UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E AMBIENTE

Mestrado

MAYRA FERNANDA FROES RODRIGUES FERREIRA

Perfil sorológico de *Rickettsia* spp. e identificação de carrapatos parasitando humanos na Amazônia Oriental**:** Uma região silenciosa para Febre Maculosa Brasileira

Área de Concentração:
Saúde e Ambiente

Linha de Pesquisa:
Saúde Única

SÃO LUÍS – MA 2025

MAYRA FERNANDA FROES RODRIGUES FERREIRA

Perfil sorológico de *Rickettsia* spp. e identificação de carrapatos parasitando humanos na Amazônia Oriental**:** Uma região silenciosa para Febre Maculosa Brasileira

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente da Universidade Federal do Maranhão, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde e Ambiente.

Orientador: Prof. Dr. Hermes Ribeiro Luz
Coorientadora: Prof.ª Drª Mayara Ingrid Sousa Lima.

SÃO LUÍS – MA
2025

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Froes Rodrigues Ferreira, Mayra Fernanda.
Perfil sorológico de Rickettsia spp. e identificação de carrapatos parasitando humanos na Amazônia Oriental: Uma região silenciosa para Febre Maculosa Brasileira / Mayra Fernanda Froes Rodrigues Ferreira. - 2025.
47 p.

Coorientador(a) 1: Mayara Ingrid Sousa Lima.
Orientador(a): Hermes Ribeiro Luz.
Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Saúde e Ambiente/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, São Luis, 2025.

1. Rickettsia Spp. 2. Amblyomma Spp. 3. Amazônia Oriental. 4. Humanos. 5. Maranhão. I. Ribeiro Luz, Hermes. II. Sousa Lima, Mayara Ingrid. III. Título.

MAYRA FERNANDA FROES RODRIGUES FERREIRA

Perfil sorológico de *Rickettsia spp.* e identificação de carrapatos parasitando humanos na Amazônia Oriental**:** Uma região silenciosa para Febre Maculosa Brasileira

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente da Universidade Federal do Maranhão, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde e Ambiente.

Orientador: Prof. Dr. Hermes Ribeiro Luz
Coorientador: Prof.ª Dra. Mayara Ingrid Sousa Lima.

Aprovado em: / /

BANCA EXAMINADORA

_____

Prof. Dr. Hermes Ribeiro Luz
(Orientador – Universidade Federal do Maranhão)

_____

Profa. Dra. Carolina Rocha e Silva
(Universidade Federal do Maranhão)

_____

Profa. Dra. Dauana Mesquita Sousa
(Universidade Federal do Maranhão)

_____

Prof. Dr. Igor Cunha Lima Acosta
(Universidade de São Paulo)

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar a Deus, por ter dado forças e não deixado minha fé se abalar durante essa minha trajetória;

A minha família, sempre presente nos bons e ruins momentos, em especial a minha mãe, Fátima, e à minha irmã Brena, pelo suporte emocional e por sempre acreditar em mim;

Ao meu orientador Prof. Hermes, sempre presente, atencioso, humano, amigo, que sempre acreditou em mim, estendeu a mão e confiou que eu conseguiria tornar o projeto possível, você foi essencial nessa conquista.

Aos discentes do Programa Saúde e Ambiente da UFMA, pela gama de conhecimento compartilhado durante o mestrado.

Aos meus colegas de turma, agradeço pela troca de conhecimento, amizade e apoio ao longo desta jornada. Juntos, enfrentamos os desafios acadêmicos e construímos valiosas conexões que levaremos para o futuro.

A todos que contribuíram, em algum momento para o desenvolvimento deste trabalho, minha eterna gratidão.

“Não se deve ir atrás de objetivos fáceis, é preciso buscar o que só pode ser alcançado por meio dos maiores esforços”.

(Albert Einstein)

FERREIRA, Mayra Fernanda Froes Rodrigues. Perfil sorológico de *Rickettsia* spp. e identificação de carrapatos parasitando humanos na Amazônia oriental: uma região silenciosa para Febre Maculosa Brasileira. 2025. Dissertação (mestrado em Saúde Ambiente) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2025.

RESUMO

Introdução: a Febre Maculosa (FM) é uma doença infecciosa de gravidade variável, causada por bactérias do gênero *Rickettsia*, principalmente *Rickettsia parkeri* e *Rickettsia rickettsii*. Enquanto as infecções humanas por *R. parkeri* são consideradas não letais, a infecção por *R. rickettsii*, quando não tratada, pode apresentar letalidade superior a 80%. No Brasil, dados soroepidemiológicos sobre infecção por *Rickettsia* spp. em humanos ainda são escassos, sendo praticamente inexistentes no bioma Amazônia. Além disso, há pouco conhecimento sobre os carrapatos que parasitam humanos nessa região, a qual abriga uma alta diversidade de espécies de carrapatos. **Objetivo:** o presente estudo teve como objetivo detectar a presença de anticorpos anti-*Rickettsia* spp. em humanos e identificar carrapatos parasitando pessoas no bioma Amazônia. **Resultados:** foram analisadas 341 amostras de soro humano, das quais 42% (145 amostras) reagiram com pelo menos uma espécie do gênero *Rickettsia*. Dentre essas amostras reagentes, 47% (68) eram provenientes do município de Imperatriz, 31% (45) de Açailândia e 22% (32) de São Luís. Em Imperatriz, foram identificadas três espécies do gênero *Rickettsia* em humanos: *Rickettsia rhipicephali*, *Rickettsia amblyommatis* e *Rickettsia bellii*. Já em Açailândia, foram determinadas *R. amblyommatis* e *R. bellii*. Nenhuma espécie de *Rickettsia* foi determinada nas amostras de São Luís. Além disso, foram coletados 105 carrapatos parasitando seres humanos no bioma Amazônia, pertencentes principalmente ao gênero *Amblyomma* (101 exemplares), além de um exemplar do gênero *Rhipicephalus*. **Conclusão:** este estudo demonstra que tanto humanos quanto animais no bioma Amazônia estão em contato com riquétsias pertencentes ao Grupo Febre Maculosa, com destaque para *R. amblyommatis*. Também evidencia a exposição contínua da população a carrapatos potencialmente vetores de *Rickettsia* spp., especialmente os do gênero *Amblyomma*.

Palavras-chave: *Rickettsia* spp., *Amblyomma* spp., Amazônia Oriental, Humanos, Maranhão.

FERREIRA, Mayra Fernanda Froes Rodrigues. Serological profile of *Rickettsia* spp. and identification of ticks parasitizing humans in the eastern Amazon: a silent region for Brazilian Spotted Fever. 2025. Dissertation (master's degree in Environmental Health) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2025.

ABSTRACT

Introduction: Rocky Mountain Spotted Fever (SF) is an infectious disease of varying severity caused by bacteria of the Rickettsia genus, primarily Rickettsia parkeri and Rickettsia rickettsii. While human infections with R. parkeri are considered non-lethal, infection with R. rickettsii, when untreated, can have a case fatality rate exceeding 80%. In Brazil, seroepidemiological data on Rickettsia spp. infection in humans are still scarce, being practically nonexistent in the Amazon biome. Furthermore, little is known about the ticks that parasitize humans in this region, which harbors a high diversity of tick species. **Objective**: The present study aimed to detect the presence of anti-Rickettsia spp. antibodies in humans and to identify ticks parasitizing people in the Amazon biome. **Results:** 341 human serum samples were analyzed, of which 42% (145 samples) reacted with at least one species of the Rickettsia genus. Among these reactive samples, 47% (68) came from the municipality of Imperatriz, 31% (45) from Açailândia, and 22% (32) from São Luís. In Imperatriz, three species of the genus Rickettsia were identified in humans: Rickettsia rhipicephali, Rickettsia amblyommatis, and Rickettsia bellii. In Açailândia, R. amblyommatis and R. bellii were determined. No Rickettsia species were determined in the samples from São Luís. Furthermore, 105 ticks parasitizing humans were collected in the Amazon biome, mainly belonging to the genus Amblyomma (101 specimens), in addition to one specimen of the genus Rhipicephalus. **Conclusion:** This study demonstrates that both humans and animals in the Amazon biome are in contact with rickettsiae belonging to the Spotted Fever Group, with emphasis on R. amblyommatis. It also highlights the population's continued exposure to ticks that are potential vectors of Rickettsia spp., especially those of the genus Amblyomma.

Keywords: Rickettsia spp., Amblyomma spp., Eastern Amazon, Humans, Maranhão.

LISTA DE FIGURAS

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO

Os carrapatos são artrópodes hematófagos de grande importância para a saúde pública e animal, principalmente por transmitirem doenças infecciosas e parasitárias aos seus hospedeiros, incluindo o ser humano (BARROS-BATTESTI et al., 2006; MAKWARELA et al., 2025). Entre as doenças transmitidas por esses ectoparasitos, destaca-se a febre maculosa (FM) no Brasil, uma doença infecciosa causada por bactérias do gênero *Rickettsia*, transmitida principalmente pela picada de carrapatos infectados do gênero *Amblyomma* (CARDOSO et al., 2006; DE CARVALHO et al., 2025; ROSA-XAVIER et al., 2025). No Brasil, os principais agentes etiológicos da FM são *Rickettsia parkeri* e *Rickettsia rickettsii* (LABRUNA, 2009; FACCINI-MARTÍNEZ et al., 2018; LUZ et al., 2019; BRASIL et al., 2024; ROSA-XAVIER et al., 2025). Enquanto *R. parkeri* está associada a formas mais leves, a infecção por *R. rickettsii* pode evoluir para quadros graves e frequentemente fatais, caso não seja tratada de forma rápida e adequada (FACCINI-MARTÍNEZ et al., 2018; MUCHON et al., 2021; BRASIL et al., 2024). A forma grave da doença, causada por *R. rickettsii*, caracteriza-se pela rápida progressão e alta taxa de letalidade, que pode ultrapassar 80% dos casos não tratados (MUCHON et al., 2021), o que reforça a necessidade de vigilância e resposta imediata, especialmente em regiões endêmicas.

Em 2001, a FM foi incluída na Lista Nacional de Doenças de Notificação Compulsória do Ministério da Saúde e, em 2007, passou a integrar a base de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) (MORAES-FILHO, 2017). No Brasil, as espécies *Amblyomma sculptum*, *Amblyomma aureolatum* e *Amblyomma ovale* são responsáveis pela transmissão dos agentes causadores da FM para humanos, sendo *A. sculptum* o principal vetor associado à maioria dos casos humanos por *R. rickettsii* em áreas degradadas da Mata Atlântica (SZABÓ et al., 2013; DE OLIVEIRA et al., 2016; MONTENEGRO et al., 2017; LUZ et al., 2019; ROSA-XAVIER et al., 2025). Ainda na Mata Atlântica, *A. ovale* atua como vetor de *R. parkeri* nas regiões Sul, Sudeste e Nordeste do país (FACCINI-MARTÍNEZ et al., 2018, 2020; SEVÁ et al., 2019).

Entre os vetores da FM no Brasil, *A. sculptum* e *A. ovale* estão amplamente distribuídos no estado do Maranhão, parasitando uma variedade de animais domésticos e silvestres, com raros relatos em humanos (LUZ et al., 2020). Além disso, outras espécies antropofílicas, como *Amblyomma cajennense* sensu stricto (s.s.), *Amblyomma coelebs* e *Amblyomma oblongoguttatum*, também ocorrem no bioma Amazônia (LUZ et al., 2020; NOGUEIRA et al., 2022). No entanto, pouco se sabe sobre a associação dessas espécies com seres humanos no Maranhão e sua relação com a transmissão de *Rickettsia* spp.

O estado do Maranhão apresenta diversas áreas silenciosas para a ocorrência da FM (DE OLIVEIRA et al., 2016), sendo necessários estudos adicionais que contribuam para elucidar possíveis casos reportados como inconclusivos ou duvidosos pelos órgãos de saúde (SINAN, 2025). Até o momento, quatro casos suspeitos de FM foram reportados no estado, e a maioria dos vetores conhecidos da doença está presente na região (LUZ et al., 2020), inclusive em áreas do bioma Amazônia. Esse cenário reforça a importância de realizar mais estudos sobre a interação entre carrapatos, animais, seres humanos e o ambiente nessa região.

Os resultados obtidos neste estudo podem contribuir diretamente para os programas de prevenção e controle de possíveis casos de FM no Maranhão. Além disso, podem auxiliar na elucidação de casos considerados duvidosos pelo Ministério da Saúde, mas ainda não registrados oficialmente junto à Secretaria de Estado da Saúde (SINAN, 2025). Dessa forma, este trabalho parte da hipótese de que seres humanos na Amazônia Oriental do estado do Maranhão estão sendo parasitados por carrapatos vetores de *Rickettsia* spp. e, consequentemente, expostos a essas bactérias.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CLASSIFICAÇÃO E HISTÓRICO DAS Rickettsias spp.

As bactérias do gênero *Rickettsia* são microrganismos intracelulares obrigatórios, pertencentes à ordem *Rickettsiales* (PAROLA et al., 2013; BERMÚDEZ et al., 2018). Essas apresentam características típicas de bactérias gram-negativas e são amplamente reconhecidas por seu papel etiológico em diversas doenças infecciosas denominadas riquetsioses em todo o mundo (PAROLA et al., 2013). A classificação das *Rickettsia* spp. baseia-se em critérios genéticos, moleculares e ecoepidemiológicos (PAROLA et al., 2013; BLANTON et al., 2019). Tradicionalmente, essas bactérias são agrupadas em três grandes categorias: o Grupo do Tifo, o Grupo da Febre Maculosa e o Grupo Ancestral.

O Grupo do Tifo inclui as espécies *Rickettsia prowazekii* e *Rickettsia typhi*, transmitidas, respectivamente, por piolhos e pulgas. O Grupo da Febre Maculosa (GFM) é composto por aproximadamente 48 espécies, cujo principal meio de transmissão são os carrapatos das famílias *Ixodidae* e *Argasidae*, com exceções como *Rickettsia felis* (transmitida por pulgas) e *Rickettsia akari* (transmitida por ácaros). Já o Grupo Ancestral é formado por espécies como *Rickettsia bellii* e *Rickettsia canadensis* (PAROLA et al., 2013; BLANTON et al., 2019).

As espécies pertencentes ao GFM são as mais estudadas mundialmente, dividindo-se em 48 espécies e 17 cepas *Candidatus Rickettsia* spp. (SAMPLES et al., 2025). A maioria desses agentes possui relevância médica e potencial para causar doenças de gravidade variável em seres humanos, com manifestações que vão de leves a letais (PAROLA et al., 2013; ZHANG et al., 2023).

Na **Figura 1**, é possível observar que os casos humanos com RGFM aumentaram simultaneamente com os registros da infecção por esses agentes em vetores e animais, com destaque para a infecção em vetores.

Figura 2 – Número total de publicações sobre a detecção de RGFM em vetores, animais e humanos (janeiro de 1906 a março de 2021). Publicado em *The Lancet* por ZHANG et al. (2023).

Figura 1-Distribuição global das espécies de RGFM potencialmente patogênicas para o ser humano

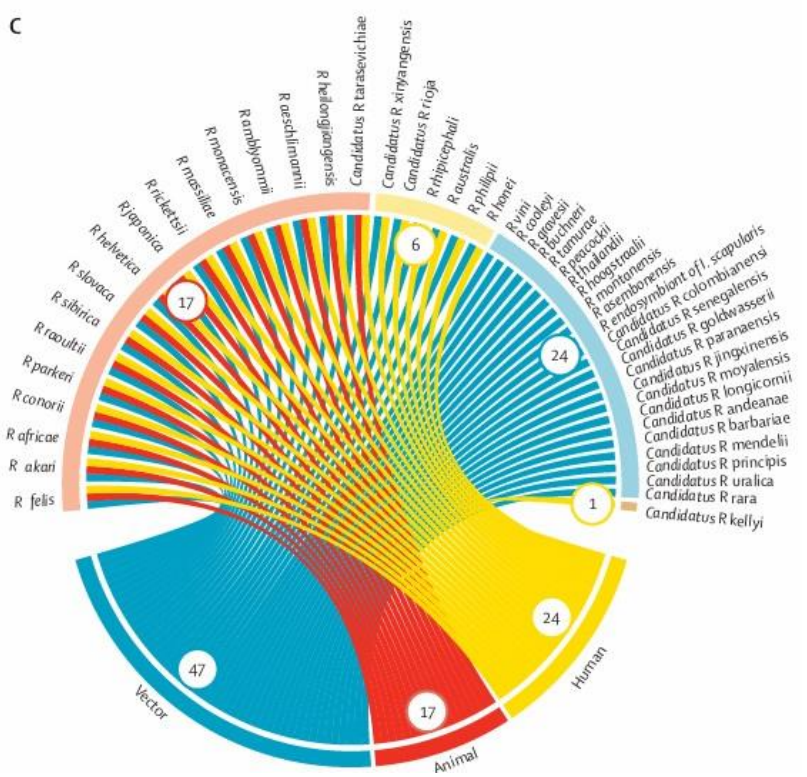
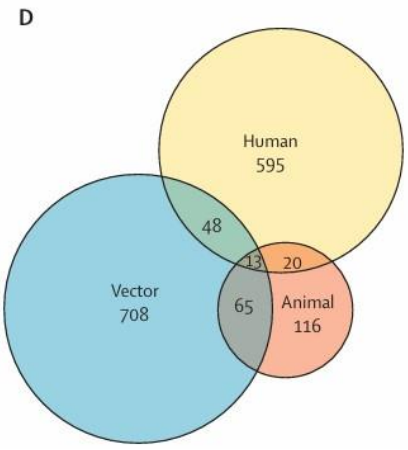
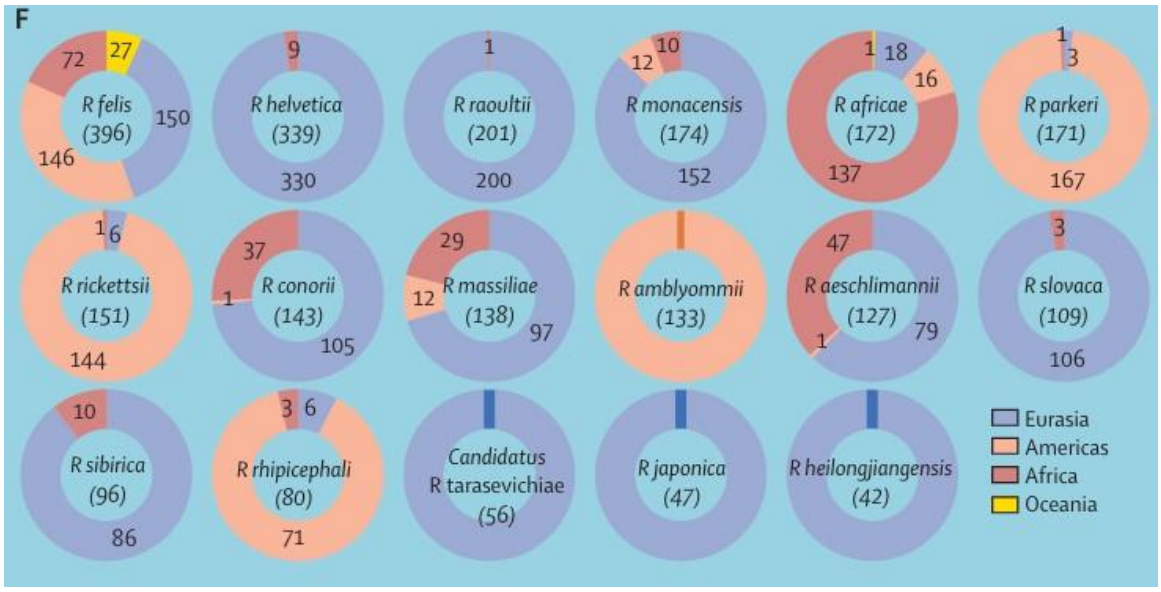


Figura 2- Número total de publicações sobre a detecção de RGFM em vetores, animais e humanos (janeiro de 1906 a março de 2021)



Atualmente, são reconhecidas aproximadamente 17 espécies de RGFM com potencial patogenicidade para seres humanos, sendo transmitidas, principalmente, por carrapatos (ZHANG et al., 2023; SAMPLES et al., 2025). Nas Américas, incluindo o Brasil, destacam-se *R. felis, R. massiliae, R. rhipicephali, R. amblyommatis, R. parkeri e R. rickettsii,* sendo estas duas últimas as únicas com patogenicidade comprovada para seres humanos no Brasil (PAROLA et al., 2013; ZHANG et al., 2023) (Figura 3)

Figura 3- Distribuição e patogenicidade das espécies de Rickettsia do Grupo da Febre Maculosa nas Américas. Publicado em The Lancet por ZHANG et al. (2023).



Dentre as *Rickettsia* do Grupo Febre Maculosa (RGFM) identificadas no Brasil, destacam-se *R. amblyommatis*, *R. rhipicephali*, *R. parkeri* sensu stricto (s.s.), *R. parkeri* cepa Mata Atlântica e *R. rickettsii*, todas transmitidas por carrapatos (KRAWCZAK et al., 2016; FACCINI-MARTÍNEZ et al., 2018; LUZ et al., 2019; MUCHON et al., 2021). As duas últimas são consideradas as mais relevantes para a saúde pública, por serem agentes etiológicos da febre maculosa (FM) em seres humanos no Brasil (LABRUNA, 2009; PAROLA et al., 2013; KRAWCZAK et al., 2014; SEVÁ et al., 2019).

Historicamente, os primeiros relatos de FM ocorreram nos Estados Unidos no final do século XIX, sendo inicialmente conhecida como “Febre Maculosa das Montanhas Rochosas”. O agente etiológico foi isolado por Howard Taylor Ricketts, que contribuiu significativamente para a compreensão da epidemiologia da doença, incluindo a identificação dos carrapatos como vetores e o papel dos hospedeiros silvestres na manutenção do ciclo natural do patógeno (LABRUNA et al., 2011; PAROLA et al., 2013). Atualmente, os casos de FM ocorrem em várias partes do mundo, com aumento

expressivo na América do Sul (BERMÚDEZ et al., 2018; ALVAREZ-HERNANDEZ et al., 2024; SAMPLES et al., 2025).

No Brasil, os primeiros registros da doença remontam ao início do século XX, atribuídos ao médico Adolfo Lutz, por volta de 1900. Os primeiros casos clínicos confirmados ocorreram em São Paulo, em 1929 (PIZA, 1932), com posterior disseminação para os estados de Minas Gerais e Rio de Janeiro (DIAS; MARTINS, 1939). A partir da década de 1980, observou-se a reemergência da FM, que passou a representar um problema crescente de saúde pública, com aumento progressivo no número de casos e expansão das áreas de transmissão (OLIVEIRA et al., 2016; LUZ et al., 2019; SEVÁ et al., 2019; DE CARVALHO et al., 2025).

Duas espécies são atualmente reconhecidas como agentes etiológicos da FM no Brasil: *R. rickettsii* e *R. parkeri* (cepa Mata Atlântica). A febre maculosa causada por *R. rickettsii*, também conhecida como Febre Maculosa Brasileira, é a riquetsiose de maior impacto em saúde pública no país, sendo endêmica na Região Sudeste e em áreas do norte do estado do Paraná (ROSA-XAVIER et al., 2025). Nessas regiões, as taxas de letalidade podem ultrapassar 80%, principalmente nos casos sem diagnóstico precoce ou tratamento adequado (LABRUNA et al., 2011; OLIVEIRA et al., 2016).

Os casos humanos causados por *R. parkeri* (cepa Mata Atlântica) no Brasil também são denominados febre maculosa e ocorrem, principalmente, em áreas da Mata Atlântica, incluindo as regiões Sul, Sudeste e Nordeste do país (OLIVEIRA et al., 2016, 2018; SEVÁ et al., 2019). A doença causada por *R. parkeri* é tipicamente menos grave do que aquela causada por *R. rickettsii*; até o momento, não há relatos de óbitos associados à infecção por esse agente (OLIVEIRA et al., 2016, 2018; FACCINI-MARTÍNEZ et al., 2018).

2.2 CARRAPATOS VETORES E HOSPEDEIROS

Os carrapatos são artrópodes pertencentes à classe Arachnida, ordem Acari e subordem Ixodida, que compreende três famílias: Ixodidae, Argasidae e Nuttalliellidae. Dentre essas, as famílias Ixodidae e Argasidae possuem ampla distribuição geográfica, enquanto a família Nuttalliellidae é restrita ao continente africano (GUGLIELMONE et al., 2010; 2014). Os carrapatos da família Ixodidae, conhecidos como carrapatos duros, são ectoparasitas obrigatórios com hábito hematófago, característica que os torna importantes vetores de diversos agentes infecciosos, como protozoários, vírus e bactérias do gênero *Rickettsia*, afetando tanto seres humanos quanto animais (SONESHINE, 2014).

No Brasil, as espécies *A. sculptum*, *A. aureolatum* e *A. ovale* são reconhecidas como os principais vetores envolvidos nos casos humanos de febre maculosa (FM). Dentre elas, *A. sculptum* destaca-se como o principal vetor de *R. rickettsii*, especialmente em áreas degradadas da Mata Atlântica. Já *A. ovale* tem sido identificado como vetor de *R. parkeri*, particularmente nas regiões Sul, Sudeste e Nordeste do país (SZABÓ et al., 2013; OLIVEIRA et al., 2018; SEVÁ et al., 2019).

Diversas espécies de animais domésticos e silvestres, bem como seres humanos, estão frequentemente expostas a carrapatos em diferentes regiões do Brasil, especialmente em áreas de elevada biodiversidade como o bioma Amazônia (SZABÓ et al., 2013; LUZ et al., 2019, 2020; NOGUEIRA et al., 2022). Das 78 espécies de carrapatos registradas no Brasil (DANTAS-TORRES et al., 2019; LABRUNA et al., 2020; MARTINS et al., 2019; MUÑOZ-LEAL et al., 2020; ONOFRIO et al., 2020; SOARES et al., 2023), cerca de 40% possuem histórico de parasitismo em humanos. Aproximadamente 15% dessas espécies ocorrem no estado do Maranhão, incluindo vetores de importância médica como *A. sculptum* e *A. ovale* (LUZ et al., 2020; SZABÓ et al., 2020; NOGUEIRA et al., 2022). Além dessas, outras espécies de carrapatos com comportamento antropofílico, ou seja, com tendência a parasitar humanos, também são registradas no Maranhão. Entre elas, destacam-se *A. cajennense* s.s., *A. oblongoguttatum* e *A. coelebs*, frequentemente encontradas no bioma Amazônia e reconhecidas por sua relevância na interface entre saúde animal, humana e ambiental (COSTA et al., 2020; LUZ et al., 2020; SZABÓ et al., 2020; NOGUEIRA et al., 2022). *Amblyomma cajennense sensu stricto (s.s.)* essa espécie é amplamente distribuída nas regiões de clima tropical e subtropical do Brasil, especialmente em áreas do bioma Amazônia e Mata Atlântica. *A. cajennense* é um vetor bem reconhecido de *Rickettsia rickettsii*, a principal bactéria responsável pela FM no Brasil. A espécie tem grande importância devido à sua capacidade de parasitar tanto animais silvestres quanto domésticos, além de humanos, facilitando a transmissão da bactéria. Sua ampla distribuição geográfica e a frequente interação com humanos tornam-na um vetor de risco considerável para a saúde pública (LUZ et al., 2020); *A. oblongoguttatum* esta espécie também é encontrada em várias regiões brasileiras e tem sido identificada como um vetor de *Rickettsia rickettsii*. Sua importância para a saúde humana está relacionada ao fato de ser um dos carrapatos envolvidos na transmissão de agentes patogênicos que causam a FM. Embora os registros de infecção humana por *R. rickettsii* transmitida por *A. oblongoguttatum* sejam mais raros, a presença da espécie em áreas de risco de febre maculosa e seu comportamento de parasitismo em humanos indicam seu potencial papel na disseminação da doença (SZABÓ et al., 2020); *A. coelebs* é uma espécie de carrapato que também apresenta comportamento antropofílico e tem sido documentada em várias regiões endêmicas de febre maculosa. Embora os estudos sobre *A. coelebs* ainda sejam mais limitados em comparação com outras espécies, ela é

reconhecida por sua relevância como vetor em áreas de alta biodiversidade, como a Amazônia. A exposição de seres humanos a esse carrapato aumenta o risco de infecção por *R. rickettsii*, contribuindo para a persistência da febre maculosa nessas regiões (NOGUEIRA et al., 2022). Entretanto, não há uma listagem oficial consolidada das espécies de carrapatos que parasitam humanos no estado, o que evidencia a necessidade urgente de estudos específicos voltados à caracterização da fauna de carrapatos antropofílicos nessa região, contribuindo para a vigilância epidemiológica e o controle de doenças vetoriais.

2.3 ECOEPIDEMIOLOGIA DA FEBRE MACULOSA NA REGIÃO NORDESTE

Como mencionado anteriormente, apenas as espécies *A. aureolatum, A. sculptum* e *A. ovale* são comprovadamente vetores de FM para o homem no Brasil (PAROLA et al., 2013; Faccini-Martínez et al., 2018; SEVÁ et al., 2019; de Carvalho et al., 2025; Rosa-Xavier et al., 2025). Devido às diferenças em seus comportamentos bioecológicos, os cenários de transmissão da FM variam conforme a interação entre vetor, hospedeiro vertebrado e ambiente. Nos últimos 20 anos, a FM tem emergido ou reemergido em diversas regiões do mundo, incluindo o Brasil. Estudos epidemiológicos indicam que a ocorrência da doença está diretamente relacionada à presença e à distribuição geográfica de seus carrapatos vetores, às condições climáticas e à disponibilidade de hospedeiros (SZABÓ et al., 2013; OLIVEIRA et al., 2016; de Carvalho et al., 2025). Por exemplo, os principais vetores da FM, *R. rickettsii, A. aureolatum* e *A. sculptum*, apresentam exigências bioecológicas distintas, o que contribui para sua participação em diferentes contextos bioecológicos de transmissão.

O carrapato *A. aureolatum* está restrito à região Neotropical, com ocorrência registrada no Uruguai, Argentina, Paraguai, Guiana Francesa e Brasil (GUGLIELMONE et al., 2003). No Brasil, essa espécie é encontrada principalmente nas regiões Sudeste e Sul (MEDEIROS et al., 2011; BARBIERI et al., 2015; Dall'Agnol et al., 2018; Faccini-Martínez et al., 2020). Na Região Metropolitana de São Paulo, *A. aureolatum* tem sido apontado como principal vetor de *R. rickettsii* (OGRZEWALSKA et al., 2012), embora sua participação em outras regiões ainda esteja sob investigação. Os adultos dessa espécie parasitam preferencialmente carnívoros silvestres e domésticos, enquanto as formas imaturas (larvas e ninfas) acometem pequenos mamíferos e aves silvestres (GUGLIELMONE et al., 2003; 2014). O parasitismo humano ocorre exclusivamente por carrapatos adultos (NOGUEIRA et al., 2022). Os cenários de transmissão envolvendo essa espécie geralmente ocorrem em zonas periféricas da Mata Atlântica degradada no estado de São Paulo, nas quais o cão doméstico exerce papel central na dinâmica de transmissão (OGRZEWALSKA et al., 2012; BARBIERI et al., 2015).

O carrapato *A. sculptum*, popularmente conhecido como "carrapato-estrela", "carrapato-de-cavalo" ou "rodoleiro", apresenta uma distribuição mais ampla que *A. aureolatum*, sendo encontrado nos biomas Cerrado, Pantanal e em grande parte da Mata Atlântica, além de haver registros em áreas antropizadas do bioma Amazônia (MARTINS et al., 2016). A espécie é abundante no Cerrado e nas zonas de transição Cerrado-Amazônia, especialmente no estado do Maranhão (MARTINS et al., 2016; LUZ et al., 2020). Embora originalmente típica do bioma Cerrado, *A. sculptum* expandiu sua área de ocorrência para regiões degradadas da Mata Atlântica, onde representa atualmente um grave problema para a saúde animal e humana (SZABÓ et al., 2013; MARTINS et al., 2016; LUZ et al., 2019). Tal processo pode igualmente ocorrer no bioma Amazônia. Essa espécie é frequentemente encontrada em matas ciliares e áreas antropizadas que abrigam capivaras ou equinos, seus principais hospedeiros. Todos os seus estágios — larvas, ninfas e adultos — são capazes de parasitar seres humanos, sendo considerada altamente antropofílica (GUGLIELMONE et al., 2014; NOGUEIRA et al., 2022).

Para a manutenção de *R. rickettsii* na natureza, são necessários hospedeiros amplificadores. As capivaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*) são consideradas excelentes nesse papel, pois permitem a infecção das populações de *A. sculptum* (LUZ et al., 2019; RosaXavier et al., 2025). Assim, a febre maculosa brasileira (FMB) transmitida por essa espécie ocorre predominantemente em áreas de mata ciliar com presença de capivaras, especialmente em zonas degradadas da Mata Atlântica (SZABÓ et al., 2013; LUZ et al., 2019; Rosa-Xavier et al., 2025).

O terceiro vetor, *A. ovale*, é responsável pela transmissão de *R. parkeri* para humanos nas regiões Sul, Sudeste e Nordeste do Brasil (SPOLIDORIO et al., 2010; SILVA et al., 2011; Acosta et al., 2018; SEVÁ et al., 2019). Esse ixodídeo se encontra amplamente distribuído pelas Américas, com ocorrência predominante na região Neotropical, desde o centro-norte da Argentina até o México (GUGLIELMONE et al., 2003; 2014). Apresenta preferência por hospedeiros semelhantes aos de *A. aureolatum*: adultos parasitam carnívoros silvestres e domésticos, enquanto as formas imaturas acometem pequenos roedores e aves silvestres (GUGLIELMONE et al., 2003; 2014). Contudo, essa espécie está associada a áreas quentes, sendo o inverno e a altitude fatores limitantes para sua ocorrência (BARBIERI et al., 2015). Dessa forma, *A. ovale* ocorre em praticamente todos os biomas brasileiros, com registros frequentes nos biomas Cerrado e Amazônia, especialmente no estado do Maranhão (COSTA et al., 2020; LUZ et al., 2020).

A febre maculosa causada por *R. parkeri* está fortemente associada a áreas de baixa altitude (inferiores a 100 metros) do bioma Mata Atlântica, onde há circulação de pessoas em

ambientes de mata e presença de *A. ovale* (SABATINI et al., 2010; MEDEIROS et al., 2011; SZABÓ et al., 2013; BARBIERI et al., 2015; Acosta et al., 2018). Na Região Sul do Brasil, o cenário epidemiológico caracteriza-se por municípios envoltos por fragmentos de Mata Atlântica, com livre circulação de cães domésticos que podem transportar carrapatos infectados para o ambiente domiciliar (MEDEIROS et al., 2011; BARBIERI et al., 2014).

A população ativa, com idade entre 20 e 49 anos, representa a maioria dos casos de FM no Brasil, especialmente indivíduos do sexo masculino — grupo mais exposto a carrapatos e ao contato com animais domésticos e silvestres (ARAÚJO et al., 2016; OLIVEIRA et al., 2016). No geral, o pico de incidência da FM no Brasil ocorre no mês de outubro, período em que há aumento da densidade de ninfas no ambiente, o principal estágio envolvido na transmissão de *R. rickettsii* por *A. sculptum* (LUZ et al., 2019). Casos de FM causada por *R. rickettsii* e/ou *R. parkeri* têm sido registrados nos estados de São Paulo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Bahia, Santa Catarina, Paraná, Rio Grande do Sul, Distrito Federal, Goiás, Ceará e Mato Grosso do Sul (SZABÓ et al., 2013; OLIVEIRA et al., 2016; 2018; SEVÁ et al., 2019).

2.4 FEBRE MACULOSA NA REGIÃO NORDESTE DO BRASIL

A maioria dos casos de FM registrados na região Nordeste do Brasil ocorre no bioma Mata Atlântica, apresentando-se de forma clínica leve, com sintomas como escara de inoculação, mialgia e ausência de óbitos (SILVA et al., 2011; OLIVEIRA et al., 2016; SEVÁ et al., 2019). Em dois desses casos, o agente etiológico identificado foi *R. parkeri*, sendo *A. ovale* sugerido como vetor. Nos demais (~15 casos), o agente foi identificado como *Rickettsia* spp., sem determinação do vetor (Oliveira et al., 2016). A única morte registrada por FM na região Nordeste ocorreu na região semiárida do estado de Pernambuco, em área correspondente ao bioma Cerrado. Nessa ocorrência, o agente também foi classificado como *Rickettsia* sp., e o vetor permaneceu desconhecido (OLIVEIRA et al., 2018).

No estado do Maranhão, foram confirmados quatro casos de FM, sendo dois em áreas de Cerrado e dois em áreas de Amazônia (SINAN, 2025). Em nenhum dos casos houve identificação do vetor. Notadamente, o Departamento de Zoonoses do estado do Maranhão não reconheceu oficialmente nenhum desses casos, indicando uma discrepância nos registros epidemiológicos. Tal inconsistência revela importantes lacunas no conhecimento sobre a FM na região, evidenciando a necessidade de estudos voltados à identificação de agentes etiológicos e vetores, essenciais para o diagnóstico preciso e para a atuação eficaz dos profissionais de saúde pública e privada. Cabe destacar que riquétsias do Grupo da Febre Maculosa, como *R.*

amblyommatis, circulam tanto no bioma Cerrado quanto no bioma Amazônia, no estado do Maranhão, infectando diversas espécies de carrapatos com potencial de parasitismo humano, como *A. cajennense* s.s., *A. oblongoguttatum*, *A. sculptum* e *A. ovale* (LUZ et al., 2020; NOGUEIRA et al., 2022).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Detectar anticorpos anti-*Rickettsia* e identificar carrapatos presentes em humanos na da Amazônia Oriental, estado do Maranhão.

3.2 Objetivos específicos

- Detectar anticorpos anti-*Rickettsia* em amostras de soro humano.
- Determinar as espécies do gênero *Rickettsia* associadas à infecção em humanos.
- Identificar as espécies de carrapatos encontradas em humanos.

CAPÍTULO 1

Serological profile of *Rickettsia* spp. and identification of ticks parasitizing humans in Eastern Amazonia: a silent region for Brazilian Spotted Fever.

ARTIGO A SERÁ SUBMETIDO AO PERIÓDICO PARASITES & VECTORS
FATOR DE IMPACTO 3.8 QUALIS A1

O manuscrito abaixo se encontra nas normas da revista.

High seroprevalence of *Rickettsia* spp. and molecular detection of *Rickettsia amblyommatis* in human-biting ticks from Eastern Amazon, Brazil

Mayra Fernanda Froes Rodrigues Ferreira[1], Lina de Campos Binder[2], Rafael Michael Silva Nogueira[3], Ruth Myrian de Moraes e Silva[4], Carlos Celso Mendonça Ramos[6], Leonardo Teixeira Dall'Agnol[1], Thiago Fernandes Martins[2], Raphaela Bueno Mendes Bittencourt[5], Felipe da Silva Krawczak[5], Livio Martins Costa-Junior[3,6,7], Marcelo Bahia Labruna[2], Mayara Ingrid Sousa Lima[1], Hermes Ribeiro Luz[1,3,4*]

1 Post-Graduation Program in Health and Environment, Federal University of Maranhão, São Luís, MA, Brazil.

2 Department of Preventive Veterinary Medicine and Animal Health, Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

3 Post-Graduation Program in Northeast Biotechnology Network (RENORBIO), Federal University of Maranhão, São Luís, MA, Brazil.

4 Post-Graduation Program in Biodiversity and Conservation, Federal University of Maranhão, São Luís, MA, Brazil.

5 Laboratory of Parasitic Diseases (LADOPAR), Department of Preventive Veterinary Medicine, School of Veterinary and Animal Science, Federal University of Goiás (UFG), Goiânia, Brazil

6 Post-Graduation Program in Animal Health Defense, State University of Maranhão, Maranhão, Brazil.

7 Post-Graduation Program in Health Sciences, Center of Biological and Health Sciences, Federal University of Maranhão, São Luís, MA, Brazil.

*Correspondence: hermes.luz@ufma.br

Abstract

Background

In Brazil, Spotted Fever (SF) is caused by the bacteria *Rickettsia parkeri* and *Rickettsia rickettsii*. Seroepidemiological data for *Rickettsia* spp. in humans are rare in Brazil, and nonexistent in the Amazon biome. Furthermore, little is known about ticks parasitizing humans in this biome, although it has a high diversity of this type of parasite ticks. In the present study, we sought to detect *Rickettsia* spp. antibodies from humans in Amazonia biome, and *Rickettsia* spp. in ticks parasitizing from these hosts.

Methods

During 2010-2018, human blood samples were collected from three different locations within the Eastern Amazon in Maranhão state, northeastern Brazil. Human sera were tested by IFA employing crude antigens of five *Rickettsia* isolates from Brazil: *R. rickettsii* strain Taiaçu, *R. amblyommatis* strain Ac37, *Rickettsia rhipicephali* strain HJ5, *R. parkeri* strain At24 and *Ricketttsia bellii* strain Mogi. During 2020 - 2025, ticks were manually collected while attached to the skin of humans in seven municipalities from the Maranhão state.

Results

A total of 341 human samples were analyzed, and 145 (42%) samples reacted with at least one species of *Rickettsia*, where 68 (47%) belonged to the municipality of Imperatriz, 45 (31%) Açailândia and 32 (22%) São Luís. *Rickettsia rhipicephali* was considered the possible antigen involved in a homologous reaction (PAIHR) in one person, *R. amblyommatis* in five, and *R. bellii* in three. A total of 187 ticks were collected parasitizing humans in the Amazon biome.

Conclusions

This is the first serological study for detection of anti-Rickettsia antibodies in humans and ticks parasitizing humans in the Amazon biome. The identification of human-biting ticks, along with concurrent seropositivity of *R. amblyommatis* in human sera from the same region, supports the hypothesis that this agent is actively circulating in the Amazon biome and may be responsible for undiagnosed cases of non-lethal spotted fever in Maranhão state.

Background

Spotted Fever (SF) is a zoonosis caused by Spotted Fever Group (SFG) rickettsiae, and transmitted to humans by arthropod vectors, mainly ticks [1,2]. Currently, ~19 tick-borne SFG rickettsiae have been associated with human diseases, with emphasis for *Rickettsia parkeri* (non-lethal) and *Rickettsia rickettsii* (lethal), the main agents of human SF in Brazil [2,3,4,5]. These two agents cause SF in the Southeast and South regions of Brazil, while *R. parkeri* has caused SF also in other regions of the country [2,5,6].

The Northeast region has had an increase in cases of SF in the last decade, with the first death reported in 2018 [6,7,8]. At the same time the gaps also emerged e.g., more than half of the confirmed cases in Northeast region do not have the causative agent, often identified as *Rickettsia* sp. and the vector is undetermined. Therefore, the *Rickettsia* species was identified in only two human cases, both caused by *R. parkeri* [5,9]. This means that other SFG rickettsiae may be causing non-lethal SF in humans in the Northeast region of Brazil, including Amazon biome. The lack of knowledge about these agents makes correct diagnosis difficult, directly influencing in the treatment and epidemiology of the SF or even interfering in the treatment of other diseases with similar symptoms, such as some arboviruses (Dengue, Chikungunya).

Although the Maranhão state is in the Northeast region, a large part of its territory is covered by the Eastern Amazon biome (~40%), in transition with the Cerrado biome (~55%) [10]. The Eastern Amazon encompasses other Brazilian states (Pará, Tocantins, Amapá and Mato Grosso) and has a high diversity of birds and mammals that serve as hosts for numerous species of ticks, some of which have been recorded parasitizing humans in Brazil; e.g., *Amblyomma humerale*, *Amblyomma geayi*, *Amblyomma calcaratum*, *Amblyomma coelebs*, *Amblyomma oblongoguttatum*, *Amblyomma ovale*, *Amblyomma cajennense* sensu stricto (s.s.) and sporadically *Amblyomma sculptum* in the transition Amazon-Cerrado [11,12,13,14]. In the Amazon biome, the circulation of rickettsial agents of the SFG has been detected in numerous ticks, domestic and wild animals [14,15,16,17,18,19,20,21]. However, the possibility of SF in humans in this biome is completely neglected. It is worth highlighting that *A. ovale* is the vector of *R. parkeri* and *A. sculptum* of *R. rickettsii*. In the Amazon biome, *A. coelebs*, *A. oblongoguttatum* and *A. cajennense* s.s. are potential vectors of *Rickettsia amblyommatis,* an agent that may be causing SF in the United States (U.S.) [22]. In this context, we can infer that the Eastern Amazon (Maranhão state) is a silent region for SF cases in humans, therefore being

important its inclusion in epidemiological surveillance studies, as reported by Oliveira et al. [23].

The indirect immunofluorescence assay (IFA) is the most suitable method for seroepidemiological studies of SF, being considered the gold standard for serological diagnosis of rickettsial infections in humans [24,25]. The technique is based on the detection of IgM or IgG class antibodies using species-specific rickettsial antigens. In patients infected with *Rickettsia* spp. the IgG levels can remain high for months or years, indicating the importance of IFA in the seroepidemiological study of SF. Serosurvey studies of *Rickettsia* spp. in humans in Brazil are scarce, and non-existent for the Amazon biome. Furthermore, little is known about the association of ticks-*Rickettsia* spp.-humans in this biome. Thus, the present study aimed to detect anti-*Rickettsia* spp. antibodies in the blood of humans in different municipalities located in the Eastern Amazon, Maranhão state, and to identify the *Rickettsia* spp. in ticks parasitizing humans.

Methods

During 2010-2018, human blood samples were collected from three different locations within the Eastern Amazon in Maranhão state, northeastern Brazil (Fig. 1): São Luís (2° 31' 48"; 44° 18' 10"), Imperatriz (5° 31' 33"; 47° 28' 33") and Açailândia (4° 56' 49"; 47° 30' 18"). The ages of the patients were obtained only in the cities of São Luís and Imperatriz, ranging from 2 to 67 years.

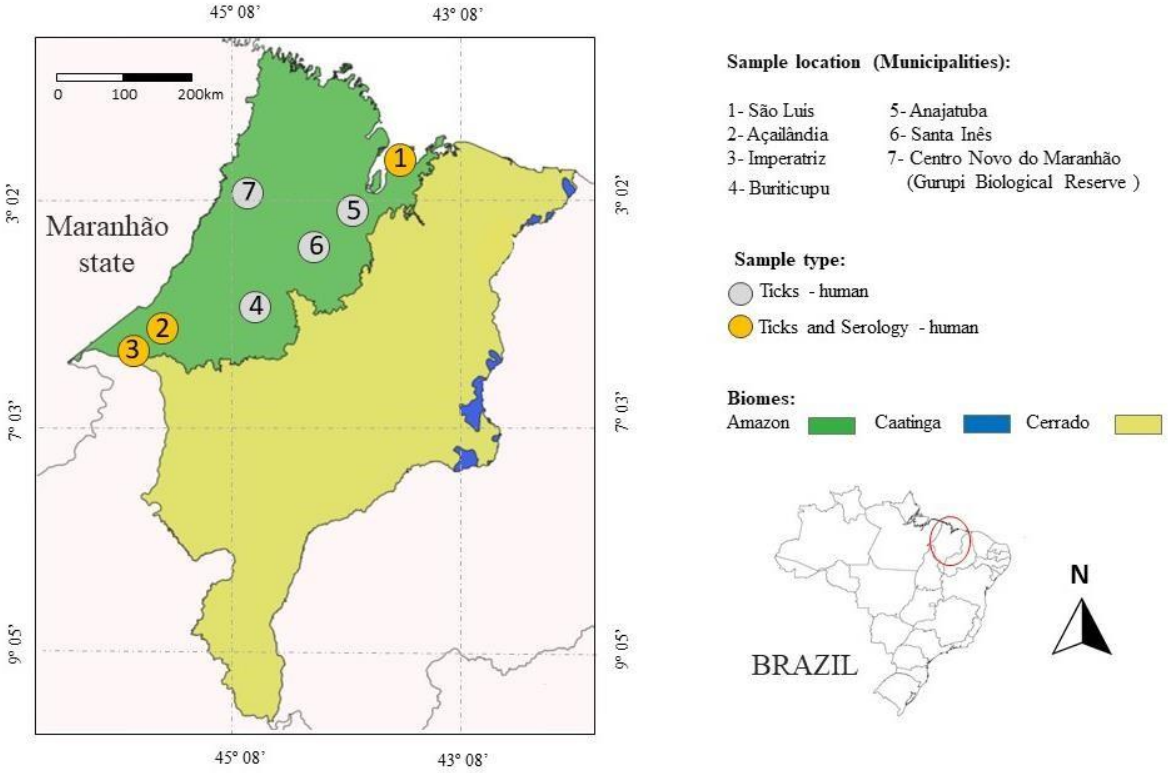


Figure 1. Study area: Maranhão state, Amazon biome, Brazil

The serum samples were sent to the Parasitic Diseases Laboratory at the University of São Paulo, where they were centrifuged (1,500xg for 10 minutes), aliquoted into microtubes and stored at -20°C for later serological tests. Human sera were tested by IFA employing crude antigens of five *Rickettsia* isolates from Brazil: *R. rickettsii* strain Taiaçu, *R. amblyommatis* strain Ac37, *Rickettsia rhipicephali* strain HJ5, *R. parkeri* strain At24 and *Ricketttsia bellii* strain Mogi. These five rickettsiae have been reported infecting *Amblyomma* ticks that parasitize humans in Brazil [26,27].

Human sera were diluted in two-fold increments with PBS starting from a 1:64 dilution. Ten microliters of the diluted serum were added to each well of the antigen slides. The slides were then incubated at 37°C for 30 min in a humidity box, rinsed once, and washed twice for 15 min with PBS. The slides were incubated and stained with fluorescein isothiocyanate and washed as described above. The slides were prepared for inspection with buffered glycerin under coverslips and then read under an ultraviolet microscope (Olympus BX60) at 400X magnification. For each sample, the endpoint titer reacting with each of the five *Rickettsia* antigens was determined. Reactive sera were tested in two or three replicates before determining the endpoint titer. On each slide, a serum previously shown to be nonreactive (negative control)

and a serum known to be reactive (positive control) were tested at a dilution of 1:64. This positive control serum was previously shown to react with *R. amblyommatis*, *R. rhipicephali*, *R. rickettsii*, *R. parkeri* and *R. bellii* with endpoint titers varying from 128 to 1024. In the present study, any human serum showing an endpoint titer for a given *Rickettsia* species at least four times higher than the endpoint titers to the other four *Rickettsia* species was considered homologous to the first *Rickettsia* species or to a very closely related genotype.

During 2020 - 2025, ticks were manually collected while attached to the skin of humans in seven municipalities from the Maranhão state (municipalities: Açailândia, Anajatuba, Santa Inês, Buriticupu, Imperatriz and Centro Novo do Maranhão), from researchers and rural workers (Fig. 1). In the municipality of Centro Novo do Maranhão, ticks were collected at the Gurupi Biological Reserve (GBR).

Ticks were identified according to Dantas-Torre et al. [28]. Ticks from the *A. cajennense* species complex were identified according to Nava et al. [29] and Martins et al. [11].

Results

A total of 341 human serum samples were analyzed, of which 145 (42%) were seropositive for at least one of the five *Rickettsia* species. Seropositive humans aged from 16 to 45 years old. Of these, 68 samples were from the municipality of Imperatriz, 45 from Açailândia and 32 from São Luís. A total of 135 (93%), 136 (94%), 142 (98%), 143 (98.2%) and 143 (98.2%) human sera reacted to *R. rickettsii*, *R. bellii*, *R. amblyommatis*, *R. parkeri*, and *R. rhipicephali*, respectively (Table 1).

Table 1. Results of immunofluorescence assay for five Rickettsia species in humans from three locations in the State of Maranhão, Amazon biome.

Municipality	Number of persons	Samples seroreative	No. seroreactive persons to each of the *Rickettsia* species (% seroreactivity for the area)					No. persons with determined homologous reaction (PAIHR in parentheses)
			Rickettsia rickettsii	*Rickettsia parkeri*	*Rickettsia rhipicephali*	*Rickettsia amblyommatis*	*Rickettsia bellii*	
São Luís	136	32	30 (94%)	31 (98%)	32 (100%)	30 (94%)	31 (98%)	Indeterminate
Imperatriz	153	68	60 (88%)	67 (98%)	68 (100%)	68 (100%)	66 (96%)	2 (*R. bellii*); 1 (*R. rhipicephali*); 3 (*R. amblyommatis*)
Açailândia	52	45	45 (100%)	45 (100%)	43 (96%)	44 (98%)	39 (81%)	1 (*R. bellii*); 2 (*R. amblyommatis*)

PAIHR: possible antigen involved in a homologous reaction (serum showing for a *Rickettsia* species titer at least four-foldhigher than that observed for any other *Ricketttsia* species was considered homologous to the first Rickettsia species)

In São Luís, no human serum showed endpoint titer to a *Rickettsia* species at least fourfold higher than the endpoint titers for the remaining *Rickettsia* species; therefore, no possible antigen involved in a homologous reaction (PAIHR) was determined in this municipality. On the other hand, in Imperatriz municipality, *R. rhipicephali* was considered the PAIHR in one person, *R. amblyommatis* in three, and *R. bellii* in two. In Açailândia, *R. amblyommatis* was considered the PAIHR in two persons, and *R. bellii* in one (Table 1). Overall, IFA endpoint titers ranged from 64 to 1024 among the three municipalities, while the possible homologous endpoint titers ranged from 512 to 1024 in Imperatriz, and from 256 to 1024 in Açailândia (Table 2).

Tabela 2. Endpoint titers of indirect immunofluorescence assay (IFA) for two Rickettsia species in humans in the State of Maranhão, all in the Amazon biome.

Municipality	IFA titers					
	Rickettsia rickettsii	*Rickettsia parkeri*	*Rickettsia rhipicephali*	*Rickettsia amblyommatis*	*Rickettsia bellii*	PAIHR
Imperatriz	128	128	64	**1024**	128	*R. amblyommatis*
Imperatriz	64	64	**1024**	128	128	*R. rhipicephali*
Imperatriz	128	128	64	**512**	128	*R. amblyommatis*
Imperatriz	64	64	128	**1024**	128	*R. amblyommatis*
Imperatriz	64	64	64	64	**512**	*R. bellii*
Imperatriz	64	64	64	64	**512**	*R. bellii*
Açailândia	64	64	64	**1024**	64	*R. amblyommatis*
Açailândia	64	64	64	**512**	64	*R. amblyommatis*
Açailândia	64	64	64	64	**256**	*R. bellii*

PAIHR: possible antigen involved in a homologous reaction (serum showing for a *Rickettsia* species titer at least four-foldhigher than that observed for any other *Ricketttsia* species was considered homologous to the first Rickettsia species)

Overall, 187 ticks (157 adults and 30 nymphs) representing five species were collected from 27 different human hosts, which acquired the ticks under natural conditions. A mean number of 6.9 ticks were collected per host, ranging from 1 to 12 (adult and nymph). The most abundant tick species parasitizing humans was *A. cajennense* s.s., with 125 (66.0 %, 95 adults and 30 nymphs) specimens, followed by *A. oblongoguttatum* with 34 (18.0%) specimens, *Amblyomma coelebs* with 24 (13.0%) specimens, *A. sculptum* with 4 (2.0%) specimens, and *Rhipicephalus sanguineus* with 1 (1.0%) specimen. The greatest richness of ticks on humans was recorded in Centro Novo do Maranhão (GBR) (*A. oblongoguttatum*, *A. coelebs* and *A. cajennense* s.s.), with emphasis for *A. oblongoguttatum* and *A. coelebs* collected exclusively in this area. The tick *A. cajennense* s.s. was the most common parasitizing human, and this

association was recorded in six municipalities. There was no coinfestation with two or more tick species on the same individual host.

Lesions and dermatitis at the site of the tick bite were reported by most of the infested individuals. Local dermatitis lasted between 3 and 5 days after the ticks were removed. In some cases, it was possible to observe the evolution of the lesion caused by the bite of *A. cajennense* s.s. (adult and nymph) (Figure 2; individual 1 [A1-A3] and individual 2 [B1-B2]). These lesions were observed on the 3rd day after removal of the tick and contained an erythematous halo and intense pruritus. On the 10th day, a lesion resembling a small eschar was observed at the site of the tick bite (Figure 2; individuals 1 and 2). Individuals of the Fig.
2 reported fever, fatigue and muscle pain within the first 24 or 48 hours of parasitism.

Discussion

Studies on the seroprevalence of *Rickettsia* spp. in humans in Brazil have been concentrated in the Southeast and South regions, especially in regions endemic for SF [30,31,32,33]. In the Northeast region of Brazil, where the state of Maranhão is located, the most SF cases are in the Atlantic Forest biome, characterized by mild SF, inoculation eschar, myalgia and no deaths [5,9,23]. Two of these cases, *R. parkeri* was the agent, and *A. ovale* was implicated as the vector. In the remaining cases (~15 cases), the agent was identified as *Rickettsia* sp., and the vector was not determined. The only death reported for the Northeast region occurred in the semiarid region (Cerrado biome) in Pernambuco state, with undetermined *Rickettsia* species and no vector association [6].

In Maranhão state, four cases of SF have been officially confirmed according to the Federal reported data [8], being two in the Cerrado biome, and two in the Amazon biome. Neither the *Rickettsia* species nor the vector was determined in any of these four cases. Curiously, no case of SF has been confirmed by the State Department of Zoonosis of Maranhão. This discrepancy indicates that there are many gaps in knowledge about SF in this region and studies on potential agents and vectors can be useful for the understanding of the disease and clarifying doubtful cases by private and public health professionals. It is important to mention that some rickettsiae of the SFG (e.g., *R. amblyommatis*) circulate in both the Cerrado and Amazon biomes in Maranhão, that may be infecting ticks and humans in this region [12,14]. Therefore, studies that investigate rickettsial agents in ticks and the exposure of humans to these agents in the state of Maranhão are urgent.

A total of 145 human samples were seropositive for *Rickettsia* spp. in the municipalities of Imperatriz (68 samples), Açailândia (45 samples) and São Luís (32 samples). The overall seroprevalence was 42%. This value was above those reported for other regions of Brazil with a seroprevalence of ~2-12% [30,31,32,33]. This difference may be methodological or even geographical. Our results provide evidence that individuals from the municipalities of São Luís, Imperatriz and Açailândia were exposed to *Rickettsia* spp. from SFG, possibly without developing clinical disease. In Imperatriz and Açailândia municipalities, three species of *Rickettsia* were determined as the PAIHR: *R. bellii*, *R. rhipicephali* and *R. amblyommatis*. The bacterium *R. amblyommatis* was the most prevalent, found in both municipalities with possible homologous endpoint titers of 512 and 1024. A curious result was the titer of 1024 for *R. rhipicephali* in Imperatriz. To date, there are no reports of this agent in Maranhão, so caution is needed with this record.

In Brazil, *R. bellii* has been reported infecting ~15 species of hard ticks, of which 8 have records parasitizing humans in the Amazon biome: *A. humerale*, *Amblyomma longirostre*, *A. oblongoguttatum*, *A. ovale*, *Amblyomma rotundatum*, *Amblyomma scalpturatum*, *A. tigrinum* and *Amblyomma varium* [13,15,17,34,35,36]. Although of undetermined pathogenicity, a large inoculum of this organism was shown to be mildly pathogenic to rabbits under experimental conditions [37].

Rickettsia rhipicephali has been detected in three species of hard ticks in Brazil, *Haemaphylsalis juxtakochi*, *Amblyoma yucumense* and *Amblyomma romarioi* (=haplotype Nazaré) [38,39,40]. Of these, only *H. juxtakochi* occurs in the Amazon with records parasitizing wild animals, domestic dogs and humans [13,27]. Serological studies have detected possible homologous titers to *R. rhipicephali* in domestic dogs in several regions of Brazil, including the Amazon biome [16,19,41]. Although still incipient, it is possible that the association between *H. juxtakochi* and domestic dogs may be contributing to the maintenance of *R. rhipicephali* in the Amazon biome. Although of undetermined pathogenicity, serological evidence from humans infected by *R. rhipicephali* in the United States has shown an inoculation eschar [42]. It is important to mention that cross-reaction between rickettsial agents of the SFG is very common [25,43,44,45]. These cross-reactions can lead to misdiagnosis, especially in patients with non-specific clinical manifestations. Therefore, our report of a single seropositive individual for *R. rhipicephali* should be viewed with caution.

Seroreactivity to *R. amblyommatis* was the most common among humans in the present study. This fact is corroborated by the greatest circulation of this SFG agent in the Amazon

biome, as shown by serological exposure to *R. amblyommatis* in domestic animals [12,19,51] and by the direct detection of this agent in ticks [15,17,12,14,22]. *Rickettsia amblyommatis* has been recorded infecting a variety of ticks in Brazil, of which five species stand out for parasitizing humans in the Amazon biome: *Amblyomma longirostre*, *A. cajennense* s.s., *A. oblongoguttatum*, *A. coelebs*, *A. sculptum* and *Amblyomma varium* [12,13,14,27,22]. All these ticks have established populations in Maranhão state, including the Amazon biome [12,13,14].

A total of 187 ticks were collected parasitizing humans in our study. The average was 7.0 ticks/infested human is similar to that observed by Szabó et al. [47] (5.7 ticks/infested human) in Cerrado biome, below the records of Ramos et al. [48] 12.7 ticks/ human in Pantanal biome. The ticks *A. cajennense* s.s. and *A. oblongoguttatum* were the most common parasitizing humans in our study, phenomenon reported by Luz et al. [13].

Like the other agents detected in the present study, the pathogenicity of *R. ambyommatis* is unknown. However, studies suggest that this agent can cause disease in mammals, presenting a mild and self-limiting febrile condition, also elicit cross-protective immunity against more virulent SFG *Rickettsi*a species [22,49,50,51]. In the United States, regions where there are human cases of SF, the absence of *R. rickettsii* in these areas led to the suspicion of whether *R. amblyommatis* is the etiological agent [22]. Billeter et al. [52] reported infection by *R. amblyommatis* in a tick biting a man who developed a rash at the site of the bite. The same authors also reported that soldiers from Georgia (USA) developed a fever after contact with *A. americanum* and were seropositive for *R. amblyommatis*. Additionally, ticks were collected from these patients that were also positive for *R. amblyommatis* through molecular biology. In North Carolina (USA), Apperson et al. [50], collected ticks in an area with human cases of SF, and after molecular analysis, ~45% were infected with *R. amblyommatis*. Although there has had some serological evidence that *R. amblyommatis* can cause SF, to date this agent has not been isolated from human patients.

Lesions and dermatitis were observed in most individuals parasitized by ticks in our study, by *A. cajennense* s.s. in the nymphal and adult stages. In fact, this species of tick is quite anthropophilic and aggressive towards humans and is one of the most common in the Amazon biome, confirming reports in the literature that ticks of the *Amblyomma cajennense* complex are the most aggressive ticks that bite humans in the Neotropical region [22,27,53]. In some cases, it was possible to monitor the evolution of the lesion (see figure 2), where on the ~8th-12th days after removing the tick, there was an eschar at the bite site. In general, severe lesions that evolve into eschar occur due to pharmacological components of tick saliva together with host sensitivity resulting from previous exposure [54]. This type of lesion (known as toxicosis)

is most often caused by Argasidae ticks, as seen with the ticks *Ornithodoros brasiliensis* and *Ornithodoros mimon* [55,56,57], including cases of human bites by *Ornithodoros rietcorreai* in Maranhão state, [55]. Another hypothesis would be the presence of a pathogen in the tick's saliva, e.g., *Rickettsia* sp., a fact not investigated in the present study. However, both individual humans represented in Fig. 2 were infested in a degraded area of Eastern Amazonia in the municipality of Santa Inês, where de Araújo et al. [14] found a high population density of *A. cajennense* s.s. in the environment, and ~7% were positive for *R. amblyommatis*.

Conclusion

This is the first serological study for detection of anti-Rickettsia antibodies in humans and ticks parasitizing humans in the Amazon biome. Human-biting ticks, along with concurrent seropositivity of *R. amblyommatis* in human sera from the same region, supports the hypothesis that this agent is actively circulating in the Amazon biome and may be responsible for undiagnosed cases of non-lethal spotted fever in Maranhão state. *Amblyomma cajennense* s.s. was the most common tick on humans in the study area. This suggests that *A. cajennense* s.s. is a strong candidate as a biological vector of *R. amblyommatis* for animals and humans in the Amazon biome.

Acknowledgments

The authors thanks Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – “Amazônia-Legal” (number 0762/2020/88887.510068/2020-00), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) “Biodiversidade, potencialidades, preservação e saúde ambiental da Amazônia Oriental” PPBio (Biodiversity Research Program) (number “441189/2023-7). To the researchers at PPBio Amazônia Oriental for their help with field collections.

Declarations

Author contributions

All authors contributed to the study design, protocol, and reporting. All authors revised and approved the final version of the manuscript.

Ethical statement

Ethics Committee process process 23115-003005/2009-36 and 3.921.094 human blood from the Federal University of Maranhão and SISBIO number 83484-4 tick collection.

Consent for publication Not applicable.

Referências

1. Aguirre AAR, da Costa IN, de Paulo PFM, Garcia MV, Medeiros JF. *Rickettsia parkeri* strain Atlantic rainforest infecting *Amblyomma ovale* (Acari: Ixodidae) in the Amazon Biome (Acre state, Brazil). Ticks Tick Borne Dis. 2022; 13:101836.
2. Aita T, Sando E, KatohS, Hamaguchi S, Fujita H, Kurita N, et al. Serological crossreactivity between spotted fever and typhus groups of rickettsia infection in Japan. Int J Infec Diseases. 2023;130:178-181.
3. Amorim-Filho EF, Costa FB, Moraes-Filho J, Santos ACG, Vale TL, Costa AP. Exposure of Baixadeiro horses to *Rickettsia* spp. and to ticks infected by *Rickettsia amblyommatis* in the Baixada Maranhense micro-region, Maranhão, Brazil. Microbilogy. 2018;48:e20180002.
4. Apperson CS, Engber B, Nicholson WL, Mead DG, Engel J, Yabsley MJ, et al. Tickborne diseases in North Carolina: is *Rickettsia amblyommii* a possible cause of rickettsiosis reported as Rocky Mountain spotted fever? Vector Borne Zoonotic Dis. 2008;8:597–606.
5. Bermúdez S, Zaldívar Y, Domínguez LA, Hernández M, Barnett MEA, Krawczak FS. *Rickettsia amblyommatis* isolated from *Amblyomma mixtum* (Acari: Ixodida) from two sites in Panama. Ticks Tick Borne Dis. 2021;12:101597.
6. Billeter SA, Blanton HL, Little SE, Levy MG, Breitschwerdt EB. Detection of "*Rickettsia amblyommii*" in association with a tick bite rash. Vector-Borne Zoonotic Dis. 2007; 7: 607–610.
7. Costa FB, Da Costa AP, Moraes-Filho J, Martins TF, Soares HS, Ramirez DG, et al. *Rickettsia amblyommatis* infecting ticks and exposure of domestic dogs to *Rickettsia*

spp. In an Amazon-Cerrado transition region of northeastern Brazil. PLoS ONE. 2017; 12:1–17.

8. Costa FB, Martins TF, Muñoz-Leal S, Serpa MC, Ogrzewalska M, et al. Retrospective and new records of ticks (Acari: Argasidae, Ixodidae) from the state of Maranhão, an Amazon-Cerrado transition area of Brazil. Vet Parasitol: Reg Stud Rep. 2020; 21: 100413.
9. Dantas-Torres F, Martins TF, Muñoz-Leal S, Onofrio VC, Barros-Battesti DM. Ticks (Ixodida: Argasidae, Ixodidae) of Brazil: updated species checklist and taxonomic keys. Ticks Tick-borne Dis. 2019; 10: 101252.
10. de Araújo FES, Martins TF, Ramos CCM, Nogueira RMS, Faccini JLH, Tavares MA, et al. Seasonal dynamics of *Amblyomma cajennense* (Fabricius, 1787) sensu stricto in a degraded area of the Amazon biome, with notes on *Rickettsia amblyommatis* infection. Parasit Vectors. 2023;16:391.
11. Estrada-Peña A, Binder LC, Nava S, Szabó MPJ, Labruna MB. Exploring the ecological and evolutionary relationships between *Rickettsia* and hard ticks in the Neotropical region. Ticks Tick Borne Dis. 2021;12:101754.
12. Feng WC, Waner JL. Serological cross-reaction and crossprotection in guinea pig infected with *Rickettsia rickettsii* and *Rickettsia montana*. Infec Imm. 1980; 28:627-629.
13. Guglielmone AA, Robbins RG. Hard Ticks (Acari: Ixodida: Ixodidae) Parasitizing Humans; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2018; 230.
14. Horta MC, Labruna MB, Sanguioni LA, Vianna MC, Gennari SM, Galvao MA, et al. Prevalence of antibodies to spotted fever group rickettsiae in humans and domestic animals in a Brazilian spotted fever-endemic area in the state of São Paulo, Brazil: serologic evidence for infection by *Rickettsia rickettsii* and another spotted fever group Rickettsia. Am J Trop Med Hyg. 2004; 71:93-97.
15. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (2022). https://www.ibge.gov.br/en/.
16. Kmetiuk LB, Paula WVF, Pádua GT, Delai RR, Freitas AR, Farinhas JH, et al. Biondo, Epidemiology of *Rickettsia* spp. in Atlantic rainforest areas of island and seashore mainland, southern Brazil, Transbound. Emerg Dis. 2022; 69:3597–3605.

17. Kmetiuk LB, Santarém VA, Rodrigues D, de Faria Resende ST, Ferreira IB, et al. One health approach to *Rickettsia* spp.: Brazilian indigenous individuals, their dogs and ticks, and healthcare professionals. One Health. 2025; 20:101025.
18. Krawczak FDS, Binder LC, Sobotyk C, Costa FB, Gregori F, Martins TF, et al. Rickettsial infection in ticks from a natural area of Atlantic Forest biome in southern Brazil. Exp Appl Acarol. 2022;88:371-386.
19. La Scola B, Raoult D. Laboratory diagnosis of rickettsioses: current approaches to diagnosis of old and new rickettsial diseases. J Clin Microbiol. 1997;35:2715-27.
20. Labruna MB, Camargo LM, Camargo EP, Walker DH. Detection of a spotted fever group *Rickettsia* in the tick *Haemaphysalis juxtakochi* in Rondonia, Brazil. Vet Parasitol. 2005;2:169-74.
21. Labruna MB, Horta MC, Aguiar DM, Cavalcante GT, Pinter A, Gennari SM, et al. Prevalence of infection in dogs from the urban and rural areas of Monte Negro municipality, western Amazon, Brazil. Ricket Vect Born Zoon Disease. 2007;7:249255.
22. Labruna MB, Mattar S, Nava S, Bermudez S, Venzal JM, Dolz G, et al. Rickettsioses in Latin America, Caribbean, Spain and Portugal. Rev MVZ Córdoba. 2011;2435–2457.
23. Labruna MB, Whitworth T, Bouyer DH, McBride J, Camargo LMA, Camargo EP, et al. *Rickettsia bellii* and *Rickettsia amblyommii* in *Amblyomma* ticks from the state of Rondônia, western Amazon, Brazil. J Med Entomol. 2004; 41(6): 1073-1081.
24. Lopes L, Guterres A, Rozental T, Carvalho de Oliveira R, Mares-Guia MA, Fernandes J, et al. *Rickettsia bellii*, *Rickettsia amblyommii*, and Laguna Negra hantavirus in an Indian reserve in the Brazilian Amazon. Paras Vectors. 2014; 7:191.
25. Luz HR, Costa FB, Benatti HR, Ramos VN, Serpa MC, Martins TF, et al. Epidemiology of capybara-associated Brazilian spotted fever. PLoS Negl Trop. 2019; 13: e0007734.
26. Luz HR, Martins TF, Muñoz-Leal S, Costa FB, Gianizella SL, Faccini JLH. Ticks from the Brazilian Amazon: species, distribution and host-relations. In: Mikkola H, editor. Ecosystem and biodiversity of Amazonia. London: IntechOpen; 2020; 1–34
27. Martins TF, Barbieri ARM, Costa FB, Terassini FA, Camargo LMA, Peterka CRL, et al. Geographical distribution of *Amblyomma cajennense* (sensu lato) ticks (Parasitiformes: Ixodidae) in Brazil, with description of the nymph of *A. cajennense* (sensu stricto). Parasit Vectors. 2016; 9:186.

28. Martins-Filho PR, de Oliveira GMA, Sá SLCS, Teles RDCCC, Cavalcante TF, Carneiro MS. First autochthonous case of spotted fever in Sergipe State, Northeast Brazil. T Med and Infect Disease. 2023; 55: 20230442326.
29. McIntosh D, Bezerra RA, Luz HR, Faccini JLH, Gaiotto FA, Giné GAF, et al. Detection of *Rickettsia bellii* and *Rickettsia amblyommii* in *Amblyomma longirostre* (Acari: Ixodidae) from Bahia state, Northeast Brazil. Braz J Microbiol. 2015; 46: 879– 883.
30. Minervino AHH, Labruna MB, Dias SR, Costa FB, Martins TF, da Silva PNS, et al. Typhus Group Rickettsiosis, Brazilian Amazon. Emerg Infect Dis. 2020; 26(9):22942296.
31. Minervino AHH, Lima JTR, Soares HS, Malheiros AF, Marcili A, et al. Seroprevalence of tick-borne pathogens and tick infestation in dogs from Tapirapé and Karajá indigenous communities, Brazil. Vec Born Zoo. 2015; 15: 412–418.
32. Muñoz-Leal S, Costa FB, Faccini-Martínez AA. Mild toxicosis after the bite of *Ornithodoros rietcorreai*: Images of a brief time-line description. Travel Med Infect Dis. 2019;32:101393.
33. Nava S, Beati L, Labruna MB, Caceres AG, Mangold AJ, Guglielmone AA. Reassessment of the taxonomic status of *Amblyomma cajennense* (Fabricius, 1787) with the description of three new species, *Amblyomma tonelliae* n. sp., *Amblyomma interandinum* n. sp. and *Amblyomma patinoi* n. sp., and reinstatement of *Amblyomma mixtum* and *Amblyomma sculptum* (Ixodida: Ixodidae). Ticks Tick-borne Dis. 2014; 5: 252–276.
34. Nogueira BCF, Campos AK, Muñoz-Leal S, Pinter A, Martins TF. Soft and hard ticks (Parasitiformes: Ixodida) on humans: a review of Brazilian biomes and the impact of environmental change. Acta Trop. 2022;234: 106598.
35. Novakova M, Costa FB, Krause F, Literak I, Labruna MB. *Rickettsia vini* n. sp. (Rickettsiaceae) infecting the tick *Ixodes arboricola* (Acari: Ixodidae). Parasit Vectors. 2016;9:469.
36. Ogata H, Renesto P, Audic S, Robert C, Blanc G, et al. The genome sequence of *Rickettsia felis* identifies the first putative conjugative plasmid in an obligate intracellular parasite. PLoS Biol. 2005; 3: e248.
37. Oliveira SV, Costa RF, Ferreira G, Pereira SVC, Amorim M, Monteiro MFM, et al. Fatal case of spotted fever in a patient from Northeastern Brazil. Rev Inst Med Trop São Paulo. 2018; 60:e21.

38. Oliveira SV, Faccini-Martínez ÁA. *Rickettsia parkeri* spotted fever and toxicosis by *Ornithodoros*: other tick bite-related entities to be known by dermatologists. An Bras Dermatol. 2019;94:122–123.
39. Oliveira SV, Guimarães JN, Reckziegel GC, Neves da BMC, Araújo-Vilges de KM, Fonseca LX, et al. An update on the epidemiological situation of spotted fever in Brazil. J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis. 2016; 7:65–72.
40. Pacheco RC, Horta MC, Pinter A, Moraes-Filho J, Martins TF, Nardi MS, et al. Pesquisa de *Rickettsia* spp em carrapatos *Amblyomma cajennense* e *Amblyomma dubitatum* no Estado de São Paulo. Rev Soc Bras Med Trop. 2009; 42:351–353.
41. Parola P, Paddock CD, Socolovschi C, Labruna MB, Mediannikov O, Kernif T, et al. Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach. Clin Microbiol Rev. 2013;26:657-702.
42. Philip RN, Casper EA, MacCormack JN, Sexton D, Thomas LA, Anacker RL, et al. A comparison of serologic methods for diagnosis of Rocky Mountain spotted fever. Am J Epidemiol. 1977; 105:56–67.
43. 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 Sao Paulo, Brazil. Cad Saude Publica. 2008;24:247–52.
44. Ramos VN, Osava CF, Piovezan U, Szabó MPJ. Ticks on humans in the Pantanal wetlands. Brazil Ticks Tick Borne Dis. 2014;5:497–9.
45. Reck J, Soares JF, Termignoni C, Labruna MB, Martins JR. Tick toxicosis in a dog bitten by *Ornithodoros brasiliensis*. Vet Clin Pathol. 2011;40:356-60.
46. Richardson EA, Roe RM, Apperson CS, Ponnusamy L. *Rickettsia amblyommatis* in ticks: a review of distribution, pathogenicity, and diversity. Microornisms. 2023;11:493.
47. Rivas JJ, Moreira-Soto A, Alvarado G, Taylor L, Calderón-Arguedas O, Hun L, et al. Pathogenic potential of *Rickettsia amblyommii* and its association with other spotted fever group *Rickettsiae* in Central America. Am J Trop Med Hyg. 2015;93:1101–4.
48. Rodrigues, A.C.; de Castro, M.B.; Labruna, M.B.; Szabó, M.P.J. The Inoculation Eschar of Rickettsia parkeri Rickettsiosis in Brazil: Importance and Cautions. Ticks Tick-Borne Dis. 2023, 14, 102127.

49. Sevá AP, Martins TF, Muñoz-Leal S, Rodrigues AC, Pinter A, Luz HR, et al. A human case of spotted fever caused by *Rickettsia parkeri* strain Atlantic rainforest and its association to the tick *Amblyomma ovale*. Parasit Vectors. 2019; 12: 471.
50. Shapiro MR, Fritz CL, Tait K, Paddock CD, Nicholson WL, Abramowicz KF, et al. *Rickettsia* 364D: a newly recognized cause of eschar-associated illness in California. Clin Infect Dis. 2010; 50: 541–548.
51. Silva N, Eremeeva ME, Rozental T, Ribeiro GS, Paddock CD, Ramos EA, et al. Eschar-associated spotted fever rickettsiosis, Bahia, Brazil. Emerg Infect Dis. 2011;17:275-8.
52. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Accessed: 01/24/2025. https://portalsinan.saude.gov.br/.
53. Soares HS, Barbieri ARM, Martins TF, Minervino AHH, de Lima JTR, Marcili A, et al. Ticks and rickettsial infection in the wildlife of two regions of the Brazilian Amazon. Exp Appl Acarol. 2014;65: 125–140.
54. Spolidorio MG, Minervino AHH, Valadas SYOB, Soares HS, Neves KAL, Labruna MB, et al. Sero-survey for tick-borne diseases in dogs from the Eastern Amazon, Brazil. Rev Bras Parasitol. 2013; 22:214–219.
55. Szabó MP, Pinter A, Labruna MB. Ecology, biology and distribution of spotted-fever tick vectors in Brazil. Front Cell Infect Microbiol 2013; 3:27.
56. Szabó MPJ, Martins TF, Barbieri ARM, Costa FB, Soares HS, Tolesano-Pascoli GV, et al. Ticks biting humans in the Brazilian savannah: Attachment sites and exposure risk in relation to species, life stage and season. Ticks Tick Borne Dis. 2020;11: 101328.
57. Zeringóta V, Maturano R, Luz HR, Senra TOS, Daemon E, Faccini JLH, et al. Molecular detection of *Rickettsia rhipicephali* and other spotted fever group Rickettsia species in *Amblyomma* ticks infesting wild birds in the state of Minas Gerais, Brazil. Ticks Tick Borne Dis. 2017;8:81-89.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos resultados deste estudo, é possível inferir que humanos no Estado do Maranhão estão sendo expostos a *Rickettsia* spp. do grupo da Febre Maculosa, especialmente no bioma Amazônia. Dentre essas espécies, *R. amblyommatis* parece ser o agente mais prevalente em humanos no Maranhão, embora sua patogenicidade ainda seja desconhecida. Além disso, os carrapatos *A. cajennense* s.s. e *A oblongoguttatum* foram os mais frequentemente encontrados parasitando humanos em nosso estudo. Esses ixodídeos são conhecidos por abrigar *R. amblyommatis* no bioma Amazônia, e, portanto, são candidatos potenciais a vetores tanto para animais quanto para humanos nesta região. Por fim, há uma necessidade urgente de mais estudos na Amazônia Oriental maranhense para aprofundar o entendimento sobre a interação entre *Rickettsia* spp., *Amblyomma* spp. e a saúde humana.

REFERÊNCIAS GERAIS

- ACOSTA, I.D.C.L., Luz, H.R., Faccini-Martínez, Á., Muñoz-Leal, S., Cerutti Junior, C., Labruna, M.B., 2018. First molecular detection of Rickettsia sp. strain Atlantic rain forest in Amblyomma ovale ticks from Espírito Santo state, Brazil. Rev. Bras. Parasitol. Vet. 27, 420–422.

- ANGERAMI, M. S. et al. Epidemiology of Brazilian spotted fever and emerging trends in different Brazilian states. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 10, n. 3, p. 162-167, 2006. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S167628122006000300002.

- ALVAREZ-HERNANDEZ, S. et al. *Rickettsia* spp. e suas implicações na saúde pública na América do Sul. *Revista Latino-Americana de Medicina*, v. 49, n. 5, p. 1225–1235, 2024.

- ARAÚJO, S. S. et al. Epidemiology of Brazilian spotted fever in human populations: implications for prevention strategies in endemic regions. Jornal Brasileiro de Saúde Pública, v. 53, n. 2, p. 45-51, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0034-89102016000200005.

- BARBIERI, A. M. et al. Distribution of the tick species Amblyomma aureolatum and Amblyomma sculptum in Brazil: ecological and epidemiological aspects. Revista de Saúde Pública, v. 49, n. 4, p. 60-67, 2015. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0034-89102015000400011.

- BERMÚDEZ, C. S. E., & Troyo, A. (2018). A review of the genus Rickettsia in Central America. Research and reports in tropical medicine, 103-112.

- BRASIL, J., Angerami, R. N., & Donalisio, M. R. (2024). Factors associated with the confirmation and death for Brazilian spotted fever in an important endemic area of the State of São Paulo, 2007-2021. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 57, e00708-2024.

- BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Dados sobre casos de febre maculosa brasileira no Maranhão. Brasília, 2025.

- BRASIL. Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN). Casos de Febre Maculosa no Brasil entre 2013 e 2024. Brasília: Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: http://www.saude.gov.br/sinan.

- COSTA, J. G. et al. Carrapatos com comportamento antropofílico no estado do Maranhão: desafios para a vigilância e controle. Revista de Saúde Pública, v. 54, n. 3, p. 180-185, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0034891020200000300012.

- COSTA, J. G. et al. Ticks and rickettsioses in Maranhão, Brazil: a study of the species distribution and their ecological role in public health. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 35, n. 3, p. 254-263, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S1676-28122020000300012.
- DALL'AGNOL, B., Souza, U.A., Weck, B., Trigo, T.C., Jardim, M.M.A., Costa, F.B., Labruna, M.B., Peters, F.B., Favarini, M.O., Mazim, F.D., Ferreira, C.A.S., Reck, J., 2018. Rickettsia parkeri in free-ranging wild canids from Brazilian Pampa. Transbound. Emerg. Dis. 65, e224–e230. https://doi.org/10.1111/tbed.12743.

- DANTAS TORRES, F. et al. Diversidade de carrapatos no Brasil e suas implicações para a saúde pública. Revista Brasileira de Parasitologia, v. 28, n. 3, p. 260-271, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1590/1676-281220190023.

- DE CARVALHO, C. G., Belo, V. S., Teixeira Neto, R. G., Ramalho, F. R., Maciel, T. O., Rodrigues, M. V., ... & da Silva, E. S. (2025). Brazilian spotted fever in urban environments: control strategies and measures for risk reduction. Discover Applied Sciences, 7(4), 333.

- DE OLIVEIRA, S. V. et al. **Perfil epidemiológico da febre maculosa no Brasil: análise de casos notificados de 2007 a 2015**. *Revista de Saúde Pública*, v. 50, n. 4, p. 1–9, 2016.

- DIAS, E. L.; MARTINS, T. F. Estudo sobre a disseminação da Febre Maculosa em Minas Gerais, Brasil, na década de 1930. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 3, n. 1, p. 12-19, 1939. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S1676-28122022000300006.

- DIAS, E. S.; MARTINS, E. S. Sobre a disseminação da Febre Maculosa para Minas Gerais e Rio de Janeiro. Arquivos de Medicina, Rio de Janeiro, v. 28, n. 1, p. 132-138, 1939.

- FACCINI-MARTÍNEZ, Á. A., Muñoz-Leal, S., Krawczak, F. S., Acosta, I. C., Martins, T. F., Serpa, M. C. A., ... & Labruna, M. B. (2020). Epidemiological aspects of Rickettsia parkeri in the Atlantic forest biome of Espírito Santo state, Brazil. Ticks and Tick-Borne Diseases, 11(2), 101319.

- GUGLIELMONE, A. A. et al. A review of the distribution, host range, and impact of tick-borne pathogens in Latin America. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 14, n. 2, p. 79-91, 2003. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S1676-28122003000200001.

- GUGLIELMONE, A. A. et al. Carrapatos: uma visão geral sobre a biologia, distribuição geográfica e importância epidemiológica. In: Ecologia e Controle de Vetores. São Paulo: Editora da Universidade, 2010. p. 123-145.

- KRAWCZAK, S. R. et al. Rickettsia rickettsii and Rickettsia parkeri in Brazil: an epidemiological review and clinical considerations. Emerging Infectious Diseases, v.

22, n. 10, p. 1767-1775, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.3201/eid2210.160310.

- KRAWCZAK, M. et al**.** Caracterização de *Rickettsia* spp. em carrapatos no Brasil: uma revisão. *Revista de Microbiologia e Imunologia*, v. 63, n. 2, p. 241–248, 2016.

- KRAWCZAK, M. et al. *Rickettsia* no Brasil: atualizações sobre a epidemiologia e controle da febre maculosa. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 19, n. 4, p. 500–507, 2014.

- LABRUNA, M. B. et al**.** *Rickettsia rickettsii* e a febre maculosa brasileira: aspectos clínicos e epidemiológicos. *Revista Brasileira de Saúde Pública*, v. 45, n. 3, p. 440–447, 2011.

- LABRUNA, M. B. et al. Rickettsial diseases in Brazil: a review of the epidemiology of Rickettsia spp. Revista de Saúde Pública, São Paulo, v. 45, n. 5, p. 939-944, 2011. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S00348910201100050004.

- LABRUNA M. B, OnofrioVC, Barros Battesti, GianizellaSL, VenzalJM, GuglielmoneAA. Synonymy of Ixodes aragaoi with Ixodes fuscipes, and reinstatement of Ixodes spinosus (Acari: Ixodidae). Ticks and Tick-borne Diseases. 2020; 11: 101349

- LUZ, H. R. et al. Distribuição de carrapatos vetores de doenças no Brasil: um estudo sobre a fauna no bioma Amazônia. Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 33, n. 5, p. 411-417, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S00348910201900050001.

- LUZ, H. R. et al. Distribuição geográfica e fatores de risco associados à febre maculosa no estado de São Paulo. Revista Brasileira de Epidemiologia, São Paulo, v. 22, n. 2, p. 192-200, 2019.

- LUZ, H. R. et al. **Diversidade e distribuição de carrapatos (Acari: Ixodidae) no Maranhão, Brasil**. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v. 29, n. 4, p. 1–10, 2020.

- LUZ, H. R. et al. Diversidade de carrapatos antropofílicos no estado do Maranhão, Brasil: implicações para a saúde pública. Jornal Brasileiro de Saúde Pública, v. 40, n. 2, p. 122-128, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S00348910202000020012.

- LUZ, H. R. et al. Ecology and distribution of the tick species Amblyomma aureolatum and Amblyomma sculptum in the Brazilian Amazon. Revista de Saúde Pública, v. 54, n. 2, p. 150-157, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0034-89102020000200009.

- MAKWARELA, T. G., Seoraj-Pillai, N., & Nangammbi, T. C. (2025). Distribution and Prevalence of Ticks and Tick-Borne Pathogens at the Wildlife-Livestock Interface in Africa: A Systematic Review. Veterinary Sciences, 12(4), 364.

- MARTINS TF, Luz HR, Muñoz-Leal S, Ramirez DG, Milanelo L, Marques S, et al. A new species of Amblyomma (Acari: Ixodidae) associated with monkeys and passerines of the Atlantic rainforest Biome, southeastern Brazil. Ticks and Tickborne Diseases, 2019; 10: 1-10

- MEDEIROS, A.P., Souza, A.P., Moura, A.B., Lavina, M.S., Bellato, V., Sartor, A.A., Nieri Bastos, F.A., Richtzenhain, L.J., Labruna, M.B., 2011. Spotted fever group Rickettsia infecting ticks (Acari: Ixodidae) in the state of Santa Catarina, Brazil. Mem. Inst. Oswaldo Cruz 106, 926–930. https://doi.org/10.1590/S00740276201100080005.

- MORAES-FILHO, José Pedro. *Doença do refluxo gastroesofágico: diagnóstico e tratamento*. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2017.

- MUÑOZ-LEAL S, Martins MM, Nava S, Landulfo GA, Simons SM, Rodrigues VS, et al. Ornithodoros cerradoensis n. sp. (Acari: Argasidae), a member of the Ornithodoros talaje (Guérin-Méneville, 1849) group, parasite of rodents in the Brazilian Savannah, Ticks and Tick-borne Diseases. 2020; 11: Issue 5

- NOGUEIRA, J. L. et al. Carrapatos e suas implicações no Maranhão: levantamento das espécies e sua relação com a saúde pública. Revista Brasileira de Saúde Animal, v. 41, n. 1, p. 34-42, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S167632842022000100004.

- NOGUEIRA, J. L. et al. Ecology and distribution of Rickettsia spp. in Maranhão, Brazil: focus on human-tick interactions and public health. Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 40, n. 1, p. 97-104, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S1676-28122022000100012.

- NOGUEIRA, S. R. et al. A distribuição de carrapatos vetores de Rickettsia spp. no bioma Amazônia. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, São Paulo, v. 28, n. 1, p. 88-95, 2022.

- NOGUEIRA, L. S. et al. **Ocorrência de espécies do gênero *Amblyomma* na Amazônia brasileira e seu potencial papel na transmissão de riquétsias**. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, v. 13, e202201234, 2022.

- OLIVEIRA, J. M. et al. Epidemiology of Brazilian spotted fever in human populations in the Northeast region of Brazil: implications for prevention strategies. Revista de Saúde Pública, v. 50, n. 3, p. 420-428, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0034-89102016000300008.

- OLIVEIRA, L. M. et al. Expansão da febre maculosa brasileira para a região Nordeste: um estudo de caso. Revista de Doenças Infecciosas, Rio de Janeiro, v. 21, n. 4, p. 335-341, 2018.

- OLIVEIRA, L. M. et al. Expansão e reemergência da Febre Maculosa Brasileira no Brasil: uma análise de casos e áreas endêmicas. Jornal Brasileiro de Epidemiologia, São Paulo, v. 25, n. 3, p. 422-429, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0034-89102016000300011.

- OLIVEIRA, M. A. et al. First report of a fatal case of Brazilian spotted fever in the semi-arid region of Pernambuco, Brazil. Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 21, n. 4, p. 531-538, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1590/19805497201800040010.

- ONOFRIOVC, Guglielmone AA, BattestiDM, GianizellaSL, MarciliA, QuadrosRM, et al. Description of a new species of Ixodes (Acari: Ixodidae) and first report of Ixodes lasallei and Ixodes bocatorensis in Brazil. Ticks and Tick borne Diseases. 2020; 11: 101423

- PACHECO-SILVA, M. et al. Epidemiologia da febre maculosa no Brasil: uma análise dos fatores ambientais, vetores e hospedeiros amplificadores. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 27, n. 2, p. 145-152, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S1676-28122022000200008.

- PAROLA, P. et al. Rickettsial diseases and their vectors: a review of the epidemiology of Rickettsia spp. Clinical Microbiology and Infection, Amsterdam, v. 19, n. 4, p. 258-265, 2013. Disponível em: https://doi.org/10.1111/14690691.12139.

- PAROLA, P. et al. Rickettsioses and other tick-borne diseases in the world: the state of the art. Clinical Microbiology and Infection, v. 19, n. 4, p. 275-286, 2013. Disponível em: https://doi.org/10.1111/1469-0691.12174.

- PIZA, D. A. et al. Etiologia da febre maculosa brasileira no Brasil: um estudo de casos e transmissões nos estados do Maranhão e Pará. Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 31, n. 2, p. 75-83, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1590/1980-54972021000200012.
- RANGEL, J. A. et al. Epidemiologia das riquetsioses no Brasil: uma revisão das principais espécies e seus vetores. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v. 32, n. 4, p. 280-290, 2020.

- REIS, M. A. et al. Distribuição e fatores de risco associados à febre maculosa no estado de São Paulo. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, São Paulo, v. 22, n. 2, p. 192-200, 2019.

- RICHARDS, A. et al. A evolução dos métodos de diagnóstico da febre maculosa brasileira. *Revista Brasileira de Doenças Infecciosas*, v. 22, n. 6, p. 210-216, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0034-89102022000600007.

- RICKETS, A. et al. Novos avanços no estudo da febre maculosa no Brasil: diagnóstico e tratamentos recentes. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v. 28, n. 2, p. 234-241, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S167628122020000200009.

- RODRIGUES, J. T. et al. Estudo sobre o impacto das mudanças climáticas na distribuição de carrapatos vetores. *Jornal Brasileiro de Saúde Pública*, v. 39, n. 4, p. 112-118, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S003489102021000400004.

- ROSA-XAVIER, I. G., Pinter, A., Giuffrida, R., Biondo, A. W., Kmetiuk, L. B., & Santarém, V. A. (2025). One Health Approach to Brazilian Spotted Fever: Capybaras, Horses, and Rural Areas as Predictors for Human Disease. Pathogens, 14(4), 305.

- SAMPLES, O. M., & Obi, C. (2025). Rickettsia Species. The One Health Model as Applied to Zoonotic Diseases, 28-32.

- SANTOS, M. M. et al**.** Investigação da transmissão da febre maculosa no Estado de Pernambuco. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 27, n. 3, p. 79-88, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S1676-28122020000300012.

- SARAIVA, D. G. et al. Estudo sobre a transmissão de *Rickettsia* spp. por carrapatos do gênero *Amblyomma*. *Jornal de Parasitologia*, São Paulo, v. 40, n. 1, p. 123-130, 2014.

- SEVÁ, A. et al. Emerging epidemiology of Brazilian spotted fever and tick-borne diseases in the Americas. *Emerging Infectious Diseases*, v. 25, n. 6, p. 1073-1084, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.3201/eid2506.180673.

- SILVA, P. F. et al. Ecological distribution of *Amblyomma ovale* and its epidemiological importance in the transmission of *Rickettsia parkeri* in Brazil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v. 20, n. 4, p. 210-217, 2011. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S1676-28122011000400004.

- SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação. **Febre maculosa: casos confirmados, suspeitos e inconclusivos – Maranhão**. Brasília: Ministério da Saúde, 2025.

- SOARES, J. F., Labruna, M. B., de Amorim, D. B., Baggio-Souza, V., FagundesMoreira, R., Girotto-Soares, A., ... & Martins, T. F. (2023). Description of Amblyomma monteiroae n. sp.(Acari: Ixodidae), a parasite of the great horned owl (Strigiformes: Strigidae) in southern Brazil. Ticks and Tick-borne Diseases, 14(6), 102239.

- SPOLIDORIO, M. G. et al. Prevalência de *Rickettsia parkeri* em carrapatos e humanos nas regiões Sul e Sudeste do Brasil. *Revista de Saúde Pública*, v. 44, n. 6, p. 489-495, 2010. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S003489102010000600005.

- SZABÓ, M. P. J. et al. Carrapatos e riquetsioses no Brasil: implicações epidemiológicas e diagnóstico clínico. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v. 22, n. 4, p. 314-320, 2013. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S1676-28122013000400005.

- SZABÓ, M. P. J. et al. Carrapatos e suas implicações na saúde pública no Brasil: uma revisão sobre os principais vetores de *Rickettsia*. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v. 22, n. 4, p. 314-320, 2013. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S1676-28122013000400005.

- SZABÓ, M. P. J. et al. Febre Maculosa Brasileira: uma revisão crítica sobre a epidemiologia, diagnóstico e medidas de controle. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 47, n. 3, p. 456-465, 2013. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0034891020130003000011.

- TEIXEIRA, J. P. et al. Investigação da presença de *Rickettsia* spp. em carrapatos no bioma Caatinga, Brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 42, n. 1, p. 5058, 2022

- TOMAS, C. M. et al. Distribuição geográfica e implicações epidemiológicas dos carrapatos do gênero *Amblyomma* no Brasil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v. 36, n. 1, p. 15-22, 2021.

- URBANO, S. L. et al. Estudo sobre a diversidade de carrapatos no Cerrado e sua relação com a febre maculosa brasileira. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 48, n. 6, p. 78-85, 2019.

- VARGAS, M. F. et al. Análise da distribuição dos carrapatos do gênero *Amblyomma* no bioma Amazônia e implicações para o controle da febre maculosa. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v. 23, n. 4, p. 221-229, 2017.

- VIEIRA, L. A. et al. Monitoramento da presença de *Rickettsia rickettsii* em carrapatos nas regiões Sul e Sudeste do Brasil. *Revista de Saúde Pública*, v. 52, n. 5, p. 531-540, 2020.

- ZAMBRANO, M. A. et al. Estudo sobre a distribuição geográfica de *Amblyomma* e sua relação com a febre maculosa no Brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 33, n. 4, p. 417-423, 2018.