

## Contribuição das pesquisas desenvolvidas na Sucen incorporadas às ações de vigilância e controle dos vetores da febre maculosa brasileira

*Adriano Pinter, Cristina Sabbo, Savina Silvana Aparecida Lacerra de Souza, Renata Caporalle Mayo, Celso Eduardo Souza*

A febre maculosa brasileira (FMB) é uma enfermidade causada pela bactéria *Rickettsia rickettsii* transmitida por carrapatos ixodídeos da espécie *Amblyomma cajennense* nas macrorregiões de Campinas, Marília e Sorocaba e *Amblyomma aureolatum* na Região Metropolitana da Grande São Paulo. Com uma média de 60 casos/ano registrados em território paulista, a doença de evolução grave apresenta letalidade superior a 50%<sup>1</sup>.

A transmissão do agente etiológico para seres humanos foi intensamente reportada nas décadas de 30, 40 e 50 do século XX. Seguiu-se um período silencioso e a doença reemergiu na década de 1980 a partir do registro de casos em municípios da Região de Campinas. A notificação da doença aumentou no início da década de 1990 com o registro de casos humanos em municípios da Região Metropolitana da Grande São Paulo. Os estudos de pesquisa e investigação científica desenvolvidos pela Sucen para o entendimento do problema e o aprimoramento das estratégias de controle da FMB tiveram início nessa década.

Os resultados de um estudo epidemiológico conduzido em 1995 demonstraram a confirmação da existência de correlação da doença e o parasitismo humano por carrapatos do gênero *Amblyomma*<sup>2</sup>, um importante passo para que o sistema de saúde voltasse sua atenção para o carrapato como vetor de doenças para o ser humano. Em seguida conduziu-se um estudo que demonstrou que a doença de fato circulava em

áreas do município de Pedreira-SP posteriormente conhecido pela elevada incidência em humanos<sup>3</sup>. Outro estudo na região de Campinas demonstrou a distribuição e gravidade do agravo de saúde. A partir de 2002 a FMB foi considerada doença de notificação compulsória no âmbito do Estado de São Paulo, seguindo a orientação do Ministério da Saúde que a declarou como tal em 2001 (Portaria nº 1.943-18 de outubro de 2001).

A expansão da doença no estado de São Paulo estimulou a realização de estudos que gerariam informações de suma importância na história natural da doença, que era pouco conhecida até este momento. Iniciam-se assim pesquisas de laboratório sobre o diagnóstico da FMB para humanos, com fins principalmente de vigilância epidemiológica da doença<sup>5</sup>, onde foi proposto o uso de técnicas de biologia molecular, ferramenta importante para o diagnóstico em humanos<sup>6</sup>, posteriormente incorporada ao diagnóstico e utilizada hoje como uma técnica padrão. Neste período iniciaram-se as pesquisas com o objetivo de melhor compreender a biologia do vetor e seus hospedeiros vertebrados. As pesquisas com hospedeiros iniciaram-se na década de 2000 apontando a importância das capivaras (*Hydrochaeris hydrochaeris*) na história natural da doença<sup>7</sup>, fazendo uma correlação epidemiológica da ocorrência desse roedor e os casos humanos. Seguindo-se, então, um estudo que descreveu a dinâmica de carrapatos em áreas de mata ciliar, diretamente ligados ao território de vida de capivaras, com o



objetivo de descrever a sazonalidade dos carrapatos potencialmente vetores<sup>8</sup>.

A parceria estabelecida entre pesquisadores da Sucen, a Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ) e o Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (USP), consolidada nos anos seguintes, propiciou o desenvolvimento de estudos transversais com o objetivo de coletar e identificar carrapatos infectados em áreas de transmissão<sup>9</sup>, assim como a consolidação do uso de animais sentinelas como indicadores de risco a populações humanas<sup>10</sup>. Esta proposta recebeu especial desenvolvimento a partir de 2005 com a produção de anticorpos secundários conjugados anti-IgG de capivaras, pela Sucen, FMVZ (USP) e o Centro de Controle de Zoonoses (CCZ) do município de São Paulo, possibilitando assim, o início de estudos utilizando capivaras como animais sentinelas em ensaios soroepidemiológicos<sup>11</sup>. Um importante estudo pela primeira vez indicava uma correlação epidemiológica com a translocação de capivaras de áreas endêmicas para áreas silenciosas e a disseminação do agente etiológico<sup>12</sup>, mostrando a necessidade do desenvolvimento de estudos para a real compreensão do papel da capivara como hospedeiro amplificador do agente etiológico.

Concomitante, estudos também eram conduzidos para incrementar o conhecimento sobre a transmissão da FMB na Região Metropolitana de São Paulo, onde o carrapato vetor é a espécie *A. aureolatum* e o cão

doméstico desempenha o papel de animal sentinela<sup>13</sup>.

A condução de estudos para determinação da competência vetorial das duas espécies, mostraram que *A. aureolatum* tem uma maior capacidade de se infectar pela bactéria *R. rickettsii* do que *A. cajennense*<sup>14</sup>.

A investigação epidemiológica de áreas com casos humanos da doença na Grande São Paulo identificou pela primeira vez um carrapato da espécie *Rhipicephalus sanguineus*, parasito comumente encontrado em cães, infectado com o agente causador da FMB. Este encontro fez com que esta espécie de carrapato, até este momento tratada como inócua ao ser humano, passasse a receber maior atenção quanto a ser um potencial vetor do agente etiológico<sup>14</sup>. Este fato ganhou maior importância quando associado aos resultados de um experimento conduzido na FMVZ (USP) com colaboração da Sucen e Universidade Federal

do Rio de Janeiro (UFRJ), onde foi confirmado a competência do cão doméstico como fonte de infecção para carrapatos *R. sanguineus*<sup>16</sup>. No ano de 2009 foi publicado um dos artigos com maior impacto nas estratégias de controle da febre maculosa no estado de São Paulo<sup>17</sup> em experimento conduzido na Sucen, em resposta a um edital de indução de pesquisa de reservatórios silvestres de doenças, que demonstrou ser a capivara um importante amplificador e fonte de infecção da bactéria *R. rickettsii* para carrapatos *A. cajennense*, modificando assim a proposta de manejo de população de capivaras o que, posteriormente,

**No ano de 2009 foi publicado um dos artigos com maior impacto nas estratégias de controle da febre maculosa no estado de São Paulo, em um experimento conduzido na Sucen**

tornou-se uma importante recomendação que foi aceita e incorporada pela Secretaria de Meio Ambiente do Estado de que não se deve permitir sob nenhuma hipótese o translocamento de capivaras dentro do estado de São Paulo.

Ainda nesse ano, iniciou-se um estudo em parceria com o Instituto Florestal (IF) no Parque Estadual Albert Löfgren, que demonstrou a necessidade do planejamento das estratégias educativas, de comunicação e mobilização social para as áreas com alta frequência humana, presença de capivaras e vetor do gênero *Amblyomma*, e portanto, considerada de risco para FMB<sup>18</sup>. O estudo envolveu os educadores ambientais do parque com a temática de saúde, implantando uma política de cuidados coletivos e individuais sobre essa doença no local. Como contribuição do estudo, desde então, para as áreas com estas características paisagísticas vem sendo recomendada a adoção de ações planejadas de educação, comunicação e mobilização. A formatação de um plano educativo com envolvimento de diversos atores como os gestores locais, funcionários, moradores e visitantes visa disseminar a informação e garantir a execução de ações de forma articulada e planejada possibilitando definir estratégias preventivas sobre a febre maculosa evitando óbitos da doença.

No ano de 2010 iniciou-se na Sucen o desenvolvimento de pesquisas para melhor compreender a FMB transmitida nos municípios litorâneos do Estado, onde a doença apresenta características diferenciadas quando comparada aos casos do restante do Estado. Um estudo em

colaboração com a FMVZ-USP identificou carrapatos *Amblyomma ovale* naturalmente infectados com a bactéria *Rickettsia parkeri*<sup>19</sup> causadora da FMB no litoral sul do Estado.

Esse ano também marcou a colaboração internacional da Sucen com a Universidade do Texas (EUA) e a Universidade de Nuevo Leon (México) onde pela primeira vez foi identificado o carrapato *Amblyomma immitator* infectado com a bactéria *R. rickettsii* no México<sup>20</sup>.

Posteriormente, foram feitos experimentos científicos para melhor entendimento da relação entre a bactéria *R. rickettsii*, carrapatos vetores e o meio ambiente. Um ensaio experimental conduzido na FMVZ-USP avaliou a infecção do agente etiológico em carrapatos *A. aureolatum* por quatro gerações, demonstrando a grande capacidade da bactéria em se perpetuar nesta espécie de carrapato<sup>21</sup>.

Em 2012 um importante estudo foi conduzido na região metropolitana de São Paulo, com objetivo de identificar diferentes áreas de ocorrência da doença relacionadas à transmissão por *A. aureolatum*, onde foi possível encontrar um padrão de transmissão que remete a áreas de alta fragmentação de Floresta Pluvial Atlântica<sup>22</sup>. Esse estudo hoje orienta a identificação de áreas de transmissão através de análise de imagens de satélite.

Uma oficina de trabalho organizada pela Superintendência de Gestão Ambiental da Universidade de São Paulo (USP) em 2013, reuniu técnicos, pesquisadores e professores de diversas universidades e de várias instituições da Secretaria da Saúde de São Paulo envolvidas com a FMB, tendo a Sucen



como participante e colaboradora. O evento resultou numa publicação que teve como objetivo orientar e definir diretrizes para o controle da FMB nos campi da USP que apresentam a problemática de parasitismo humano por carrapatos e presença de capivaras, em uma abordagem que envolve a dinâmica da doença, hospedeiros, vetores e o componente educativo<sup>23</sup>.

A produção de conhecimento pela Sucen juntamente com a universidade e outros institutos de pesquisa tem subsidiado a produção de documentos de referência técnica. A elaboração do Manual de Vigilância Acarológica, iniciada em 2002 permitiu que as ações voltadas à vigilância e controle de vetores da FMB fossem estruturadas. A partir de 2006 o conhecimento resultante da produção científica contribuiu de forma importante para estruturação do Programa de Controle da FMB. Foi possível identificar o papel das capivaras como amplificadoras da infecção por *R. rickettsii* e a utilização de ensaios soropidemiológicos em animais sentinelas, como cães e equinos, para a classificação de áreas quanto ao risco de transmissão da doença ao homem.

As informações aqui apresentadas confirmam a complexidade que permeia a condução técnica dos programas da Sucen em geral e da FMB em particular, ao mesmo tempo em que corrobora a dedicação e compromisso social de seus técnicos, com a aproximação entre os tempos da ciência e da aplicação do conhecimento.

### Referências Bibliográficas

1. Pinter A, Franca AC, Souza CE, Sabbo C, Nascimento EMM, Santos FCP, Katz G, Labruna MB, Holcman MM, Alves MJCP, Horta MC, Mascheretti M, Mayo RC, Angerami RN, Brasil RA, Leite RM, Souza SSAL, Colombo S, Oliveira VLM. Febre Maculosa Brasileira. Bol Epidemiol Paulista. 2011. 8:1-31.
2. Lima VLC, Figueiredo AC, Pignatti MG, Modolo M. Febre Maculosa no Município de Pedreira, Estado de São Paulo, Brasil. - Relação entre ocorrência de casos e parasitismo humano por ixodídeos. Rev Soc Bras Med Trop. 1995; 28:135-7.
3. Guercio VMF, Lima VLC, Rocha MMM, Melles HHB, Pignatti MG. Febre Maculosa no Município de Pedreira, SP, Brasil. Inquérito Sorológico. Rev Soc Bras Med Trop. 1997; 30(1): 47-52.
4. Lima VLC, Souza SSL, Souza CE. Situação da Febre Maculosa na Região Administrativa de Campinas, São Paulo, Brasil. Cad Saúde Pública. 2003; 19(1):331-334.
5. Nascimento EMM, Colombo S. Diagnóstico laboratorial da Febre Maculosa Brasileira. (Laboratory diagnosis of Spotted Brazilian Fever). Bol Epidemiol Paulista. 2004;9:11-12.
6. Nascimento EMM, Gerhke FS, Maldonado RA, Colombo S, Silva LJ, Schumaker TTS. Detection of Brazilian spotted fever infection by polymerase chain reaction in a patient from state of São Paulo. (Detecção de Febre Maculosa Brasileira por Reação de polimerase em cadeia em paciente no Estado de São Paulo). Mem Inst Oswaldo Cruz. 2005;100(3):277-9.
7. Souza CE, Calic SB, Camargo CGO, Savani ESM, Souza SSL, Lima VLC, Rodrigues Neto EJ, Yoshinari NH. O Papel da Capivara (*Hydrochaeris hydrochaeris*) na Cadeia Epidemiológica da Febre Maculosa Brasileira. Rev Bras Paras Vet. 2004;13:203-211.
8. Souza SSAL, Souza, CE, Rodrigues Neto EJ, Prado AP. Dinâmica sazonal de carrapatos (Acari:Ixodidae) na mata ciliar de uma área endêmica para febre maculosa na região de Campinas, São Paulo, Brasil.

- Revista Científica do Centro de Ciências Rurais. 2006;36(3): 887-91.
9. Estrada DA, Schumaker TTS, Souza CE, Rodrigues Neto EJ, Linhares AX. Detecção de riquetsias em carrapatos do gênero *Amblyomma* (Acari: *Ixodidae*) coletados em parques urbano município de Campinas, SP. Rev Soc Bras Med Trop. 2006; 39(1):68-71.
10. Horta MC, Labruna MB, Pinter A, Linard PM, Schumaker TTS. *Rickettsia* infection in five areas of the state of São Paulo. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2007; 102: 793-801.
11. Pacheco RC, Horta MC, Moraes-Filho J, Ataliba AC, Pinter A, Labruna MB. *Rickettsial* infection in capybaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*) from São Paulo, Brazil: serological evidence for infection by *Rickettsia bellii* and *Rickettsia parkeri*. Biomédica (Bogotá). 2007; 27:364-71.
12. Souza CE, Souza SSL, Lima VLC, Calic SB, Camargo MCGOC, Savani ESM, D'Áuria SRN, Linhares AX, Yoshinari NH. Serological identification of *Rickettsia* spp from the spotted fever group in capybaras in the region of Campinas - SP - Brazil. Ciência Rural. 2008;38(6):1694-99.
13. Pinter A, Horta MC, Pacheco RC, Moraes-Filho J, Labruna, MB. Serosurvey of *Rickettsia* spp. in dogs and humans from an endemic area for Brazilian spotted fever in the State of São Paulo, Brazil. Cad Saúde Pública. 2008; 24:247-52.
14. Labruna MB, Ogrzewalska M, Martins TF, Pinter A, Horta MC. Comparative susceptibility of larval stages of *Amblyomma aureolatum*, *Amblyomma cajennense*, and *Rhipicephalus sanguineus* to infection by *Rickettsia rickettsii*. Journal of Medical Entomology. 2008; 45:1156-1159.
15. Moraes-Filho J, Pinter A, Pacheco RC, Gutmann TB, Barbosa SO, Gonzáles MARM, Muraro MA, Cecílio, SRM, Labruna MB. New Epidemiological Data on Brazilian Spotted Fever in an Endemic Area of the State of São Paulo, Brazil. Vector Borne and Zoonotic Diseases. 2009; 9:73-78.
16. Piranda EM, Faccini JLH, Pinter A, Pacheco RC, Cañado PH, Labruna MB. Experimental infection of *Rhipicephalus sanguineus* ticks with the bacterium *Rickettsia rickettsii*, using experimentally infected dogs. Vector Borne and Zoonotic Diseases (Larchmont, N.Y.). 2011;11:29-36.
17. Souza CE, Moraes-Filho J, Ogrzewalska M, Uchoa FC, Horta MC, Souza SSAL, Borba RCM, Labruna MB. Experimental infection of capybaras *Hydrochoerus hydrochaeris* by *Rickettsia rickettsii* and evaluation of the transmission of the infection to ticks *Amblyomma cajennense*. Veterinary Parasitology. 2009; 161: 116-21.
18. Sabbo C, Pelicioni MCF. Promoção da Saúde em uma unidade de conservação ambiental de São Paulo. In: Pelicioni MCF, Mialhe FL, Coordenadores. Educação e Promoção da Saúde, Teoria e Prática. São Paulo: Santos; 2012; 803-836
19. Sabatini GS, Pinter A, Nieri-Bastos FA, Marcili A, Labruna, MB. Survey of Ticks (Acari: *Ixodidae*) and Their *Rickettsia* in an Atlantic Rain Forest Reserve in the State of São Paulo, Brazil. Journal of Medical Entomology. 2010; 47:913-6.
20. Oliveira KA, Pinter A, Medina-Sanchez A, Boppana VD, Wikel SK, Saito TB, Shelite T, Blanton L, Popov V, Teel PD, Walker D, Galvão MAM, Mafrá C, Bouyer D. *Amblyomma imitator* ticks as vectors of *Rickettsia rickettsii*, Mexico. Emerging Infectious Diseases. 2010;16:1282-4.
21. Labruna MB, Ogrzewalska, M, Soares JF, Martins TF, Soares HS, Nieri-Bastos FA, Almeida AP, Pinter A. Experimental infection of *Amblyomma aureolatum* with *Rickettsia rickettsii*. Emerging Infectious Diseases. 2011; 17:829-834.
22. Ogrzewalska M, Saraiva DG, Moraes-Filho J, Martins TF, Costa FB, Pinter A, Labruna MB. Epidemiology of Brazilian spotted fever in the Atlantic Forest, state of São Paulo, Brazil. Parasitology. 2012; 1:1-18.
23. ESALQ - USP – Universidade de São Paulo. Febre Maculosa: dinâmica da doença, hospedeiros e vetores. Universidade de São Paulo. Superintendência de Gestão Ambiental. Piracicaba - SP: ESALQ, 2013, p.21-31.