificando o quadro epidemiológico de uma doença (BRASIL, 2018).

Dentro desse contexto, uma das bactérias hemotrópicas que está vinculada aos animais, que causa doença no homem é a *Bartonella* spp. pertencente à classe Proteobacteria (OKARO *et al.*, 2017), já descrita em uma ampla gama de hospedeiros homeotérmicos: lagomorfos, carnívoros, artiodactila, eulipotifilas, chiropteros (SAISONKORH *et al.*, 2009; CHOMEL; KASTEN, 2010; HARMS; DEHIO, 2012; OKARO *et al.*, 2017).

Segundo Okaro *et al.* (2017), em seres humanos, 13 espécies zoonóticas ou potencialmente zoonóticas de *Bartonella* já foram descritas relacionadas a síndromes, com manifestações clínicas variadas, incluindo a “doença da arranhadura do gato” e linfadenite causadas por *B. henselae* e *B. clarridgeiae* ou quadros sistêmicos de febre causado por bacteremia persistente de *B. rochalimae*, *B. henselae*, *B. tamiae*, *B. quintana* (Febre das trincheiras), *B. bacilliformis* (Febre de Oroya), *B. grahamii* (neurorretinite causando endocardite), *B. alsatica*, *B. elizabethae*, *B. koehlerae*, *B. mayotimonensis* e *B. vinsonii* (lesões angioproliferativas como a angiomatose bacilar/pelióse hepática), *B. ancashensis* e *B. bacilliformis* (verruga peruana).

Os reservatórios e vias de transmissão de muitas espécies de *Bartonella* spp. permanecem indeterminados, no entanto, já foi demonstrado na infecção natural e experimentalmente, que alguns vetores artrópodes de caráter hematófagos como pulgas, piolhos, mosquitos, moscas e carrapatos participam no ciclo de transmissão, o que sugere que esses também são potenciais dispersores do patógeno para seres humanos e demais animais (BREITSCHWERDT, 2017).

Devido à escassez de estudos sobre o tema e a exponencial relevância que o gênero *Bartonella* spp. tem apresentado como um agente causador de doença em humanos e animais. Deste modo o artigo de revisão sobre bartonelose vem esclarecer que é uma doença de notificação obrigatória e deve ser elucidada através de artigos de revisão, demonstrando os seus aspectos etiopatogênicos com os mais diversos hospedeiros.

## 2 DESENVOLVIMENTO

### 2.1 Histórico da *Bartonella* spp.

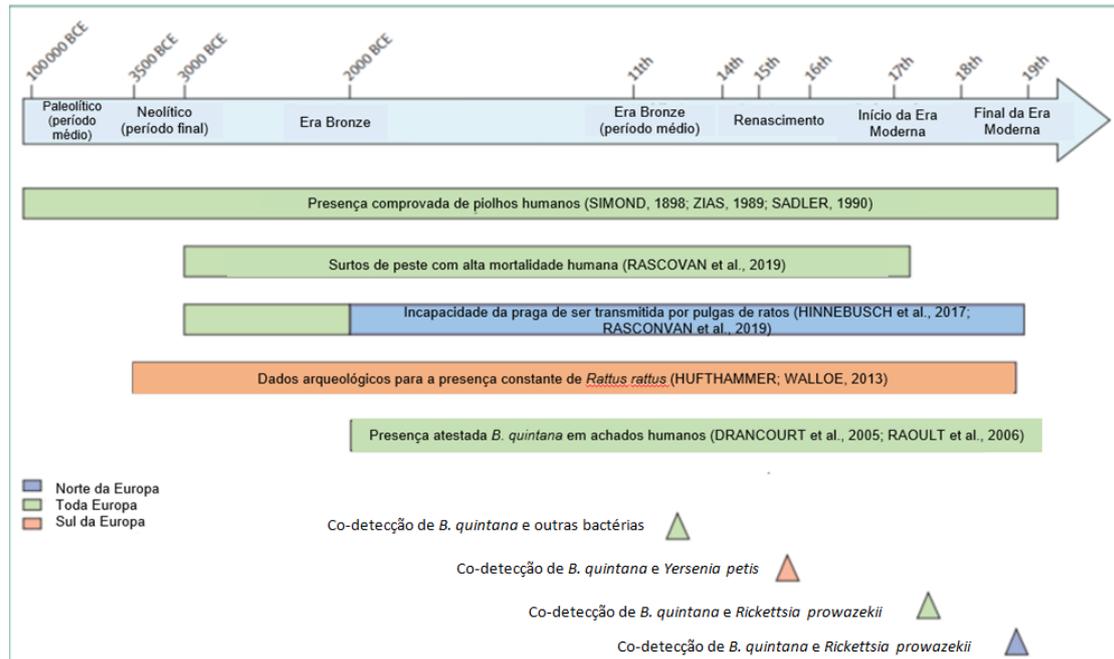
Os relatos históricos de infecções transmitidas por invertebrados hematófagos, especialmente por piolhos corporais e mosquitos, receberam destaque em períodos de guerra devido ao seu quadro epidêmico. Entre estas doenças está a bartonelose, causada pela *Bartonella* spp. que está envolvida com estes surtos (FOURNIER *et al.*, 2015).

Um dos primeiros registros que relatam a presença da bartonelose data de relíquias encontradas no “Império Inca”, que retrataram características da “doença da verruga peruana”, posteriormente denominada de “Doença de Carrión” (SCHULTZ, 1968). Os estudos na área da paleontologia molecular puderam afirmar que tais achados eram referentes a infecções por *Bartonella bacilliformis* (FOURNIER *et al.*, 2015).

Em 1905 a *B. bacilliformes* foi relacionada como agente da “doença de Carrión” vetorada pelo *Lutzomyia verrucarum*. Os sinais clínicos da enfermidade são relatados desde período pré-colombiano causando febre, anemia, mialgias, ataxia, convulsão, agitação, insuficiência cardíaca, erupções dérmicas, pápulas de coloração vermelha enegrecida com ocorrência no Equador, Peru e Colômbia (MAGUINA; GOTUZZO, 2000; MACO *et al.*, 2004).

A *Bartonella quintana* tem seu primeiro relato por detecção molecular em polpa dentária de um indivíduo enterrado aproximadamente há 4.000 anos na França, datado por método de radiocarbono de 2230 a 1950 anos antes de Cristo (DRANCOURT *et al.*, 2005), registros na Europa na era Paleozóico até a Era Moderna de patógenos, incluindo, a *B. quintana* transmitida por piolhos (Figura 1). Em 2001 outro achado histórico desta bactéria foi realizado a partir de DNA de amostras dentárias dos soldados de Napoleão Bonaparte datando de 1812 (RAOULT *et al.*, 2006; FOURNIER *et al.*, 2015).

Figura 1 – Escala de tempo de dados paleomicrobiológicos relacionados a patógenos e *B. quintana* transmitido por piolhos na Europa de 100.000 Antes da Era Cristã (BCE – *Before Christian Era*) ao século XIX



Fonte: Modificado de Barbieri et al., 2020; Simond, 1989; Sadler, 1990; Drancourt et al., 2005; Raoult et al., 2006; Hufthammer; Walloe, 2013; Hinnebusch et al., 2017; Rascovan et al., 2019

Na França, em Douai, uma vala do século XIX foi descoberta em vinte e três cadáveres do sexo masculino por detecção molecular para *B. quintana* no período da guerra de sucessão espanhola (NGUYEN-HIEU *et al.*, 2010) e em Veneza, na Itália, no século XIV – XVI (TRAN *et al.*, 2011). E na primeira guerra mundial foi o agente etiológico responsável pela “febre das trincheiras” que acometeu cerca de meio milhão de soldados com sintomatologia de endocardite, mialgia, dor óssea, febre, cefaléia na região retroorbital, angiomatose bacilar até risco de vida (VENNING, 1919; ANGELAKIS; RAOULT, 2014; MAI *et al.*, 2020), transmitida por piolhos *Pediculus humanus*, também, relatada em moradores de rua e pacientes imunodeprimidos (ANSTEAD, 2016), estes ectoparasitas eliminam a bactéria nas fezes e penetra no corpo humano pela pele danificada (MAI *et al.*, 2020).

Nesse pós-guerra a enfermidade ainda foi vista na Polônia e era comum entre as tropas alemãs na Frente Oriental, durante a segunda guerra mundial em 1939 (ZDRODOVSKII, 1960), também relatado na Polônia, Rússia, Etiópia, México e China (VINSON, 1969).

Na década de 1980, a infecção por *Bartonella* spp. foi descrita em pacientes imunossuprimidos com Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (Aids)

apresentavam febre e endocardite (OKARO *et al.*, 2017). O agente em populações sem-teto como resultado de condições de vida insalubres (ANSTEAD, 2016). Nessa mesma década várias espécies e subespécies foram descobertas, juntamente com o aumento do número de reservatórios e vetores (BREITSCHWERDT; KORDICK, 2000).

Em 1999, habitantes na região dos Andes, no Peru, mostraram uma taxa de exposição de 12% à *B. quintana*, a primeira evidência deste patógeno na América do Sul (RAOULT *et al.*, 1999), associando-se a *B. bacilliferos* e que dizimou aproximadamente 7.000 ferroviários, com sinais de febre, linfadenopatia, icterícia, cefaléia, anemia hemolítica e erupções cutâneas (MAGUINA; COTUZZO, 2000; OKARO, 2017).

A *B. hensalae* pode ser detectada em gatos (*Felis catus*), este mamífero pode desenvolver bacteremia crônica, além de ter a capacidade de infectar os seres humanos pelos arranhões do gato contaminado, pode ocasionar endocardite, angiomatose bacilar e peliose hepática (FOUNIER *et al.*, 2015). Em 2004, na França, 16 gatos que datam do século XIII foram encontrados enterrados em um cemitério em Louvres se mostraram positivos para *B. henselae* (LA *et al.*, 2004).

Dentro desse contexto de diferentes vias de transmissão, reservatórios e vetores, o ciclo da bartonelose tem se mantido ao longo da história da humanidade (BREITSCHWERDT; KORDICK, 2000). Fournier *et al.* (2015) reforçaram que estudos paleomicrobiológicos demonstraram que espécies de *Bartonella* spp. são antigos patógenos de humanos e animais com ampla distribuição geográfica associada a episódios históricos.

## **2.2 Taxonomia e características microbiológicas da *Bartonella* ssp.**

A *Bartonella* spp. é uma bactéria hemotrófica intracelular facultativa, com distribuição global, quarenta e cinco espécies e subespécies descritas, possui uma ampla gama de hospedeiros e os roedores recebem destaque como reservatório, pois já foram registradas em 22 espécies (FAVACHO *et al.*, 2015; KOSOY *et al.*, 2017). Pertence a ordem Rhizobiales, família Bartonellaceae (GONÇALVEZ *et al.*, 2016), esta plasticidade ecológica e a alta diversidade deste grupo bacteriano tem gerado estudos mais minimalistas quanto à classificação de novas espécies (KOSOY *et al.*, 2012).

Um dos primeiros relatos desta proteobactéria ocorreu em 1961 por William Vinson da Universidade de Harvard, Massachusetts e Henry Fuller do Walter Reed Army Institute of Research, Maryland que conseguiram isolar a causadora da “febre das

trincheiras”, posteriormente conhecida como *B. quintana* (ANSTEAD, 2016). Krieg (1961) classificou esta bactéria na família Rochalimaea devido as suas características morfológicas e físico-químicas.

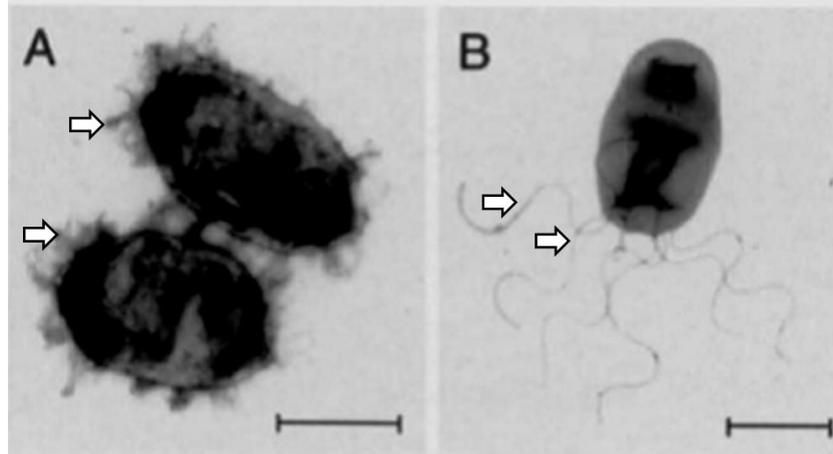
Porém, Brenner *et al.* (1993) propuseram que as espécies de bactérias *Rochalimaea* fossem unificadas as do gênero *Bartonella* (REGNERY; TAPPERO, 1995). Birtles *et al.* (1995) acrescentaram também o gênero *Grahamella* resultando na inserção de cinco novas espécies: *B. talpae*, *B. grahamii*, *B. peromysci*, *B. doshiae* e *B. taylorii*, o que fez extinguir aqueles dois gêneros.

No decorrer dos anos novas espécies de bartonella foram sendo isoladas como *B. clarridgeiae*; *B. koehlerae* em *Felis catus* (DROZ *et al.*, 1999). Em roedores silvestres, *B. tribocorum* (HIGGINS *et al.*, 1996); *B. elizabethae*; *B. tribocorum*; *B. rochalimae*; *B. grahamii*; *B. vinsonii subsp. arupensis* (BUFFET *et al.*, 2010); *B. alsatica* em lagomorfos selvagens (HELLER *et al.*, 1999). Ainda há muitas espécies de *Bartonella* spp. a serem descritas, assim como, os seus hospedeiros, aumentando a diversidade dentro da família Bartonellaceae (OKARO *et al.*, 2017).

Todas as bactérias deste gênero são bacilos ou coccobacilos gram-negativos, intracelulares facultativos, pertencentes à classe Proteobacteria, subgrupo alfa-2. As espécies de *Bartonella* spp. possuem apêndices de superfície que são as adesinas autotransportadoras triméricas (TAAs) fundamentais na fixação nas células dos hospedeiros (OKARO *et al.*, 2017).

Também se verifica que algumas espécies apresentam estruturas similares a fimbrias observadas em *B. tribocorum* e a *B. hensale* (Figura 2A) e outras apresentam flagelos como a *B. bacilliformes* e *B. clarridgeiae* (Figura 2B) o que facilita na invasão aos eritrócitos, outras ainda não possuem nenhuma dessas estruturas, parasitando as células por mecanismos de mediação dependente de actina (WELCH *et al.*, 1999; BREITSHWERDT; KORDICK, 2000). O tamanho bacteriano tem menos de 3µm de largura, com a maioria das células medindo 0,5µm x 1,0µm (REGNERY; TAPPERO, 1995).

Figura 2 – Micrografia eletrônica de transmissão. A: *B. henselae* com fimbrias em sua superfície (setas brancas). B: *B. claridgeiae* com múltiplos flagelos em sua estrutura (setas brancas)



Fonte: Andersson; Dehion, 2000. OBS: As barras de escala correspondem para 1 ~ 1 µm.

As bartonellas são bactérias catalases, ureases, oxidase e nitrito redutase negativa (HENSEL; STALER, 1995; OKARO et al., 2017). Os perfis bioquímicos são neutros exceto para a produção de peptidases que variam entre as espécies e são aeróbicas, seu crescimento é lento, podendo demorar 45 dias para formar colônias visíveis (BREITSHWERDT; KORDICK, 2000), com tropismo endotelial celular principalmente de eritrócitos em mamíferos (ANGELAKIS; RAOULT, 2014) conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 – Características fenotípicas de espécies de *Bartonella* spp. isoladas de felídeos domésticos e selvagens

Características	<i>B. claridgeiae</i>	<i>B. henselae</i>	<i>B. koehlerae</i>	<i>B. k. brouisii</i>	<i>B. k. bothieri</i>
Reação de Gram	-	-	-	-	-
Oxidase, catalase	-	-	-	-	-
Crescimento no Agar de infusão de coração	++				+
Hemólise	-	-	-	-	-
Produção de indol	-	-	-	-	-
Ureia	-	-	-	-	-
Hidrólise de arginina	+	+	+	+	+
Hidrólise de glicil-glicina	+	+	+	+	+
Hidrólise de glicina	+	+	+	+	+
Hidrólise de leucina	+	+	+	+	+
Hidrólise de lisina	+	+	-	+	+
Hidrólise de metionina	+	+	+	+	+
Hidrólise de prolina	+/-	+	-	+/-	+/-

Hidrolise de triptofano	+	+	+	+	+
Hidrolise de nitrofenilfosfato	-	-	-	+/-	+/-

Fonte: Modificado de Chomel et al., 2010.

As colônias são tipicamente pequenas (1-3 mm de diâmetro) e variam de translúcido a opaco, em uma cor branca creme. A morfologia pode exibir um produto seco para fase mucóide, algumas colônicas podem se apresentar com alta aderência devido a expressão de *badA* (REGNERY; TAPPERO, 1995).

A coloração de escolha é a de Gimenez, pois não coram muito bem na coloração de Gram, apresentam crescimento relativamente lento necessitam da heme, cultura deve ter a hemoglobina, eritrócitos ou hemina adicionados a bases de ágar, podendo ser usado o ágar de infusão de coração, ágar Columbia, ágar de soja Trypticase e ágar brucella. Em suas culturas crescem melhor na temperatura entre 35°C a 37°C com 5% de CO<sub>2</sub>, com exceção da *B. bacilliformes* que cresce melhor na temperatura de 28°C com ausência de CO<sub>2</sub> (OKARO *et al.*, 2017).

Um fator importante nas bastonellaceas está em sua característica adaptativa a diversos hospedeiros e vetores, Québatte *et al.* (2017; 2019) atribuíram aos agentes de transferências de genes (GTAs), que são partículas que medeiam a transferência de DNA do organismo que os codifica, para as células receptoras competentes, demonstrando um exemplo de adaptação convergentes entre os grupos de diferentes linhagens de bactérias, as quais apresentam um único cromossomo circular que varia de tamanho conforme a espécie, por exemplo a *B. bacilliformes* com 1,45 Mpb e a *B. tribocorum* com 2,64 Mpb (OKARO *et al.*, 2017).

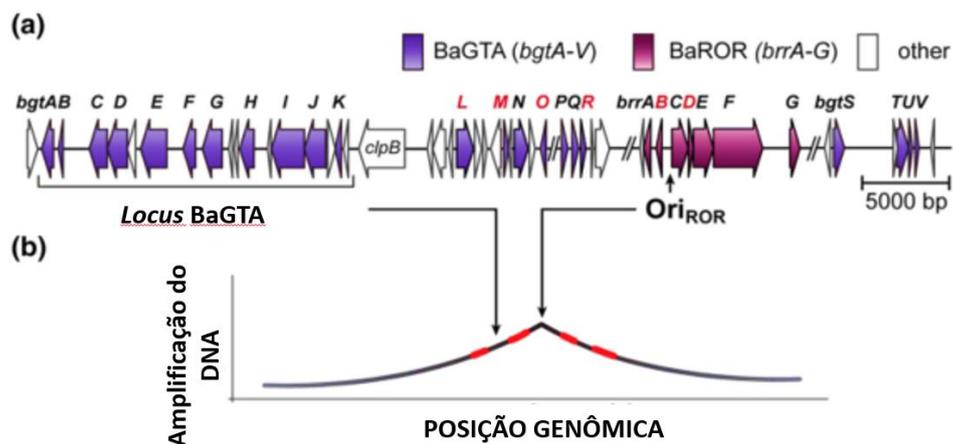
Nas proteobacterias foram identificados dois GTAs, os agentes de transferência de genes da *Rhodobacter* (RcGTA) e os agentes de transferência de genes da bartonella (BaGTA), sendo que este último ocorre apenas em *Bartonella* spp. podendo ser rastreado até o seu último ancestral (TAMARIT *et al.*, 2018), atribuindo esta característica estritamente presente nos genes desse grupo de bactérias, a sua posição cromossômica foi conservada e a análise da sequência demonstrou que o *locus* central foi propagado por transmissão vertical e, conseqüentemente codiversificado com os genomas das bartonellas (TAMARIT *et al.*, 2018; QUÉBATTE *et al.*, 2019), sugerindo que as *Bartonella* spp. não apenas resultaram de uma seletividade de DNA enviesada pela

BaGTA, mas também evoluiu para se tornar um componente integral da BaGTA (QUÉBATTE *et al.*, 2019).

Na organização cromossômica por exemplo da *B. hensalae* os genes BaGTA (bgtA-V) e os genes associados ROR (brrA-G) que são os de replicação, estão dispostos em um grupo de 80 segmentos de genoma com um quilobase (kb). Na região de origem da replicação em run-off (OriROR) a sua amplificação ocorre de forma bidirecional ao DNA adjacente (QUÉBATTE *et al.*, 2019).

Nota-se que alguns genes são fundamentais para o seu crescimento como: bgtL, M, O, R, brrB e D, assim como, também são responsáveis pela codificação de fatores fundamentais para a adaptação do hospedeiro: T4SSs e T5SSs (QUÉBATTE *et al.*, 2019), como apresentado na figura 3.

Figura 3 – (a) Organização cromossômica de *B. hensalae* com os genes BaGTA e o ROR, o locus de origem da sua replicação (OriROR), genes de crescimento bgtL, M, O, R, brrB e D (vermelho). (b) Demonstração da indução de BaROR é iniciado em OriROR e as regiões que codificam os fatores de adaptação do hospedeiro T4SSs e T5SSs (vermelho)



Fonte: Modificado de Québatte *et al.*, 2019.

Outros achados demonstraram que a BaGTA coincidiu com a irradiação adaptativa do gênero de patógenos hematotrópicos (HARMS *et al.*, 2017), atribuindo também aos genes que codificam toxinas e os sistemas de secreções fundamentais para a interação com o hospedeiro (WAGNER; DEHIO, 2019). Acrescentando que o DNA que codifica esses fatores de adaptação ao hospedeiro é expresso em partículas da BaGTA, exibindo uma maior frequência de transferência para as células receptoras quando se compara com outras regiões cromossômicas (QUÉBATTE *et al.*, 2017).

Algumas particularidades destas bactérias podem ser citadas, como as espécies associadas aos roedores que mostram evidências em suas multiplicações relacionadas à

transferência horizontal e duplicação de genes, que não são observadas nas *Bartonellas* spp. de ocorrência em humanos (OKARO *et al.*, 2017).

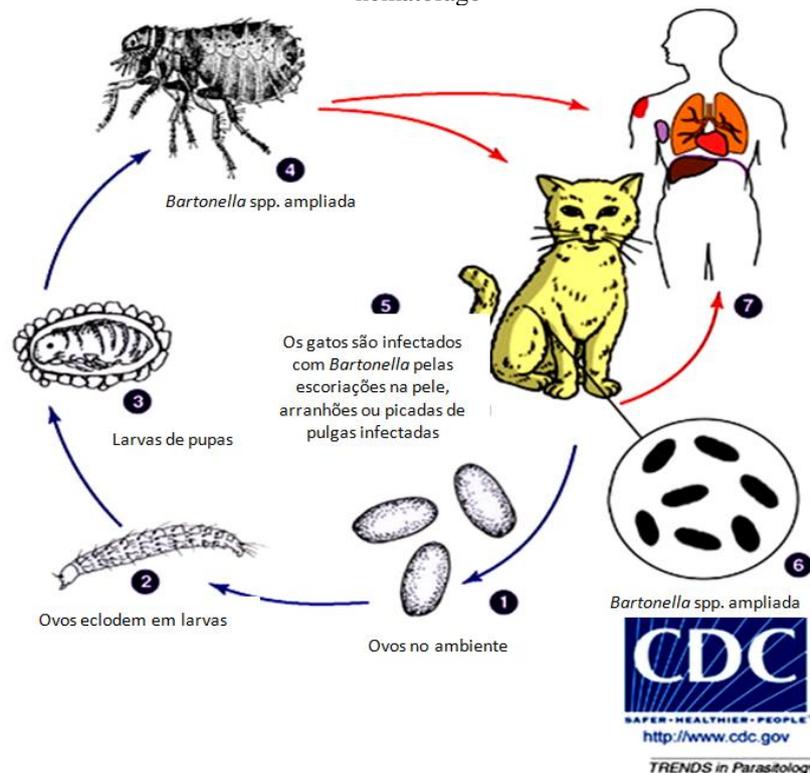
As transferências horizontais ocorrem por empacotamento aleatório do DNA gênomico, em partículas semelhantes ao mecanismo dos bacteriófagos (BLP), que apresentam formato icosaédrico, com aproximadamente de 40 a 50 nm (QUÉBATTE *et al.*, 2020), essas partículas de empacotamento tem função de exportação de DNA gênomico contribuindo para a evolução das espécies (OKARO *et al.*, 2017).

Segundo Riess *et al.* (2008) as bartonellas nos animais citados anteriormente, tem como outras peculiaridades o fato de que essas proteobactérias abrigam mais genes do fator de adaptabilidade do hospedeiro associado ao fator de secreção VirB/VirD4 tipo IV (T4SS), adesina, fatores transportadores e genes ligados as adesinas autotransportadoras triméricas (TAA) (RIESS *et al.*, 2008).

### **2.3 Ciclo de transmissão da bartonelose**

No século XX foram feitas contribuições significativas para o entendimento do comportamento biológico da *Bartonella* spp. em uma grande variedade de hospedeiros homeotérmicos, recebendo destaque os animais silvestres (BREITSHWERDT; KORDICK, 2000; BREITSCHWERDT, 2017), podendo atribuir um caráter zoonótico e diferentes manifestações clínicas devido as suas relações hospedeiro-específico (REGNERY; TAPPERO, 1995; BREITSCHWERDT *et al.*, 2017). O ciclo clássico da *Bartonella* spp. envolve a *B. hensalae* tendo o gato como seu principal hospedeiro (OKARO *et al.*, 2017) (Figura 4).

Figura 4 – Ciclo de transmissão da *Bartonella hensalae* envolvendo felino, homem e ectoparasita hematófago



Fonte: [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov) (2020).

A *Bartonella* spp. é transmitida por picadas de invertebrados hematófagos (HARMS; DEHIO, 2012), apesar de ainda ter lacunas no mecanismo biológico vetorial (KOSOY *et al.*, 2017). Sabe-se que a *B. bacilliformis* é vetorada pelo *Lutzomyia* sp.; *B. quintana* pelo *Pedicular humanis*; *B. hensalae* pelo *Ctenocephalides felis*; *B. vinsonii subsp. vinsonii* pelo *Trombicula miroti* e *B. vinsonii subsp. arupensis* pelo *Ixodes scapularis* (BREITSHWERDT; KORDICK, 2000; BREITSCHWERDT, 2014). Foi sugerido que esta preferência vetorial esteja relacionada com o hospedeiro específico (BREITSCHWERDT *et al.*, 2017).

Quanto ao hospedeiro animal, o gênero *Bartonella* já foi isolado de roedores (CHOMEL *et al.*, 2010; BREITSCHWERDT, 2014), leões, lincos, coiotes, raposas, alces, cervo (GURFIELD *et al.*, 1996), gatos e cachorros domésticos (BREITSHWERDT; KORDICK, 2000), bovinos, ovinos (CHANG *et al.*, 2000; BREITSCHWERDT, 2014), roedores e marsupiais (KOSOY *et al.*, 2010; FAVACHO *et al.*, 2015) neste últimos animais a relação adaptativa entre esta proteobactéria e pequenos mamíferos não voadores (BREITSCHWERDT *et al.*, 2007). A *B. elizabethae* tem sido registrada em pequenos mamíferos e é causadora de endocardite humana (CHOMEL *et al.*, 2010).

Nesses animais já foi diagnosticado simultaneamente infecção por mais de uma *Bartonella* spp. (KOSOY *et al.*, 2017).

Angelakis e Raoult (2014) relataram espécies zoonóticas *B. vinsonii subsp. arupensis*, *B. vinsonii subsp. berhoffii*, *B. merieuxii* e *B. rochalimae* em humanos. Lin *et al.* (2010) consideraram que qualquer espécie de *Bartonella* spp. encontrada em animais pode infectar os seres humanos. Cada espécie é altamente adaptada ao hospedeiro e ao reservatório, geralmente causam uma bacteremia intraeritrocitária duradoura, dependendo da relação hospedeiro - espécie - específico (DEHIO; SANDER, 2003).

As bartoneláceas causam infecção persistente em seus hospedeiros, o período da incubação da infecção ainda está indeterminado com variação entre as espécie, podendo ser influenciada pelo estado imunológico e idade (BREITSHWERDT; KORDICK, 2000).

Sabe-se que esta bactéria intracelular é altamente adaptada aos mecanismos de defesa do organismo, com possibilidade de coinfeccção em espécies diferentes de *Bartonella* (HELLER *et al.*, 1999). No hospedeiro, esta proteobacteria, tem como habitat o intestino, fígado, baço, coração, sangue e medula óssea (OKARO *et al.*, 2017; FRITZ *et al.*, 2018)

A capacidade dessa bactéria em ser transmitida por artrópodes tem facilitado a sua dispersão e sua sobrevivência (OKARO *et al.*, 2017). Billeter *et al.* (2008) e Iannino *et al.* (2018) realizaram um levantamento relacionado aos ectoparasitas mais comuns associados a vetoração da bartonelose em animais. Outro estudo realizado por Kang *et al.* (2016) detectou por análise molecular, bartonella em sanguessugas da espécie (*Haemadipsa rjukjuana*) abrindo uma discursão como possíveis vetores desta proteobacteria.

Acrescentasse que o aumento da probabilidade de transmissão pode ocorrer pelo abate ou manipulação de carne e sangue de animais selvagens, em contato contínuo de ferimentos em manipuladores, como descrito em casos de *B. alsatica* em caçadores franceses de coelhos selvagens que tiveram contato direto com o sangue e vísceras, sugerindo que estes casos positivos assim como as manifestações clínicas de endocardite e linfadenite estavam associados à bartonelose (ANGELIKES *et al.*, 2008; KANG *et al.*, 2016; KOSOY; BAY, 2019).

A infecção por fômites foi demonstrada também como possível via de transmissão (HIRSH; ZEE, 2012; BREITSCHWERDT, 2017), no caso da doença conhecida como

“doença da arranhadura do gato” (DAG) causada pela *B. henselae* pode estar associada a lesão mecânica causada pela unha do felino em um hospedeiro susceptível (BATTERMAN *et al.*, 1995).

Estudo realizado por Chomel *et al.* (1996) sugeriu que transmissão mecânica pode ocorrer pela ingestão, escarificação da pele ou contato conjuntival das fezes dos ectoparasitas infectados por *Bartonella* spp, inoculação de materiais contaminados ou a partir de lesões por traumas sofridos de animais infectados (BREITSCHWERDT, 2017).

Breitshwerdt e Kordick (2000) sugeriram que as diferentes bartonella apresentam preferência vetorial, e deste modo, influenciariam na infecção do hospedeiro específico, por exemplo, *B. henselae* e *B. clarridgeiae* foram isoladas em gatos, *B. quintana* em humanos, *B. vinsonii berkhoffi* em canídeos domésticos e selvagens, em ruminantes com prevalência alta (BREITSCHWERDT, 2017; SZEWCZYK *et al.*, 2021) tanto que, quando o animal se infecta por uma espécie de *Bartonella* não habitual, não desenvolve bacteremia (BREITSHWERDT; KORDICK, 2000).

Kosoy *et al.* (1998) estudaram isolados de *Bartonella* spp. em embriões de ratos infectados naturalmente, e puderam sugerir uma infecção via transplacentária, propondo que a questão hospedeiro espécie-específico poderia ser explicada pelas diferenças anatomorfológicas de cada placenta segundo a espécie animal. Kosoy *et al.* (1998) conseguiram isolar esta proteobactérias de embriões e neonatos de ratos naturalmente infectados das espécies de *Sigmodon hispidus* e *Peromyscus leucopus*.

Outro fator a ser citado para a contribuição da manutenção, transição e da presença do ciclo enzoótico silvestre em meio urbano está na análise realizada por autores como Olival *et al.* (2015) e McMahon *et al.* (2018), que verificaram que a ação antrópica possibilitava alteração espacial da incidência e prevalência da doença, com o estreitamento da relação hospedeiro silvestre-vetor-homem, devido a perda de habitat natural dos animais e o desenvolvimento de hábitos sinantrópicos, acrescentando o transporte e a mudança das condições climáticas que impulsionam o aumento da população de vetores, tornando-se crescente a preocupação pela saúde pública (MEERBURG *et al.*, 2009; MILLS, 2011).

Várias espécies já foram isoladas de roedores como *B. elizabethae* (DALY *et al.*, 1993), *B. grahamii* (OKSI *et al.*, 2013), *B. tribocorum* (HELLER *et al.*, 1998), *Bartonella vinsonii subsp.arupensis* (HELLER *et al.*, 1999), *B. washoensis* (KOSOY *et al.*, 2003),

*B. rochalimae* (LIN *et al.*, 2008), *B. doshiae* (VAYSSIER-TAUSSAT *et al.*, 2016) estando relacionados a doenças humanas.

Analisando a diversidade de hospedeiros referentes à infecção por bartonellaceas esta pode ser atribuída a uma radiação adaptativa, envolvendo espécies específicas em um complexo estilo de vida intracelular, com colonização de distintos reservatórios da subclasse Mammalia (QUÉBATTE; DEHIO, 2019).

#### 2.4 Aspectos clínicos da bartonelose

Na área clínica estudos demonstraram que as espécies de *Bartonella* spp. apresentam uma relação espécie-hospedeiro específico (MCKEE *et al.*, 2016), influenciando diretamente no início das manifestações sintomáticas para cada hospedeiro infectado, como mostra a Tabela 2, segundo Okaro *et al.* (2017), ratificada por Rozental *et al.* (2017) os quais sugerem que dependendo da espécie dessa bactéria pode haver a indução do prolongamento da infecção assintomática, já que resultaria em um reservatório substancial na manutenção do ciclo da doença.

Tabela 2 – Espécies e subespécies de *Bartonella* spp. com seus respectivos hospedeiros e sinais clínicos

Espécie	Hospedeiros	Doença em humanos
<i>B. acomydis</i>	<i>Acomys russatus</i> (Roedor)	-
<i>B. alsatica</i>	Coelhos	Endocardite
<i>B. ancashensis</i>	Seres humanos	Doença da “Verruga peruana”
<i>B. apis</i>	Abelha	-
<i>B. australis</i>	Canguru	-
<i>B. bacilliformis</i>	Seres humanos	Doença da “Febre de Oroya”, “Verruga peruana”
<i>B. birtlesi</i>	Roedor	“Doença de Carrion”
<i>B. bovis</i>	Gado leiteiro	-
<i>B. callosciuri</i>	Esquilo	-
<i>B. capreoli</i>	Veado	-
<i>B. chomelii</i>	Gado francês	-
<i>B. clarridgeiae</i>	Gato	Linfadenopatia, febre, pápula, Doença da arranhadura do gato
<i>B. coopersplainsensis</i>	Roedor	-
<i>B. doshiae</i>	Roedor	-
<i>B. dromedarii</i> Camels	Camelo	-
<i>B. elizabethae</i>	Roedor	Endocardite, neurorinite.
<i>B. florenciae</i>	Roedor	-
<i>B. fuyuanensis</i>	Roedor	-
<i>B. grahamii</i>	Roedor e veado	Neuroretinite, Doença da arranhadura do gato
<i>B. heixiaziensis</i>	Veado	-
<i>B. henselae</i>	Gato	Doença da arranhadura do gato, endocardite, angiomatose bacilar, bacteremia
<i>B. jaculi</i>	Roedor (Dipodidae)	-
<i>B. japonica</i>	Roedor	-
<i>B. koehlera</i>	Gato	Endocardite
<i>B. koehleraesubsp. bothieri</i>	Lince	-

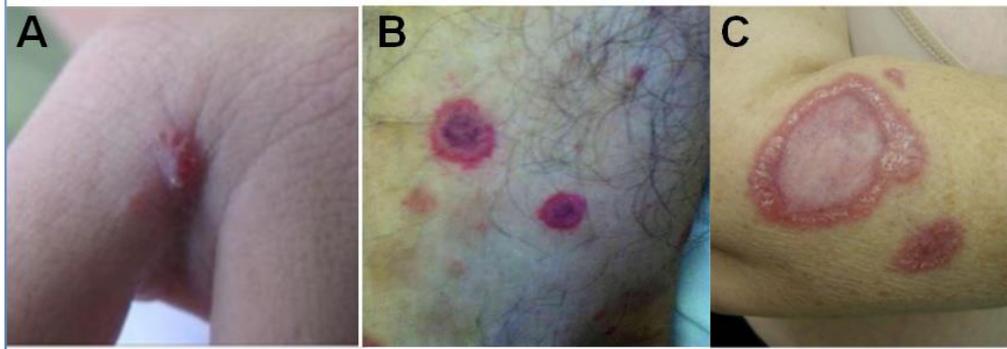
<i>B.koehleraesubsp.boulouisii</i>	Puma	-
<i>B.mayotimonensis</i>	Morcego	Endocardite
<i>B. melophagi</i>	Ovelha	-
<i>B. naantaliensis</i>	Morcego	-
<i>B. peromysci</i>	Roedor	-
<i>B. pachyuromydis</i>	Esquilo	-
<i>B. phoceensis</i>	Roedor	-
<i>B. queenslandensis</i>	Roedor	-
<i>B. Quintana</i>	Seres humanos	“Febre das trincheria”, endocardite, bacteremia, angioestomose bacilar
<i>B. rattaaustraliani</i>	Roedor	-
<i>B. rattimassiliensis</i>	Roedor	-
<i>B. rochalimae</i>	Canídeos	Bacteremia e esplenomegalia
<i>B. silvatica</i>	Roedores	-
<i>B. schoenbuchensis</i>	Cervídeo	-
<i>B. senegalensis</i>	Carrapato	-
<i>B. talpae</i>	Toupeira	-
<i>B. tamiae</i>	Roedor, seres humanos	Febre
<i>B. taylorii</i>	Roedor	-
<i>B. tribocorum</i>	Roedor	-
<i>B. vinsonii subsp. arupensis</i>	Roedor	Endocardite
<i>B. vinsonii subsp. berkhoffii</i>	Canídeo	Endocardite
<i>B. vinsonii subsp. vinsonii</i>	Roedor	-
<i>B. vinsonii subsp. yucatanensis</i>	Roedor	-
<i>B. weissii</i>	Felino	-
<i>B. washoensis</i>	Canídeo	-

Fonte: Adaptado de Okaro et al., 2017

Szewczyk *et al.* (2021) também relataram que muitas das espécies de *Bartonella* têm sido associados a doenças emergentes, cujos sintomas apresentam um amplo espectro de síndromes clínicas que variam desde doença da arranhadura do gato até condições potencialmente fatais, como endocardite. Alguns autores como Harms e Dehio (2012) e Kosoy *et al.* (2019) observaram que em hospedeiros incidentais nesta infecção podem ser observados sinais clínicos sem uma alta taxa de bacteremia.

Mai *et al.* (2020) verificaram que a ausência de tratamento adequado pode estar relacionado aos quadros de evolução clínica negativa devido a fase intraeritrocitária com bacteremia duradoura. O manejo inadequado na fase aguda como o uso de antibióticos está associado a alta taxa de mortalidade, em humanos os sintomas são inespecíficos com apatia, cefaléia, hipertermia, anorexia, mialgia, lesões angiomasos (Figura 5A), pápulas, vasculite cutânea (Figura 5B), granuloma anular (Figura 5C) com o agravamento da evolução da doença o paciente pode apresentar um quadro hemolítico grave, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, derrame pericárdio, miocardite, endocardite, convulsões até falência de múltiplos órgãos (LINS *et al.*, 2019).

Figura 5 – Angiomatose bacilar em paciente com bartonelose. A: lesão angiomatosa. B: Vasculite cutânea na perna de um paciente com diagnóstico de endocardite por *B. hensalae*. C: Vasculite cutânea na perna de um paciente com diagnóstico de endocardite por bartonella.



Fonte: Modificado de Lins et al. (2019).

## 2.5 Aspectos epidemiológicos

Isolados de bartonellaceas têm sido descritos em todos os continentes (SAISONKORH *et al.*, 2009), numa grande variedade de mamíferos terrestres, marinhos e voadores e que frequentemente são assintomáticos (OKARO *et al.*, 2017). Em regiões tropicais há uma maior prevalência da doença causada por *Bartonella* spp. esta situação pode estar associada às condições favoráveis à proliferação vetorial (BREITSHWERDT; KORDICK, 2000).

Os animais silvestres são alvo de estudos devido a sua capacidade de albergar bactéria. Alguns estudos têm dado ênfase em roedores, como os registros realizados de *Bartonella* spp. nos Estados Unidos da América, nos estados do Kansas e Colorado (BAI *et al.*, 2011), na Califórnia (GUNDI *et al.*, 2012), na Georgia (MALANIA *et al.*, 2016). Nas Ilhas Canárias na Espanha (ABREU-YANES *et al.*, 2020), na China Oriental (QIN *et al.*, 2019) e em Chernobil, na Ucrânia (SZEWCZYK *et al.*, 2021).

Alguns registros já foram realizados com uma alta prevalência de *Bartonella* spp. em roedores na Ásia 51% (TSAI *et al.*, 2010), na América do Norte 42% (KOSOY *et al.*, 1997) e na África 29% (MEHERETU *et al.*, 2013). Em regiões da Europa Central foi observada alta variedade de 3,3 a 65,8% (KRALJIK *et al.*, 2016).

No Brasil há poucas informações sobre a diversidade da *Bartonella* spp., algumas espécies já foram registradas em humanos e animais, como: *B. hensale*, *B. quintana*, *B. vinsonii*, *B. clarridgeiae*, *B. vinsonii subsp.berkhoffii*, *B. vinsonii subs. arupensis* (FAVACHO *et al.*, 2015; PITASSI *et al.*, 2015; GONÇALVES *et al.*, 2016), mas ainda há certa limitação na identificação de espécies patogênicas das bactérias envolvidas em zoonoses (FAVACHO *et al.*, 2015).

Considerando os animais como potenciais reservatórios, pode-se sugerir que essa escassez esteja relacionada com a grande diversidade de espécies que o Brasil possui no decorrer de toda extensão territorial (KOSOY et al., 2018). Estudo de Rozental et al. (2017) em roedores silvestres de vida livre em fragmentos florestais no Rio de Janeiro nas espécies *Euryoryzomys russatus*, *Delomys dorsalis*, *Orymycterus dasytrichus*, *Akodon montensis* e *Nectomys squamipes*.

Outras contribuições sobre essa bactéria em regiões brasileiras em roedores foram realizadas por Favacho et al. (2015) no Mato-Grosso do Sul e na região do Centro-Oeste em *Necromys lasiurus*, *Calomys callosus*, *Cerradomys maracajuensis*, *Hylaeamus megacephalus*, *Nectomys aquamipes*, *Oecomys catherinae*, *Oxymycterus delator* e no Estado da Bahia em *Rattus norvegicus* (COSTA et al., 2014).

Pesquisa mais ampla de Gonçalves et al. (2016) registraram positividade de 25,6% (117/457) para *Bartonella* spp., em baços de roedores de vários estados do Brasil: Rio de Janeiro, Minas Gerais, São Paulo, Santa Catarina, Mato Grosso, Bahia, Ceará, Piauí, Rio Grande do Norte, Goiás e Tocantins, corroborando que os roedores são importantes para a propagação da doença com relevante impacto para a saúde pública (ROZENTAL et al., 2017).

A Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), do Ministério da Saúde na gestão de doenças de importância para a saúde pública, relacionou desde o ano de 2014 a bartonelose como doença de notificação obrigatória, o que também contribui para o estímulo de pesquisas de aspecto epidemiológico, filogenético e de sua relação parasito-hospedeiro (GOLÇALVES et al., 2016). Vale ressaltar que em alguns estados do Brasil esta doença já foi registrado em humanos como em Minas Gerais (COSTA et al., 2005), Rio de Janeiro (LAMAS et al., 2010) e São Paulo (PITASSI et al., 2015).

### 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Entender a etiopatogenia da *Bartonella* spp. juntamente com os seus possíveis hospedeiros, além do seu tropismo pelo tecido hepático, associando as alterações clínicas, comportamentais do sistema monocítico-fagocitário diante da infecção, estado imunológico, bacteremia das cepas, resolução e cronificação da bartonelose é essencial para projeções de pesquisa futuras sobre esta hemoparasitose, inferindo que o seu sucesso coevolutivo da *Bartonella* spp. está na manutenção do hospedeiro vivo.

## REFERÊNCIAS

- ANDERSSON, S.G.E.; DEHIO, C. Rickettsia prowazekki and *Bartonella hensalae*: Differences in the intracellular life styles revisited. **Journal of Medical Microbiology**, v. 290, p.135 – 141, 2000.
- ANGELAKIS, E.; RAOULT, D. Pathogenicity and treatment of *Bartonella* infections. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 44, n. 1, p. 16-25, 2014.
- ANSTEAD; G.M. The centenary of the discovery of trench fever, an emerging infectious disease of World War 1. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 30, p. 1-9, 2016.
- BARBIERI, R.; DRANCOURT, M.; RAOULT, D. The role of louse-transmitted diseases in historical plague pandemics. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 6, p. 1-9, 2020.
- BATTERMAN, H.J.; PEEK, J.A.; LOUITT, J.S. *Bartonella henselae* and *Bartonella quintana* adherence to and entry into cultured human epithelial cells. **Infection Immunology**, n. 63, p. 4553, 1995.
- BILLETER, S.A. *et al.* Vector transmission of *Bartonella* species with emphasis on the potential for tick transmission. **Medical Veterinary Entomology**, v. 22, p.1-15, 2008.
- BIRTLES, R.J. *et al.* Proposals to unify the genera *Grahamella* and *Bartonella*, with descriptions of *Bartonella talpae* comb. nov., *Bartonella peromysci* comb. nov., and three new species, *Bartonella grahamii* sp. nov., *Bartonella taylorii* sp. nov., and *Bartonella doshiae* sp. nov. **International Journal of System Bacteriology** v. 45, p. 1–8, 1995.
- BOULOUIS, H.J. *et al.* Factors associated with the rapid emergence of zoonotic *Bartonella* infections. **Veterinary Research**. 36, 383-410. 2015.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Doenças Infecciosas e Parasitárias – Guia de Bolso**. 8º Ed. Brasília. 2018.
- BREITSCHWERDT, E.B.; KORDICK, D.L. *Bartonella* infection in animals: carriership, reservoir potential, pathogenicity, and zoonotic potential for human infection. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 13, p.428–438, 2000.
- BREITSCHWERDT E.B. *et al.* Bartonellosis: an emerging infectious disease of zoonotic importance to animals and human beings. **Journal of Veterinary Emergency Critical Care**, n. 20, p.8-30, 2010.
- BREITSCHWERDT, E.B. Bartonellosis, One Health and all creatures great and small. **Veterinary Dermatology**, v. 28, n. 1, p. 96, 2017.
- BRENNER, D.J.S.P. *et al.* 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*. **International of Journal System Microbiology**, v. 43, p. 777–786, 1993.

BUFFET, J.P.; KOSOY, M.; VAYSSIER-TAUSSAT, M. Natural history of Bartonella-infecting rodents in light of new knowledge on genomics, diversity and evolution. **Future Microbiology**; v. 8, n. 9, p. 1117-1128, 2010.

CHANG, C.C. *et al.* Isolation of *Bartonella* spp. From wild cervids, bovids and domestic cattle in North America. **Ambulatory Veterinary Medical Association**, 2000.

CHOMEL, B. *et al.* Experimental transmission of *Bartonella henselae* by the cat flea. **Journal Clinical Microbiology**, v. 34, p.1952–1956, 1996.

CHOMEL, B.B., KASTEN, R.W., Bartonellosis, an increasingly recognized zoonosis. **Journal of Applied Microbiology**, 109, 743-750. 2010.

CUBAS, Z.S. Special challenges of maintaining wild animals in captivity in South America. **Reveu Scientifique et Technique Office International Epizootic**, v. 15, n. 1, p. 267-287, 1996.

DALY, J.S. *et al.* *Rochalimaea elizabethae* sp. nov. isolated from patient with endocarditis. **Journal Clininal Microbiology**, v.31, p. 872–881, 1993.

DEHIO, C.; SANDER, A. Emerging bartonellosis. **Microbiology Today**, v. 30, p. 168-169, 2003.

DRANCOURT, M. *et al.* *Bartonella quintana* in a 4000-year-old human tooth. **Jounal of Infection Diseases**, v. 191, p. 607-611., 2005.

DROZ, A. *et al.* *Bartonella koehlerae* sp. nov., isolated from cats. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 37, p.1117–1122, 1999.

FAVACHO, A.R. *et al.* Zoonotic Bartonella species in wild rodents in the state of Mato Grosso do Sul, Brazil. **Microbiology Infection**, v. 17, p. 889-892, 2015.

FOURNIER, P.E. *et al.* Paleomicrobiology of Bartonella infections. **Microbiology Infection**, v. 17, p. 879–883, 2015.

FRITZ, P.E. *et al.* Paleomicrobiology of Bartonella infections. **Microbiology Infection**, v. 17, p. 879–883, 2018

HARMS, A.; DEHIO, C. Intruders below the Radar: Molecular Pathogenesis of *Bartonella* spp. **Clinical Microbiology Review**, v. 25, n. 5, p. 42 – 78, 2012.

HARMS, A. *et al.* Evolutionary dynamics of pathoadaptation revealed by three independent acquisitions of the VirB/D4 type IV secretion system in *Bartonella*. **Genome Biology and Evolution**, v. 9, n. 3, p. 761–776, 2017.

HENSEL, D.M.; SLATER, L. N. The genus *Bartonella*. **Clinical Infection Newslett**, p. 17-19, 1995.

HIGGINS, J.A. *et al.*. Acquisition of the cat scratch disease agent *Bartonella henselae* by cat fleas (Siphonaptera: Pulicidae). **Journal of Medical Entomology**, v. 33, p. 490–495, 1996.

- IANNINO, F. *et al.* Bartonella infections in humans dogs and cats. **Veterinaria Italiana**, v. 54, n.1, p. 63-72, 2018.
- GOLÇAVEZ, L.R. *et al.* Bartonella species are associated with and synanthropic rodents in different Brazilian biomes. **Applied and Environmental Microbiology**, v.82, v. 24, p.1-38, 2016.
- GURFIELD, A.N. *et al.* Coinfection with *Bartonella clarridgeiae* and *Bartonella henselae* and with different *Bartonella henselae* strains in domestic cats. **Journal Clinical Microbiology**, v. 35, p. 120–2123, 1997.
- HELLER, R. *et al.* *Bartonella tribocorum* sp. nov., a new *Bartonella* species isolated from the blood of wild rats. **International Journal of System Bacteriology**, v. 48, p. 1333–1339, 1998.
- HELLER, R. *et al.* *Bartonella alsatica* sp. nov., a new *Bartonella* species isolated from the blood of wild rabbits. **International Journal of System Bacteriology**, v. 49, p. 283–288, 1999.
- HINNEBUSCH, B.J.; JARRETT, C.O.; BLAND, D.M. “Fleaing” the plague: adaptations of *Yersinia pestis* to its insect vector that lead to transmission. **Annual Reviews Microbiology**; v. 71, p. 215–232, 2017.
- HIRSH, D.C.; ZEE, Y.C. **Microbiologia veterinária**. Ed. 2º, ROCCA, p.291-285, 2012.
- HUFTHAMMER, A.K.; WALLOE, L. Rats cannot have been intermediate hosts for *Yersinia pestis* during medieval plague epidemics in Northern Europe. **Journal of Archaeological Science**, 40, p. 1752–1759, 2013.
- IKEDA, P. *et al.* Evidence and molecular characterization of *Bartonella* spp. and hemoplasmas in neotropical bats in Brazil. **Epidemiology Infection**, v. 145, n. 10, p. 2038 – 2052, 2017.
- KANG, J.G. *et al.* Molecular detection of *Bartonella* spp. in terrestrial leeches (*Haemadipsa rjukjuana*) feeding on human and animal blood in Gageo-do, Republic of Korea. **Parasitology Vectors**, v.9, n.326, 1-7, 2016.
- KOSOY, M.Y. *et al.* Isolation of *Bartonella* spp. from embryos and neonates of naturally infected rodents. **Journal of Wildlife Diseases**, v. 34, p. 305–309, 1998.
- KOSOY, M. *et al.* *Bartonella* strains from ground squirrels are identical to *Bartonella washoensis* isolated from a human patient. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 41, p. 645–650, 2003.
- KOSOY, M. *et al.* Identification of *Bartonella* infectious in febrile human patients from Thailand and their potential animal reservoirs. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**; v.82, n.6, p. 1140-1145, 2010.

KOSOY, M.; HAYMAN, D.T.S.; CHAN, K.S. *Bartonella* bacteria in nature: where does population variability end and a species start? **Infection, Genetics and Evolution**, v. 12, p. 894–904, 2012.

KOSOY, M. *et al.* *Bartonella* spp. in Bats, Kenya. **Emerging Infection Diseases**, v. 16, n. 12, p. 1875–1881, 2019.

KOSOY, M.; BAY, Y. *Bartonella* bacteria in urban rats: a movement from the jungles of southeast Asian to metropolises around the globe. **Frontiers in Ecology and Evolution**, v.7., p. 1-10, 2019.

KRIEG A. **Grundlagen der Insektenpathologie**. 1961. Viren, Rickettsien, und Bakterien Infektionen. Darmstadt, Steinkopff

LA, V.D. *et al.* Molecular detection of *Bartonella henselae* DNA in the dental pulp of 800-year-old French cats. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 12, p. 894–904, 2017.

LEMOS, H.; FOURNIER, P.E.; RAOULT, D. Quantitative analysis of valvular lesions during *Bartonella* endocarditis animals. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 114, p. 880–889, 2017.

LIN, E.Y. *et al.* Candidatus *Bartonella mayotimonensis* and endocarditis. **Emerging Infection Diseases**, v. 16, n. 3, p. 500-503, 2010.

LINS, K.A.; DRUMMOND, M.R.; FERREIRA VELHO, P.V. Cutaneous manifestations of bartonellosis. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 94, n.5, p.594-602, 2019.

MACO, V. *et al.* Carrion's disease (*Bartonellosis bacilliformes*) confirmed by histopathology in the hisg forest of Peru. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.46, n.3, p. 171-174, 2004

MAI, B.H.A. *et al.* Five millennia of *Bartonella quintana* bacteraemia. **Plos One**, v. 4, p. 1 -9, 2020.

MAGUINA, C.; GOTUZZO, E. Bartonellosis. New and old. **Infection Disease Clinical North American**, v. 14, n. 1, p. 1-22, 2000.

MCKEE, C.D.; HAYMAN, D.T.S.; KOSOY, M.Y.; WEBB, C.T. Phylogenetic and geographic patterns of bartonella host shifts among bat species. **Infection, Genetic and Evolution**, v. 44, p. 382 – 394, 2016.

MCMAHON, J. *et al.* *Bartonella* Infection in Hematophagous, Insectivorous, and Phytophagous Bat Populations of Central Mexico and the Yucatan Peninsula. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 97, n. 2, p. 413 – 422, 2018.

MEERBURG, B.G., SINGLETON, G.R., KIJLSTRA, A., Rodent-borne diseases and their risks for public health. **Critical Reviews in Microbiology**, v. 35, n. 3, p. 221-270. 2009.

MILLS, J.N. Climate change, anthropogenic disturbance, biodiversity loss, and zoonotic disease: examples from the rodent-borne hemorrhagic fevers. Proceedings of Symposium

for Strategy of Zoonosis Prevention on Climate Change, Taiwan: Animal Technology Institute. Instituto nacional de pesquisas da amazônia – inpa, **Programa de pós-graduação em ecologia uso de habitat e ocorrência de roedores caviomorfos na amazônia central, Brasil**. 2011.

NGUYEN-HIEU, T. *et al.* Evidence of a louse-borne outbreak involving typhus in Douai, 1710e1712 during the war of Spanish succession. **Plos one**; v. 5, p. 15405, 2010.

OKARO, U. *et al.* *Bartonella* Species, an Emerging Cause of Blood-Culture-Negative Endocarditis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 30, n. 3, p. 709-746, 2017.

OKSI, J. *et al.* Cat scratch disease caused by *B. grahamii* in an immunocompromised patient. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 51, n.8, p.2781–2784, 2013

OLIVAL, K.J. *et al.* *Bartonella* spp. in a Puerto Rican bat community. **Journal of Wildlife Diseases**, v. 51, n. 1, p. 274–278, 2015.

QUÉBATTE, M. *et al.* Gene transfer agent promotes evolvability within the fittest subpopulation of a bacterial pathogen. **Cell Systems**, v. 4, n.6, p. 616–621, 2017.

QUÉBATTE, M.; CHRISTOPH, D. *Bartonella* gene transfer agent: Evolution, function, and proposed role in host adaptation. **Cellular Microbiology**. v. 11, n. 11, p. 1-9,2019.

RAOULT, D. *et al.* Survey of three bacterial louse-associated diseases among rural Andean communities in Peru: prevalence of epidemic typhus, trench fever, and relapsing fever. **Clinical Infection Disease**, v. 29, n. 2, p. 434–436, 1999.

RAOULT, D. *et al.* Evidence for louse-transmitted diseases in soldiers of Napoleon's Grand Army in Vilnius. **Journal of Infection Disease**, v. 193, n.1, p. 112-120, 2006.

RASCOVAN, N.; SJÖGREN, K.G.; KRISTIENSEN, K. Emergence and spread of basal lineages of *Yersinia pestis* during the Neolithic decline. **Cell**, v.176, n. 1, p. 295–305.e10. 2019.

REIS, N.R. *et al.* **Mamíferos do Brasil**, Technical Books, 2014.

REGNERY, R.; TAPPERO. J. Unraveling mysteries associated with cat-scratch disease, bacillary angiomatosis, and related syndromes. **Emerging Infection Disease**, v. 1, n. 1, p. 16-21, 1995.

RIESS, T. *et al.* Analysis of a novel insect cell culture medium-based growth medium for *Bartonella* species. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 74, n. 16, p. 5224 – 5227. 2008.

ROZENTAL, T. *et al.* Zoonotic pathogens in atlantic forest wild rodents in Brazil: *Bartonella* and *Coxiella* infections. **Acta Tropica**, v. 168, p. 1-38, 2017.

SADLER, J.P. Records of ectoparasites on humans and sheep from Viking-age deposits in the former western settlement of Greenland. **Journal of Medical Entomology**, v. 27, n.4, p. 628–31, 1990.

SAIOSONGKORH, W. *et al.* Emerging Bartonella in humans and animals in Asia and Australia. **Journal of the Medical Association of Thailandy**, v. 92, n. 5, p. 707 – 731, 2009.

SIMOND P-L. La propagation de la peste. Paris. **Annais Instutite Pasteur (Paris)**. p. 626–87. 1898,

SCHULTZ, M.G. A history of bartonellosis (Carrion’s disease). **The American Journal pf Tropical Medicine and Hygiene**, v. 17, n.4, p. 503–515, 1968.

SZEWCZYK, T. *et al.* Molecular Detection of Bartonella spp. in Rodents in Chernobyl Exclusion Zone, Ukraine. **Acta Parasitologica**, v. 66, n. 1, p. 222–227, 2021.

TAMARIT, D. *et al.* Origin and evolution of the *Bartonella* gene transfer agent. **Molecular, Biology and Evolution**, v. 35, n.2, p.451–464, 2018.

TRAN, T.N.N. *et al.* Brief communication: codetection of *Bartonella quintana* and *Yersinia pestis* in an 11th–15th burial site in Bondy, France. **Am J Phys Anthropol**, v. 145, n. 3, p; 489–94, 2011

VAYSSIER-TAUSSAT, M. *et al.* Identification of novel zoonotic activity of *Bartonella* spp., France. **Emerging Infection Diseasi**, v.22, n. 4, p.57–462, 2016.

VENNING, J.A. The etiology of disordered action of the heart: a report on 7,803 cases. **The British Medical Journal**, v. 2, n. 3063, p. 337–339, 1919.

ZDRODOVSKII, P.F.; GOLINEVICH, H.M. **The rickettsial diseases**. London: Pergamon, 1960.

WELCH, D.F. *et al.* Isolation of a new subspecies, *Bartonella vinsonii* subsp. *arupensis*, from a cattle rancher: identity with isolates found in conjunction with *Borrelia burgdorferi* and *Babesia microti* among naturally infected mice. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 37, n. 8, p. 2598–2601, 1999.