

SOCIEDADE PORTUGUESA DE PEDIATRIA

CONSENSOS E RECOMENDAÇÕES



Consensos em Infecçologia Pediátrica

FEBRE ESCARO-NODULAR

Protocolo

Introdução

A febre escaro-nodular (FEN) é uma doença infecciosa aguda incluída no grupo das rickettsioses humanas. Foi descrita pela primeira vez em 1910 por Connor e Bruch. Em Portugal, Ricardo Jorge designou-a como febre escaro-nodular pela primeira vez em 1930¹⁻³.

Atinge sobretudo os países da bacia do Mediterrâneo e sul da Europa, sendo uma doença endémica em Portugal. Actualmente esta doença pode surgir em qualquer parte do mundo como consequência do turismo e da grande mobilidade das populações.

Etiologia

É provocada pela *Rickettsia conorii*, uma bactéria gram negativa, intracelular obrigatória, com uma forma cocobacilar que se multiplica por divisão binária⁴.

O complexo *R. conorii* compreende várias estirpes entre as quais a *R. conorii Malish* (também designada *Rickettsia conorii sensu strictu*) e a estirpe *Israeli tick typhus*, esta última isolada em 1997, e que são responsáveis pela FEN em Portugal¹⁻³.

Nos países da bacia do Mediterrâneo o principal vector é o ixodídeo *Rhipicephalus sanguineus* conhecido por carraça do cão. Os reservatórios habituais são os cães, raposas e pequenos roedores. As próprias carraças, além de vectores, funcionam também como reservatório dada a sua capacidade de transmitir a *Rickettsia* por via transovárica para os seus ovos. O ser humano é um hospedeiro acidental³.

Epidemiologia

Em Portugal são declarados em média 960 casos por ano, com um mínimo de 625 casos em 1994 e um máximo de 1354 casos em 1991 (Figura 1)⁵.

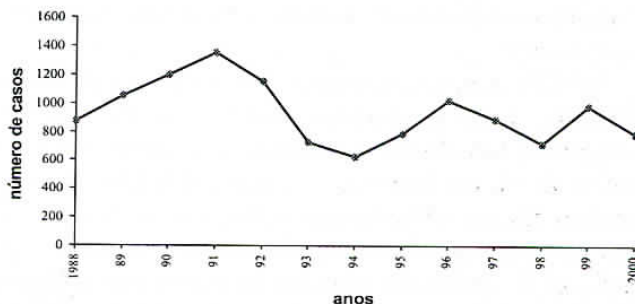


Fig. 1- Distribuição anual dos casos de Febre Escaro-Nodular notificados em Portugal (1996-2000; n=12086).

A taxa de incidência em Portugal é elevada relativamente aos países da bacia mediterrânica. Nos anos 1989-2000 foi de 9,8/10⁵ habitantes, sendo o Alentejo a região com taxa de incidência mais elevada (31,9/10⁵ hab.). Bragança foi o distrito mais afectado (60,5/10⁵ hab). Globalmente, o grupo etário mais atingido foi o dos 1-4 anos de idade (Figura 2) com uma taxa de 60 casos/10⁵ habitantes, não se tendo verificado diferenças estatisticamente significativas relativamente ao sexo (Figura 3)¹. As crianças são um grupo particularmente vulnerável porque mantêm uma relação mais próxima com os animais domésticos, como o cão, e estão mais em contacto com o solo,

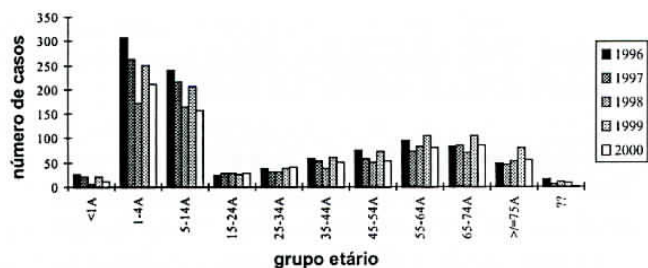


Fig. 2 - Distribuição etária dos casos de Febre Escaro-Nodular notificados em Portugal (1996-2000; n=4404).

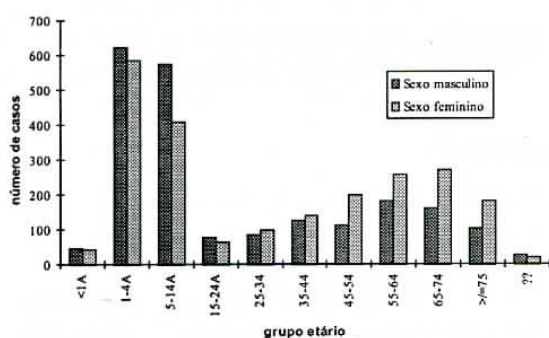


Fig. 3 - Distribuição por sexo e idades dos casos de Febre Escaro-Nodular notificados em Portugal (1996-2000; n=4404).

gatinhando ou brincando sentados em locais onde pode haver carraças^{1,3}.

A FEN ocorre sobretudo nos meses quentes da Primavera, Verão e início do Outono, e predomina nas zonas rurais. Esta distribuição está relacionada com o ciclo de vida da carraça. Segundo os dados estatísticos da DGS os meses em que são notificados mais casos em Portugal são Julho, Agosto e Setembro (Figura 4)⁴. No entanto, as condições climáticas em algumas zonas do nosso país (por exemplo no Alentejo) permitem que o vector se mantenha activo todo o ano e possa transmitir o agente mesmo fora da época estival^{1,3,6}.

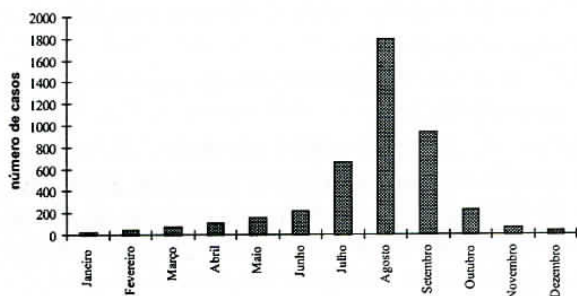


Fig. 4 - Distribuição mensal dos casos de Febre Escaro-Nodular notificados em Portugal (1996-2000; n=4404).

Transmissão

A doença é transmitida ao Homem pela picada da carraça infectada, enquanto esta efectua a sua refeição sanguínea, ou através da contaminação de mucosas com macerados de ixodídeos infectados. Para haver transmissão através da picada são necessárias entre 6-20 horas de parasitação do Homem pelo artrópode. Qualquer estágio (larva, ninfa, adulto) do *R. sanguineus* pode parasitar o homem, mas o período de incubação da doença e do ciclo do vector, indicam que as ninfas são o estágio responsável pelo maior número de casos de FEN nos meses de Agosto e Setembro¹.

Fisiopatologia

A FEN é caracterizada por um processo de vasculite generalizada, resultado da destruição das células endoteliais sanguíneas pelas rickettsias.

A partir do local da picada, as rickettsias alcançam a corrente sanguínea produzindo a vasculite com atingimento da íntima e média dos vasos sanguíneos. A lesão endotelial provoca uma activação das plaquetas, aumento do tromboxano A2 e libertação de endotelina^{3,6}.

Clínica

Na criança, a FEN é considerada uma doença benigna e auto-limitada com um período de incubação assintomático entre 6 a 12 dias e um início brusco da clínica com febre, mialgias e cefaleias intensas⁴.

É caracterizada por um tríada de sintomas: febre + exantema + escara de inoculação.

A febre é elevada (>39°C), por vezes com arrepios, e cede mal aos antipiréticos. Sem tratamento a duração é de 9,9 ± 1,6 dias. Pode ser acompanhada por vários sintomas como mialgias, artralgias, dor abdominal, náuseas, diarreia e fofobia⁷.

Entre 3 a 5 dias depois do início da febre surge um exantema muito característico: maculo-papular ou maculo-papulo-nodular, não pruriginoso e ascendente^{2,4,8}. Tem início nos membros inferiores e generaliza-se rapidamente, em 24 a 36 horas, para o tronco e membros superiores, atingindo caracteristicamente as regiões palmares e plantares, e por vezes a face e o couro cabeludo. Inicialmente tem uma coloração rósea mas pode tornar-se purpúrico ou peteiquial, devido a fenómenos de vasculite da derme^{2,8}. Pode persistir durante 15 a 20 dias e pode deixar uma pigmentação residual.

A lesão de inoculação ("tache noire" ou escara) produzida pela picada da carraça é indolor e raramente pruriginosa. Está presente em cerca de 30 a 90% dos casos e pode ser múltipla⁴. Localiza-se nas zonas cobertas e nas flexuras

como axilas, região inguinal, espaços interdigitais, região púbica, espaço retroauricular, espaço poplíteo ou couro cabeludo, o que dificulta a sua localização⁹. Nas crianças predomina no couro cabeludo, nos adultos nos membros inferiores. Começa com uma pequena pústula, que ao fim de alguns dias se transforma numa mancha negra caracterizada por uma lesão ulcerosa, coberta por uma escara negra e rodeada por um halo eritematoso acompanhada, na maioria dos casos, por uma adenopatia satélite⁴. A escara de inoculação, resulta da lesão traumática produzida pela introdução do aparelho bucal do ixodídeo e pelas consequentes lesões celulares causadas pelas rickettsias⁹. Esta lesão cicatriza lentamente e desaparece em 10 a 20 dias sem deixar cicatriz⁴. Nos casos provocados pela estirpe *Israeli tick typhus* a escara pode surgir mais raramente^{10,11}.

Diagnóstico

O diagnóstico de FEN baseia-se em critérios clínicos, epidemiológicos e laboratoriais.

O diagnóstico inicial é geralmente baseado nos critérios clínicos (febre + exantema característico + escara) e epidemiológicos (época do ano, contacto com cães, actividades ao ar livre).

A investigação laboratorial é útil para confirmação do diagnóstico e para estudos epidemiológicos, não sendo habitualmente utilizada na prática clínica.

Os métodos mais específicos no diagnóstico laboratorial de uma infecção aguda por rickettsias são aqueles que detectam directamente o agente, quer por isolamento pela técnica de "shell-vial", quer por detecção do genoma rickettsiano através da técnica de PCR, em amostras de sangue ou biopsias de pele (exantema e/ou escara)^{2,7}. A colheita de sangue e biopsia de pele devem ser realizadas antes da instituição da terapêutica. O isolamento de rickettsias exige condições de isolamento especiais, apenas disponíveis em laboratórios de referência². A PCR é a mais útil na fase aguda, sobretudo em casos graves ou atípicos, pela possibilidade de se obter um resultado com rapidez⁷.

A técnica de confirmação de diagnóstico mais utilizada é a de imunofluorescência indirecta (IFI), um método indirecto para pesquisa de anticorpos anti-rickettsia no soro dos doentes⁷. Esta técnica é recomendada pelo grupo de trabalho das rickettsioses da Organização Mundial de Saúde^{12,13}. Apesar de não permitir distinguir diferentes estirpes, tem a vantagem de poder ser realizada com facilidade. A IgM positiva a partir do 7º dia de exantema mas pode permanecer negativa nas primeiras 2 semanas. Por isso, este método de diagnóstico é retrospectivo e não é útil na fase aguda.

A prova de Weil-Felix, um dos primeiros testes a ser usado no diagnóstico das rickettsioses, baseada na reacção de aglutinação das células totais de *Proteus spp* com os

soros de doentes com anticorpos contra rickettsias, está ultrapassada e é considerada obsoleta pela sua falta de sensibilidade e especificidade^{1,7,14}.

O CEVDI, laboratório de referência do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge em Águas de Moura, realiza todas as técnicas referidas anteriormente para diagnóstico de rickettsioses. Em relação à técnica de diagnóstico mais solicitada, a IFA, determinou-se o limiar de positividade com base numa amostra de soros de doadores de sangue, como população saudável. (Este limiar de positividade é diferente em áreas endémicas e não endémicas). Assim o "cut-off" (limiar de positividade) para a população portuguesa foi estabelecido para um título ≥ 128 , para IgG e de ≥ 32 para IgM. O critério laboratorial de doença aguda é determinado por uma seroconversão ou por aumento dos títulos em duas amostras colhidas com um intervalo de 2 a 4 semanas (na fase aguda e de convalescença).

Normas de colheita e envio das amostras

ISOLAMENTO

MUITO IMPORTANTE: As amostras para isolamento devem ser colhidas enquanto o doente está febril e de preferência antes da aplicação de terapêutica antibiótica. É ainda essencial que as amostras sejam mantidas a 4°C (frigorífico normal) e enviada ao laboratório o mais rapidamente possível (menos de 48h), sempre em condições de frio.

I Sangue

1. Colher 5 ml de sangue em sistema de "vacutainer" com heparina.
2. O sangue não pode entrar em contacto com o ar dado o risco de contaminação com os microrganismos que existem no ambiente.
3. Conservar a 4°C.

II. Biópsia de pele do exantema e/ou da escara

1. Desinfectar o local da biópsia com uma solução que contenha iodo.
2. Com a seringa da biópsia (punch) retirar uma amostra (2 mm).
3. Colocar em tubo estéril ou dentro de uma gaze estéril a seco, ou no reagente fornecido pelo CEVDI. Se não houver possibilidade de envio imediato, pode ser congelada a -80°C a seco ou a 20°C no reagente.

PCR

- 1-Colher 2,5 ml de sangue em tubo com EDTA.
- 2-Conservar a 4 ° C.

Serologia

1. A serologia é efectuada pela prova de imunofluorescência indirecta utilizando antigénios específicos cultivados no laboratório ou obtidos do laboratório internacional de referência, em soro enviado em contentor refrigerado
2. Esta prova também pode ser efectuada utilizando o plasma de amostras enviadas para isolamento

A serologia dos casos para confirmação retrospectiva é efectuada no soro enviado ao laboratório nas condições usuais.

As amostras podem ser enviadas por correio para:

Serologia e isolamento

CEVD/INSA
 Unidade de rickettsias
 a/c Dr^{as}. Fátima Bacelar ou Rita Sousa
 Av.^a. da Liberdade nº5, 2965-575 Águas de Moura
 Telef.: 265 912 222. FAX: 265 912 155

Ou

Quadro I
Diagnóstico diferencial*.

| | Agente | Vector | Distribuição geográfica | Exantema | Sintomas | Complicações |
|------------------------------------|---|---------------|----------------------------------|--|--|---|
| Febre das Montanhas Rochosas | R. rickettsii | Carraça | Ocidente | Máculo-papular generalizado de predomínio do tronco | Importante atingimento do estado geral | Frequentes e graves |
| Febre escaro-nodular mediterrânica | R. conorii R. Israeli tick typhus | Carraça | Bacia mediterrânica | Máculo-pápulo-nodular. Ascendente generalizado. Atingimento Palmoplantar Escara negra típica | Menor atingimento geral | Raras |
| Tifo da carraça Sibéria | R. sibirica | Carraça | Europa central | Maculo-papular. generalizado de predomínio no tronco. Escara de inoculação | Fraco atingimento geral | Frequentes e graves |
| Rickettsiose vesicular | R. acari | Ácaros | América do Norte. Outros países | Maculo-papular. generalizada. Escara de inoculação com fase prévia vesicular | Atingimento geral importante | Frequentes e graves |
| Febredas trincheiras | R. quintana | Piolho humano | Europa. América do Norte. África | Macular | Leve atingimento geral. Febre intermitente | Raras |
| Tifus epidémico exantemático | R. prowazekii | Piolho humano | Universal | Generalizado de predomínio no tronco. Maculopetequial. Sem escara. | Atingimento do Estado geral | Frequentes |
| Tifo endémico (Tifo murino) | R. typhi | Pulga | Universal | Exantema semelhante ao anterior mas mais atenuado | Clínica leve | Raras |
| Febre Q | Coxiella burnetii | Carraça | Universal | Sem exantema ou escara | Habitual pneumonia | Hepatite. Endocardite (rara em crianças). |
| Erlchiose Humana | Ehrlichia canis | Carraça | Universal | Petequial | Atingimento estado geral | Frequentes e graves |

Serologia

INSA-PORTO
 Lab. Serologia Bacteriana,
 a/c Dr.^a Maria Augusta Santos
 Largo 1º de Dezembro, 4049-019 Porto
 Telef.: 22 207 1906

Diagnóstico diferencial

Na maioria dos casos o diagnóstico é relativamente simples, sobretudo quando a escara está presente. Na fase inicial pode apresentar-se de forma semelhante à meningococemia. Pode ser necessário diferenciá-lo de outras rickettsioses (Quadro I). O sarampo, outras infecções víricas exantemáticas (coxsackie), sífilis secundária, toxicodermias, Doença de Kawasaki, Púrpura de Henoch-Schonlein e outras vasculites também podem eventualmente ser consideradas⁸.

Prognóstico

Na infância a FEN tem um bom prognóstico, mas apesar de ser reconhecida como uma doença benigna estão descritos alguns casos graves e mesmo fatais⁶.

As complicações são raras mas podem atingir qualquer órgão (Quadro II)^{2,4,8,9}

**Quadro II
Complicações.**

| | |
|-------------------|---|
| Gastrointestinais | vômitos, diarreia, aumento das transaminases, hemorragia digestiva alta, pancreatite |
| Cardiovasculares | miocardite, pericardite, arritmias, tromboflebite |
| Respiratórias | pleurite, derrame pleural |
| Neurológicas | meningoencefalite, convulsões, AVC, radiculonevrites; patologia psiquiátrica |
| Oculares | uveíte auto-imune, neurorretinite |
| Renais | proteinúria leve, insuficiência renal |
| Osteomusculares | artrite |
| Outras | anemia e trombocitopenia auto-imune, alterações electrolíticas, síndrome mononucleósica, orquite, CID |

AVC – acidente vascular cerebral; CID – coagulação intravascular.

Habitualmente a resolução do quadro ocorre ao fim de 10-20 dias, sem sequelas. Ocasionalmente pode ter um curso maligno, rapidamente fatal, mesmo em crianças previamente saudáveis, com vasculite generalizada, encefalopatia, choque, insuficiência renal aguda e CID⁶.

O risco de complicações é mais elevado em crianças com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, Diabetes Mellitus e doença hepática crónica^{2,6,8}.

Profilaxia

Uma vez que é uma zoonose cujos vectores e reservatórios circulam livres na natureza, a sua erradicação é praticamente impossível.

Há no entanto alguns aspectos que podem reduzir a transmissão da doença.

Medidas contra os vectores e reservatórios

- Carraças: roupas impregnadas com repelentes em áreas de elevada incidência¹⁵. A N,N-dietil-m-toluamida - DEET é o mais eficaz e seguro nas crianças. Não deve ser utilizado em concentrações superiores a 30% nem abaixo dos 12 meses de idade. Produtos com DEET em concentração < 10% podem ser aplicados directamente na pele. Não se deve aplicar em mucosas nem em áreas que a criança leve frequentemente à boca. A duração do seu efeito é de 2 horas¹⁶⁻¹⁸.
- Cães e roedores: desparasitação dos animais de estimação segundo recomendação dos veterinários; controlar as populações de roedores¹⁵

Medidas no ser humano

- Cuidados de higiene, visto a carraça só transmitir a infecção se estiver várias horas em contacto com o homem.
- Nas actividades de risco (actividades no campo) aconselhar o uso de roupas claras que vão permitir a identificação das carraças antes que alcancem a pele; nas actividades ao ar livre expor a menor superfície corporal ao artrópode (calças, camisas dentro das calças; calças dentro das botas; camisolas de manga comprida; chapéu...); inspecção cuidadosa das roupas, pele e couro cabeludo, após idas ao campo; utilização de repelentes¹⁵.

A vigilância epidemiológica através da notificação é essencial para o conhecimento da evolução da doença. Esta doença é de notificação obrigatória.

Tratamento

Está reconhecida a eficácia do tratamento antibiótico precoce no encurtamento da duração da febre e sintomas acompanhantes e prevenção de complicações graves^{4,19}.

A doxiciclina é considerada a terapêutica de eleição^{4,20,21}. No entanto, não há unanimidade entre os diversos autores quanto à dose e esquema de administração^{4,19}. Actualmente são preferidos os tratamentos curtos. Deve-se manter o tratamento pelo menos 2 dias após apirexia para evitar recidivas. A toxicidade óssea e dentária nas crianças

com menos de 8 anos é mais baixa com a doxiciclina relativamente a outras tetraciclinas, sobretudo em tratamentos curtos. Propomos a administração de 4 mg por kg de peso no primeiro dia, dividido em 2 tomas, seguido de 2 mg por kg e por dia, durante um mínimo de 5 dias, desde que esteja apirético há 48 horas quando terminar o tratamento (Quadro III)

Quadro III
Terapêutica.

| | Posologia | Desvantagens | Vantagens |
|-------------|---|--|---------------------|
| Doxiciclina | 1º dia-4mg/kg (Max 200 mg) em 2 tomas; dias seguintes 2mg/kg/dia 1-2 tomas, mínimo 5 dias, desde que 2 dias de apirexia | Efeitos secundários; Esmalte dentário; Ossificação | Eficácia comprovada |

Os macrólidos e, nomeadamente, a azitromicina poderiam ser uma alternativa interessante em crianças pequenas²¹. A azitromicina tem formulação pediátrica (suspensão oral) e uma semi-vida longa, com a vantagem da administração numa dose única diária em 3 dias. No entanto a evidência científica existente ainda não é suficiente para a sua recomendação. Os estudos in vitro são escassos e com resultados variáveis¹⁹⁻²¹ e os estudos clínicos, embora com conclusões favoráveis, envolveram um número reduzido de crianças²³⁻²⁶.

As quinolonas também têm sido utilizadas em adultos^{19,20}. A sua segurança não está estabelecida abaixo dos 18 anos de idade. Nos casos graves poder-se-á justificar o seu uso, uma vez que nenhum dos outros fármacos está disponível para administração por via endovenosa no nosso país. A dose é de 20 a 30 mg/kg q 12 h.

O cloranfenicol é eficaz na terapêutica desta doença mas não está actualmente recomendado pela sua potencial toxicidade medular²⁰.

O cotrimoxazol não está indicado para o tratamento desta situação^{19,20}.

Como retirar a carraça

Utilizar éter ou cloreto de etilo para matar o artrópode. Retirar a(s) carraça(s) com uma pinça sem garras (pinça fina de bordos lisos) introduzida entre a cabeça da carraça e a pele, tendo o cuidado de a remover completamente¹⁵.

Autores

Em nome da Secção de Infecçologia Pediátrica da SPP:

Laura Marques*,
Sandra Mesquita*

Elvira Tavares**,
Margarida Guedes**

*Hospital de Crianças Maria Pia, **Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia. ***Hospital Geral de Santo António

Protocolo submetido a discussão no 1º Encontro de Infecçologia Pediátrica, realizado em Leiria, Junho 2004 e aprovado no 2º Encontro de Infecçologia Pediátrica, realizado em Coimbra, Janeiro 2005

Agradecimentos

Agradecemos a colaboração das Dr.^{as} Rita de Sousa e Dr.^a Maria Augusta Santos do INSA, nomeadamente nos aspectos referentes ao diagnóstico laboratorial, normas de colheita e envio das amostras.

Bibliografia

- Sousa R, Nóbrega S N, Bacellar F, Torgal J: Sobre a realidade da febre escaro-nodular em Portugal. *Acta Med Port* 2003; 16: 429-36.
- Poças J, Bacellar F, Filipe A: Clínica e diagnóstico Laboratorial da febre escaro-nodular. *Med Interna* 2002; 9: 52-6.
- Oliveira J, Corte-Real R: Rickettsioses em Portugal. *Acta Med Port* 1999; 12: 313-21.
- Edwards MS, Feigin RD: Mediterranean Spotted fever. In: *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, Chap. 195: *Rickettsial Diseases*, 5th ed, 2004; 2503-5.
- Dados estatísticos da DGS disponíveis em <http://www.dgs.pt>
- Sousa R, Nóbrega S N, Dória S 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.
- Walker DH; Bouyer DH: Rickettsia. In: *Manual of Clinical Microbiology*. 8th ed, ASM Press 2003; 1005-14
- Sanchez GMM, Sanchez GMC: Rickettsiosis: fiebre botonosa mediterranea. *Medicina Integral* 2001; 38: 110-5.
- Zaragozano J: Rickettsiosis transmitidas por garrapatas. *Medicina Integral* 2002; 39: 18-24.
- Gross EM, Yagupsky P: Israeli rickettsial spotted fever in children. A review of 54 cases. *Acta Trop* 1987; 44: 91-6.
- Yagupsky P, Wolach B: Fatal Israeli spotted fever in children. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 850-3.
- OMS: Rickettsioses: un problème de morbidité persistant. *OMS* 1982; 60: 693-701.
- WHO/OMS: Laboratory diagnosis of Rickettsial diseases. *Bull WHO* 1988; 66: 283-420.
- Bacellar F, Miranda A, Filipe A: Diagnóstico da febre escaro-nodular - teste de Weil-Felix e prova de imunofluorescência indirecta. *Rev Port Doenç Infec* 1994; 17: 179-82.
- Oteo J, Blanco JR, Ibarra V: Podemos prevenir las enfermedades transmitidas por garrapatas? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 509-13.
- Centers for Diseases Control and Prevention. Health information for the international traveller 2001-2002. Atlanta: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2001.
- Follow safety precautions when using DEET on children. <http://www.aap.org/family/wnv-jun03.htm>
- Koren G, Matsui D, Bailey B: DEET-based insect repellents: safety implications for children and pregnant and lactating women. *CMAJ*

- 2003; 169: 209-12.
19. Raoult D, Drancourt M: Antimicrobial therapy of Rickettsial diseases. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 24:57-62.
 20. Rolain JM; Maurin M, Vestris G, Raoult D: In vitro susceptibilities of 27 Rickettsiae to 13 antimicrobials. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1537-41.
 21. Dias PG, Valente P: Febre escaro-nodular in Antibióticos no Ambulatório Pediátrico Unidade de Infecçologia Pediátrica do Hospital de Santa Maria – Lisboa, s. d. p. 75.
 22. Maurin M, Raoult D: In vitro susceptibility of spotted fever group rickettsias and *Coxiella burnetti* to clarithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 2633-7.
 23. Cascio A, Colomba C, Rosa D, SWalsa S, Martino L, Titone L: Efficacy and safety of Clarithromicin as treatment for Mediterranean Spotted Fever in children: a randomised controlled trial. *Clin Inf Dis* 2001; 33: 409-11.
 24. Cascio A, Colomba C, Antinori S, Peterson DL, Titone L: Clarithromycin versus Azithromycin in the treatment of Mediterranean Spotted Fever in children: a randomised trial. *Clin Infec Dis* 2002; 34: 154-8.
 25. Meloni G, Meloni T: Azithromicin vs. Doxycyclin for Mediterranean Spotted Fever. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 1042-4.
 26. Bella F, Font B; Uriz S, Muñoz T, Espejo E, Traveria J, Serrano J A, Segura F: Randomized Trial of Doxycycline versus josamycin for Mediterranean spotted fever. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 937-8.