



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SAÚDE COMUNITÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA

LARISSA LEÃO FERRER DE SOUSA

DINÂMICA DE CIRCULAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DA INFECÇÃO POR *YERSINIA*
***PESTIS* EM CÃES E GATOS NOS FOCOS DE PESTE DO ESTADO DO CEARÁ**

FORTALEZA

2017

LARISSA LEÃO FERRER DE SOUSA

DINÂMICA DE CIRCULAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DA INFECÇÃO POR *YERSINIA PESTIS* EM CÃES E GATOS NOS FOCOS DE PESTE DO ESTADO DO CEARÁ

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti

Coorientadora: Prof. Dr^a. Alzira Maria Paiva de Almeida

FORTALEZA

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S697d Sousa, Larissa.
DINÂMICA DE CIRCULAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DA INFECÇÃO POR YERSINIA PESTIS EM CÃES E GATOS NOS FOCOS DE PESTE DO ESTADO DO CEARÁ / Larissa Sousa. – 2017.
108 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Fortaleza, 2017.

Orientação: Prof. Dr. Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti.

Coorientação: Profa. Dra. Alzira Maria Paiva de Almeida.

1. Yersinia pestis Série temporal. Vigilância.. 2. Carnívoros. 3. reservatórios. 4. série temporal. 5. vigilância. I. Título.

CDD 610

LARISSA LEÃO FERRER DE SOUSA

DINÂMICA DE CIRCULAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DA INFECÇÃO POR *YERSINIA PESTIS* EM CÃES E GATOS NOS FOCOS DE PESTE DO ESTADO DO CEARÁ

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Epidemiologia.

Aprovada em: 28/06/2017.

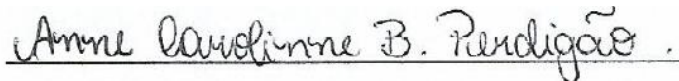
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)



Prof. Dr.ª Alzira Maria Paiva de Almeida (Co-Orientadora)
Centro de Pesquisa Aggeu Magalhaes CPMAQ\FIOCRUZ



Prof.ª Dr.ª Anne Carolinne Bezerra Perdigão
Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)



Prof. Dr. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dedicatória

Ao querido e benevolente De

AGRADECIMENTOS

À Deus, pelo dom da vida, meu eterno amor e gratidão ao criador, pela renovação das minhas forças e bênçãos a mim concedida

Aos meus pais, em especial minha mãe pelo amor incondicional e dedicação exclusiva a criação dos seus filhos.

Ao meu marido pelo apoio, compreensão e paciência antes e durante o mestrado.

Ao meu filho que veio ao longo dessa caminhada e fez meus dias mais completos, doces e alegres.

Ao meu orientador Professor Luciano Pamplona por toda paciência e compreensão, pelas valiosas orientações e ensinamentos, meu muito obrigada.

A minha Co-orientadora Dra Alzira Almeida pelas valiosas contribuições, correções, ajuda e dedicação destinada ao meu projeto.

Ao Professor Carlos Henrique pela colaboração, dedicação, paciência e sempre solícito em ajudar e compartilhar conhecimentos.

Aos professores do Departamento de Saúde Coletiva pelo aprendizado e conhecimentos compartilhados.

As amigas que fiz ao longo do curso, em especial nosso tão amado grupo que surgiu em sala de aula e hoje se consolida com amigas extra muros da UFC, obrigada meninas por tornar tudo mais leve e pelo apoio incondicional.

A Secretaria da Saúde do Estado do Ceará pela liberação e investimento na minha formação, assim como a sessão dos dados da pesquisa.

Aos meus queridos colegas de trabalho do Núcleo de Controle de Vetores/NUVET por todo apoio durante essa caminhada e em especial a Cláudia Mendonça por toda ajuda e contribuição que veio desde o início, desde a seleção do mestrado.

Ao Lacen e técnicos do laboratório de Peste, em especial Iracema Patricio e Hugo Barroso pelas contribuições e ajuda no resgate dos dados.

Aos profissionais de campo, aqueles que fazem parte das endemias nas Regionais de Saúde e as equipes dos municípios pelo trabalho árduo, dedicação e comprometimento com o Programa de Controle da Peste.

“Suba o primeiro degrau com fé. Não é necessário que você veja toda a escada. Apenas dê o primeiro passo.” Martin L_u
King

RESUMO

Introdução: A peste é uma zoonose de importância histórica, configurando como uma das doenças mais antigas conhecidas e temidas pela humanidade. Ela continua a ocorrer em muitas regiões do mundo e se mantém na natureza por meio de uma intrincada e complexa cadeia epidemiológica formada especialmente por roedores e suas pulgas e outros mamíferos. No Brasil, há focos de peste com persistência da circulação da bactéria, tendo o Ceará grande importância no contexto epidemiológico da doença, com casos humanos e positividade anuais de animais sentinelas em áreas de foco. **Objetivo:** Caracterizar a dinâmica de circulação e distribuição da infecção por *Y. pestis* em carnívoros domésticos (cães e gatos) avaliados pelo Programa de Controle da Peste (PCP) das sete áreas de focos de peste do Estado do Ceará. **Métodos:** Estudo ecológico do tipo série temporal, no qual foram analisados dados secundários de carnívoros domésticos das áreas de Peste pertencentes ao estado do Ceará. Resgate de dados do Sistema de Informação da Peste (SISPESTE) e resultados laboratoriais do Laboratório Regional da Peste em Fortaleza (1997 a 2005) e Laboratório de Saúde Pública (LACEN) do Estado do Ceará (2005 a 2014). Os dados foram analisados utilizando os softwares Stata (versão 11.2) e o programa Joinpoint. **Resultados:** Na pesquisa sorológica nos focos de peste no Ceará apresentou positividade com índices semelhantes em cães e gatos. A redução da prevalência em gatos domésticos foi significativa a partir de 2007, explicada por paralização da sorologia em gatos a partir do ano de 2010. **Conclusão:** O estudo mostra a bactéria *Y.pestis* presente e em circulação ativa em todas as áreas pestíferas do estado. A peste se mostrou com tendência de diminuição da positividade em carnívoros. Reconhece-se que cães e gatos (carnívoros domésticos) participam do ciclo epidemiológico de peste e com circulação ativa da bactéria em atividade nas áreas de focos de peste.

Palavras-chave: *Yersinia pestis*. Carnívoros. Reservatórios. Série temporal. Vigilância.

ABSTRACT

Introduction: Plague is a zoonosis of historical importance, making it one of the oldest diseases known and feared by humanity. It continues to occur in many regions of the world and remains in nature through an intricate and complex epidemiological chain formed especially by rodents and their fleas and other mammals. In Brazil, there are plague outbreaks with persistent bacterial circulation, with Ceará being of great importance in the epidemiological context of the disease, with annual human cases and positivity of sentinel animals in focus areas. **Objective:** To characterize the circulation and distribution dynamics of *Y. pestis* infection in domestic carnivores (dogs and cats) evaluated by the Plague Control Program (PCP) of the seven plague foci areas of the State of Ceará. **Methods:** Ecological study of the temporal series type, in which secondary data of domestic carnivores of the Pest areas belonging to the state of Ceará were analyzed. Data salvage of the Pest Information System (SISPESTE) and laboratory results from the Regional Pest Laboratory in Fortaleza (1997 to 2005) and the Public Health Laboratory (LACEN) of the State of Ceará (2005 to 2014). Data were analyzed using Stata software (version 11.2) and the Joinpoint program. **Results:** In the serological survey in plague outbreaks in Ceará, it showed positive results with similar indexes in dogs and cats. The reduction in prevalence in domestic cats was significant from 2007, explained by the paralysis of the serology in cats from the year 2010. **Conclusion:** The study shows the bacterium *Y. pestis* present and in active circulation in all the pestígenas areas of the state . Plague has shown a tendency to decrease positivity in carnivores. It is recognized that dogs and cats (domestic carnivores) participate in the epidemic cycle of plague and with active circulation of the bacteria active in the areas of plague outbreaks.

Keywords: *Yersinia pestis*. Carnivores. Reservoirs. Time Series. Surveillance.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Distribuição mundial dos casos de infecção humana por <i>Yersinia pestis</i> , 2010 a 2015.....	23
Figura 2-	Países da América Latina com áreas em destaque de casos de peste humana, 2000 a 2012.....	24
Figura 3-	Distribuição geográfica dos focos de peste no Brasil.....	26
Figura 4-	Distribuição geográfica dos focos do estado do Ceará, segundo municípios das áreas de peste e seus respectivos focos.....	28
Figura 5-	<i>Yersinia pestis</i> em pele de camundongo infectado.....	30
Figura 6-	Dinâmica de transmissão da Peste em seus ciclos enzoóticos e zoonótico ...	32
Figura 7-	Formas clínicas da peste bubônica.....	34
Figura 8-	Roedor <i>Necromys lasiurus</i>	37
Figura 9-	<i>Canis lupus familiaris</i> – Cachorro - Coleta de sangue.....	38
Figura 10-	<i>Felis silvestres catus</i> – Gato doméstico.....	39
Figura 11-	Pulga da espécie <i>Xenopyllla cheops</i>	42
Figura 12-	Fluxogramas de investigação de casos suspeitos de Peste.....	44
Figura 13-	Focos de peste: A) Chapada do Araripe; B) Pedra Branca; C)) Serra da Ibiapaba; D) Serra de Uruburetama; E) Serra do Machado; F) Serra de Baturité e G) Serra das Matas.....	56
Figura 14-	Número de cães examinados, positivos e proporção para Peste no Ceará, 1997 a 2014.....	61
Figura 15-	Número de cães examinados, positivos e proporção para Peste no Ceará, 1997 a 2014.....	61
Figura 16-	Tendência da proporção de cães e gatos positivos para Peste. Ceará, 1997–2014.....	62

Figura 17-	Tendência de proporção de cães positivos de Peste, Ceará: (A) período de 1997 a 2014; (B) período de 1997 a 2005 e (C) período de 2006 a 2014.....	63
Figura 18-	Tendência da taxa da proporção de cães positivos para Peste, Ceará, 1997–2014.....	64
Figura 19-	Tendência da taxa da proporção de cães positivos para Peste no Ceará. A) Período de 1997 a 2002. B) Período de 2003–2014.....	65
Figura 20-	Tendência de proporção de gatos positivos de Peste, Ceará: período de 1997 a 2009.....	66
Figura 21-	Tendência da taxa da proporção de gatos positivos para Peste. Ceará, 1997–2014.....	67
Figura 22-	. Distribuição de cães positivos para peste por focos pestíferos, Ceará, 1997 a 2014.....	68
Figura 23-	Tendência da taxa da proporção de cães positivos nos focos de Peste, Ceará, 2008–2014: (A) Serra do Machado; (B) Chapada do Araripe; (C) Serra das Matas; (D) Serra de Uruburetama; (E) Serra de Pedra Branca; (F) Serra da Ibiapaba e (G) Serra de Baturité.....	70
Figura 24-	Distribuição da proporção de animais positivos comparando com o limite de 1% para Peste, Ceará, 1997 a 2014: (A) proporção de cães e (B) proporção de gatos.....	73
Figura 25-	Mapas de distribuição de casos e evolução da Peste no Ceará em cães por municípios: 1997-2014.....	75
Figura 26-	Mapas de distribuição de casos e evolução da Peste no Ceará em cães por municípios, nos períodos: (A) 1997-1999; (B) 2000-2002; (C) 2003-2005; (D) 2006-2008; (E) 2009-2011 e (F) 2012-2014.....	76
Figura 27-	Mapas de distribuição de casos e evolução da Peste no Ceará em gatos domésticos por municípios: 1997-2009.....	79

Figura 28- Mapas de distribuição de casos e evolução da Peste no Ceará em Gatos por municípios, nos períodos: (A) 1997-1999; (B) 2000 – 2002; (C) 2003 2005(D)2006-2009.....	80
Figura 29- Distribuição de cães e gatos positivos segundo a titulação de anticorpos anti-F1 nos focos de Peste, 1990 a 2014.....	83
Figura 30- Titulação de cães e gatos positivos Ceará, 1990 a 2014.....	84

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Distribuição de carnívoros domésticos e roedores positivos nos focos de Peste do Estado do Ceará, 1987-2008.....	29
Tabela 2-	Distribuição de carnívoros (cães e gatos) examinados e positivos para Peste, Ceará de 1997 a 2014.....	60
Tabela 3-	Estimativas de tendência temporal da proporção de cães positivos para peste, segundo pontos de corte obtidos através do <i>joinpoint</i> . Ceará, 1997–2014.....	66
Tabela 4-	Estimativas de tendência temporal da proporção de gatos positivos para peste, segundo pontos de corte obtidos através do <i>joinpoint</i> . Ceará, 1997–2014.....	67
Tabela 5-	Distribuição de proporção de cães positivos para peste de acordo com os focos da infecção, Ceará, 2008 a 2014.....	68
Tabela 6-	Valores da mínimo, mediana, e quartis das proporções de cães nos focos de Peste Ceara, 2008 a 2014.....	69
Tabela 7-	Estimativas de tendência temporal da proporção de cães positivos por focos de peste, obtidos através do <i>joinpoint</i> . Ceará, 2008–2014.....	71
Tabela 8-	Matriz para avaliar associação entre as proporções de cães positivos para peste por Focos do Ceará, 2008 a 2014.....	72
Tabela 9-	Titulação de anticorpos específicos em carnívoros domésticos (cães e gatos) , Ceará de 1990 a 2014.....	82
Tabela 10-	Valores de mínimo, mediana, e quartis das titulações de cães e gatos dos focos de Peste Ceará, 1990 a 2014.....	83
Tabela 11-	Municípios do estudo segundo os focos de peste com sua área territorial e respectiva população canina.....	104
Tabela 12-	Distribuição dos cães positivos de peste de acordo com os dos focos pestígenos, Ceará, 1997 a 2014.....	100
Tabela 13-	Distribuição de amostras sorológicas de cães e gatos positivas para	

	<i>Yersinia Pestis</i> , Ceará 1997-2014.....	107
Tabela 14-	Distribuição de exames realizados para peste em canídeos e positividade por município, Ceará de 2008 a 2014.....	108

LISTA DE QUADROS

Quadro1- Definição de caso suspeito de Peste.....	43
Quadro2- Definição de caso suspeito de Peste.....	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE	Agente de Combate as Endemias
BA	Bahia
CDC	Centers for Disease Control and Prevention/ Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CE	Ceará
COPROM	Coordenadoria de Promoção e Proteção a Saúde
CPqAM	Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães
DNERu	Departamento Nacional de Endemias Rurais
EUA	Estados Unidos da América
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FNS	Fundo Nacional de Saúde
FUNASA	Fundação Nacional de Saúde
HA	Hemaglutinação
HI	Inibição de Hemaglutinação
ID	Intradérmica
LACEN	Laboratório Central de Saúde Pública
MS	Ministério da Saúde
NUVET	Núcleo de Controle de Vetores
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan Americana de Saúde
PCR	Polymerase Chain Reaction/ Reação em cadeia de Polimerase
RSI	Regulamento Sanitário Internacional
SESA	Secretaria da Saúde do estado do Ceará
SISPESTE	Sistema de Informação do Programa de Peste

SRP	Serviço de Referência Nacional de Peste
SUCAM	Superintendência de Campanhas em Saúde Pública
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância à Saúde
<i>Y. pestis</i>	<i>Yersinia pestis</i>

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	20
1.1	Aspectos Históricos	20
1.2	Epidemiologia da peste	22
1.2.1	<i>Distribuição geográfica e prevalência da peste</i>	22
1.2.1.1	<i>Peste no Mundo</i>	22
1.2.1.2	<i>Peste no Brasil</i>	25
1.2.1.3	<i>Peste no Ceará</i>	27
1.3	Agente etiológico - <i>Yersinia pestis</i>	29
1.4	Ciclo epidemiológico	31
1.5	Formas clínicas	34
1.6	Reservatório da peste	35
1.6.1	<i>Roedores</i>	36
1.7	Canídeos	37
1.8	Felídeos	38
1.9	Vetores	40
1.10	Vigilância epidemiológica	42
1.11	Programa de Controle da Peste	46
1.12	Ambiente e a doença	47
1.12.1	<i>Clima</i>	47
1.12.2	<i>Ecossistema</i>	48
1.13	Diagnóstico	49
1.13.1	<i>Diagnóstico bacteriológico</i>	49
1.13.2	<i>Diagnóstico sorológico</i>	51
1.13.3	<i>Diagnóstico molecular</i>	51
2.	JUSTIFICATIVA	52
3.	OBJETIVOS	53
3.1	Objetivo Geral	53
3.2	Objetivos Específicos	53
4.	MATERIAL E MÉTODO	54
4.1	Tipo de estudo	54

4.2	Coleta de dados do estudo.....	54
4.3	Descrição da área e população do estudo.....	54
4.3.1	<i>Ceará.....</i>	54
4.3.2	<i>Área de estudo.....</i>	55
4.4	Processamento de dados.....	57
4.4.1	<i>Critérios de inclusão.....</i>	57
4.4.2	<i>Critérios de Exclusão.....</i>	57
4.5	<i>Análise Estatística.....</i>	57
4.6	<i>Aspectos Éticos.....</i>	58
5.	RESULTADOS.....	59
6.	DISCUSSÃO.....	85
6.1	Limitações do Estudo.....	91
7.	CONCLUSÃO.....	92
8.	REFERÊNCIAS.....	93
	ANEXO - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa.....	101
	APÊNDICE	
	Tabela 11 - Municípios do estudo segundo os focos de peste com sua área territorial e respectiva população canina.....	104
	Tabela 12- Distribuição dos cães positivos de peste de acordo com os dos focos pestíferos, Ceará, 1997 a 2014	106
	Tabela 13- Distribuição de amostras sorológicas de cães e gatos positivas para <i>Yersinia Pestis</i> , Ceará 1997-2014.....	107
	Tabela 14- Distribuição de exames realizados para peste em canídeos e positividade por município, Ceará de 2008 a 2014.....	108

1. INTRODUÇÃO

O perfil epidemiológico das doenças zoonóticas vem sofrendo mudanças ao longo do tempo determinadas, dentre outros fatores, pela exploração das florestas, com alteração dos ecossistemas. O alto risco de infecção decorre de interações sinérgicas associados a alguns indicadores temporais como a composição da população animal hospedeiro, mudanças de cobertura e ocupação do solo, densidade de vetores, alterações biológicas dos agentes patogênicos, mudanças climáticas e alterações políticas e econômicas (LAMBIN et al, 2010).

A peste, inserida nesse contexto ambiental, é uma zoonose cosmopolita primordialmente de roedores silvestres e suas pulgas em focos naturais ou em áreas de infecção localizadas (ABBOTT, 2012). Ela se mantém na natureza por meio de uma intrincada e complexa cadeia epidemiológica formada especialmente por roedores e suas pulgas e outros mamíferos.

Apesar da peste ser desconhecida pela maioria da população, muitas vezes vista como um problema do passado ou doença pouco provável a reaparecer, ainda continua sendo uma ameaça presente em vários lugares do mundo e uma preocupação à saúde pública (WHO, 2014). A doença não se restringe somente aos países do continente africano, mas permanece endêmica nas Américas e na Ásia. A presença da peste coincide com a distribuição geográfica dos roedores suscetíveis à infecção que são encontrados em todos os continentes, não havendo ocorrência da doença somente na Austrália e Antártica (WHO, 2014). Há chances reais do surgimento de novos casos humanos e epizootias nos focos pestíferos, caso condições ecoepidemiológicas se mostrem favoráveis à propagação do bacilo (WHO, 2010).

A ameaça constante de ataques terroristas no cenário mundial, gera preocupação, principalmente nos países desenvolvidos, em relação ao uso potencial do bacilo pestoso como arma biológica. A bactéria *Y. pestis* está classificada na Classe 3 de risco biológico, pertencente ao Grupo A dos Agentes de Bioterrorismo e apresenta características que incluem uma baixa dose infecciosa, capacidade de ser transformada em aerossol e sobrevivência em uma variedade de condições ambientais (INGLESBY et al 2000; ANDERSON, 2012)

1.1 Aspectos Históricos

A bíblia traz o primeiro registro de peste, no livro I de Samuel, o qual relata a devastação entre os Filisteus no ano de 1320 a.C, configurando como uma das doenças mais antigas conhecidas e temidas pela humanidade. Outro relato de peste é dado por Rufus de Ephesus, no século I a.C que assolou a Líbia, a Síria e o Egito. Entre 430-426 a.C relata-se a Peste de Atenas, única fonte que sobreviveu à doença foi Thucydides que escreveu “A Guerra do Peloponeso”, um relato que oferece em detalhe os sintomas e as consequências da doença (REZENDE, 2009).

Na era Cristã três pandemias foram bem caracterizadas: a primeira pandemia denominada Peste de Justiniano, iniciou-se no Egito (542-602 d.C.) e se disseminou pelos continentes africano, asiático e europeu. A segunda pandemia conhecida como Peste Negra, persistiu do século XIV ao XVI. A última, chamada de contemporânea, surgiu na China no ano de 1894, se espalhou por via marítima ao resto do mundo e aportou em áreas, até então, indenes na região das Américas, como foi o caso do Brasil (POLLITZER, 1954).

Pesquisas recentes evidenciam que, provavelmente, a peste existiu bem antes do que se pensava (HARBECK, 2013; SEIFERT, 2013). Estudos moleculares em dentes de esqueletos históricos sugerem que a peste existiu 3.000 anos antes da 1ª pandemia apresentando, porém, cepa que difere da que causou as 3 grandes pandemias da história (RAMUSSEN et al 2015). A *Yersinia pestis* tem grande importância como uma potencial arma biológica, sem forma de prevenção por uma vacina eficaz e facilmente transmissível por via aérea pode ocasionar alta taxa de letalidade (INGLESBY, 2000; CHANDLER, 2004). Há vários relatos na história do uso bélico: no ano de 1.347 foram arremessados cadáveres de vítimas da peste em catapultas contra muralhas da cidade de Caffa, na Ucrânia (WHEELIS, 2002); na 2ª Guerra Mundial (1940), os japoneses utilizaram aviões carregados com mistura de arroz e trigo contendo pulgas infectadas com *Y. pestis* lançando sobre províncias da China (DRISDELLE, 2010).

A peste chegou ao Brasil pelo porto de Santos no ano de 1899, onde ocorreu o primeiro caso, propagou-se por várias cidades do litoral, na denominada Fase Portuária. Através de estradas e linhas férreas existentes na época, chegou em 1930 no sertão do Ceará, se dispersou pela zona rural onde se fixou dando origem aos focos naturais (BALTAZARD, 1968).

No período entre 1935 e 1936 foram iniciadas as atividades de controle e registro dos dados epidemiológicos da doença pelos diferentes estados do Brasil. Posteriormente essa responsabilidade passou para o Departamento Nacional de Saúde (DNS). Em 1941 foi estabelecido o Serviço Nacional de Peste (SNP), que investiu em capacitação de pessoal e medidas mais eficazes na prevenção do avanço da peste. Em 1956 o SNP foi incorporado ao Departamento Nacional de Endemias Rural (DNERu), em 1970 foi criada a Superintendência de Campanhas de Saúde Pública (SUCAM) responsável pela estruturação de uma rede de laboratórios instalados nas áreas de focos ativos de peste. No ano de 1990, passou para Fundação Nacional de Saúde (FUNASA-FNS) e com a criação do Sistema Único de Saúde (SUS) as ações de controle de endemias foram descentralizadas repassando suas responsabilidades para as secretarias estaduais de saúde (TAVARES et al, 2012).

1.2 Epidemiologia da Peste

1.2.1 Distribuição geográfica e prevalência da Peste

1.2.1.1 Peste no Mundo

A distribuição da doença coincide com a dispersão geográfica dos roedores que participam do ciclo epidemiológico da peste, dentro de uma ampla área delimitada com tipos específicos de climas: quentes, temperados tropicais e subtropicais (WHO, 2014).

A peste é endêmica em 26 países, onde a maioria dos casos notificados ocorrem em áreas remotas da África, nas Américas e Ásia Central, com uma média de 2.000 casos por ano. Os seguintes países apresentam regularmente casos de peste em humanos: Uganda, Tanzânia, Zimbábue, Bolívia, Brasil, Equador, Estados Unidos, China, Índia, Indonésia, Cazaquistão, Mongólia, Vietnam, República Democrática do Congo, Madagascar e Peru, sendo esses três últimos com maior prevalência (Figura 1) (WHO, 2010). No período de 2010 a 2015 foram reportados 3.248 casos de peste em humanos, com 584 óbitos, grande número dessas notificações provenientes de Madagascar, com uma alta taxa de mortalidade e alta frequência de forma pneumônica (WHO, 2016).

Na América Latina, os casos humanos de peste e focos naturais estão presentes na Bolívia, Brasil, Equador e Peru (PAHO, 2014).

Figura 1 – Distribuição mundial dos casos de infecção humana por *Yersinia pestis*, 2010 a 2015.

Table 1 Human plague, number of cases (and deaths) reported in the world, 2010-2015						
Tableau 1 Peste humaine, nombre de cas (et de décès) signalés dans le monde, 2010-2015						
African – Afrique	2010	2011	2012	2013	2014	2015
DRC – RDC	152 (11)	152 (19)	131 (15)	55 (5)	78 (12)	18 (5)
Madagascar	324 (30)	392 (93)	256 (60)	675 (118)	482 (112)	275 (63)
Uganda – Ouganda	14 (1)	14 (2)	22 (6)	13 (3)	6 (0)	3 (0)
URT – RUT	9 (2)	9 (1)	7 (0)	0 (0)	31 (1)	5 (3)
Total	499 (1)	567 (115)	416 (81)	743 (126)	597 (125)	301 (71)
DRC: Democratic Republic of the Congo – RDC: République démocratique du Congo URT: United Republic of Tanzania – RUT: République-Unie de Tanzanie						
Americas – Amériques	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Bolivia – Bolivie	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	0 (0)
Peru – Pérou	27 (4)	1 (0)	6 (0)	24 (2)	8 (1)	0 (0)
USA	2 (0)	3 (0)	4 (0)	4 (1)	10 (0)	16 (4)
Total	30 (5)	4 (0)	10 (0)	28 (3)	20 (2)	16 (4)
USA: United States of America – États-Unis d'Amérique						
Asia – Asie	2010	2011	2012	2013	2014	2015
China – Chine	5 (1)	1 (1)	1 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)
Russian Federation – Fédération de Russie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)
Kyrgyzstan – Kirghizistan	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Mongolia – Mongolie	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	3 (2)
Total	5 (1)	2 (1)	1 (0)	1 (1)	5 (3)	3 (2)
Global total – Total dans le monde	534 (50)	573 (116)	427 (81)	772 (130)	622 (130)	320 (77)

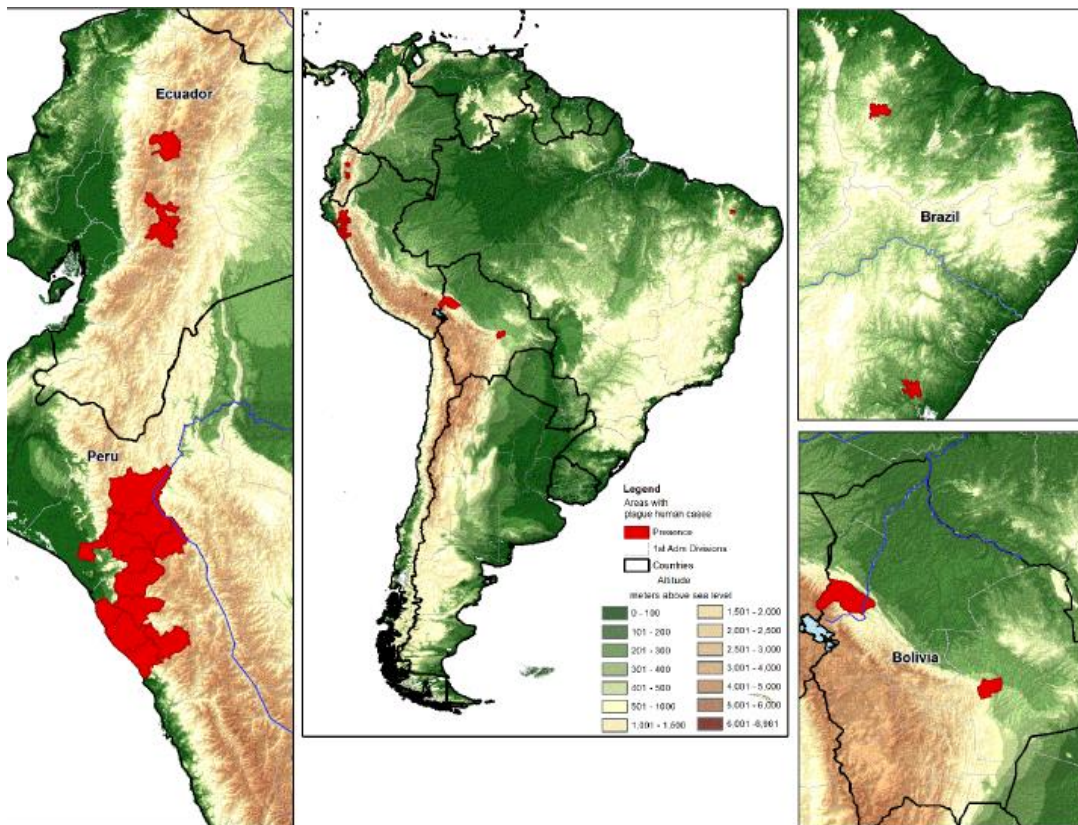
Fonte: WHO, 2016

Uma importante epidemia foi registrada no ano 1994 em seis diferentes regiões no sudoeste da Índia depois de 30 anos de silêncio da infecção. Cerca de 5.000 casos de peste humanos suspeitos, com confirmação sorológica 167 casos e 53 óbitos (CDC, 1994). Desde então, nas áreas de distribuição, numerosos casos de peste bubônica e pneumônica ocorrem, em particular em Madagascar e República Democrática do Congo (BEGIER, 2006;

RICHARD, 2011). Nos últimos 20 anos a ilha de Madagascar vem relatando o maior número de casos de peste humana do mundo (WHO, 2016) com surtos de peste pneumônica apresentando taxa global de letalidade de 71% (RAMASINDRAZANA, 2017).

Observou-se que a peste ainda persiste em alguns países da América Latina: Bolívia (Franz Tamayo e Andrés Ibáñez), Brasil (Ceará); Equador (Guamote, Riobamba, Latacunga) e no Peru (Chota, Contumazá, Cutervo, Jaen, San Miguel, Santa Cruz, Ascope, Otuzco, Pacasmayo, Trujillo, Ferrenafa) (SCHNEIDER, 2014).

Figura 2 – Países da América Latina com áreas em destaque de casos de peste humana, 2000 a 2012.



Fonte: SCHNEIDER, 2012

De 2010 a 2015, foram notificados 3.248 casos de peste em humanos no mundo, resultando em 584 mortes, letalidade de 18%. O principal reservatório animal (que pode diferir entre regiões) e condições socioeconômicas locais são determinantes das características epidemiológicas da doença e o risco de transmissão para os seres humanos. A peste é uma

doença da pobreza na África, América do Sul e na Índia, onde o reservatório animal compreende essencialmente roedores comensais, mas tende a ser uma doença esporádica associada com ocupações ao ar livre em outras regiões endêmicas (WHO, 2016).

De acordo com o Regulamento Sanitário Internacional (RSI) é de importância qualquer evento de peste que possa constituir emergência em Saúde Pública com impacto internacional. A forma pneumônica da doença constitui uma emergência de notificação obrigatória (WHO, 2005). No Brasil, consta na Lista de Notificação Compulsória (LNC), entre as doenças, agravos e eventos de importância para a saúde pública de abrangência nacional em toda a rede de saúde pública e privada (BRASIL, 2010).

1.2.1.2 Peste no Brasil

A peste chegou ao Brasil durante a última pandemia e se disseminou através do porto de Santos em outubro de 1899, onde ocorreu o primeiro caso humano. Em seguida atingiu várias cidades litorâneas (Peste portuária). A peste seguiu então seu curso natural: da fase portuária, quando assolava as cidades litorâneas e seu entorno, disseminou-se a partir de 1906 pelas estradas de ferro e outras vias atingindo as cidades interioranas, a fase urbana. A partir da década de 1930, passou a afligir focos esparsos, pequenos distritos, fazendas e sítios como endemia rural e, finalmente, assumindo o seu caráter de Enzootia (ALMEIDA & TAVARES, 2015).

Há dois focos naturais independentes de peste no país: o chamado “Foco do Nordeste” e o foco da Serra dos Órgãos no estado do Rio de Janeiro, estes são divididos segundo as características ecológicas da região (BRASIL, 2008) (Figura 3).

Figura 3. Distribuição geográfica dos focos de peste no Brasil.



Fonte: BRASIL, 2008

O foco do Nordeste está localizado na região semiárida e se estende do estado do Ceará ao norte de Minas Gerais e está situado em regiões serranas; Serra da Ibiapaba, Serra de Baturité, Serra da Pedra Branca, Serra do Machado, Serra das Matas, Serra de Uruburetama (no norte e no centro do Ceará); Chapada do Araripe (Sul do Ceará/oeste de Pernambuco/leste do Piauí, Serra de Triunfo (limites de Pernambuco e Paraíba); Chapada da Borborema (estendendo-se do Rio Grande do Norte a Alagoas); Planalto Oriental da Bahia, Chapada Diamantina/Piemonte da Diamantina, Planalto de Conquista, Serra do Formoso, na microrregião de Senhor do Bonfim (BA) e Chapada do Apodi (Rio Grande do Norte), Vale do Jequitinhonha e Vale do Rio Doce (Minas Gerais). O foco da Serra dos Órgãos abrange os municípios de Teresópolis, Sumidouro e Nova Friburgo, no Estado do Rio de Janeiro (BRASIL, 2008; ALMEIDA & TAVARES, 2015).

A história do foco da Serra dos Órgãos resume-se a cinco surtos de curta duração, com o último ocorrendo em 1967, com oito casos humanos e duas mortes (COURA et al, 1967; ALMEIDA & TAVARES, 2015). Em Minas Gerais e no Rio de Janeiro não há notificação de casos humanos há décadas e é raro encontrar anticorpos antipestosos nos animais-sentinelas (BRASIL, 2008).

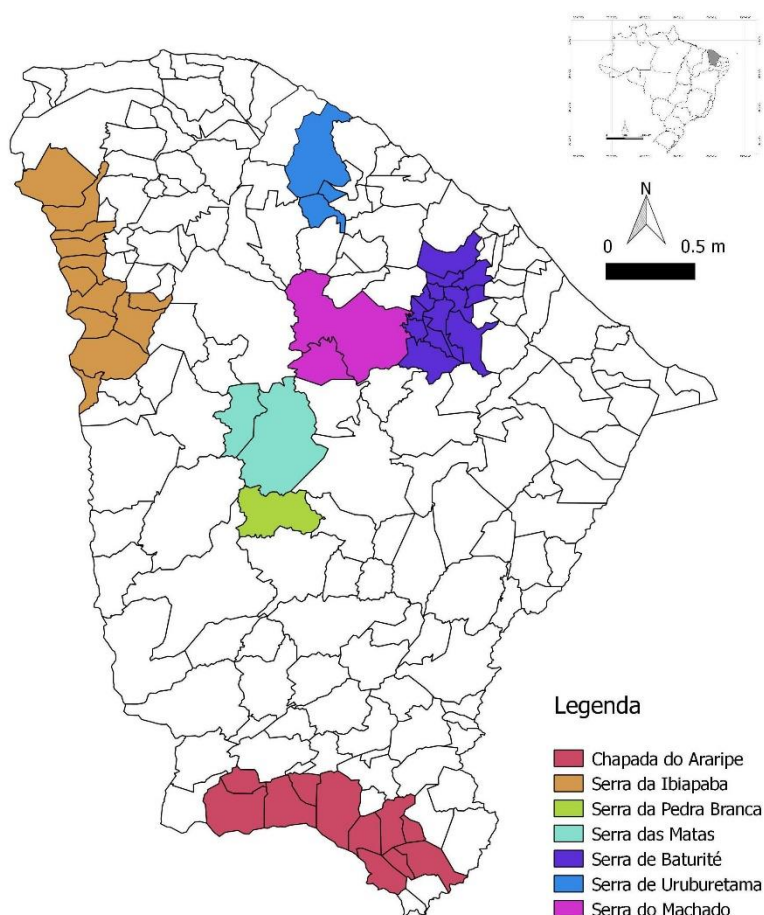
No nordeste, os focos de peste eram responsáveis, até meados da década de 1980, por 20 a 100 casos por ano, oriundos principalmente dos estados de Pernambuco, Ceará e

Bahia. A partir de 1990, houve um decréscimo substancial do registro de casos de peste, com alguns casos humanos suspeitos clínicos e epidemiológicos ainda foram notificados no Ceará e na Bahia. Contudo, somente no Ceará houve confirmação laboratorial dos casos: dois por exame sorológico, em Guaraciaba do Norte (1994), um por isolamento da bactéria, em Ipu (1996) e após oito anos foi confirmado outro caso por sorologia em 2005, no município de Pedra Branca. Este foi o último caso humano confirmado laboratorialmente no Brasil em 2005 (CE) (ALMEIDA, 1985, 1989; ARAGÃO et al, 2002).

1.2.1.3 Peste no Ceará

Os focos naturais de peste do Ceará são localizados em regiões elevadas, cujas condições de temperatura, umidade, vegetação e fauna são diferentes das características do semiárido nordestino, nas áreas circunvizinhas. As áreas pestígenas do estado envolvem historicamente 44 municípios (Figura 4), os quais se encontram distribuídas nos seguintes complexos ecológicos: Serra de Baturité (13 municípios: Acarape, Aracoiaba, Aratuba, Baturité, Capistrano, Guaiúba, Guaramiranga, Itapiúna, Maranguape, Mulungu, Pacoti, Palmácia e Redenção); Serra do Machado (2 municípios: Canindé e Itatira); Serra das Matas (2 municípios: Boa Viagem e Monsenhor Tabosa); Serra de Uruburetama (3 municípios: Itapajé, Itapipoca e Uruburetama); Serra da Pedra Branca (1 município: Pedra Branca); Serra da Ibiapaba (12 municípios: Carnaubal, Croatá, Guaraciaba do Norte, Ibiapina, Ipu, Ipueiras, Pires Ferreira, Poranga, São Benedito, Tianguá, Ubajara e Viçosa do Ceará), Chapada do Araripe (11 municípios: Abaiara, Araripe, Barbalha, Brejo santo, Crato, Jardim, Missão Velha, Nova Olinda, Porteirias, Potengi e Santana do Cariri) (ARAGÃO, 2009b).

Figura 4 - Distribuição geográfica dos focos do estado do Ceará, segundo municípios das áreas de peste e seus respectivos focos.



Fonte: Autora 2015

Entre os anos de 1987 e 2008, os inquéritos sorológicos em animais, realizados nas áreas de foco de Peste no Ceará houve identificação de 2.694 cães, 480 gatos e 33 roedores positivos (Tabela 1). Desse total, 40,3% dos cães, 60,2% de gatos e 30,3% de roedores foram provenientes dos municípios que compõem o foco da Serra de Ibiapaba.

Em relação a casos humanos, na década de 1990 foram confirmados dois casos da doença por sorologia no município de Guaraciaba do Norte (1994) e um por isolamento da *Y. pestis* em Ipu (1996). Ambos pertencentes ao foco pestífero da Serra da Ibiapaba, tendo esses como os últimos casos registrados nesse foco (BRASIL, 2008). O último caso humano do Brasil foi proveniente do município de Pedra Branca-CE (Foco da Serra de Pedra Branca) no ano de 2005.

Tabela 1. Distribuição de carnívoros domésticos e roedores positivos nos focos de Peste do Estado do Ceará, 1987-2008.

Ano	Chapada Araripe			Serra Ibiapaba			Serra do Baturité			Serra Machado			Serra de Uruburetama			Serra da P. Branca			Serra das Matas			Total			
	C	G	R	C	G	R	C	G	R	C	G	R	C	G	R	C	G	R	C	G	R	C	G	R	
1987	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0
1988	-	-	0	-	-	2	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	2
1989	0	0	0	-	-	0	1	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	0
1990	0	0	0	30	10	0	1	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	31	10	0
1991	2	0	0	4	3	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	3	0
1992	0	0	0	5	3	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	3	0
1993	0	0	0	1	4	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	4	0
1994	0	1	0	1	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	0
1995	1	1	0	8	14	1	1	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	15	2
1996	21	4	0	30	12	0	19	3	0	3	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	73	19	0
1997	136	17	7	130	45	2	81	5	1	52	0	0	-	-	-	18	0	-	-	-	-	-	417	67	10
1998	9	0	1	29	17	1	3	0	0	4	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	45	17	2
1999	26	6	0	65	21	1	23	4	0	17	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	131	31	1
2000	22	2	0	29	4	0	10	0	0	4	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	65	6	0
2001	118	30	3	156	77	0	104	63	0	0	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	378	170	4
2002	87	4	1	114	17	2	73	8	0	17	1	1	22	0	-	-	-	-	-	-	-	-	313	30	7
2003	47	6	0	76	11	1	31	4	1	1	0	-	9	0	-	-	-	-	19	2	-	-	183	23	2
2004	65	5	1	74	9	0	22	2	0	5	0	-	5	0	-	-	-	-	5	0	-	-	176	16	1
2005	80	2	0	78	18	0	44	2	2	49	1	-	3	0	-	133	4	-	0	1	-	-	387	28	2
2006	26	2	0	68	5	0	22	0	0	10	0	-	6	0	-	7	0	-	0	0	-	-	139	7	0
2007	21	5	0	125	11	0	21	1	0	18	0	-	6	0	-	15	2	-	1	0	-	-	207	19	0
2008	26	3	0	64	8	0	11	0	0	7	0	-	9	0	-	6	0	-	2	0	-	-	125	11	0
Total	687	88	13	1.087	289	10	467	92	5	187	2	2	60	0	-	179	6	-	27	3	-	2.694	480	33	

Legenda: C= Cão

G= Gato

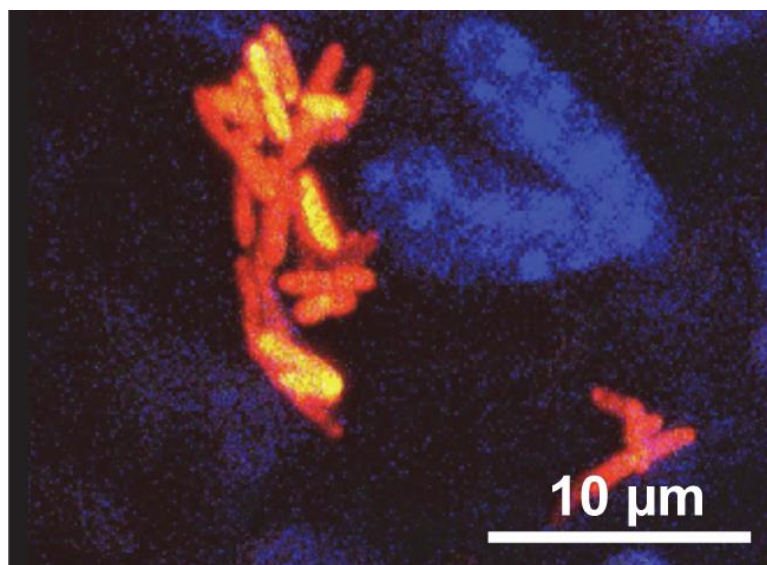
R= Roedor

FONTE: ARAGÃO, 2009b

1.3 Agente etiológico - *Yersinia pestis*

Isolada em 1894 por Alexander Yersin, é um coco-bacilo imóvel, não esporulado, gram-negativo, pertencente à família Enterobacteriaceae (PERRY & FETHERSTON, 1997) (Figura 5).

Figura 5 – *Yersinia pestis* em pele de camundongo infectado.



FONTE: GONZALEZ, 2015

Em microscopia óptica o bacilo apresenta-se curto, de formato ovóide (0,5 a 0,8 μm de diâmetro e de 1 a 3 μm de comprimento), mais claro no centro e extremidades escuras (coloração bipolar) pelos métodos de coloração policrômica (Giemsa, Wayson). É uma bactéria aeróbia ou anaeróbica facultativa, cresce bem em meios comuns a 28°C, pH entre 5 e 9, porém resistente ao frio, conservando-se por longo tempo em cadáveres e também nos dejetos de pulgas no interior das tocas de roedores (PERRY & FETHERSTON, 1997).

A *Y. pestis* é altamente sensível à radiação ultravioleta (UV), ao calor (morre a 60°C em 30 minutos) e desinfetantes comuns. Sob condições favoráveis sobrevive a um longo tempo de 55 dias a 2 meses em pulgas infectadas (MACHIAVELLO, 1941), 55 semanas em água, alimentos úmidos e cereais (PERRY & FETHERSTON, 1997). Coleções de *Y. pestis* guardadas durante 47 anos em laboratório apresentaram viabilidade e estabilidade genômica em ágar, sobre refrigeração entre 4° a 10° C (LEAL et al, 2016).

As cepas de *Y. pestis* são muito homogêneas fenotipicamente, caracterizando-se por apresentar um sorotipo e um fagotipo. Baseado nos resultados das reações de fermentação do glicerol e redução dos nitratos a nitritos classificou as cepas de *Y. pestis* em três variedades geográficas que foram associadas as três pandemias clássicas: o biovar *Antiqua* ou *Continental* foi associado com a primeira pandemia, *Medievalis* com a segunda e o biovar *Orientalis* ou *Oceânica* foi associada com a terceira pandemia (DEVIGNAT, 1951). Estes biovars não diferem quanto ao nível de patogenicidade, nem à forma clínica da doença

(PERRY & FETHERSTON, 1997). Posteriormente foi diferenciado o biovar *Microtus* em cepas isoladas de roedores na China que não fermentam o açúcar arabinose, diferente das outras cepas de *Y. pestis*, e não são patogênicas para humanos (ZHOU et al, 2004).

Notavelmente, *Y. pestis* é estreitamente relacionada com o patógeno gastrointestinal *Yersinia pseudotuberculosis*. Estudos evolutivos mostram que a *Y. pestis* é um clone que derivou da *Y. pseudotuberculosis* (provavelmente sorotipo O: 1b) 1.500 ± 20.000 anos atrás. Assim a bactéria parece ter rapidamente se adaptado a partir de um enteropatógeno de mamíferos amplamente encontrado no ambiente, evoluiu a capacidade de transmissão por artrópodes, e estabelece infecções no sangue e tecidos linfóides (ACHTMAN et al, 1999; ABBOTT, 2012).

SILVA et al (2004), estudando cepas de *Y. pestis* dos focos do estado do Ceará confirmaram que a maioria pertencia a variedade Orientalis (G-, N+) correspondendo à cepa que se supõe ter sido disseminada durante a última pandemia (DEVIGNAT, 1951). Cinco cepas não se enquadram nessa variedade porque não fermentam o glicerol nem reduzem o nitrato sendo consideradas atípicas. A *Y. pestis* é um microrganismo altamente virulento que pode rapidamente causar a doença letal em mamíferos susceptíveis, a bacteremia deve atingir altos níveis no hospedeiro (10 a 100 milhões de organismos por mililitro de sangue) para que pulgas se tornem infectantes (HINNEBUSCH, 2005).

A bactéria possui três plasmídeos, dentre eles o pFra (90-110 kb) que codifica uma proteína capsular específica da *Y. pestis* que foi denominada Fração 1 ou F1. A F1 é uma glicoproteína com atividade antifagocítica e altamente imunogênica para os mamíferos, razão pela qual é amplamente utilizada nos testes de diagnóstico da peste baseados na detecção de anticorpos anti-F1, do antígeno F1 ou pela identificação do gene estrutural da F1, *caf 1* (CHU, 2000; ANISIMOV, 2004; DU et al. 2002).

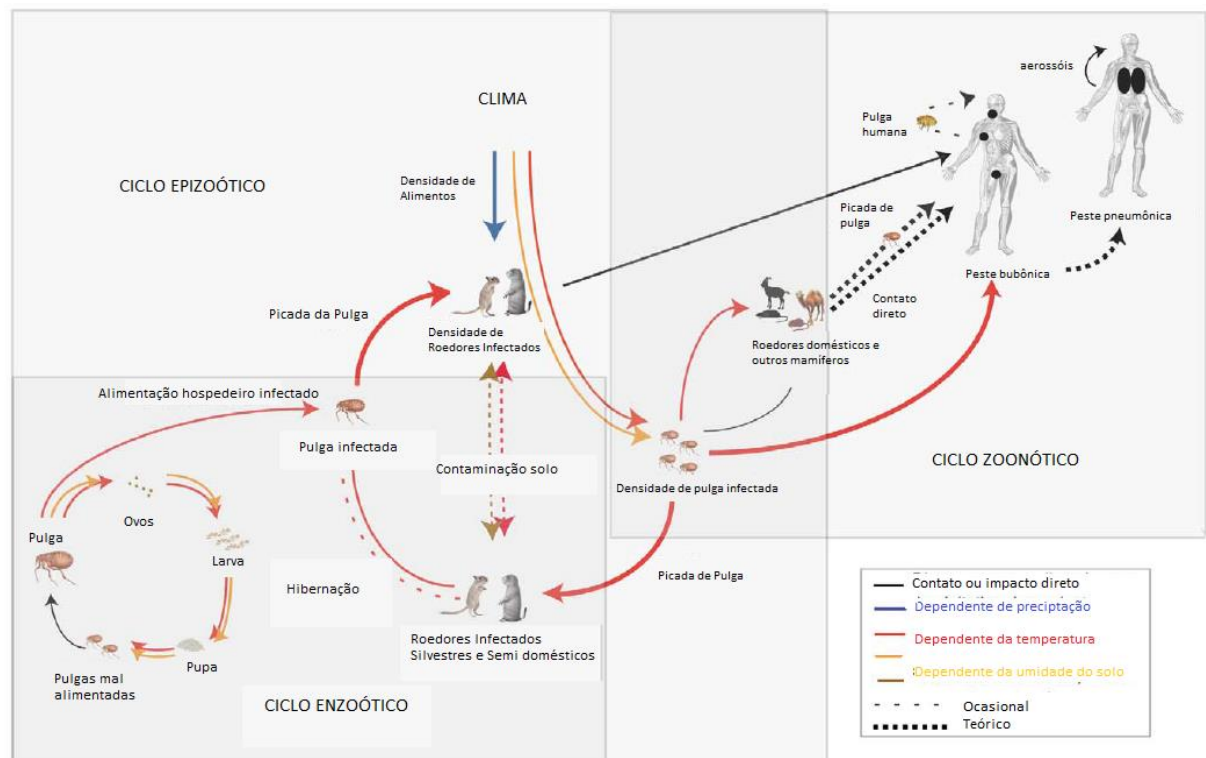
1.4 Ciclo epidemiológico

No ciclo epidemiológico, a transmissão acontece mais comumente por meio da picada de pulgas infectadas pela *Y. pestis*. O mecanismo mais conhecido é o da transmissão por pulgas *Xenopsylla cheopis* através do qual as bactérias ingeridas do hospedeiro infectado se multiplicam no intestino médio das pulgas, preenchendo e obstruindo o proventrículo e são ditas “bloqueadas” (Figura 6). Posteriormente durante os esforços para se alimentar, os

bacilos são regurgitados para o local da picada no novo hospedeiro (HINNEBUSCH, 2002). Outra forma de transmissão ocorre pela manipulação de tecidos e fômites de animais contaminados, por penetração em pele, conjuntiva ocular e mucosas e no caso da peste pneumônica através de aerossóis provenientes de secreções de pacientes acometidos (ALMEIDA & TAVARES, 2015). A transmissão homem a homem pode também ser possível por picada da pulga “humana” *Pulex irritans* (RATOVONJATO, 2014). Durante as epizootias dos roedores, os seres humanos estão em maior risco de infecção por causa do aumento do risco de picadas de pulgas infectadas (GAGE, 2005).

Várias espécies estão envolvidas na epidemiologia da peste onde a transmissão pode ocorrer a partir de esquilos e marmotas (*prairie dogs* nos EUA), *Rattus spp* em regiões da Ásia e África, gérbilos (*Rhombomys sp*) na Ásia Central e insetívoros (*Tenrec hedgehog*) em Madagascar (GAGE, 2005; ANDRIANAIVORIMANANA, 2013).

Figura 6. Dinâmica de transmissão da Peste em seus ciclos enzoóticos e zoonótico.



Fonte: Modificado de BEN ARI et al., 2010

Há diferentes hipóteses para explicar a manutenção da circulação da *Y. pestis*, segundo GAGE, 2005:

(1) a infecção afeta populações altamente suscetíveis, referidas como hospedeiros epizoóticos ou amplificadores com capacidade de espalhar rapidamente a infecção em níveis epizoóticos. Nesta hipótese a peste se mantém indefinidamente como enzootia (forma de manutenção), com ciclos com baixa mortalidade e envolve a transmissão entre roedores parcialmente resistentes (hospedeiros enzoóticos ou de manutenção). Ocasionalmente, a infecção se espalha a partir dos hospedeiros enzoóticos para espécies altamente sensíveis, denominada hospedeiros epizoóticos ou amplificadores, muitas vezes se disseminando rapidamente (epizootias). Embora esses conceitos pareçam razoáveis, a evidência para ciclos enzoóticos e epizootias separados é muitas vezes pouco convincente e epizootias podem simplesmente representar períodos de transmissão entre os mesmos hospedeiros e pulgas que suportam a infecção por *Y. pestis* durante os períodos interepizoóticos.

(2) A peste pode ser mantida durante os períodos interepizoóticos através de baixo nível de transmissão entre um certo número de espécies potencialmente hospedeiras e suas pulgas, causando epizootias somente quando as condições ambientais são favoráveis e com elevada presença de populações susceptíveis.

(3) Apesar de limitada evidência admite-se que hospedeiros recuperados da infecção podem se tornar portadores crônicos da bactéria, passando a ser reservatórios e mantêm a infecção entre os episódios de transmissão ou epizootias.

(4) Também se admite que animais normalmente sensíveis podem ser infectados, logo antes de entrar em hibernação, manter uma infecção latente enquanto hibernando, e em seguida, sucumbir ao despertar na primavera.

Segundo EISEN (2009) existe alguma evidência empírica para apoio a hipótese de manutenção enzoótica nos focos de peste na América do Norte. Alternativamente, a *Y. pestis* pode persistir entre populações de hospedeiros altamente suscetíveis em uma estrutura de metapopulação sem a necessidade de hospedeiros enzoóticos ou reservatórios adicionais. Estudos nos focos em clima temperado na América do Norte e na Ásia Central têm conferido apoio a esta hipótese (GEORGE, 2013). A persistência ou a extinção da peste em cada área podem ser explicadas pelas diferenças na dinâmica devido à presença e/ou ausência de hospedeiros resistentes e estrutura das populações (GASCUEL, 2013).

Diferentes fatores podem influenciar a dinâmica dos ciclos enzoóticos de peste através de seus efeitos sobre as interações entre *Y. pestis*, hospedeiros e vetores. Dentre esses fatores incluem-se a heterogeneidade das cepas da bactéria, densidade e diversidade de comunidades de roedores, estado imunológico dos hospedeiros, estrutura genética das populações hospedeiras, estado fisiológico dos vetores, espécies de pulgas, mecanismos de transmissão, efeitos mutagênicos de células fagocíticas do bacilo, atividade de bacteriófagos e interações entre *Y. pestis* e outras bactérias (GAGE, 2005).

A penetração da bactéria pode se dar por via percutânea a partir de contato com animal morto, lesões na pele, via oral e pelo consumo de carne mal cozida de animais infectados. Infecções orais podem ocorrer em predadores, há possibilidade de transmissão por aerossóis a partir de animais infectados, como contato com gatos com peste pneumônica, carcaça de animais e em ambiente de laboratório.

1.5 Formas clínicas

A peste nos homens se apresenta mais comumente (80 a 95 % dos casos) na forma bubônica com surgimento de bubões pestosos, que consiste na inflamação dos linfonodos satélites, com grande dor a apalpação, os primeiros sintomas são inespecíficos, podendo o paciente apresentar febre, dores musculares, náuseas e confusão mental, em aproximadamente 10-20% dos casos e se manifesta como doença sistêmica grave com febre alta (BRASIL, 2014).

Figura 7. Formas clínicas da peste bubônica



Fonte: (BRASIL, 2008)



Fonte: <http://www.dailymail.co.uk/news/article-2550896>

A forma septicêmica pode ser decorrente do agravamento da peste bubônica quando não tratada inicialmente. Já a pneumônica tem uma maior gravidade e letalidade o bacilo encontra-se presente nas secreções do trato respiratório, com transmissibilidade a partir da expectoração e quadro clínico mais agressivo do paciente, com fácil disseminação por via aérea levando ao surgimento de epidemias (BRASIL, 2010). A pneumônica ocorre principalmente de forma secundária como resultado da disseminação hematogênica, de septicemia ou peste bubônica não tratada. O período de incubação é curto, variando de dois a seis dias nos casos de peste bubônica e de um a três dias para a forma pneumônica. A peste pneumônica primária possui uma das maiores taxas de mortalidade 100% quando não há tratamento precoce e adequado, manifesta-se como um quadro clínico súbito, caracterizada por dispnéia, febre, mal-estar, dor de cabeça, dor pleural e tosse, que na maioria casos pode ser acompanhada por hemoptise (ALMEIDA & TAVARES, 2005; ABBOTT, 2012).

1.6 Reservatórios da peste

O reservatório pode ser entendido como um “sistema ecológico complexo” formado por uma ou mais espécies, responsável pela manutenção de um agente patológico na natureza. Esse sistema deve ser consistente e considerado único dentro de uma escala espaço-temporal (ASHFORD, 1997). Portanto, considera-se reservatório não mais uma espécie animal, mas um sistema ecológico (formado por uma ou mais espécies) no qual o parasita sobrevive. Esse sistema deve ser duradouro, abundante e incluir uma grande proporção da biomassa de mamíferos locais (BRASIL, 2014). A Organização Pan-americana de Saúde (OPAS, 2010) define hospedeiro como animal vivo, incluindo as aves e os artrópodes que, em circunstâncias naturais, permitem a subsistência e o alojamento de um agente infeccioso.

Mais de 200 espécies de mamíferos são consideradas capazes de se infectar com *Y. pestis*. Destas, os roedores são os hospedeiros mais importantes para a infecção em regiões enzoóticas, onde a mortalidade de um grande número de roedores é uma indicação que a peste está ocorrendo na população animal local (OYSTON, 2011).

Há diferenças substanciais na susceptibilidade das diferentes espécies para a *Y. pestis*, com a infecção altamente letal para certos roedores como os *N. lasiurus* (no Brasil), os “prairie dogs” (*Cynomys* spp.), alguns mustelídeos furões (*Mustela nigripes*) e moderadamente virulenta em gatos (*Felis catus*). Os canídeos (*Canis* spp.), embora resistentes (RUST et al, 1971), podem atuar como uma fonte para a transmissão da doença (WANG et al, 2011).

Dentro de uma população de hospedeiros, certos indivíduos podem ser suscetíveis à doença, enquanto outros são mais resistentes. As populações da mesma espécie em diferentes localizações geográficas podem diferir na susceptibilidade à doença e a resistência dentro de uma população pode ser um resultado da seleção genética devido à exposição à doença (ABBOTT, 2012).

1.6.1 Roedores

Os roedores são reservatórios naturais e em algumas regiões as populações apresentam resistência devido a adaptação ou uma imunidade genética relativa à sensibilização com pequena quantidade do patógeno (ANDRIANAIVOARIMANANA, 2013).

No complexo da Peste, os roedores das espécies *Necromys lasiurus* (*Zygodontomys lasiurus pixuna*, *Bolomys lasiurus*) (Figura 8), *Calomys expulsus* (*Calomys callosus*), *Cerradomys langguthi* (*Oryzomys subflavus*), *Oligoryzomys stramineus* (*Oligoryzomys nigripes*, *Oryzomys eliurus*), *Thrichomys laurentius* (*Cercomys cunicularis inermis*, *Thrichomys apereoides*), *Rattus rattus*, *Galea spixii* são encontrados naturalmente infectados nas áreas pestíferas do nordeste brasileiro. O *N. lasiurus* apresenta maior sensibilidade a infecção pelo bacilo. Os cavídeos e o *R. rattus* (sinantrópico comensal) são mais resistentes a infecção devido principalmente a sua resposta humoral (BRASIL, 2008; BONVICINO et al, 2015).

Figura 8 – Roedor *Necromys lasiurus*.



Fonte: BONVICINO, 2008

Estudos em *R. rattus* em Madagascar mostraram que um número reduzido de bactérias pode ser suficiente para induzir uma resposta imune rápida, onde os anticorpos podem permanecer em uma pequena proporção de indivíduos por mais de um ano (ANDRIANAIVOARIMANANA, 2012).

1.7 Canídeos

Os mamíferos de um modo geral são susceptíveis a peste, cães e gatos podem desenvolver a doença e transportar pulgas infectadas. Os cães não apresentam manifestação clínica grave, porém os gatos são mais sensíveis e podem desenvolver as formas clínicas da peste semelhante aos humanos (ganglionar, faríngea e pneumônica) (GAGE, 2005). Os carnívoros domésticos desenvolvem anticorpos específicos que chegam a durar um ano, sendo elementos importantes para as atividades de vigilância epidemiológica da peste, por assumirem o papel de animais sentinelas (PERRY & FETHERSTON, 1997; GAGE, 2005). As aves, répteis e anfíbios são refratários à infecção (BRASIL, 2008; STENSETH, 2008).

Os cães (*Canis lupus familiaris*) podem também carrear pulgas infectadas atuando como uma fonte para transmissão da doença (Figura 9). Há relato de transmissão de peste pneumônica primária ao homem no Colorado, EUA (RUNFOLA et al, 2015) além do

envolvimento em um surto de peste na China com três óbitos. Nesse episódio houve isolamento da bactéria a partir de cães mortos evidenciando serem a fonte do agente patogênico causador daquele surto (WANG et al, 2011).

Os cães infectados por *Y. pestis*, podem apresentar letargia, pirexia, e lesão purulenta de pele (ORLOSKI, 1995), sendo significativo para a saúde pública, casos de cães com sintomas como febre inespecífica e letargia como foram encontrados em um cão oriundo de foco natural de peste, não descartando a possibilidade de infecção por *Y. pestis* (WANG et al, 2011). Em áreas naturais de peste na China detectou-se a *Y. pestis* em 49 cães domésticos apresentando títulos de anticorpos variando de 1:40 a 1:1280 (WANG et al, 2014).

Figura 9 – *Canis lúpus familiaris*– Cachorro - Coleta de sangue



Fonte: Da autora, 2014

1.8 Felídeos

Os felinos ou gatos domésticos (*Felis silvestris catus*) possuem papel importante por carrear pulgas do ambiente silvestres para dentro dos domicílios, devida a sua estreita relação com roedores silvestres, quando vão à caça (STENSETH, 2008) (Figura 10) e representam importante fonte de infecção para seres humanos (GAGE et al, 2000).

Figura 10 – *Felis silvestres catus*– Gato doméstico



Fonte: Da autora, 2015

O crescimento da urbanização aumenta o risco de transmissão de doenças dos animais silvestres aos cães e gatos domésticos que, por sua vez, pode resultar num aumento da exposição e doença em populações humanas (GAGE et al, 2000; GOULD et al, 2008).

Os gatos são altamente suscetíveis à peste e podem transmitir a bactéria diretamente para seres humanos, desenvolvem grandes abscessos com tendência a romper, liberando uma descarga purulenta contendo grande número de bacilos viáveis (RUST et al, 1971). Como os seres humanos, os gatos domésticos podem sofrer das formas bubônica, septicêmica e pneumônica, sendo a bubônica mais comum. Embora a doença é transmitida a alguns gatos pela picadas de pulgas, pensa-se que a maioria transmissão da *Y. pestis* a gatos é através da ingestão de roedores infectados, com invasão da bactéria através de cortes na mucosa oral, espalhando para os nódulos linfáticos locais abaixo do maxilar inferior e no pescoço. Gatos com peste pneumônica apresentam maior risco para os seres humanos por causa da ameaça de adquirir peste pneumônica primária, a forma mais letal, por inalação de gotículas infecciosas de uma tosse ou espirro de gato (ABBOTT, 2012).

Experimentalmente foi observado o desenvolvimento de um espectro completo da doença pela infecção oral em gatos através do consumo de carcaças de camundongos infectados apresentando linfonodos hipertrofiados (formação de bubões), febre e graus variados de letargia. Os títulos de anticorpos começaram a aumentar no quarto dia com pico de titulação de 1:8.192 no décimo primeiro dia, permanecendo com títulos de 1:4.096 até o décimo quarto dia (GASPER, 1993). As pessoas também podem ser infectadas por arranhões

e mordidas de gatos infectados, contato com fluidos corporais infecciosos ao examinar ou cuidar de gatos doentes, e manipular animais mortos (GAGE et al, 2000).

1.9 Vetores

Pertencentes à ordem Siphonaptera, as pulgas são vetores biológicos da peste, com mais de 200 espécies encontradas infectadas mundialmente por *Y. pestis*, e são também importantes na manutenção e disseminação da infecção (BRASIL, 2008). As espécies de importância epidemiológica no Brasil são: *Xenopsylla cheopis*, entre os roedores sinantrópicos/comensais, *Polygenis bolhsi jordani* e *P. tripus*, parasitas de roedores silvestres, a *Ctenocephalides felis*, entre os animais domésticos e a *Pulex irritans*, no homem (TAVARES et al, 2012). Em condições climáticas favoráveis de temperatura e umidade a *Y. pestis* pode sobreviver meses em pulgas infectadas (MACHIAVELLO, 1941). A *X. cheopis* é um eficiente vetor na transmissão da peste com capacidade de formar “bloqueio do proventrículo” através da produção de biofilme (Figura 10). O dogma sobre esta forma de transmissão está sendo desafiado frente a novos estudos sobre competência vetorial e transmissão por pulgas “não bloqueadas” de igual importância na transmissão (EISEN, 2009).

A espécie *P. irritans* foi encontrada infectada por *Y. pestis* em surtos de peste na Tanzânia (LAUDISOIT et al, 2007), Madagascar (RATOVONJATO et al, 2014) e no Brasil (TAVARES et al, 2012) evidenciando a importância desse vetor na disseminação da peste humana. A partir dessa implicação pode-se explicar as pandemias de peste ocorridas na idade média, com casos em locais da Europa onde havia escassez e até mesmo ausência dos ratos comensais (*R. rattus*) e da *X. cheopis* (DRANCOURT et al, 2006).

Pulgas da espécie *C. felis* que frequentemente infestam cães e gatos e habitações humanas são capazes de transmissão através da “*early phase*” (transmissão em fase precoce) e foram encontradas infectadas em habitações na África (EISEN, 2008; LAUDISOIT, 2007) e no Brasil (TAVARES et al, 2012).

O mecanismo do bloqueio se dá quando pulgas adquirem sangue de hospedeiros que apresentam bacteremia e os bacilos se multiplicam no intestino médio, com posterior bloqueio do proventrículo situado entre o esôfago e intestino médio, adicionalmente pode haver produção de biofilme que agrega as bactérias, formando uma massa que impede a eliminação das bactérias pelas fezes. Assim as pulgas bloqueadas aumentam as tentativas de

alimentação e no esforço regurgitam o sangue contendo os bacilos no ponto de picada do no novo hospedeiro infectando-o. No entanto, nem todas as espécies de pulgas desenvolvem bloqueio do intestino anterior pela *Y. pestis*, mas muitas ainda são capazes de transmiti-la (ABBOTT, 2012).

EISEN et al. (2006) ressaltou uma forma alternativa de transmissão, negligenciada por muito tempo, que se referiam como transmissão em fase precoce (EPT sigla em inglês Early Phase Transmission) através da transmissão de *Y. pestis* por pulgas “ não bloqueadas”, transmissão independente da produção de biofilme (HINNEBUSCH, 2002), fornecendo uma explicação para a rápida disseminação da peste observada em períodos de epizootias e as epidemias (EISEN, 2015). Na transmissão de fase precoce, as cargas bacterianas diminuem ao longo do tempo, conduzindo assim a uma diminuição da eficiência de transmissão, as refeições de sangue subsequentes em hospedeiros infectados, no entanto, podem aumentar os níveis de bactérias nas pulgas (ABBOTT, 2012).

A importância da transmissão mecânica também é investigada principalmente nos ciclos epizoóticos. BURROUGHS (1947) propôs o mecanismo de transmissão mecânica pela contaminação de peças do aparelho bucal das pulgas com bactérias *Y. pestis* viáveis, o que pode ser importante durante as epizootias quando o número de hospedeiros infectados é alto. Outras evidências sugerem que pulgas não bloqueadas poderiam representar um reservatório importante da peste e apoiam a propagação das epizootias.

A *X. cheopis* pode transmitir a peste mecanicamente durante epizootias, *P. irritans* é um mal vetor biológico mas pode transmitir a doença mecanicamente, um fato que pode explicar por que algumas regiões ou talvez partes da Europa sofreram surtos de peste bubônica na aparente ausência de *X. cheopis* (GAGE, 2005).

Figura 11 – Pulga da Espécie *Xenopyllia cheops*



Fonte: By CDC/Dr. Pratt [Public domain], via Wikimedia Commons

Segundo EISEN (2009) as pulgas também poderiam servir como reservatórios da infecção e atuar como uma faísca para acender uma epizootia que se iniciaria quando as densidades das populações de pulgas e de roedores hospedeiros estivessem suficientemente elevadas para suportar as epizootias.

1.10 Vigilância epidemiológica

Atualmente a definição dos casos positivos emprega os seguintes critérios:

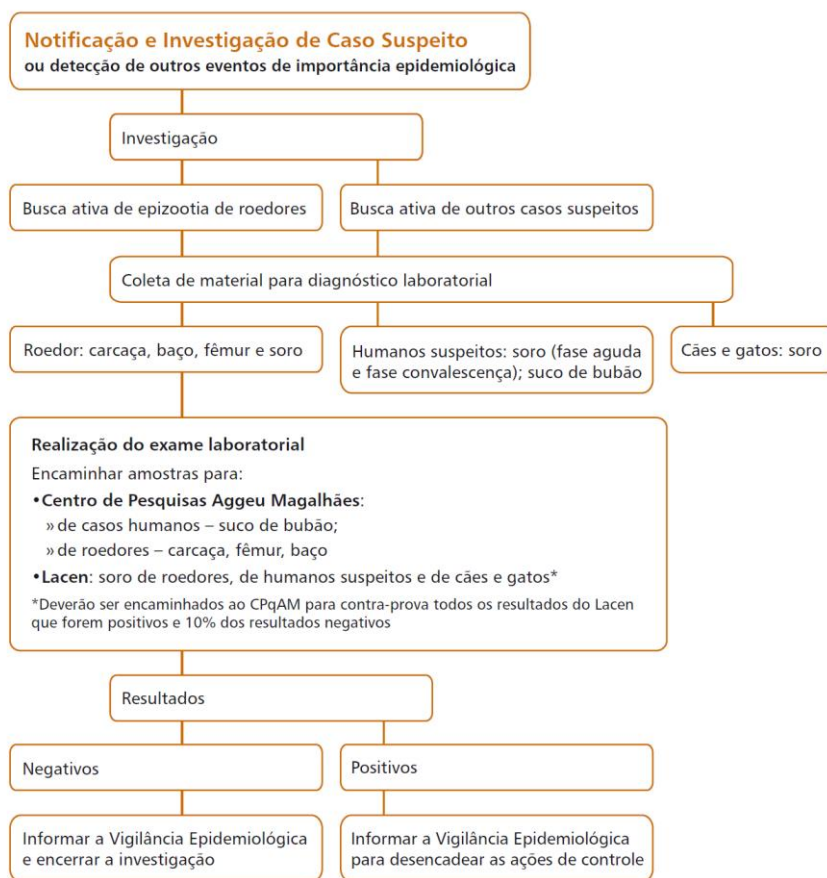
- (1) isolamento da bactéria por cultivo de amostras clínicas e identificação pela morfologia das colônias, lise da cultura pelo fago; detecção de antígeno F1 por PCR e perfil bioquímico compatível de *Y. pestis*;
- (2) aumento em 4 vezes do título de anticorpos anti-F1 em amostras sorológicas pareadas;
- (3) em áreas endêmicas quando nenhum outro teste confirmatório possa ser feito, um teste rápido positivo tipo fita reagente usando imunocromatografia para detectar antígeno F1 (WHO, 2006; BRASIL, 2014) (Quadro 1, Figura 12).

Quadro1. Definição de caso suspeito de Peste.

CASO SUSPEITO	Apresentação clínica compatível;	
	Características epidemiológicas consistentes, tais como exposição a animais ou humanos infectados e/ou evidência de picada de pulgas e/ou residência ou viagem para área focal há, pelo menos, 10 dias.	
CASO PRESUNTIVO	Definição de caso suspeito mais, pelo menos, dois dos quatro testes seguintes positivos	- Microscopia: esfregaços de amostra clínica (aspirado de bubão, sangue, escarro, etc.) contendo bacilos gram-negativos, aspecto bipolar após coloração por Wayson ou Giemsa;
		- Detecção de antígeno F1 em amostra clínica.
		- Sorologia positiva anti-F1 em amostra única, sem evidência de infecção prévia a <i>Y. pestis</i> ou vacinação;
CASO CONFIRMADO	Definição de caso suspeito mais:	- Detecção de <i>Y. pestis</i> por PCR em amostra clínica.
		- Um isolado de amostra clínica identificado como <i>Y. pestis</i> (morfologia da colônia e 2 dos 4 testes seguintes devem ser positivos: lise da cultura pelo fago a 20–25°C e 37°C; detecção de antígeno F1; PCR; perfil bioquímico de <i>Y. pestis</i> ;
		- OU aumento em 4 vezes do título de anticorpos anti-F1 em amostras sorológicas pareadas;
		- OU (em áreas endêmicas quando nenhum outro teste confirmatório possa ser feito) um teste rápido positivo, usando imunocromatografia para detectar antígeno F1 (fita reagente).

Fonte : WHO,2006

Figura 12 - Fluxogramas de investigação de casos suspeitos de Peste



Fonte: BRASIL, 2008

Os carnívoros domésticos e selvagens infectados por *Y. pestis*, seja através de picadas de pulgas ou pela ingestão de animais infectados, são frequentemente utilizados como sentinelas em inquéritos sorológicos para detectar anticorpos para *Y. pestis*. Amostragem de um carnívoro é equivalente a centenas de roedores, tornando este procedimento um método sensível e custo-efetivo para a vigilância (GAGE, 2005).

Nos EUA os coiotes (*Canis latrans*) são uma das espécies normalmente utilizadas na vigilância sorológica, é um onívoro de amplo deslocamento que tem contato com várias espécies de roedores e suas pulgas durante a predação. Em geral, coiotes são resistentes à doença clínica após a exposição a *Y. pestis*. No entanto, eles desenvolvem anticorpos anti-*Y. pestis*, proporcionando uma forma de monitorar a atividade da peste em uma região (BAETEN et al, 2013). Em estudo sobre a resposta humoral de coiotes para o antígeno F1 através da inoculação experimental revelou grandes diferenças na magnitude das respostas de anticorpos segundo a via de inoculação. Os títulos de anticorpos anti-F1 entre animais do

grupo exposição pela via intradérmica (ID) atingiu níveis máximos no dia 10, variando de 1:32 a 1:128 e permaneceram estáveis com um título médio de 1:32 durante 14 semanas. Os animais inoculados por via oral apresentaram maiores títulos (1:256 - 1:1.024) que permaneceram estáveis (1:256 a 1:512) por 6 semanas (BAETEN et al, 2013).

Nas áreas semiáridas do deserto da Ásia Central, o roedor *R. a. optimus* (grande gerbil) é amplamente distribuído, altamente resistente à infecção por *Y. pestis* e atua como reservatório. A infecção persiste nestes animais que conservam a bactéria por longo tempo. Em estudos experimentais em laboratório, anticorpos anti-F1 foram detectados entre os dia 5 e 7 após a infecção, com uma relação positiva entre aumento da dose desafio e uma elevação dos títulos de anticorpos específicos (ZHANG, 2012).

LI et al, 2008 analisando soroprevalência em cães e gatos domésticos em áreas com casos em humanos na China, concluiu que esses animais são sentinela para vigilância da peste e a soropositividade pode ser uma pista para a recente atividade pestígena na região.

A fração antigênica purificada da *Y. pestis* (F1) produzida no Brasil foi utilizada pela primeira vez em 1982, quando soros humanos, de carnívoros domésticos e roedores (36 casos humanos, 38 gatos, 26 cães, 13 preás e 10 ratos) obtidos em surto ocorrido na serra do Baturité - CE foram testados. Os inquéritos sorológicos passaram então a ser sistematicamente realizados e dos seus resultados inferiu-se que os focos brasileiros permanecem ativos (ALMEIDA et al, 1985; ALMEIDA et al, 1981; ARAGÃO et al, 2002).

Os programas de vigilância para peste utilizam análises sorológicas para medir anticorpos antipestosos, anti- F1 (CHU, 2000). A prevalência de anticorpos contra *Y. pestis* em carnívoros domésticos tem um significado relevante: a doença ainda representa uma ameaça real e permanente de acometimento humano nessas regiões, podendo estender-se para outros lugares, inclusive centros urbanos, e determinar graves consequências médicas e socioeconômicas ao país (ARAGÃO, 2009a). Inquéritos sorológicos em carnívoros domésticos são recomendados para prospectar as áreas silenciosas com ausência de epizootia em roedores, estabelecendo o grau de atividade de peste nos focos, onde a *Y. pestis* não é detectada nessas populações (ARAGÃO et al, 2009)

Anticorpos específicos contra a *Y. pestis* são detectáveis pela técnica de hemaglutinação a partir do 5º dia da infecção e permanecem detectáveis por vários anos no homem e por cerca de 300 dias em carnívoros domésticos, após a infecção (RUST, 1971; GASPER, 1993). As variações dos títulos de anticorpos contra o antígeno F1 sugerem

contaminações em períodos distintos, considerando-se que um título alto ($\geq 1/64$) indica infecção recente (ARAGÃO et al, 2002).

A frequência com que anticorpos específicos para *Y. pestis* são detectados no soro de cães de áreas endêmicas evidencia que os testes sorológicos em caninos, para detecção de anticorpos específicos, devem fazer parte integrante de cada programa de pesquisa e vigilância (RUST, 1971). Soros de carnívoros domésticos (cães e gatos) e roedores, coletados durante dois surtos de peste humana, um em 1982, no foco da Serra de Baturité (Ceará) e o outro, em 1986, no Planalto da Borborema (Paraíba) e Chapada do Araripe (Pernambuco), revelaram altos percentuais de carnívoros sorologicamente positivos, com implicação desses animais no ciclo epidemiológico da peste nos focos do Nordeste do Brasil e representam valiosos indicadores das atividades da infecção (ALMEIDA et al, 1989).

1.11 Programa de Controle da Peste

As ações desenvolvidas pelo programa no período de 1990 a 2000 eram centralizadas ao MS, através da gerência nacional com equipes de campo compostas por profissionais pertencentes à SUCAM/FUNASA. A partir de 2001, com a descentralização das ações para os municípios, estes assumiram as ações de vigilância e controle do PCP. No Ceará ainda há alguns municípios trabalhados por equipes pertencentes ao estado localizadas nas regionais de saúde realizando essa atividade.

As atribuições do PCP são baseadas na busca ativa de casos, orientações e divulgação através de visitas domiciliares e nos centros de informações (unidades de saúde e escolas). Realização de captura de roedores e pulgas ectoparasitas no domicílio e peridomicílio mediante ocorrência de eventos de importância epidemiológica baseado na nota técnica 001 (BRASIL, 2007). Coleta de amostras de sangue de casos humanos suspeitos, roedores e carnívoros e materiais biológicos de humanos, roedores e pulgas. Exames laboratoriais através de sorologia para detecção de anticorpos anti-F1 em roedores, cães e gatos; bacteriologia para isolamento de *Y. pestis*. Investigação epidemiológica em ocorrências e/ ou suspeitas de peste em casos humanos suspeitos, epizootias de roedores e sorologia positiva das espécies (BRASIL, 2008).

A investigação sorológica de rotina em gatos e roedores foi suspensa a partir do ano de 2007, segundo recomendação do Ministério da Saúde que afirma que a sorologia em

cães é mais sensível, baixo custo e de maior praticidade (BRASIL, 2007). O Estado do Ceará suspendeu a sorologia em gatos somente partir de 2010.

O PCP no Brasil considera que áreas focais de peste que apresentam percentuais acima de 1% em carnívoros sorologicamente positivos oferecem risco para transmissão de peste para humanos. Os valores acima desse limiar, (quanto mais altas as taxas de positividade maior o risco), sugerem cenários de potencial perigo e necessidade de intervenção de controle. Como parâmetro, é necessário amostrar trezentos cães de determinada área para obter essa prevalência de 1% (BRASIL, 2008).

1.12 Ambiente e a doença

1.12.1 Clima

A visão estática da "patogenicidade" de paisagens sobrepõe mapas de distribuição espacial de: vetores e dos seus habitats, hospedeiros animais que albergam patógenos específicos e seu habitat, hospedeiros humanos suscetíveis e seu uso da terra. O aumento de casos de doenças em certas partes do mundo foi relacionado parcialmente às mudanças climáticas. A ocorrência de peste muda temporal e espacialmente em uma variedade de escalas e mecanismos associados principalmente à temperatura e precipitação, onde influencia tempo de sobrevivência e desenvolvimento das pulgas/vetores, diminuição da produção de alimentos e assim a redução da fecundidade dos roedores, bem como o impacto sobre as características do habitat e contato entre o homem e roedor (KREPPEL et al, 2014).

O clima global influencia uma série de fatores que afetam a epidemiologia das doenças, muitos dos quais dependem das características ecológicas e antrópicas (KREPPEL et al, 2014). Observam-se impactos climáticos em hospedeiros, vetores e agente patogênico que compõe o ciclo da peste (BEN ARI et al, 2010). Casos de peste em Madagascar evidenciaram a estreita relação entre transmissão da doença e condições de ambiente ideal, com seus efeitos sobre o vetor. Os casos apresentaram uma forte sazonalidade com ocorrência nos meses de temperaturas mais elevadas e aumento das chuvas na estação fria e seca (KREPPEL et al, 2014).

O aumento em precipitações proporciona a umidade necessária para o aumento da abundância de plantas que são fontes de alimentos para roedores e consequente aumento de

suas populações, assim aumenta o número de potenciais hospedeiros da peste. A umidade adicional no solo pode também ter um efeito sobre a população de pulgas, favorecendo a sua reprodução e sobrevivência (DAVIS, 2002; ABBOTT, 2012).

A incidência anual da doença nas Américas correlaciona-se com fenômenos climáticos globais, causando efeitos sobre a comunidade de roedores (JAKSIC, 2003). Nos EUA a associação entre o clima global e a peste foi dependente de eventos de precipitação e tempo, presumivelmente aumento das populações de roedores através de disponibilidade de alimentos e em temperaturas relativamente frias de verão, durante o período de transmissão, aumentando potencialmente a abundância de pulgas infecciosas (ENSCORE, 2002).

As distribuições socioeconômicas, demográficas e ambientais são evidenciadas de formas diferentes em cada país. Há um maior contraste na América do sul entre os países andinos, Brasil e áreas costeiras do Peru.

O clima do Ceará é predominantemente semiárido, como em áreas caracterizadas pelo clima semiárido brando, a exemplo da área semiárida do Cariri e nas cidades relativamente próximas à faixa litorânea. A temperatura média é alta, com pequena amplitude anual de aproximadamente 5 °C, as áreas serranas, onde predomina clima tropical semiúmido e, em altitudes mais elevadas, úmido, as temperaturas são mais baixas, com média de 20 °C a 25 °C, com mínimas anuais muitas vezes alcançando entre 12 °C e 16 °C (CEARA, 2015). A temperatura média do mês mais quente é pouco mais alta do que a temperatura média do mês mais frio, configurando baixos valores de amplitude térmica e elevadas taxas de evaporação e de evapotranspiração. A pluviometria, por outro lado, exhibe quadros muito variados. Em regra, os totais pluviométricos variam de 500 a 800 mm³ (CEARA, 2010). A manifestação da instabilidade climática na região nordeste também resulta da ocorrência do fenômeno El Niño Oscilação Sul (ENOS). O ENOS pode ser definido como um fenômeno associado ao sistema oceano-atmosfera no oceano pacífico, o que provoca importantes consequências para o clima em todo o mundo (CRUZ, 1999).

1.12.2 Ecossistema

As paisagens são atributos que podem influenciar o nível de transmissão das doenças (LAMBIN et al, 2010). A distribuição espacial de vetores e o nível de transmissão são assim influenciados pelo ambiente. Estudos vêm testando a ocorrência de doenças

relacionando com suas características ambientais, onde a distribuição da peste no nordeste brasileiro apresenta-se descontínua e com formações de focos delimitados geograficamente, com períodos favoráveis de expansão da doença para áreas vizinhas (GILES, 2011).

As paisagens mais complexas e fragmentadas estão associadas com ecótonos que são áreas de transição entre dois ecossistemas adjacentes, o que aumenta a probabilidade de contato de espécies associadas com vários habitats (DESPOMMIERS, 2006). A distribuição, a densidade, o comportamento e a dinâmica da população de vetores artrópodes e hospedeiros são parcialmente controlados por características da paisagem. A conectividade entre fragmentos florestais também pode influenciar populações de roedores e a transmissão de doenças (LAMBIN et al, 2010).

LINARD (2007) estudando hantavírus constatou que a distribuição espacial dos roedores foi diferente durante os anos epidêmicos e não epidêmicos. O aparecimento de uma doença em determinada região está associado com várias mudanças em nível macro, como uma mudança nos regimes políticos e econômicos, que influenciam as estratégias de subsistência e sua interação com ecossistemas naturais e a urbanização (RANDOLPH, 2008).

1.13 Diagnóstico

1.13.1 Diagnóstico Bacteriológico

O diagnóstico bacteriológico consiste na identificação da *Y. pestis* pelo exame direto de esfregaços corados e pelo cultivo e isolamento da bactéria em meios de cultura a partir de amostras clínicas (sangue, aspirado de bubão, escarro, líquido cefalorraquidiano, medula, etc) dependendo da forma clínica e período da doença ou amostras de sangue e vísceras de roedores ou outros mamíferos e triturados de pulgas (BRASIL, 2008) (Tabela 2).

Nos esfregaços corados pelo método de Gram os bacilos pestosos se apresentam Gram-negativos. Nos esfregaços corados pelo azul de metileno (Azul de Loeffler), Giemsa ou pelo corante de Wayson os bacilos se apresentam mais claros no centro e extremidades mais escuras (aspecto bipolar) (BRASIL, 2008). Importante salientar que em microscopia ótica a *Y. pestis* é muito pleomórfica podendo se apresentar em forma cocóide, ou de bastões curtos ou alongados, isolados ou agrupados ou formando cadeias.

O isolamento e identificação por cultura confere maior certeza diagnóstica. O procedimento adotado no SRP consiste do semeio da amostra em duas placas de gelose peptonada (base para Agar sangue, pH na faixa de 7,4 a 7,6), numa das quais se instila 1 gota do bacteriófago anti-pestoso e incubação a 28°C em por 48 a 72 horas. As colônias de peste são de tamanho pequeno, forma convexa, aspecto brilhante, e translúcido e de bordas inteiras. No local da cultura onde foi colocado o bacteriófago forma-se uma área circular de lise (KARIMI, 1978). As colônias também podem apresentar formas e aspectos diferentes (pleomórficas) (BRASIL, 2008). A manipulação deve ser realizada em laboratório de contenção com nível de biossegurança 3 (NB3) Considerando a gravidade da doença e o potencial de risco para a biodefesa das nações, pois pode ser usada como agente biológico em ações de bioterrorismo, a *Y. pestis* foi categorizada na Classe 3 de Risco Biológico e no Grupo A dos Agentes de Bioterrorismo (INGLESBY, 2000; BRASIL, 2010).

Quadro 2 - Coleta e conservação de material para exame para diagnóstico bacteriológico

Forma da doença	Tipo de material	Acondicionamento das amostras para transporte e diagnóstico bacteriológico	Análises bacteriológicas
Bubônica	Aspirado de bubão	Cary-Blair ^a	Exame de esfregaço corado (azul de metileno ou gram) Semeio em duas placas de gelose (<i>blood agar base</i>). Colocar o fago antipestoso em uma placa
Pneumônica	Esputo		Exame de esfregaço corado (azul de metileno ou gram) Semeio em duas placas de gelose (<i>blood agar base</i>). Colocar o fago antipestoso em uma placa
Septicêmica	Hemocultura	2mL de sangue em 20mL de caldo (BHI) ^b	Subcultivo em gelose e teste de bacteriófago. Enquanto perdurar a ausência de crescimento, repetir os subcultivos a cada 48 horas, até 8 dias
Óbito	Digitotomia (falange)	<i>In natura</i> (em frasco estanque)	Aspirar a medula óssea, fazer esfregaços e semeio em duas placas de gelose (uma com fago)
	Morte recente: sangue	Cary-Blair	Exame de esfregaço corado (azul de metileno ou gram); semeio em duas placas de gelose (uma com o fago)
	Aspirado de bubão		Exame de esfregaço corado (azul de metileno ou gram); semeio em duas placas de gelose (uma com o fago)

Fonte: BRASIL, 2014

1.13.2 Diagnóstico Sorológico

O teste sorológico adotado no diagnóstico e nas atividades de vigilância e controle da peste no Brasil é a prova de Hemaglutinação (HA), de fundamental importância no rastreamento da peste entre os roedores, carnívoros e em inquéritos sorológicos para delimitação dos focos (ALMEIDA et al, 1989; ARAGÃO, 2009b). A HA utiliza hemácias de carneiro sensibilizadas com o antígeno F1 da *Y. pestis* e é controlada pela reação de inibição da hemaglutinação (HI). A HA consiste na determinação de anticorpos anti-F1 a partir do soro sanguíneo, considerando positivos os soros com título igual ou maior que 1:16 (CHU, 2000; BRASIL, 2008).

Em áreas onde não há evidência de peste recente, os carnívoros domésticos (cães e gatos) ou selvagens (raposas, coiotes e alguns marsupiais) podem ser testados sorologicamente como indicadores-sentinelas da presença ou da ausência da peste entre os roedores (BRASIL, 2008).

Em humanos as amostras sorológicas são coletadas pareadas, uma na fase aguda da doença e na convalescença, devendo apresentar uma diferença de quatro títulos ou mais entre as duas amostras. A soroconversão acontece de uma a duas semanas após o início dos sintomas na maioria dos pacientes, mas pode ser mais precoce ou também não ocorrer (ALMEIDA, 1995; ARAGÃO, 2002).

1.13.3 Diagnóstico Molecular

A utilização da biologia molecular no diagnóstico da peste é uma opção em que se permite um diagnóstico quando outros testes não são factíveis ou mesmo quando as bactérias estão inviáveis (ALMEIDA e TAVARES et al, 2015). Os casos de peste ocorrem em geral em áreas remotas e pode levar longo tempo entre a coleta e a chegada das amostras nos laboratórios de diagnóstico e se as condições de acondicionamento e transporte não forem adequadas pode ocorrer contaminação, desidratação das amostras e morte da *Y. pestis* inviabilizando o cultivo bacteriológico.

O SRP tem desenvolvido diversos protocolos baseados na técnica de PCR e suas variações para o diagnóstico da peste em pulgas, material biológico de roedores ou humanos (SOUZA et al, 2007; NUNES et al, 2014).

2. JUSTIFICATIVA

As interações ambientais e a dinâmica da circulação da *Y. pestis* são fontes valiosas para conhecer o comportamento e distribuição nos focos de peste ao longo dos anos. Isso contribui para detectar precocemente os casos e utilizar como ferramenta dos programas de vigilância e controle, com priorização de áreas focais servindo como base de direção e orientação dos serviços de assistência à saúde a casos suspeitos humanos.

Implementar a vigilância ativa, conhecer o comportamento do agravo e seu ciclo epidemiológico na região contribuem para promover a integração da rede de atenção básica, buscando inserir a peste no diagnóstico diferencial de doenças febris.

A existência de fatores condicionantes para o reaparecimento de casos de peste em humanos não permite considerar que a doença esteja eliminada, mas continua a constituir risco permanente à população.

A doença tem importância histórica e risco de reemergência, pois persiste nos focos naturais em todo Nordeste brasileiro. O Ceará apresenta focos pestosos ativos com importância nacional, apresentando positividade sorológica de animais sentinelas (cães e gatos). Evidencia-se a presença da circulação do bacilo nas suas áreas pestíferas com uma diversidade de reservatórios silvestres e vetores, risco eminente de surgimento de novos casos humanos da doença.

Mediante o cenário da peste no estado, necessita-se conhecer a dinâmica da infecção nos focos naturais ao longo dos anos. Faz-se necessário a produção de dados para um direcionamento das ações de vigilância e controle, sensibilização dos gestores para fortalecer as políticas públicas voltadas à promoção e prevenção da doença, permitindo a detecção precoce de novos casos oriundos de áreas enzoóticas. Ainda se percebe dificuldade na vigilância e medidas de controle da doença, pelo difícil diagnóstico principalmente devido ao limitado conhecimento por parte dos profissionais de saúde acerca da existência e persistência da peste em áreas do Ceará.

3. OBJETIVOS

3.1. Geral

- Caracterizar a dinâmica de circulação e distribuição da infecção por *Y. pestis* em carnívoros domésticos (cães e gatos) das áreas de focos do Estado do Ceará.

3.2. Específicos

- Determinar a proporção da infecção por *Y. pestis* em carnívoros domésticos no período de 1997 a 2014;
- Descrever a frequência da titulação de anticorpos específicos em carnívoros domésticos no período de 1990 a 2014;
- Descrever o padrão de distribuição espacial e a tendência temporal da infecção por *Y. pestis* em carnívoros domésticos de 1997 a 2014;

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo ecológico do tipo série temporal e distribuição espacial, na qual foram analisados dados secundários de exames laboratoriais de carnívoros domésticos das áreas de peste pertencentes ao estado do Ceará.

4.2. Coleta de Dados

Resgate de dados secundários provenientes de relatórios do PCP do estado do Ceará, dados do SISPESTE, resultados do Laboratório Regional da Peste em Fortaleza de 1997 a 2005 e do LACEN do estado do Ceará, a partir do ano de 2005 a 2014.

O PCP foi descentralizado para cada município assumir a responsabilidade de executar as atividades e atribuições preconizadas pelo MS, dentre elas a sorologia de cães e gatos nas localidades pertencente ao foco de peste. O trabalho do programa se deu através de ciclos anuais com visitas domiciliares do ACE e coleta de sangue venoso dos cães e gatos, onde o exame de felinos foi suspenso pela nota técnica de 2007 e o estado do Ceará realizou até o ano de 2010 (BRASIL, 2007). O sangue é coletado em tubos apropriados que são acondicionados em caixas isotérmicas e levados para o laboratório de apoio onde são centrifugados para separação dos soros que são transferidos para microtubos com tampa rosqueada, armazenados em geladeira a + 2°C a +8°C até o envio ao LACEN para análise pelas técnicas HA – HI.

4.3. Descrição da área e população do estudo

4.3.1 Ceará

O estado do Ceará encontra-se cercado por formações de relevo relativamente altas, como chapadas e encostas, faz limite a oeste pela Serra da Ibiapaba; a leste, parcialmente, pela Chapada do Apodi; ao sul, pela Chapada do Araripe; e, ao Norte, pelo Oceano Atlântico. A vegetação cearense apresenta-se no domínio da caatinga, com período chuvoso restrito aproximadamente de quatro meses do ano e alta biodiversidade adaptada

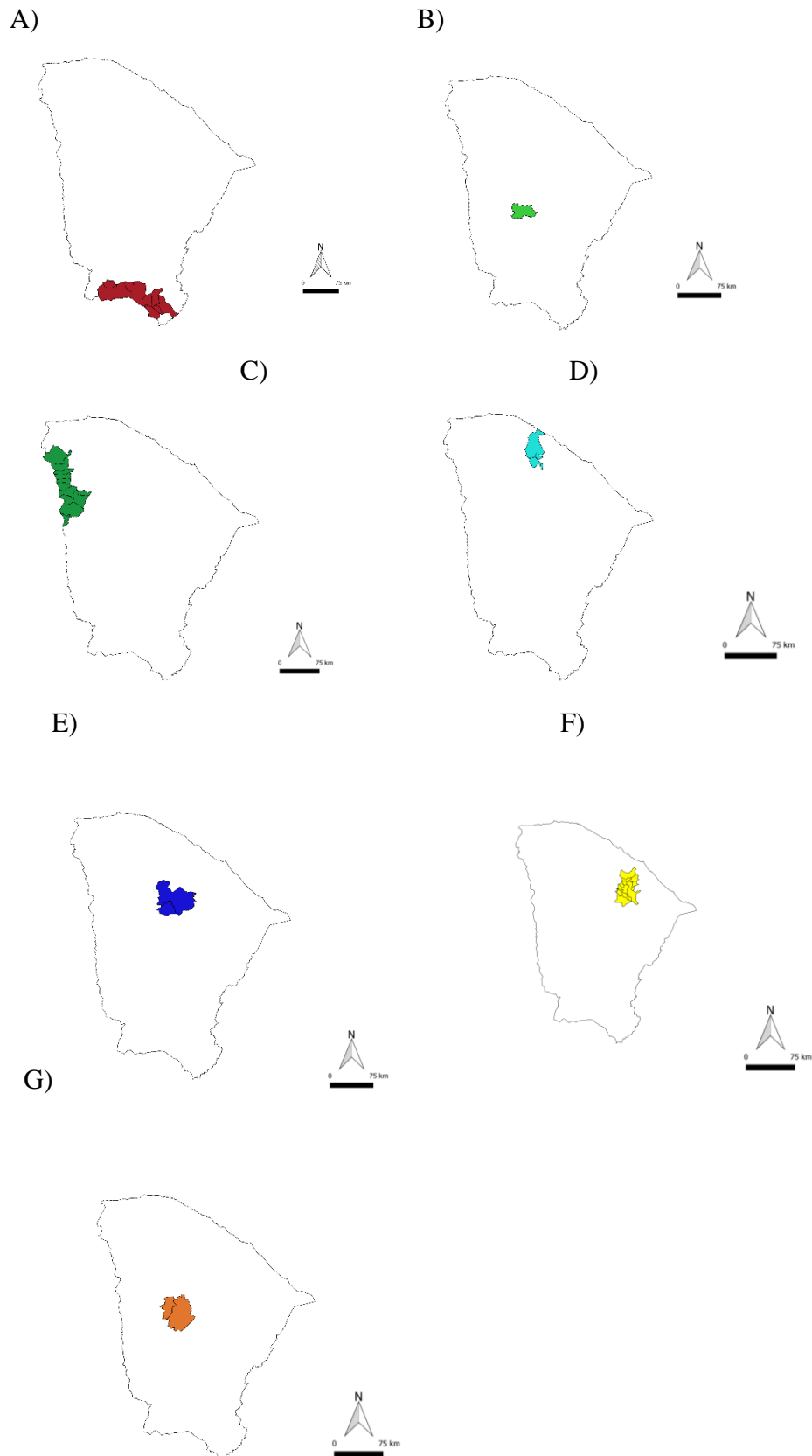
(GIULETTI, 2004). O estado é, ainda, o único a estar completamente inserido na sub-região do sertão. A sazonalidade característica desse bioma se reflete em uma fauna e flora integradas às condições semiáridas. Conseqüentemente, há grande número de espécies endêmicas, sobretudo nos brejos e serras, isolados pela caatinga, e refúgios da flora e fauna de matas tropicais úmidas (XAVIER, 2007).

Os ecossistemas do estado estão profundamente danificados, as regiões de floresta tropical e cerrado, nas serras e chapadas de elevada altitude, possuem grande concentração demográfica, intenso uso para fins agropecuários e, comparativamente, pouca preservação e fiscalização ambiental. Atualmente a mata atlântica ocupa apenas 1,2% do território estadual, tendo sido bem mais extensa no passado, mas 44% do restante está em áreas de preservação, porém, sem garantia de sua conservação (CEARA, 2015).

4.3.2 Área de estudo

A área de estudo compreendeu 44, do total de 184 municípios do estado do Ceará. Os municípios estão distribuídos segundo sua localização geográfica pertencente as 7 (sete) áreas de focos de peste no estado. Totalizando uma área de 29.855,6 km² (20,4%) da superfície do Ceará, com população canina total de 244.621 e população humana nessas áreas de focos de peste de 1.554.826 estimadas para o ano de 2015.

Figura 13. Focos de peste: **A)** Chapada do Araripe; **B)** Pedra Branca; **C)**) Serra da Ibiapaba; **D)** Serra de Uruburetama; **E)** Serra do Machado; **F)** Serra de Baturité e **G)** Serra das Matas.



4.4. Processamento de dados

Foram elegíveis todas as amostras sorológicas coletadas pelas equipes de endemias nos municípios de estudo, as quais foram encaminhadas no período de 1997 a 2005 ao laboratório regional da peste em Fortaleza e a partir de 2005 para o LACEN CE, que tornou-se o laboratório de referência do estado. O fluxo se deu por meio do preenchimento dos formulários de campo, coleta das amostras sorológicas e encaminhamento ao LACEN.

A partir de 2011, os dados foram retirados do Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) implantado no LACEN Ceará. O sistema foi construído pelo MS para o gerenciamento de informações laboratoriais relativas à saúde pública. O GAL foi ajustado facilmente ao fluxo dos laboratórios e que permitiu a integração com outros sistemas de vigilância em saúde existentes no Brasil (JESUS, 2013). Essa mudança facilitou a melhor rastreabilidade dos exames, segurança e confiabilidade das informações.

Os estudos comparando as regiões de foco, só foram possíveis com dados resgatados somente de cães a partir do ano de 2008, visto que não se conseguiu o levantamento de exames de sangue separado por município de origem em anos anteriores, para que se pudesse trabalhar as proporções dos focos.

4.4.1. Critérios de inclusão dos municípios

- Todos os municípios que realizaram sorologia de cães e gatos em suas respectivas áreas pestíferas pelo menos um ano no período compreendido de 1990 e 2014.

4.4.2. Critérios de exclusão para registros

- Todos os registros que apresentaram duplicidade de dados no SISPESTE.

4.5. Análise estatística

Inicialmente foi criado um banco de dados, inseridos em planilhas eletrônicas através do programa Excel 2010 para organização, separação e categorização das informações. Os dados foram exportados e analisados no Tabwin 32 e software Stata versão 11.2. As variáveis trabalhadas no estudo foram:

- Variável dependente (Y): Anos de estudo;

- Variável independente (X): - Número de cães e gatos positivos;
 - Proporções de cães e gatos positivos;
 - Focos de peste;
 - Títulos específicos de anticorpos de cães e gatos;

A análise descritiva utilizou medidas de tendência central e de dispersão, considerando o modelo estatisticamente significativo aquela cujo valor estimado apresentou o p valor < 0,05.

A análise de tendência temporal foi feita por meio da regressão linear simples e a associação entre os focos de peste foi feita através de correlação não-paramétrica por meio do teste de Spearman. Para calcular a ocorrência de mudanças no percentual anual da proporção dos casos de peste ao longo dos anos foi realizada uma análise de tendência por meio de uma regressão linear contínua com pontos de inflexão – “método *joinpoints*”, através do Programa de Regressão Joinpoints versão 4.2.0.2. Esse método permitiu o ajuste de dados de uma série a partir do menor número possível de *joinpoints* (zero, ou seja, uma reta sem pontos de inflexão) e testou se a inclusão de mais *joinpoints* é estatisticamente significativa. Os resultados foram apresentados através de gráficos e dos indicadores: *Annual Percent Change* ou Variação Percentual Anual (APC) e *Average Annual Percent Change* ou Variação Percentual Média Anual (AAPC). Realizou a análise de tendência das variáveis significativas para o Estado e para cada foco de peste. Cada ponto significativo, que indica uma mudança na queda ou aumento (se houvesse alguma), foi mantido no modelo final (KIM, 2000).

A distribuição espacial foi realizada através da dispersão de casos positivos de peste em cães e gatos dos 44 municípios pertencentes aos focos pestíferos. O mapeamento dos casos da área de estudo foi separado em intervalos de anos compreendendo todo o período de 1997 a 2014. Para a construção de mapas temáticos utilizou dados do banco do Excel exportados para o formato dBase (.dbf), com informações geográficas inseridas no software gratuito Quantum – GIS (QGis).

4.6. Aspectos éticos

Mesmo tratando-se de dados secundários, o projeto foi devidamente submetido e aprovado pelo Comitê de Ética sob o registro CAAE 51371215.2.0000.5054, com número de parecer 1.383.310 (ANEXO).

5. RESULTADOS

No período de 1997 a 2014 foram examinados 203.311 cães para detecção de anticorpos para peste. Esses animais estavam distribuídos nos sete focos pestíferos pertencentes ao estado do Ceará, com 3.023 positivos por meio da confirmação laboratorial. Já o número de gatos totalizou 61.135 com 426 positivos. A proporção média de casos positivos no período de estudo foi 1,49% (3.023/203.311) para cães e 0,70% (426/61.135) gatos (Tabela 2).

Os anos com maior prevalência em cães foram os anos de 1997 com 4,98% (417/8.367), seguidos de 2002 com 4,76% (313/6.581) e de 2001 com 3,95% (378/9.581). Já para os gatos os maiores coeficientes ocorreram em 2001 com 3,40% (170/4.995) e em 1997 com casos positivos de 1,12% (67/5.970), coincidindo com a elevada positividade em cães no mesmo período (Figuras 14 e 15). A partir de 2010, o estado do Ceará suspendeu a sorologia em gatos, seguindo a orientação do MS (BRASIL, 2007) que recomenda a coleta de amostras sorológicas usando apenas cães como animais sentinelas na vigilância de rotina.

Tabela 2 – Distribuição de carnívoros (cães e gatos) examinados e positivos para Peste, Ceará de 1997 a 2014.

Ano	Cães			Gatos		
	Examinados	Positivos	Proporção Positivos	Examinados*	Positivos	Proporção de Positivos
1997	8.367	417	4,98	5.970	67	1,12
1998	10.191	45	0,44	6.469	17	0,26
1999	10.491	131	1,25	6.132	31	0,51
2000	8.714	65	0,75	4.991	6	0,12
2001	9.581	378	3,95	4.995	170	3,40
2002	6.581	313	4,76	3.596	30	0,83
2003	9.096	183	2,01	5.159	23	0,45
2004	9.466	176	1,86	4.640	16	0,34
2005	11.135	387	3,48	4.535	28	0,62
2006	12.261	139	1,13	4.362	7	0,16
2007	13.258	207	1,56	5.137	19	0,37
2008	12.153	125	1,03	4.689	11	0,23
2009	14.342	109	0,76	460	1	0,22
2010	14.586	51	0,35	0	0	0
2011	14.005	109	0,78	0	0	0
2012	12.476	63	0,50	0	0	0
2013	13.257	69	0,52	0	0	0
2014	13.351	56	0,42	0	0	0
Total	203.311	3.023	1,49	61.135	426	0,70

* A partir de 2007, a nota técnica N° 001 do MS orienta como vigilância de rotina com amostras somente de cães como animal sentinela.

Nas figuras 14 e 15, tem-se uma visão geral através do comparativo entre o total de exames realizados, exames positivos e proporção de positividade por ano em cães e gatos, respectivamente, no período de 1997 a 2014, em todo o estado do Ceará.

Observou-se um aumento no ano de 2001 na positividade de gatos (Figura 15), comparado com os outros anos. A peste tem comportamento inesperado, dependente de alguns fatores ambientais interligados, que pode levar a um aumento de casos, com aumento do risco de infecção para humanos. A partir de 2010 houve paralisação na realização dos exames sorológicos em gatos, conforme a recomendação do MS.

Figura 14 - Número de cães examinados, positivos e proporção para Peste no Ceará, 1997 a 2014.

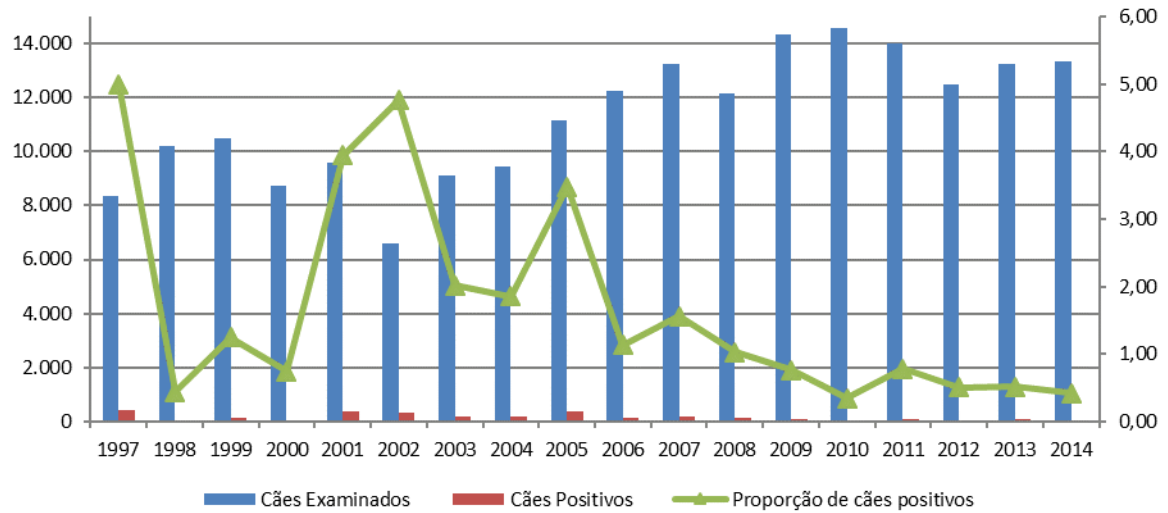
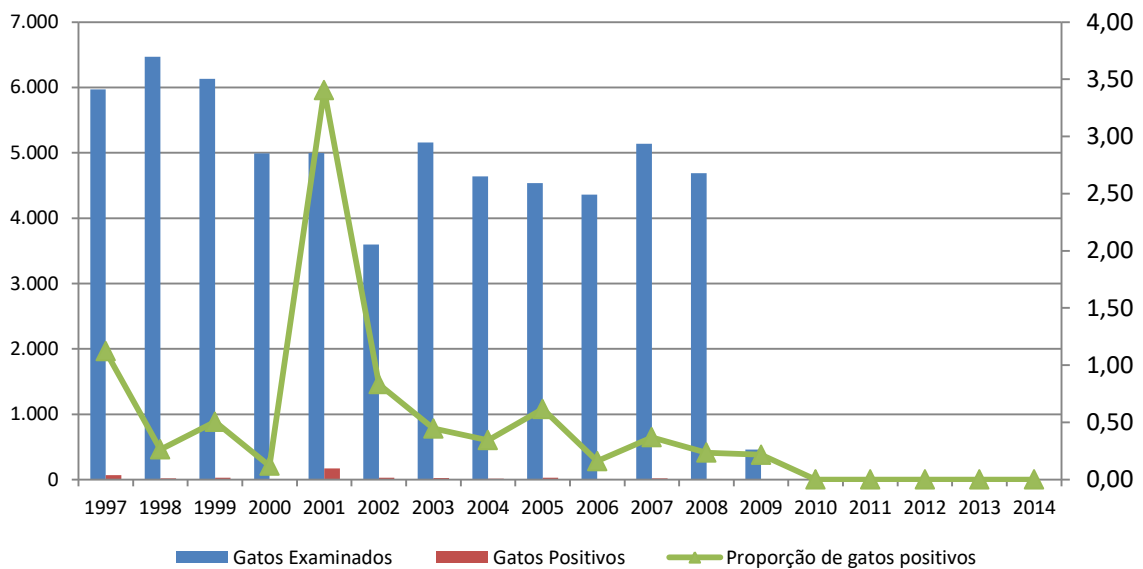


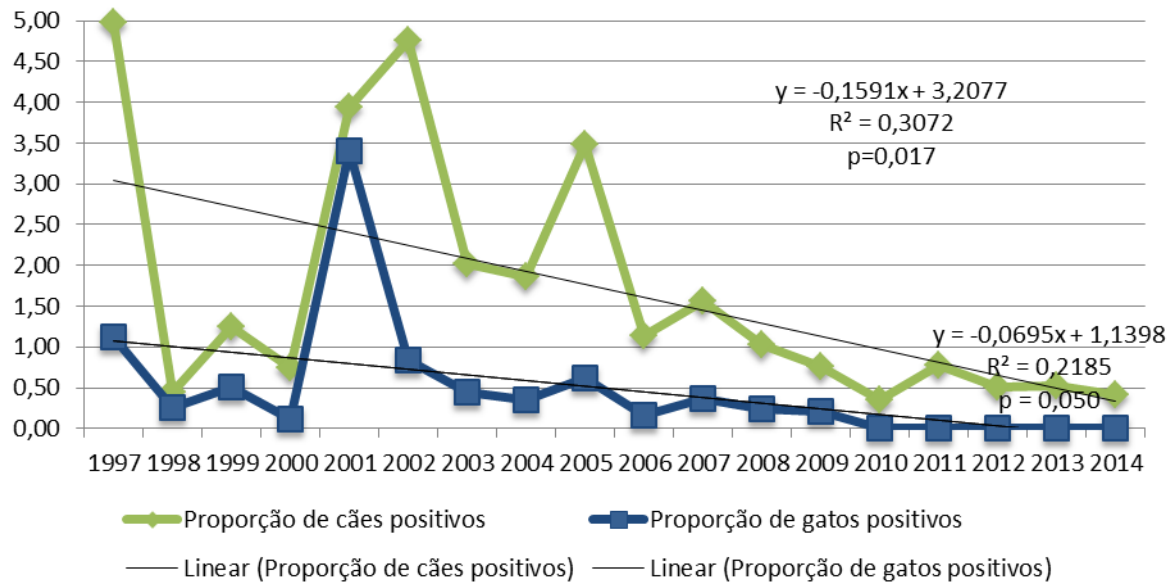
Figura 15 - Número de gatos examinados, positivos e proporção para Peste no Ceará, 1997 a 2014.



A variação da proporção de positividade de cães e gatos em todo o período estudado (1997 a 2014) é mostrada de forma geral na figura 16, com suas respectivas retas de tendência. Observa-se que a positividade de ambas espécies em estudo apresenta oscilações

ao longo dos anos, tendendo a queda. Observamos uma semelhança no comportamento da positividade em ambas as espécies no decorrer dos anos, havendo divergência somente no ano de 2002.

Figura 16 - Tendência da proporção de cães e gatos positivos para Peste. Ceará, 1997–2014

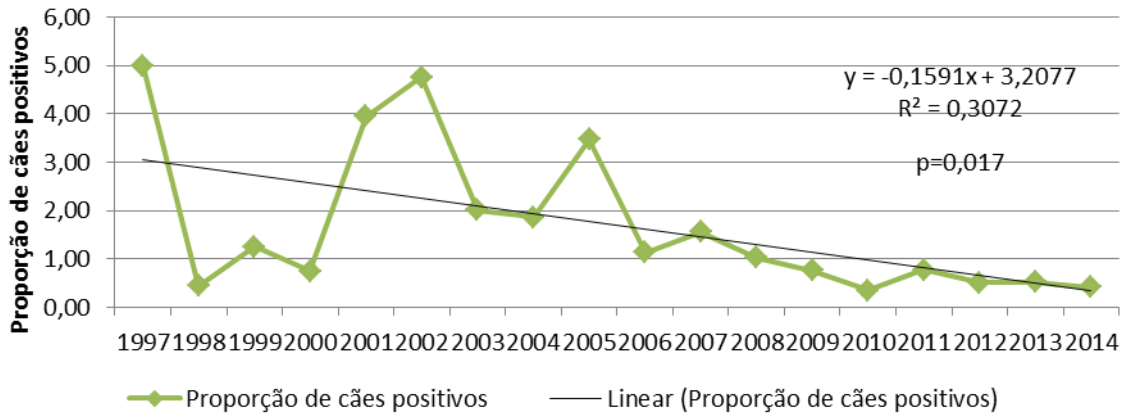


A figura 17 mostra a tendência da proporção de cães positivos para peste, de 1997 a 2014, com equação da reta $Y = -0,1591x + 3,2077$, $R^2 = 0,3072$ e $p = 0,01$, sendo o modelo significativo. Observa-se que para cada variação de uma unidade de X em anos, a positividade proporcional reduz 1,59. A tendência por períodos distintos 1997 a 2005 e 2006 a 2014, demonstra oscilação dos casos ao longo dos anos, com alterações sem diferença significativa no período de 1997 a 2005 ($p = 0,797$). A queda acentuada no período de 2006 a 2014, mostra a redução da proporção de cães positivos ao longo dos anos com análise de tendência significativa p valor = 0,008 e equação $Y = -0,1168x + 1,3681$ e $R^2 = 0,65$, onde 65% da variável dependente que no caso é a positividade canina é explicada pelo ano no modelo.

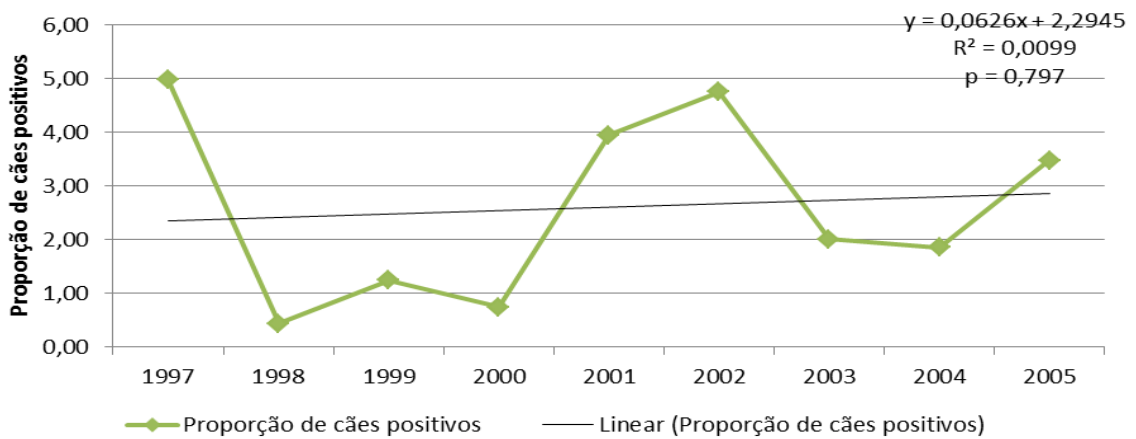
Esse período coincide com a época de escassez de chuvas no Ceará, foram anos de seca que podem ter impactado diretamente a densidade de populações de roedores e pulgas importantes no ciclo da peste.

Figura 17 - Tendência de proporção de cães positivos de Peste, Ceará: (A) período de 1997 a 2014; (B) período de 1997 a 2005 e (C) período de 2006 a 2014.

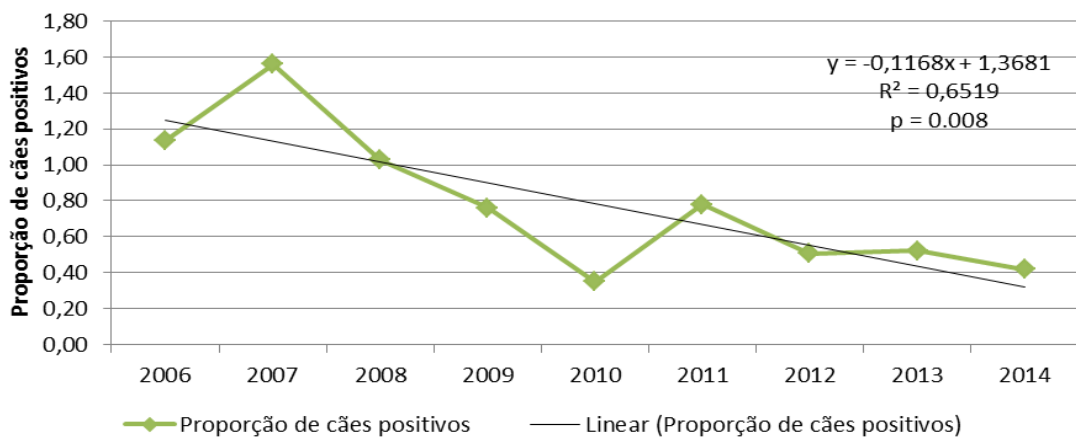
A



B



C



Considerando a análise realizada através do modelo *joinpoint*, a proporção de cães positivos apresenta aparente tendência positiva não significativa a partir do ano 1997, com

um início de mudança negativa da positividade canina no ano de 2002. De 1997 a 2002 a proporção de positividade apresentou mudança percentual anual (APC) de 18,8 (IC_{95%} -24,5 a 86,9) e $p=0,8$ (não significativa), no período de 2002 a 2014 a APC foi de -15,6 (IC_{95%} -15,6 a -4,8) e estatisticamente significativa ($p=0,0$). Considerando-se a média da mudança percentual anual (AAPC) em todo o período, esta apresentou valor de -6,7, observando tendência de diminuição percentual para o Ceará com IC_{95%} -19,1 a 7,7, sem significância estatística ($p=0,3$) (Figura 18 e 19, Tabela 4).

Figura 18 - Tendência da taxa da proporção de cães positivos para Peste, Ceará, 1997–2014.

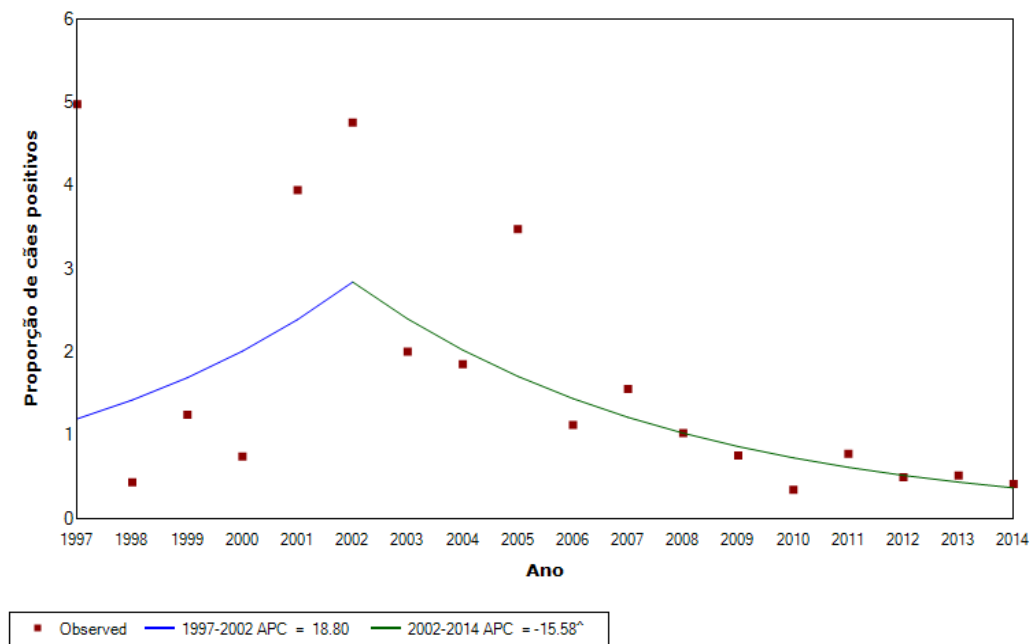
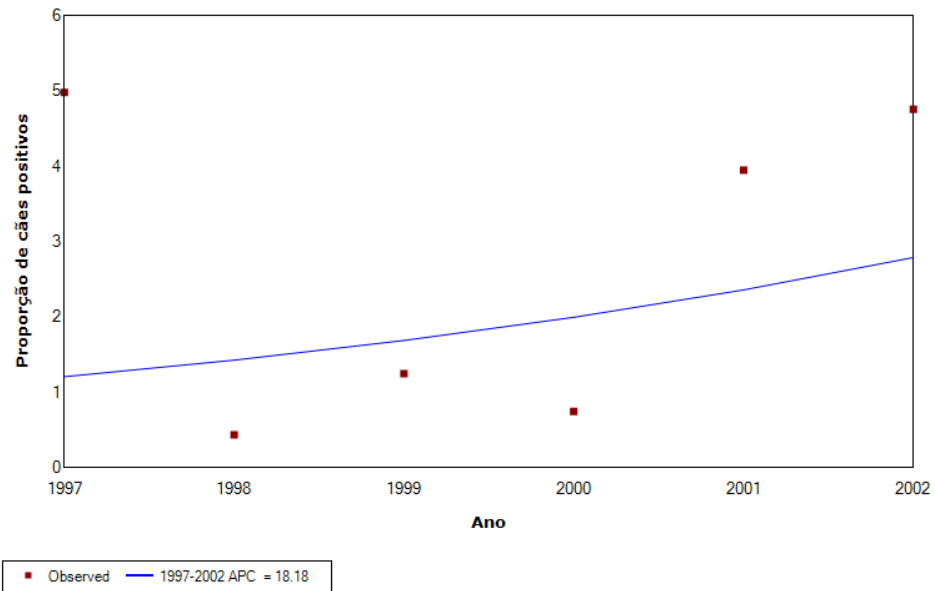


Figura 19 - Tendência da taxa da proporção de cães positivos para Peste no Ceará. A) Período de 1997 a 2002. B) Período de 2003–2014

A



B

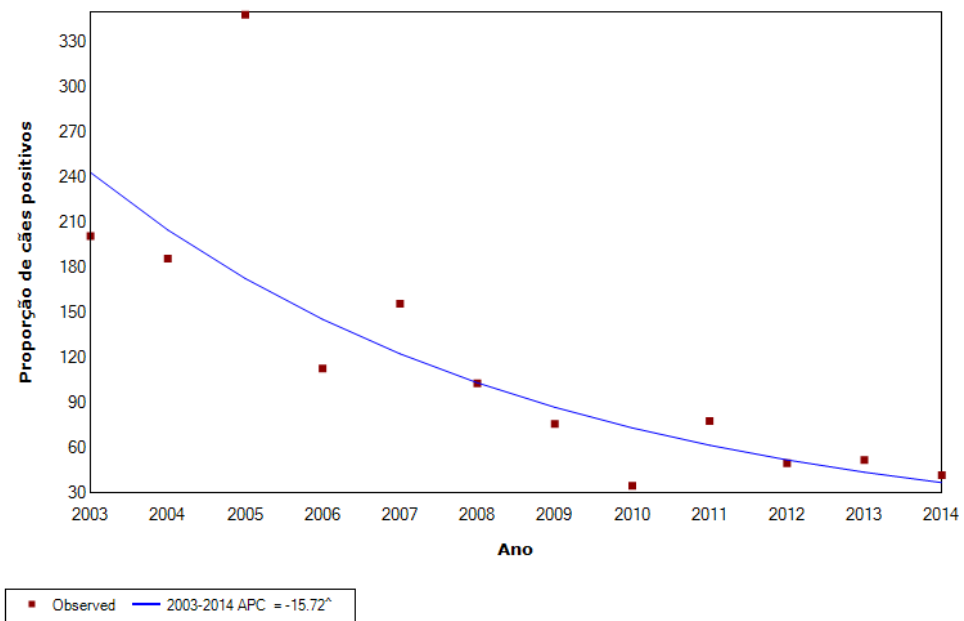


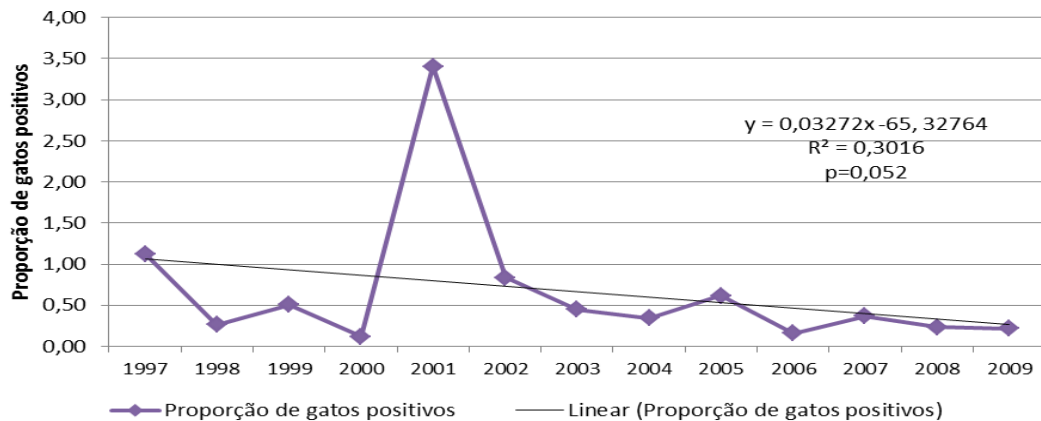
Tabela 3 - Estimativas de tendência temporal da proporção de cães positivos para peste, segundo pontos de corte obtidos através do *joinpoint*. Ceará, 1997–2014.

Variável	Período	APC	IC 95%		Valor P	AAPC	IC 95%		Valor P
			LI	LS			LI	LS	
Proporção cães	1997- 2002	18,8	-24,5	86,9	0,4	-6,7	-19,1	7,7	0,3
	2002-2014	-15,6	-25,1	-4,8	0,0				

* APC: mudança percentual anual; IC95%: intervalo de confiança de 95%; AAPC: mudança percentual anual média; LI: limite inferior; LS: limite superior

A proporção de gatos positivos no período de 1997 a 2009 apresentou equação $Y = 0,03272x - 65,32764$, $R^2 = 0,30$, estatisticamente não significante ($p = 0,05$). A figura 20 mostra um pico no ano de 2001, com posterior redução da positividade sem significância estatística para o modelo. Deve ser ressaltado que a partir de 2010 não houve realização de exames sorológicos em gatos como animais sentinelas.

Figura 20 - Tendência de proporção de gatos positivos de Peste, Ceará: período de 1997 a 2009.



A mudança de tendência utilizando o *joinpoint* analisando o período de 1997 a 2009, apresentou mudança percentual anual (APC) da proporção de gatos positivos de -15,92 com tendência linear estável (IC95% -28,7 a -0,8) e estatisticamente significativa ($p=0,0$).

Figura 21. Tendência da taxa da proporção de gatos positivos para Peste. Ceará, 1997–2009

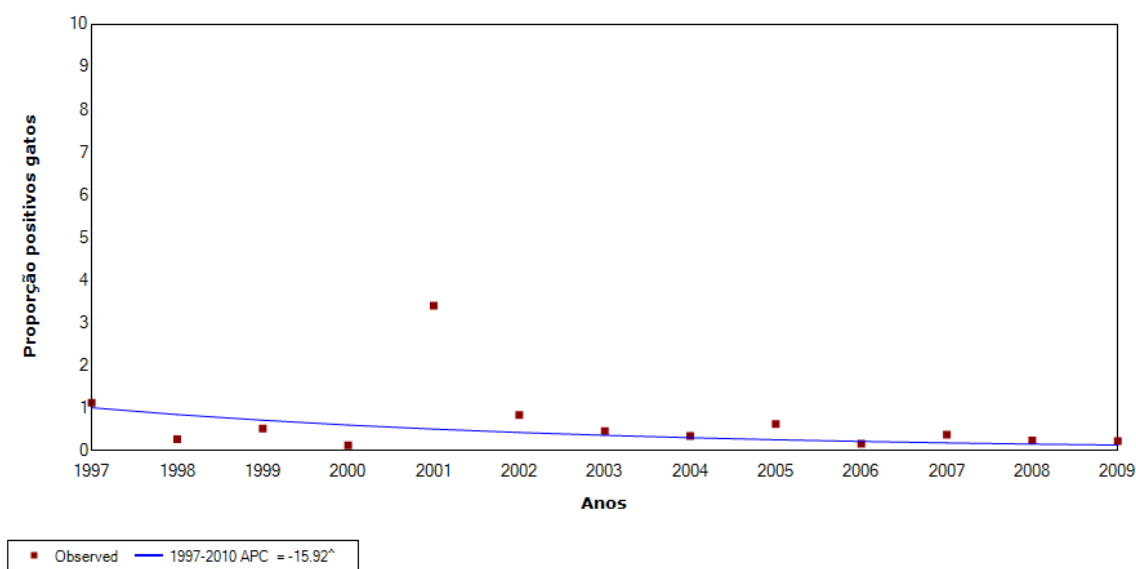


Tabela 4 – Estimativas de tendência temporal da proporção de gatos positivos para peste, segundo pontos de corte obtidos através do *joinpoint*. Ceará, 1997–2014.

Variável	Período	APC	IC 95%		Valor P
			LI	LS	
Proporção gatos	1997- 2009	-15,9	-28,7	-0,8	0,0

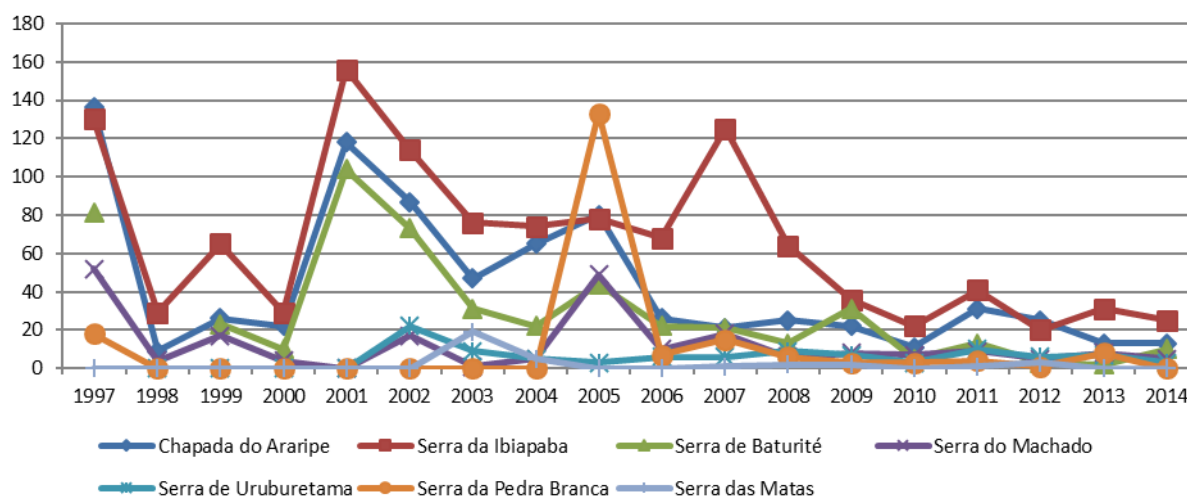
* APC: mudança percentual anual; IC95%: intervalo de confiança de 95%; AAPC: mudança percentual anual média; LI: limite inferior; LS: limite superior

Ao comparar os resultados da proporção da positividade de cães entre os focos pestíferos do estado de 2008 a 2014, observa-se uma maior positividade no foco da Serra do Machado nos anos de 2010 (0,54), 2011 (1,26), 2013 (1,18) e 2014 (0,59) quando comparado com os demais focos. Durante o período de estudo a proporção de animais infectados declinou com o passar do tempo, mantendo-se abaixo de 1% em todos os focos no último ano estudado.

Tabela 5 - Distribuição de proporção de cães positivos para peste de acordo com os focos da infecção, Ceará, 2008 a 2014

Ano	Focos de peste							Ceará
	Chapada do Araripe	Serra da Ibiapaba	Serra da Pedra Branca	Serra das Matas	Serra de Baturité	Serra de Uruburetama	Serra do Machado	
2008	0,87	1,02	0,80	3,33	1,11	1,34	1,77	1,03
2009	1,47	0,45	0,26	1,52	1,54	1,05	0,85	0,76
2010	0,31	0,34	0,29	0,00	0,35	0,44	0,54	0,35
2011	0,98	0,65	0,43	0,70	0,76	0,93	1,26	0,78
2012	1,01	0,48	0,43	0,90	0,48	0,29	0	0,50
2013	0,35	0,51	0,63	0,23	0,50	0,81	1,18	0,52
2014	0,53	0,48	0,48	0,41	0,32	0,23	0,59	0,42
Total	0,75	0,57	0,46	0,56	0,67	0,59	0,78	0,62

Figura 22 - Distribuição de cães positivos para peste por focos pestíferos, Ceará, 1997 a 2014.



A tabela 06 apresenta os cálculos de mínimo e máximo, mediana e quartis das proporções de cães positivos para peste nos focos da infecção no Estado do Ceará. Na distribuição de dados a maior mediana foi observada no foco da Chapada do Araripe (0,87) e o valor máximo da proporção foi encontrado na Serra das Matas (3,33).

Os gráficos que apresentam as retas de tendência de acordo com cada foco pestífero, para o período de 2008 a 2014, estão concentrados na figura 23 com seus

respectivos valores de APC. A análise da proporção de positivos segundo os focos de peste do estado usando o modelo de *joinpoint*, no período de 2008 a 2014 apresenta mudança percentual anual (APC) de: -9,2 (IC_{95%} -28,2 a 14,6) no foco da Serra do Machado; -10,7 (IC_{95%} -32,8 a 18,6) na Chapada do Araripe; -28,7 (IC_{95%} -45,3 a -7,1) na Serra das Matas; -19,9 (IC_{95%} -38,1 a 3,5) na Serra de Uruburetama; 2,3 (IC_{95%} -17,1 a 26,2) na Serra de Pedra Branca; -5,8 (IC_{95%} -20,5 a 11,7) na Serra de Ibiapaba e -18,3 (IC_{95%} -33,8 a 0,8) na Serra de Baturité, apresentando significância estatística no modelo somente o foco da Serra das Matas (p=0,0) (Tabela 7).

Tabela 6 - Valores de mínimo, mediana e quartis das proporções de cães nos focos de Peste. Ceará, 2008 a 2014.

Foco	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo
Chapada do Araripe	0,31	0,35	0,87	1,01	1,47
Serra da Ibiapaba	0,34	0,45	0,48	0,65	1,02
Serra da Pedra Branca	0,26	0,29	0,43	0,63	0,8
Serra das Matas	0	0,23	0,7	1,52	3,33
Serra de Baturité	0,32	0,35	0,5	1,11	1,54
Serra de Uruburetama	0,23	0,29	0,81	1,05	1,34
Serra do Machado	0	0,54	0,85	1,26	1,77
Ceará	0,35	0,42	0,52	0,78	1,03

Figura 23 - Tendência da taxa da proporção de cães positivos nos focos de Peste, Ceará, 2008–2014: (A) Serra do Machado; (B) Chapada do Araripe; (C) Serra das Matas; (D) Serra de Uruburetama; (E) Serra de Pedra Branca; (F) Serra da Ibiapaba e (G) Serra de Baturité.

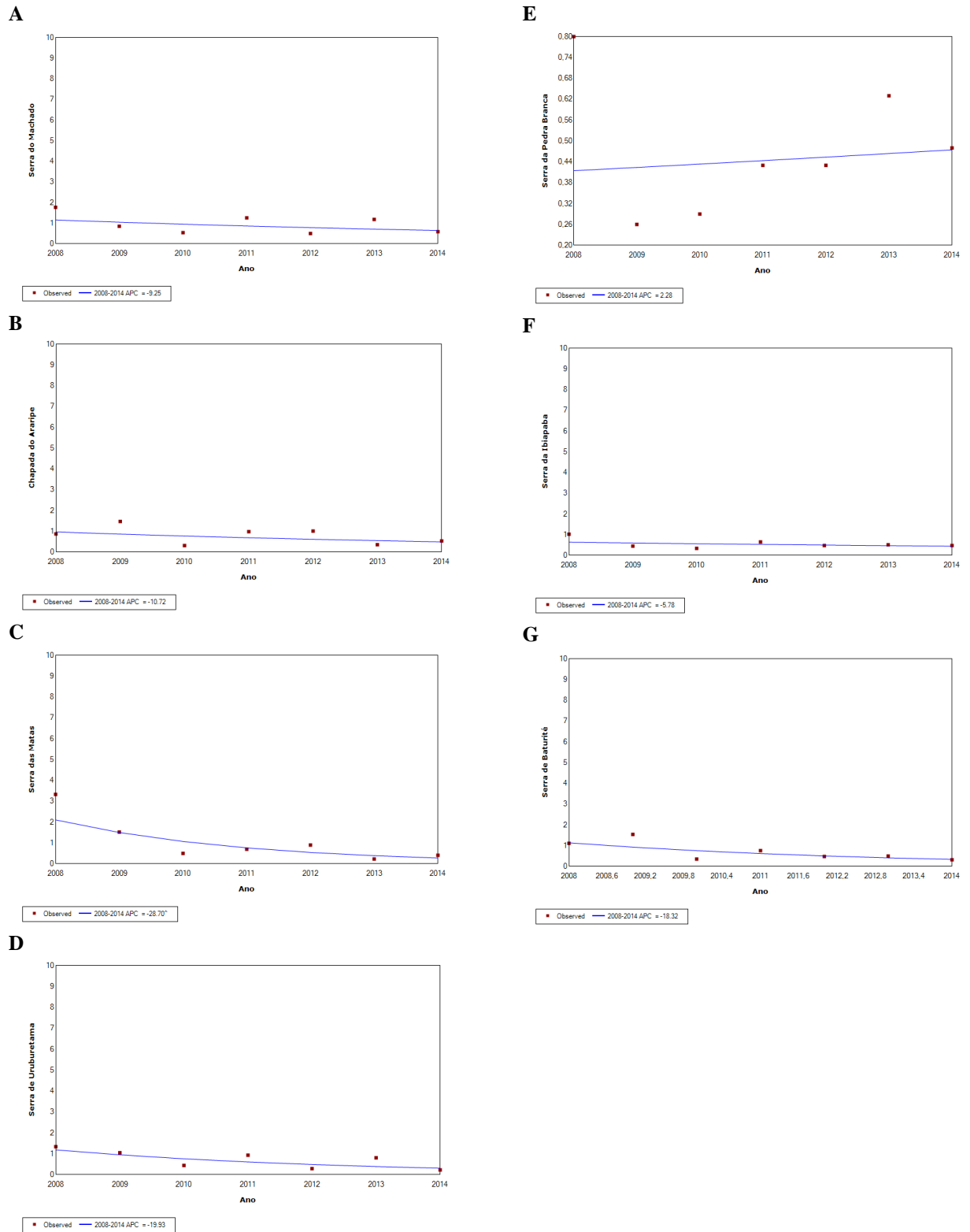


Tabela 7 - Estimativas de tendência temporal da proporção de cães positivos por focos de peste, obtidos através do *joinpoint*. Ceará, 2008–2014.

Variável	APC	IC 95%		Valor P
		LI	LS	
Serra do Machado	-9,2	-28,2	14,6	0,3
Chapada do Araripe	-10,7	-32,8	18,6	0,4
Serra das Matas	-28,7	-45,3	-7,1	0,0
Serra de Uruburetama	-19,9	-38,1	3,5	0,1
Serra da Pedra Branca	2,3	-17,1	26,2	0,8
Serra da Ibiapaba	-5,8	-20,5	11,7	0,4
Serra de Baturité	-18,3	-33,8	0,8	0,1

* APC: mudança percentual anual; IC95%: intervalo de confiança de 95%; LI: limite inferior; LS: limite superior

Para melhor compreender o comportamento da série temporal estudando os focos de peste no período de 2008 a 2014, foi possível testar a associação entre os focos através do teste não paramétrico de Spearman para verificar a correlação como registrada na tabela 8. Os valores de probabilidade de associação considerados estatisticamente significativos estão destacados, usou-se o nível de significância de 5% e p valor <0,05, associações significativas. As correlações estatisticamente significantes observadas foram: Serra de Uruburetama com o ano; Chapada do Araripe com a Serra das Matas; Serra de Ibiapaba com a Serra da Pedra Branca e Serra do Machado; Serra de Baturité com a Serra de Uruburetama e entre a Serra de Uruburetama com a Serra do Machado.

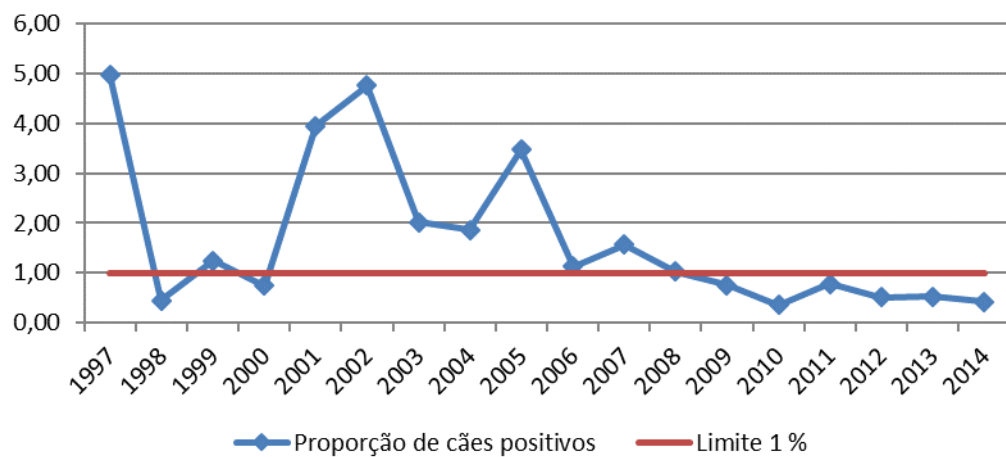
Tabela 8 - Matriz para avaliar associação entre as proporções de cães positivos para peste por Focos do Ceará, 2008 a 2014.

		Ano	Chapada do Araripe	Serra de Ibiapaba	Serra de Pedra Branca	Serra das Matas	Serra de Baturité	Serra de Uruburetama	Serra do Machado
Ano	Coeficiente	1.00							
	Valor – p								
Chapada Araripe	Coeficiente	0.2857	1.00						
	Valor – p	0.5345							
Serra da Ibiapaba	Coeficiente	0.0721	0.0901	1.00					
	Valor – p	0.8780	0.8477						
Serra da Pedra Branca	Coeficiente	0.1982	0.3424	0.7909	1.00				
	Valor – p	0.6701	0.4523	0.0342					
Serra das Matas	Coeficiente	0.5714	0.7857	0.4324	0.1261	1.00			
	Valor – p	0.1802	0.0362	0.3325	0.7876				
Serra de Baturité	Coeficiente	0.7143	0.6071	0.3604	0.0721	0.7143	1.00		
	Valor – p	0.0713	0.1482	0.4271	0.8780	0.0713			
Serra de Uruburetama	Coeficiente	0.8214	0.3214	0.4505	0.0901	0.6071	0.9286	1.00	
	Valor – p	0.0234	0.4821	0.3104	0.8477	0.1482	0.0025		
Serra do Machado	Coeficiente	0.3929	0.0357	0.7928	0.5225	0.3929	0.6429	0.7857	1.00
	Valor – p	0.3833	0.9394	0.0334	0.2289	0.3833	0.1194	0.0362	

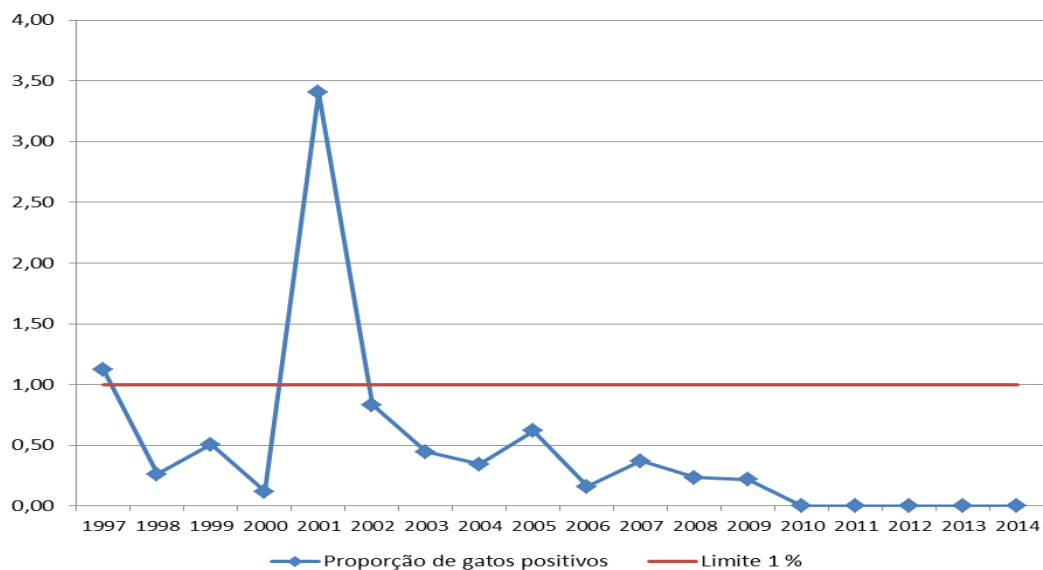
A figura 24 apresenta a série histórica da proporção de cães e gatos positivos comparada com a taxa de positividade sorológica de 1% considerada situação de risco pelo MS (BRASIL, 2007). Os valores menores que esse limite indica situação epidemiológica de risco reduzido para o aparecimento de casos humanos. Houve situações de risco aumentado em alguns anos com positividade canina acima do limite (anos 1997; 2001 a 2007), coincidindo com o último caso humano no ano de 2005. Do ano de 2008 em diante, essas proporções de cães se mantiveram abaixo de 1%. Já em gatos, as proporções comportaram-se abaixo do limite com exceções dos anos de 1997 e 2001, onde nesse último ano houve um aumento, diferindo do comportamento padrão dos outros anos.

Figura 24 - Distribuição da proporção de animais positivos comparando com o limite de 1% para Peste, Ceará, 1997 a 2014: (A) proporção de cães e (B) proporção de gatos

A



B



No total, todos os municípios cearenses localizados nas áreas focais de peste registraram pelo menos um caso de cão positivo em todo o período de estudo. As figuras 25 e 26 apresentam mapas de distribuição espaço-temporal, mostrando a evolução da positividade distribuída por municípios no estado do Ceará. Os mapas apresentam dados agrupados no período total do estudo (1997-2014) e em seis períodos de tempo distintos (1997-1999, 2000-2002, 2003-2005, 2006-2008, 2009-2011 e 2012-2014).

Durante todo o período estudado destacou-se o aumento gradativo de municípios com poucos casos positivos e com o passar do tempo uma redução do número de municípios com elevada positividade, onde a partir do ano de 2003, observou-se a ausência de municípios com mais de 40 casos de amostras sorológicas positivas de cães.

Os municípios que tiveram mais casos positivos foram Ibiapina e Ipu (Foco da Serra de Ibiapaba) e Jardim e Santana do Cariri (Foco da Chapada do Araripe).

No acumulado do período de 1997 a 2014, 16 municípios (36,4%) apresentaram até 25 cães positivos, os municípios que tiveram de 25 a 100 animais positivos somaram 19 (43,2%), 4 municípios (11,4%) com positividade de 100 a 200 animais e também 4 municípios com mais de 400 animais (9%) positivos no decorrer de todo o período (Figura 26).

Figura 25 - Mapas de distribuição de casos e evolução da Peste no Ceará em cães por municípios: 1997-2014

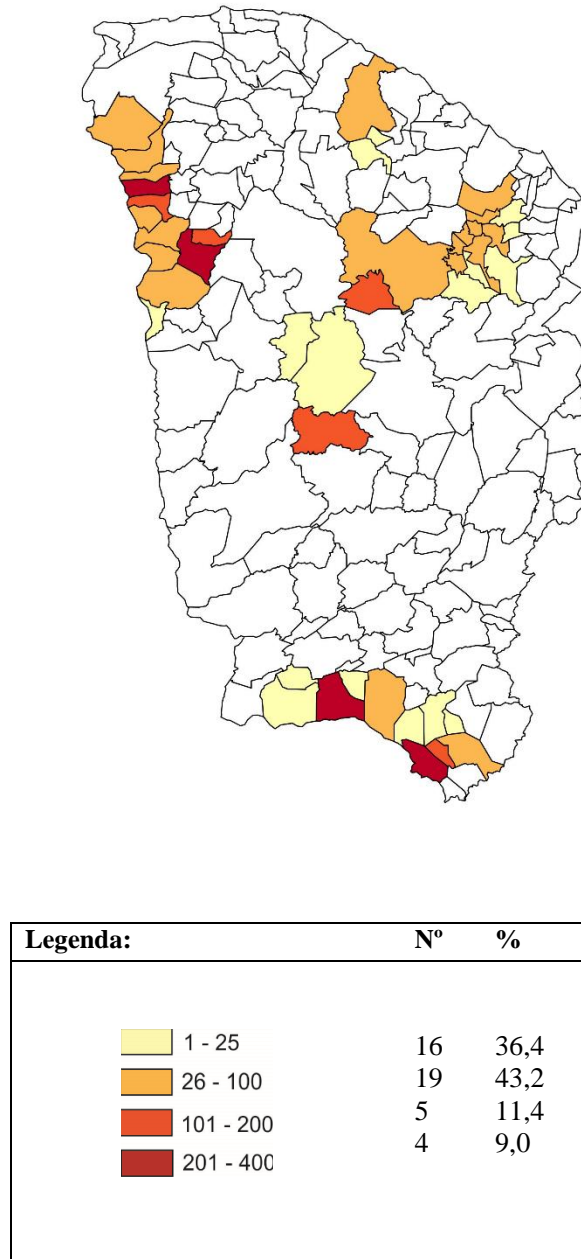
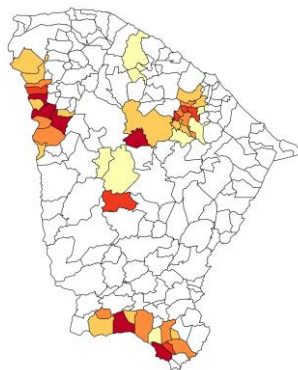
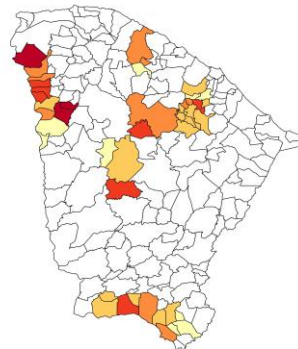


Figura 26 - Mapas de distribuição de casos e evolução da Peste no Ceará em cães por municípios, nos períodos: (A) 1997-1999; (B) 2000-2002; (C) 2003-2005; (D) 2006-2008; (E) 2009-2011 e (F) 2012-2014.

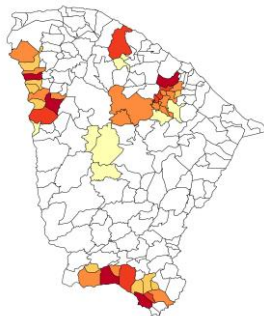
A



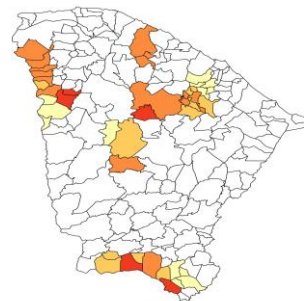
D



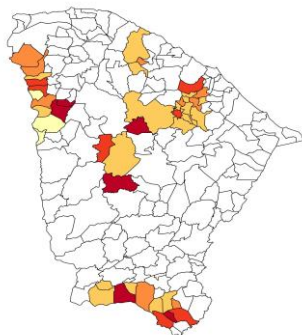
B



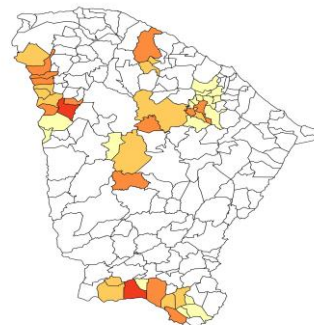
E



C



F

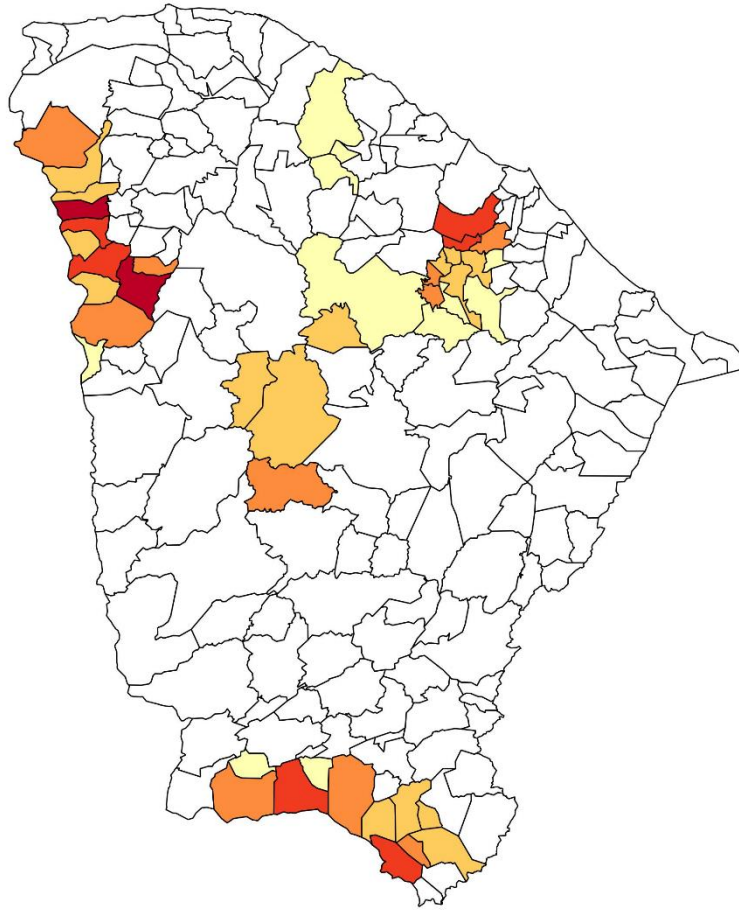


Legenda:	Nº	%	Legenda:	Nº	%
1997 - 1999			2006 - 2008		
Até 0	25	56,8	Até 0	28	63,6
1 - 5	14	31,8	1 - 5	16	36,4
6 - 15	2	4,6	6 - 15	0	0,0
16 - 40	2	4,6	16 - 40	0	0,0
41 - 140	1	2,3	41 - 140	0	0,0
2000 - 2002			2009 - 2011		
Até 0	22	50,0	Até 0	13	29,6
1 - 5	13	30,0	1 - 5	11	25,0
6 - 15	5	11,4	6 - 15	15	34,1
16 - 40	2	4,6	16 - 40	5	11,4
41 - 140	2	4,6	41 - 140	0	0,0
2003 - 2005			2012 - 2014		
Até 0	23	52,3	Até 0	17	38,6
1 - 5	19	43,2	1 - 5	13	30,0
6 - 15	1	2,3	6 - 15	12	27,3
16 - 40	1	2,3	16 - 40	2	4,5
41 - 140	0	0,0	41 - 140	0	0,0

No acumulado do período estudado, 11 municípios (25%) não apresentaram positividade em gatos, os municípios que tiveram de 1 a 5 animais positivos representaram 34% (15 municípios), 4 municípios (9%) com positividade entre 15 a 30 animais e também 5 municípios com mais de 30 animais positivos no decorrer de todo o período (Figura 27).

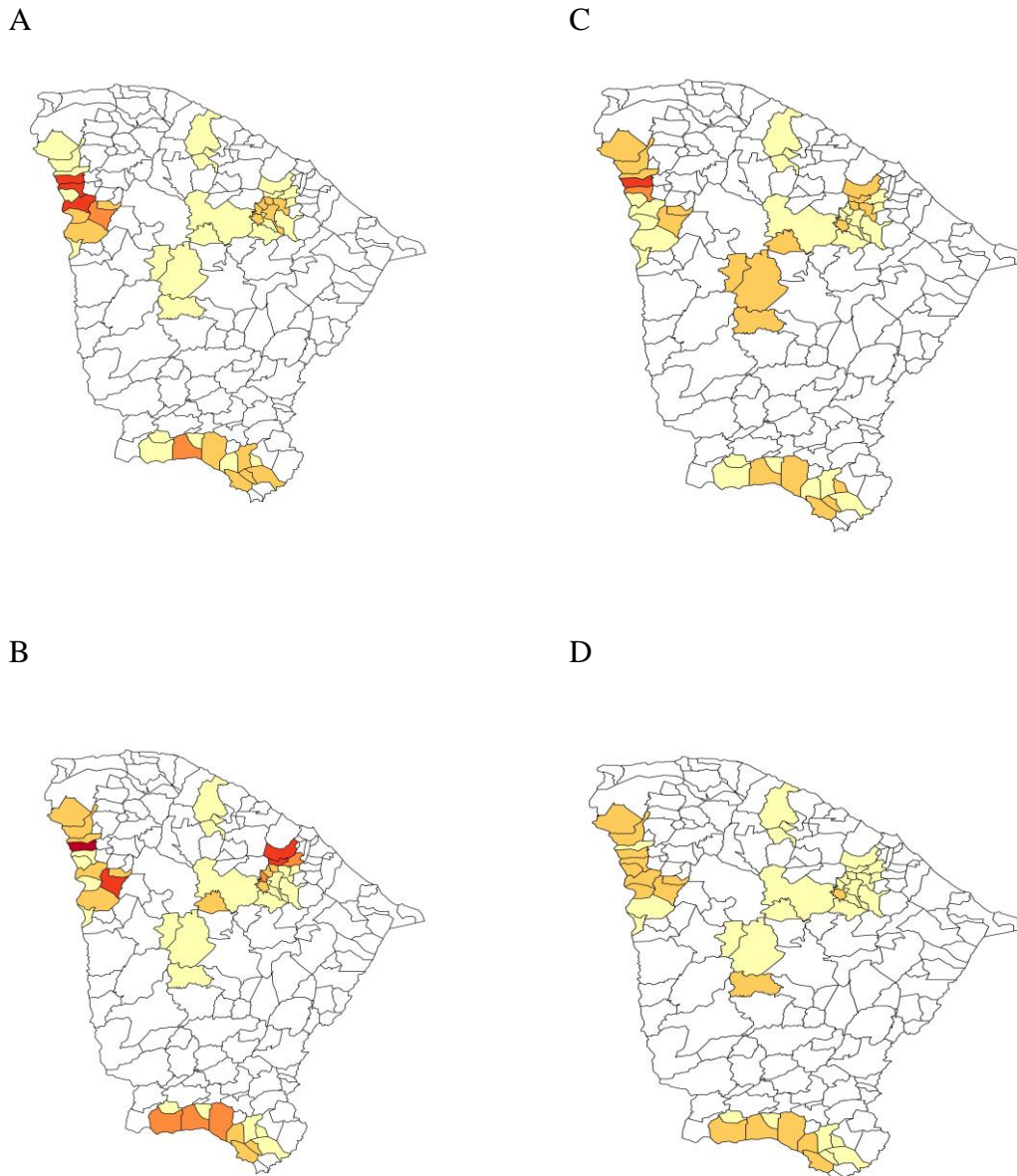
No decorrer dos anos constatou-se uma redução na positividade em gatos, acompanhando um aumento crescente do número de municípios sem casos positivos. No período de 1997-1999, 25 municípios (57%) com nenhum caso registrado e somente um município com mais de 30 casos de gatos positivos. De 2003-2005, 19 (43%) municípios com 1 a 5 casos registrados e somente um município com positividade entre 15 a 30 animais. No último período da série (2006-2009) o número de municípios sem casos aumentou para 28 (63%) e os demais 16 (36%) registraram de 1 a 5 animais positivos para peste (Figura 28).





















Figura 27 - Mapas de distribuição de casos e evolução da Peste no Ceará em gatos domésticos por municípios: 1997-2009.



Legenda:	Nº	%
Até 0	11	25
1 - 5	15	34,1
6 - 15	10	22,7
16 - 40	6	13,6
41 - 140	2	4,6

Figura 28 - Mapas de distribuição de casos e evolução da Peste no Ceará em Gatos por municípios, nos períodos: (A) 1997-1999; (B) 2000 – 2002; (C) 2003 – 2005; (D) 2006 – 2009.



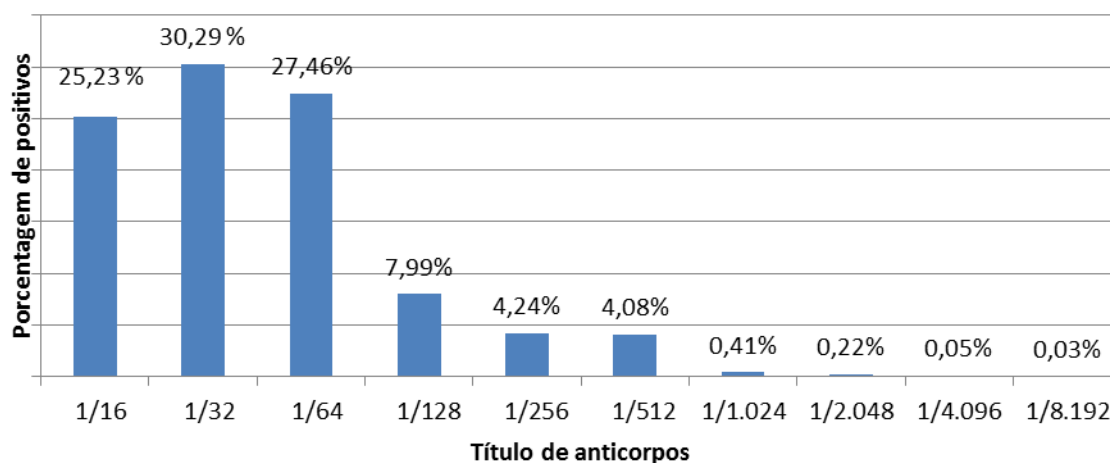
Legenda:	Nº	%	Legenda:	Nº	%
1997 - 1999			2003 - 2005		
 Até 0	25	56,8	 Até 0	23	52,3
 1 - 5	14	31,8	 1 - 5	19	43,2
 6 - 15	2	4,6	 6 - 15	1	2,3
 16 - 40	2	4,6	 16 - 40	1	2,3
 41 - 140	1	2,3	 41 - 140	0	0,0
2000 - 2002			2006- 2009		
 Até 0	22	50	 Até 0	28	63,6
 1 - 5	13	30	 1 - 5	16	36,4
 6 - 15	5	11,4	 6 - 15	0	0,0
 16 - 40	2	4,6	 16 - 40	0	0,0
 41 - 140	2	4,6	 41 - 140	0	0,0

Na série histórica que compreende os anos de 1990 a 2014 um total de 3.631 cães e gatos, possuíam anticorpos antipestosos com títulos variando de 1/16 a 1/64, os títulos com maior frequência foram de 1/32 (1.100/3.631), 1/64 (997/3.631) e os de 1/16 (916/3.631), representando 30%, 27% e 25% do total, respectivamente (Tabela 9, Figura 29). Observa-se que as maiores titulações se mostraram com uma baixa frequência a partir do título 1/128 (290/3.631) e título 1/1.024 (15/3.631) em diante as ocorrências tornaram-se esporádicas: 1/2.048 (8/3.631); 1/ 4.096 (2/3.631) e 1/8.192 (1/3.631), isto pode ser explicado porque na rotina laboratorial só se faz o teste de diagnóstico até 6 diluições (1/128), excepcionalmente realiza-se até 12 diluições (1/8.192).

Tabela 9 – Titulação de anticorpos específicos em carnívoros domésticos (cães e gatos), Ceará de 1990 a 2014.

Ano	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512	1/1.024	1/2.048	1/4.096	1/8.192	Total
1990	24	10	5	2	0	0	0	0	0	0	41
1991	5	4	0	0	0	0	0	0	0	0	9
1992	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	8
1993	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	5
1994	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
1995	13	6	2	4	0	0	0	0	0	0	25
1996	55	28	8	1	0	0	0	0	0	0	92
1997	181	168	112	15	4	2	0	1	1	0	484
1998	6	25	22	4	2	1	1	0	1	0	62
1999	23	58	60	8	8	1	1	2	0	1	162
2000	9	26	31	1	1	3	0	0	0	0	71
2001	56	120	233	52	30	49	7	1	0	0	548
2002	26	80	172	33	21	9	2	0	0	0	343
2003	17	37	97	26	24	3	0	2	0	0	206
2004	32	39	85	30	3	3	0	0	0	0	192
2005	44	178	78	16	34	65	0	0	0	0	415
2006	31	50	13	40	9	2	1	0	0	0	146
2007	106	61	20	25	9	5	0	0	0	0	226
2008	78	32	15	7	2	1	1	0	0	0	136
2009	58	26	11	11	1	3	0	0	0	0	110
2010	19	20	3	5	3	0	0	1	0	0	51
2011	48	43	13	5	0	0	0	0	0	0	109
2012	27	25	7	3	1	0	0	0	0	0	63
2013	32	30	6	1	0	0	0	0	0	0	69
2014	17	28	4	1	2	1	2	1	0	0	56
Total	916	1.100	997	290	154	148	15	8	2	1	3.631

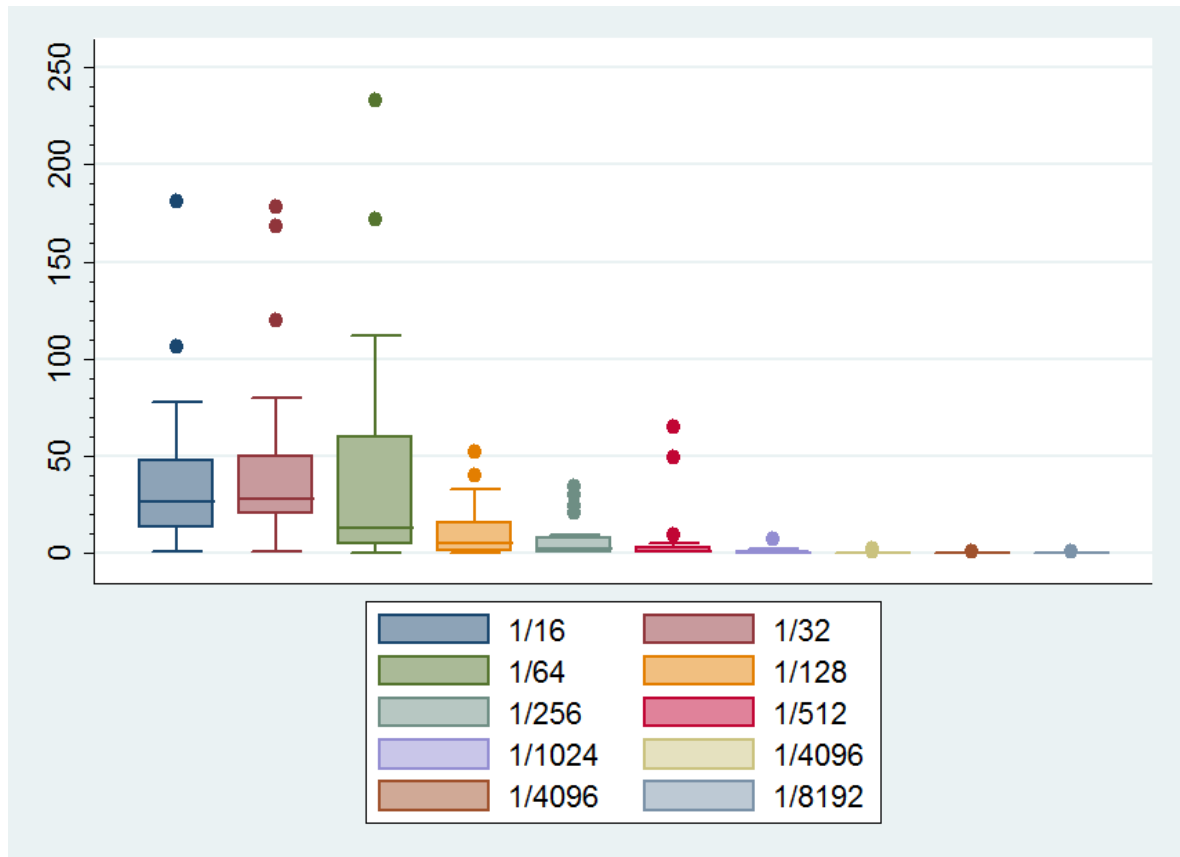
Figura 29 - Distribuição de cães e gatos positivos segundo a titulação de anticorpos anti-F1 nos focos de Peste, 1990 a 2014



Os valores de mínimo e máximo, mediana e quartis da titulação dos animais são apresentados na tabela 11, o título de 1/32 apresentou maior mediana (28), seguido da titulação de 1/16 (26) e 1/64 (13). No gráfico do tipo *boxplot* pode-se visualizar o comportamento de redução das medianas segundo a titulação, durante todo o período de estudo (1990-2014) e identificação dos pontos extremos para cada variável representada (Figura 30).

Tabela 10 - Valores de mínimo, mediana, e quartis das titulações de cães e gatos dos focos de Peste Ceará, 1990 a 2014.

Título de Anticorpos	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo
1/16	1	13	26	48	181
1/32	1	20	28	50	178
1/64	0	4	13	60	233
1/128	0	1	5	16	52
1/256	0	0	2	8	34
1/512	0	0	1	3	65
1/1.024	0	0	0	1	7
1/2.048	0	0	0	0	2
1/4.096	0	0	0	0	1
1/8.192	0	0	0	0	1

Figura 30 - Titulação de cães e gatos positivos Ceará, 1990 a 2014.

6. DISCUSSÃO

O presente estudo mostra que a peste permanece presente em seus focos naturais pestíferos localizados no estado do Ceará. Observa-se que a bactéria *Y. pestis* está em circulação ativa nas áreas focais. O estudo revelou uma tendência de diminuição da positividade em carnívoros, com algumas diferenças de comportamento em cães e gatos.

Os achados de prevalência de casos positivos do nosso estudo foi 1,49% (3.023/203.311) para cães e 0,70% (426/61.135) para gatos no acumulado dos anos. Os anos com maior prevalência em cães foram os anos de 1997 com 4,98% (417/8.367), seguidos de 2002 com 4,76% (313/6.581) e de 2001 com 3,95% (378/9.581).

Em pesquisas sorológicas realizadas anteriormente nos mesmos focos de peste no Ceará apresentou positividade com índices semelhantes em cães e gatos (ARAGÃO, 2009b). Investigações em surto de peste no nordeste observou-se que no Foco da Serra de Baturité (CE) encontrou 76% de amostras positivas em gatos domiciliados e 49,1% em cães. No Planalto da Borborema (PB) encontraram positividade semelhante em gatos (21,64%) e cães (21,63%). As altas positivities de peste em gatos nesses focos se deram ao fato desses animais se infectarem e sobreviver à doença nessas áreas pestíferas. Os carnívoros domésticos são implicados na participação no ciclo epidemiológico da peste no Brasil, sendo um bom indicador da atividade da infecção nessas áreas (ALMEIDA et al, 1988).

Nos EUA, (BARNES, 1982) encontrou menor positividade em gatos (9,3%) comparado a cães (15,1%) onde se explica que gatos que se infectam não sobrevivem e cães aparentemente resistentes a infecção, pouco provável que desenvolva a doença, apresentando um quadro benigno.

Em um levantamento de estudos publicados nos EUA realizados através de investigações de rotina em espécies carnívoras, verificou-se que 16% (3481/21826) foram positivas, com prevalência variando entre regiões e espécies animais. As espécies frequentemente mais estudadas foram: coyotes (*Canis latrans*), texugos (*Taxidea taxus*), e guaxinins (*Procyon lotor*). A taxa de prevalência foi alta em mustelídeos com 43% (504/1.173), seguido de ursídeos com 23% (95/459) e canídeos 15% (1.079/7.291) (SALKELD AND STAPP, 2006). Na área urbana da Califórnia (EUA), a soroprevalência em coiotes (*Canis latrans*) foi de 28% (7/25) (MALMLOV, 2014), sendo estes utilizados como sentinelas em áreas de peste nos EUA (SALKELD AND STAPP, 2006).

ESAMAEILI, 2013 em vigilância da peste no Irã detectou anticorpos da classe IgG específicos para *Y. pestis* em 3,42% de cães sentinelas, sugerindo circulação ativa de *Y. pestis* em reservatório animal natural.

As taxas de soropositividade em cães e gatos domésticos foram de 23,5% e 26,5%, respectivamente, em uma vila na província de Yunnan na China onde ocorreram casos de peste em humanos. Essas taxas foram significativas quando se comparou com as de cães e gatos das regiões onde a peste não foi identificada nos últimos 10 anos. O cão doméstico desempenhou um papel importante como portador de peste, e o exame sorológico deles importante para a vigilância da peste na China. (LI et al, 2008)

A análise do comportamento da peste no presente estudo ao longo da série histórica revelou a tendência de redução dos casos ao passar dos anos, onde a cada variação dos anos a positividade reduziu em 1,59. A queda acentuada da positividade a partir do ano de 2006 é significativa, onde o modelo do estudo mostra que 65% dessa redução de casos podem ser explicadas pelo tempo. Alguns estudos investigam associações temporais entre a incidência da peste humana e o tempo (ENSCORE, 2002; BEN ARI et al, 2008; KREPPEL, 2014). Estudo recente na Índia, indica associação de mudança na epidemia de peste, com redução relacionada a sazonalidade. Resultados indicam que a evolução do hospedeiro atenua e retarda epidemias sazonais de peste, ocorrendo de forma semelhante a vacinação, que diminuem os hospedeiros suscetíveis a doença (LEWNARD, 2016).

Um estudo de caso controle identificou fatores de risco associados à peste humana, sendo esses: presença de um cão doméstico no domicílio, o qual possibilita a transferência de pulgas para o interior das residências e o contato estreito de cães que dormem juntos com seus donos (GOULD et al, 2008). Um levantamento de dados sobre a tendência da peste no Ceará, entre 1935 e 2004, caracterizou a ocorrência de casos humanos pela alternância de momentos com elevada incidência e períodos de silêncio, sendo o último caso registrado em 2005 e o anterior em 1997 (ARAGAO, 2007).

No atual estudo, os maiores coeficientes em gatos ocorreram em 2001 com 3,40% (170/4.995) e em 1997 com casos positivos de 1,12% (67/5.970), coincidindo com a elevada positividade em cães no mesmo período. Sabe-se que a peste possui um ciclo complexo, com períodos de baixa atividade alternando com um aumento no número de reservatórios suscetíveis e conseqüentemente a circulação da *Y. pestis*. O aumento da positividade animal antecede casos da doença em humano, confirmando o fato, em 2005 foi notificado um caso de

peste humana no estado, sendo o último do Brasil.

Um estudo em felinos selvagens (pumas e lincos) no oeste dos EUA apresentou soroprevalência para *Y. pestis* de 17,7% (intervalo de confiança 95% [IC] 13,6% -21,8%). Destacou-se o estado do Colorado com 38% das amostras positivas (51/135), explicado por ser uma área de notificação de casos de peste em gatos domésticos (BEVINS, 2009).

Na China, um estudo mostrou que em uma aldeia com casos humanos de peste o número de gatos domésticos sororeagentes foi maior do que nas aldeias mais afastadas. Os gatos apresentaram altos títulos de anticorpos (de 1:80 a 1: 20.480) e esses animais podem desempenhar um papel importante na propagação da doença.(LI et al, 2008).

LOWELL et al, 2009 através de dados do Sistema de Vigilância do Colorado, comparando locais de amostras de animais positivos para peste com um modelo de risco, observaram que “prairie dogs” (100%), animais da família Sciuridae (85,82%), roedores sigmodontinos (71,4%), gatos domésticos (69,3%), coiotes (62,9%) e cães domésticos (62,5%) encontravam-se dentro da área de 1 km (peridomicílio), onde essa maior proximidade com a residências, evidencia um risco aumentado para os seres humanos.

Em nosso estudo, a redução da prevalência em gatos domésticos foi significativa a partir de 2007, explicada por paralização da sorologia em gatos a partir do ano de 2010. O modelo estatístico de regressão linear simples apresentou resultados semelhantes, enquanto o joinpoint conseguiu ‘captar mudança de tendência em períodos específicos selecionados a partir da mudança de comportamento da prevalência.

No Brasil, durante muito tempo a vigilância da peste realizou atividades de pesquisas sorológicas para detecção de anticorpos tanto em roedores, como em carnívoros domésticos (cães e gatos), assim como captura de roedores e coleta de pulgas para pesquisa da *Y. pestis* (ALMEIDA et al, 1995; ARAGÃO et al, 2007). A nova diretriz do MS restringiu a vigilância da peste somente a cães domésticos, embasada em estudos que nos mostra a detecção de anticorpos nos cães ser maior quando se compara a gatos (BRASIL, 2007).

A vigilância sorológica em gatos domésticos, no nosso entendimento, é de grande importância para a epidemiologia da doença nos focos de peste, constatando que em todos os anos sem exceção houve animais positivos. Por mais baixa que seja a prevalência durante os anos do estudo, não se pode excluir a vigilância sorológica nessa espécie, sendo a mesma de grande valia para o Programa de Peste. Tomando por base a vigilância em outros países, como

os EUA a pesquisa de amostras sorológicas é realizada em uma grande variedade de espécies para melhor avaliação do comportamento e circulação da peste nessas áreas (PARMENTER, 1999; HOAR, 2003; SALKELD AND STAPP, 2006; MALMLOV, 2014; KUGELER, 2015). LOWELL, 2009 afirma que a vigilância abrangendo um maior grupo de animais proporcionou uma melhor cobertura paisagística da atividade da peste quando se compara com o acompanhamento individualizado de um determinado grupo de animais. Os programas de Vigilância da peste, com monitoramento da morte de animais e soroprevalência de populações animais e reservatórios da doença, são alertas do surgimento de doenças (BARNES, 1982; LOWELL, 2009).

No nosso estudo, o comportamento da positividade comparando os focos de peste permite observar redução da prevalência em todos os focos estudados, com exceção do foco da Pedra Branca, com aumento de positivos. O foco da Serra do Machado apresentou a maior média de prevalência em cães no período estudado. Houve oscilações da proporção de casos em todos os focos, alguns anos a prevalência manteve-se acima de 1%, caracterizando área de risco aumentada para o surgimento de casos humanos. Lembrando que o único modelo que apresentou significância estatística foi o foco da serra das Matas. Verificando a associação entre os focos, foram encontradas correlações estatisticamente significativas entre a Serra de Uruburetama com o ano; Chapada do Araripe com a Serra das Matas; Serra de Ibiapaba com a Serra da Pedra Branca e Serra do Machado; Serra de Baturité com a Serra de Uruburetama e entre a Serra de Uruburetama com a Serra do Machado. A prevalência pode ter sido influenciada por fatores comuns presentes nessas áreas de focos, coincidindo com a variação de uma ou mais áreas, e permite supor que o padrão de comportamento tende a ser semelhante nas áreas de foco da peste, com circulação ativa da *Y. pestis*.

Nossos resultados concordam com BALTAZARD, 1968 que em seu relato de viagem ao Brasil visitando as áreas pestíferas do Ceará, considerou que os focos da Serra da Ibiapaba, Serra do Baturité, Serra do Machado, Serra de Uruburetama, Serra da Pedra Branca e Serra das Matas são um único foco. GILES et al, 2011 ao estudar modelo de nichos ecológicos no nordeste do Brasil constataram que os focos são dependentes de um amplo conjunto de condições e não são correlatos diretos da elevação. Observou-se que a peste se mostrou focal e com uma distribuição descontínua, onde a focalidade pode ser justificada pela presença do *Necromys lasiurus*, principal hospedeiro natural da peste, presente em abundância nesses focos e responsável por causar epizootias.

SALKELD e STAPP (2006) relatam que a variação da soroprevalência pode ser explicada pela quantidade de hospedeiros infectados (população de roedores) da área, virulência das cepas de *Y. pestis* que estão em circulação e/ou variação geográfica. Estudos de investigação e associações entre a prevalência da peste, densidade de carnívoros, epizootias pela peste são necessárias para se explicar a persistência de positividade nessas áreas.

Em relação à distribuição dos casos de peste no nosso estudo, esta se manteve presente em todos os municípios estudados. Durante todo o período de estudo, pelo menos um cão positivo cada município registrou. Ao observar o comportamento da doença, constatou que redução ao longo do tempo do número total de amostras sorológicas positivas dos municípios em estudo, houve um aumento gradativo de municípios com poucos casos positivos e conseqüentemente redução do número de municípios com elevada positividade.

Essa mudança de comportamento pode ter sido influenciada por fatores ecoepidemiológicos que influenciam na disseminação como densidade dos vetores e hospedeiros naturais (roedores) e alterações climáticas, tais como temperatura e precipitações (BEN ARI et al, 2008)

KUGELER et al (2015) estudando a epidemiologia da peste humana nos EUA observou que a localização de pacientes está ligada a distribuição geográfica da bactéria. Os fatores de risco para essa infecção foram o maior contato humano indireto com roedores e pulgas, as quais são carregadas por animais domésticos.

HOAR et al, 2003 ao observar o comportamento de coiotes positivos para peste na Califórnia, verificou que estes tenderam a estar mais próximos de outros coiotes positivos do que de coiotes negativos. O exame de varredura espacial revelou a localização de aglomerados específicos de animais positivos, identificando que coiotes positivos para *Y. pestis* estavam agrupados na biorregião do Modoc Plateau (deserto alto, com verões quentes e secos e invernos úmidos e frios) e biorregião sudoeste da Serra Nevada (altitude variável com verões secos e invernos chuvosos a nevados) .

PARMENTER et al., 1999 constataram um padrão cíclico na distribuição anual de amostras positivas de *Y. pestis* que por sua vez levaria a flutuações na população de roedores ou através de respostas populacionais a variação dos fatores ambientais, tais como a produção de alimento e abrigo. A precipitação de inverno-primavera acima da média tem sido associada com o aumento da incidência de peste humana no Novo México (possivelmente devido ao aumento dos recursos de pequenos mamíferos, levando a um aumento nos hospedeiros

endêmicos).

No presente estudo, a distribuição de casos positivos em gatos domésticos registrou redução da prevalência geral no acumulado dos anos, conseqüente diminuição de casos positivos por municípios, havendo assim um aumento de municípios sem casos positivos nos últimos anos devido a paralização da realização de sorologia nesses animais a partir de 2010.

A titulação de anticorpos antipestosos em cães e gatos no acumulado dos anos apresentou uma maior frequência de títulos 1:32, seguidos 1:64 e 1:16. Os títulos a partir de 1:64 tendem a significar infecções recentes, indicando que esses animais tiveram contato direto com *Y. pestis*, sendo um risco para infecção em humanos (ARAGÃO et al, 2002). Todos os animais do estudo encontravam-se domiciliados, em contato direto com as pessoas. Nessas áreas rurais, os cães são comumente utilizados para a caça, assim como os gatos são criados no intuito de controlar roedores tanto nas residências, como em galpões para armazenamento de grãos e alimentos. São nestas atividades que se expõem mais facilmente a bactéria *Y. pestis* através do contato com pulgas e roedores. PAUL-MURPHY et al, 1994 encontraram 15 onças (*Felis concolor*) na zona rural da Califórnia positivas para *Y. pestis* com títulos $\geq 1:128$ e 4 animais com amostras variando entre 1:1024 a 1:4096. Em coiotes de área urbana da Califórnia, os títulos variaram de 1:16 a 1:1, 024 (MALMLOV, 2014). Em áreas naturais de peste na China detectou-se a presença de anticorpos em 49 cães domésticos (*Canis lupus familiaris*) apresentando títulos variando de 1:40 a 1:1280 (WANG et al, 2014). Cães em áreas altamente enzoóticas podem ser repetidamente expostos a roedores e pulgas infectados com peste, mantendo assim títulos de anticorpos bastante elevados (GOULD et al, 2008).

Estudos na Argélia em 2003 mostraram que mesmo diante da ausência de casos, não se deve esquecer essas áreas onde a Peste permanece silenciosa, pois seu comportamento cíclico é reconhecido com possibilidade de reaparecer depois de muitos anos. A ausência de peste em humanos pode simplesmente ser justificada pela redução do contato estreito entre o homem e a bactéria na natureza (WHO, 2010).

6.1 Limitações do Estudo

O estudo desenvolvido apresentou potenciais limitações que merecem ser destacadas.

Primeiramente em decorrência do uso de dados secundários provenientes do sistema de vigilância do PCP como ausência de informação, duplicidade e algumas inconsistências. Há reflexos da deficiência de condições técnico- operacionais do sistema na capacidade de cobertura total dos focos com amostragem significativa.

O trabalho de campo não é descentralizado em todos os focos, apresentando diferenças entre um município e outro, onde alguns a execução das ações encontra-se descentralizada a nível municipal e em outros municípios o trabalho era desenvolvido ainda a nível estadual, através de equipes de campo pertencentes às Coordenadorias Regionais de Saúde (CRES).

No levantamento de informações, os focos de peste apresentavam dados que não são provenientes de todos os municípios, onde alguns não desenvolveram trabalho de vigilância sorológica em alguns dos anos pesquisados, mas são incluídos por fazerem parte geograficamente dos focos em estudo. Assim, municípios sem casos positivos, pode refletir ausência de positividade animal naquele ano ou não ter sido realizado inquérito sorológico.

Os resultados de sorologia por foco, em algumas situações, podem não condizer com a realidade, visto que a vigilância sorológica não é realizada igualmente em todos os municípios, assim há focos que contem municípios que apresentaram trabalhos sorológicos somente em alguns anos.

A prevalência diferenciada por sexo não foi possível, visto que as fichas não possuíam distinção dos animais por sexo, impossibilitando a análise.

A série histórica dos dados de títulos de anticorpos sanguíneos em carnívoros foram feitos consolidados (cães e gatos), pois o resgate do banco de dados somente fornecia o valor sem distinção da espécie.

Pode ter ocorrido em algum momento viés de informação, onde a diminuição de positividade pode estar subestimada no período da série histórica.

7. CONCLUSÃO

A prevalência de cães e gatos positivos nesse estudo sofreu oscilações, com redução significativa nos últimos anos. Mesmo com essa diminuição constatada em nosso estudo, fica clara a persistência da *Y. pestis* com circulação ativa com positividade animal anualmente.

As ações de vigilância, monitoramento e controle nessas áreas endêmicas devem ser ininterruptas. Nosso estudo sugere fortemente que há áreas silenciosas, sem produção de casos humanos, mas com risco potencial de transmissão. Sabe-se que a peste tem caráter cíclico com períodos de atividade e quiescência interligados a uma série de fatores e grande complexidade dependentes de componentes para se chegar ao homem.

Para uma melhor rastreabilidade da atividade da *Y. pestis* nas áreas de focos de peste, sugere que haja a continuidade da vigilância em gatos, baseados em estudos e pesquisas em outros países, assim como a observação de dados no Brasil.

Os resultados do nosso estudo apontam que existem as condições epidemiológicas necessárias para o ressurgimento de casos humanos. É, portanto, de extrema importância manter e fortalecer o sistema de saúde com vigilância da Peste nessas áreas e que esses sistemas sejam sensíveis a eventuais epizootias e surgimento de casos humanos. Embora apresente períodos de aparente inatividade, sem notificação de casos humanos, o seu reaparecimento em intervalos, no entanto, indica a sua persistência em longo prazo.

As dificuldades inerentes ao estudo, onde as atividades do serviço de saúde são insuficientes, com ausência de interesse e investimento por parte da gestão em trabalhar doenças com escassez de casos humanos, a qual no contexto atual apresenta-se de baixo impacto no país por não haver casos em humanos.

Áreas com diferentes caracterizações de risco necessitam de ações específicas de vigilância, prevenção e preparação para responder prontamente a possíveis surtos.

8. REFERÊNCIAS

- ABBOTT, R. C.; ROCKE, T. E. Plague: US Geological Survey. **National Wildlife Health Center**. Circular 1372, p.96., 2012.
- ACHTMAN, M. et al. *Yersinia pestis*, the cause of plague, is a recently emerged clone of *Yersinia pseudotuberculosis*. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v.96, p. 14043-14048, 1999.
- ALMEIDA, C. R. et al. Plague in Brazil during two years of bacteriological and serological surveillance. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, n. 59, p. 591-597, 1981.
- ALMEIDA, A. M. P. et al. Isolamento da *Yersinia pestis* nos focos pestosos do Nordeste do Brasil no período de 1966 a 1982. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 27, n. 4, p. 207-218, 1985.
- ALMEIDA, A. M. P. et al. Importância dos carnívoros domésticos (cães e gatos) na epidemiologia da peste nos focos do Nordeste do Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 4, n. 1, p. 49-55, 1988.
- ALMEIDA, A. M. P. et al. Estudos bacteriológicos e sorológicos de um surto de peste no Estado da Paraíba, Brasil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 84, p. 249-256, 1989.
- ALMEIDA, A. M. P. et al. Plague surveillance in Brazil: 1983–1992. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo** 37:511-516, 1995.
- ALMEIDA, A. M. P.; TAVARES, C. Peste. In: VERONESI-FOCACCIA. **Tratado de Infectologia**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, cap. 61, p. 1315-1329, 2015.
- ANDERSON, P. D.; BOKOR, G. Bioterrorism: pathogens as weapons. **Journal of pharmacy practice**, v. 25, n. 5, p. 521-529, 2012.
- ANDRIANAIVOARIMANANA, V. et al. Understanding the persistence of plague foci in Madagascar. **Plos Neglected Tropical Diseases**. V 7, 2013.
- ANDRIANAIVOARIMANANA, V. et al. Immune responses to plague infection in wild *Rattus rattus*, in Madagascar: a role in foci persistence?. **PloS one**, v. 7, n. 6, p. e38630, 2012.
- ANISIMOV, A.P.; LINDLER, L. E.; PIER, G. B. Intraspecific diversity of *Yersinia pestis*. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 17, n. 2, p. 434-464, 2004.
- ARAGAO, A. I. et al. Vigilância da peste no Estado do Ceará: 1990-1999. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Uberaba, v. 35, n. 2, p. 143-148, 2002.
- ARAGAO, A. I. et al. Tendência secular da peste no Estado do Ceará, Brasil Secular plague trend in Ceará State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, n. 3, p. 715-724, 2007.

ARAGAO, A. I. et al. Prevalência de anticorpos contra *Yersinia pestis* em carnívoros domésticos nos focos pestosos, do Estado do Ceará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Vol.42, n.6, p.711-715,2009a.

ARAGAO, A. I. **Peste no estado do Ceará (1900-2008): Epidemiologia, Vigilância e Ações de Controle**. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Universidade Federal do Ceará. Fortaleza.260 p, 2009b.

ASHFORD, R. W. What it takes to be a reservoir host. **Belgian Journal of Zoology**, v. 127.p.85-90, 1997.

BAETEN, L. A. et al. Immunological and clinical response of coyotes (*Canis latrans*) to experimental inoculation with *Yersinia pestis*. **Journal of Wildlife Diseases**, v. 49, n. 4, p. 932–939, 2013.

BALTAZARD, M. Pesquisas sobre a peste no Brasil Terceiro relatório. **Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais**. v. 20, p.371-390, 1968.

BARNES, A.M. Surveillance and control of bubonic plague in the United States. Symp. Zool. Soc. Lond., 50: 237-270, 1982.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Nota Técnica 001. CDTV/CGDT/DEVEP/SVS/MS. **Reorientação estratégica das atividades de captura, coleta e exame de amostras de reservatórios, vetores e animais-sentinela, como parte da vigilância do Programa de Controle da Peste**, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de Vigilância e Controle da Peste**. Brasília: Ministério da Saúde, p. 92,2008.

BRASIL: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. 7^a. ed.: Brasília, Cap.10, 1-18, 816p. 2010.

BRASIL: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde.Cap.10, 812p. 2014.

BEGIER, E.M., ASIKI. G., ENIWINE, Z. et al. Pneumonic plague cluster, Uganda, 2004. **Emerging Infectious Diseases**. v. 12(3), p.460–467,2006.

BEN ARI, T. et al. Human plague in the USA: the importance of regional and local climate. **Biology letters**, v. 4, n. 6, p. 737-740, 2008.

BEN ARI, T. et al. Interannual variability of human plague occurrence in the Western United States explained by Tropical and North Pacific Ocean climate variability. **American Society of Tropical Medicine and Hygiene**. v.83, p. 624–632, 2010.

BEVINS, Sarah N. et al. Wild Felids as Hosts for Human Plague, Western United States- Volume 15, Number 12—December 2009- **Emerging Infectious Disease journal**-CDC. 2009.

BONVICINO, C. R.; OLIVEIRA, J. A.; D'ANDREA, P. S. Guia dos roedores do Brasil, com chaves para gêneros baseadas em caracteres externos. **Rio de Janeiro: Centro Pan-Americano de Febre Aftosa-OPAS/OMS**, p. 120, 2008.

BONVICINO, C. R. et al. A Taxonomic Update of Small Mammal Plague Reservoirs in South America. **Vector-Borne and Zoonotic Diseases**, v. 15, n. 10, p. 571-579, 2015.

BURROUGHS, A. L. Sylvatic plague studies. The vector efficiency of nine species of fleas compared with *Xenopsylla cheopis*. **Journal of Hygiene**, v. 45, n. 03, p. 371-396, 1947.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **International Notes Update: Human Plague – India, 1994. Morbidity and Mortality**. Weekly Report (MMWR) October v.07/43(39), p.722–723, 1994.

CEARÁ, Secretaria dos Recursos Hídricos. **Programa de Ação Estadual de Combate à Desertificação e Mitigação dos Efeitos da Seca**. PAE-CE, Fortaleza: Ministério do Meio Ambiente/Secretaria dos Recursos Hídricos, p. 372, 2010.

CHANDLER, D.; LANDRIGAN, I. Bioterrorism: A Journalist's Guide to Covering Bioterrorism. **Radio and Television News Directors Foundation**, 2004.

CHU, M. C. Laboratory manual of plague diagnostic tests. **Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention**. Washington, D.C., 129 pp, 2000.

COURA, J. R. et al. Focos inveterados de Peste no Brasil. **Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 1, p. 293-310, 1967.

CRUZ, P. H.; COIMBRA, R. M.; FREITAS, M. A.V. Vulnerabilidade climática e recursos hídricos no Nordeste. **FREITAS, MAV O estado das águas no Brasil**. Brasília: ANEEL, 1999.

DAVIS, R.M. et al. Flea, rodent, and plague ecology at Chuchupate campground, Ventura County, California, **Journal of Vector Ecology**, v. 27, p. 107–127, 2002.

DESPOMMIER, D.; ELLIS, B.R.; WILCOX, B.A. The role of ecotones in emerging infectious diseases. **International Association for Ecology and Health**. v. 3, n. 4, p. 281-289, 2006.

DEVIGNAT, R. Variétés de l'espèce *Pasteurella pestis*. Nouvelle hypothèse. **Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé**, Geneve, v. 4, p. 247- 263, 1951.

DRANCOURT, M.; HOUHAMDI, L.; RAOULT, D. *Yersinia pestis* as a telluric, human ectoparasite-borne organism. **The Lancet infectious diseases**, v. 6, n. 4, p. 234-241, 2006.

DRISDELLE, R. Parasites: Tales of Humanity's Most Unwelcome Guests. **Universidad of California Press**, 2010.

DU, Y.; ROSQVIST, R.; FORSBERG, A. Role of fraction 1 antigen of *Yersinia pestis* in inhibition of phagocytosis. **Infection and Immunity**, v. 70, n. 3, p. 1453-1460, 2002.

EISEN R.J. et al. Early-phase transmission of *Yersinia pestis* by unblocked fleas as a mechanism explaining rapidly spreading plague epizootics. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 103, n. 42, p. 15380–15385, 2006.

EISEN, R.J. et al. Early-phase transmission of *Yersinia pestis* by cat fleas (*Ctenocephalides felis*) and their potential role as vectors in a plague-endemic region of Uganda. **The American Journal Tropical Medicine and Hygiene**, v. 78, p. 949-956, 2008.

EISEN, R. J.; GAGE, K. L. Adaptive strategies of *Yersinia pestis* to persist during inter-epizootic and epizootic periods. **Veterinary Research**, v. 40, n. 2, p. 1, 2009.

EISEN, R. J.; DENNIS, D. T.; GAGE, K. L. The Role of Early-Phase Transmission in the Spread of *Yersinia pestis*. **Journal of Medical Entomology**, v. 52, n. 6, p. 1183-1192, 2015.

ENSCORE, R.E. Modeling relationships between climate and the frequency of human plague cases in the southwestern United States, 1960-1997. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 66, n. 2, p. 186-196, 2002.

ESAMAEILI, S. et al. Serologic survey of plague in animals, Western Iran. **Emerging infectious diseases**, v. 19, n. 9, p. 1549, 2013.

GAGE, K. L. et al. Cases of cat-associated human plague in the Western US, 1977–1998. **Clinical Infectious Diseases**, v. 30, n. 6, p.893–900, 2000.

GAGE, K. L.; KOSOY, M. Y. Natural history of plague: perspectives from more than a century of research. **Annual Review Entomology**. v. 50, p.505-528, 2005.

GASCUEL, F. et al. Host Resistance, Population Structure and the Long-Term Persistence of Bubonic Plague: Contributions of a Modelling Approach in the Malagasy Focus. **PLOS Computational Biology**. v.9, n.5, p.e1003039. 2013.

GASPER, P. W. et al. Plague (*Yersinia pestis*) in cats: description of experimentally induced disease. **Journal of Medical Entomology**, v. 30, p. 20-26, 1993.

GEORGE, D.B. et al. Persistence of black-tailed prairie-dog populations affected by plague in northern Colorado, USA. **Ecol**, v.94, p.1572–1583, 2013.

GILES, J.; PETERSON, A. T.; ALMEIDA, A. Ecology and geography of plague transmission areas in northeastern Brazil. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 5, n. 1, p. e925, 2011.

GIULETTI, A.M. et al. Diagnóstico da vegetação nativa do bioma caatinga. **Biodiversidade da Caatinga: áreas e ações prioritárias para a conservação**, p. 48-90, 2004.

GOULD, L. H. et al. Dog-associated risk factors for human plague. **Zoonoses and Public Health**, v. 55, n. 9-10, p.448-454, 2008.

HARBECK, M. et al. *Yersinia pestis* DNA from skeletal remains from the 6th century aD reveals insights into Justinianic plague. **Jornal Plos Pathogens**. 2013.

HINNEBUSCH, B. J. et al. Role of *Yersinia* Murine Toxin in Survival of *Yersinia pestis* in the Midgut of the Flea Vector. **Science** 296. p. 733-736, 2002.

HINNEBUSCH, B. J. The evolution of flea-borne transmission in *Yersinia pestis*. **Current issues in molecular biology**, v. 7, n. 2, p. 197-212, 2005.

HOAR, B. R. et al. Spatial analysis of *Yersinia pestis* and *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii* seroprevalence in California coyotes (*Canis latrans*). **Preventive veterinary medicine**, v. 56, n. 4, p. 299-311, 2003.

INGLESBY, T.V. et al. Plague as a biological weapon: medical and public health management. **The Journal of the American Medical Association**, v. 283, n. 17, p. 2281-2290, 2000.

JAKSIC, F.M.; LIMA, M. Myths and facts on ratadas: Bamboo blooms, rainfall peaks and rodent outbreaks in South America. **Austral Ecology**, v. 28, n. 3. p.237– 251, 2003.

JESUS, R. et al. Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial: relato de experiência de uma ferramenta transformadora para a gestão laboratorial e vigilância em saúde. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 22, n. 3, p. 525-529, 2013.

KARIMI, Y. Diagnostic rapide de l'infection pesteuse au Laboratoire. **Bulletin de La Société de Pathologie Exotique**, v. 1, p. 45-8, 1978.

KIM, H, J. et al. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. **Statistics in Medicine**, v. 19, n. 3, p. 335-351, 2000.

KREPPPEL, K. S. et al. A non-stationary relationship between global climate phenomena and human plague incidence in Madagascar. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 10, p. e3155, 2014.

KUGELER, K. J. et al. Epidemiology of human plague in the United States, 1900–2012. **Emerging infectious diseases**, v. 21, n. 1, p. 16, 2015.

LAMBIN, E. F. et al. Pathogenic landscapes: Interactions between land, people, disease vectors, and their animal hosts. **International Journal of Health Geographics**, 9:54, 2010.

LAUDISOIT, A. et al. Plague and the human flea, Tanzania. **Emerging Infectious Diseases**. v. 13, p. 687-693, 2007.

LEAL, N. C. et al. Viability of *Yersinia pestis* subcultures in agar-stabs. **Letters in Applied Microbiology**, v. 62, n. 1, p. 91-95, 2016.

- LEWNARD, J. A.; TOWNSEND, J. P. Climatic and evolutionary drivers of phase shifts in the plague epidemics of colonial India. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, p. 201604985, 2016
- LI, B. et al. Serologic survey of the sentinel animals for plague surveillance and screening for complementary diagnostic markers to F1 antigen by protein microarray. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 79, n. 5, p. 799-802, 2008.
- LINARD, C. et al. Environmental conditions and Puumala virus transmission in Belgium. **International Journal of Health Geographics**, v. 6, n. 1, p. 1, 2007.
- LOWELL, J. L. et al. Colorado animal-based plague surveillance systems: relationships between targeted animal species and prediction efficacy of areas at risk for humans. **Journal of Vector Ecology**, v. 34, n. 1, p. 22-31, 2009.
- MACHIAVELLO, A. **Contribuciones al estudio de la peste bubônica en el Nordeste del Brasil**. (Publicación Científica, n. 165). Washington: OPAS, 1941.
- MALMLOV, A. et al. Serologic survey for cross-species pathogens in urban coyotes (*Canis latrans*), Colorado, USA. **Journal of wildlife diseases**, v. 50, n. 4, p. 946-950, 2014.
- NUNES, M. L. et al. The Development of a Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) Procedure for Plague Diagnostic. **American Journal of Analytical Chemistry**, v. 5, n. 16, p. 1069, 2014.
- OPAS, Organização Panamericana da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Módulos de Princípios de Epidemiologia para o Controle de Enfermidades (MOPECE) Saúde e Doença na População**. Brasília: OPAS. 2010.
- ORLOSKI, K. A.; EIDSON, M. *Yersinia pestis* infection in three dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 207, n. 3, p. 316-318, 1995.
- OYSTON, P. C. F.; WILLIAMSON, D. Plague: infections of companion animals and opportunities for intervention. **Animals**, v. 1, n. 2, p. 242-255, 2011.
- PAHO. Pan American Health Organization. **Health in the Americas - Regional Outlook and Country Profiles**. Washington D.C.: Pan American Health Organization 53°. 2014.
- PARMENTER, R. R. et al. **Incidence of plague associated with increased winter-spring precipitation in New Mexico**, Am. J. Trop. Med. Hyg, 61: 814–821, 1999.
- PAUL-MURPHY, J. et al. Serologic survey and serum biochemical reference ranges of the free-ranging mountain lion (*Felis concolor*) in California. **Journal of wildlife diseases**, v. 30, n. 2, p. 205-215, 1994.
- PERRY, R. D.; FETHERSTON, J. D. *Yersinia pestis*-etiologic agent of plague. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v. 10, p. 35-66, 1997.
- POLLITZER, R. History and present distribution of plague in: plague. **World Health Organization Monograph Series**, Geneva, v. 22, p. 11-45, 1954.

- RAMASINDRAZANA, B. et al. Ahead of Print-Pneumonic Plague Transmission, Moramanga, Madagascar, 2015-Volume 23, Number 3—March 2017-Emerging Infectious Disease journal-CDC. 2017.
- RANDOLPH, S. E. Tick-borne encephalitis incidence in Central and Eastern Europe: consequences of political transition. **Microbes and Infections**, v. 10, n. 3, p. 209-216, 2008.
- RASMUSSEN, S. et al. Early divergent strains of *Yersinia pestis* in Eurasia 5,000 years ago. **Cell**, v. 163, n. 3, p. 571-582, 2015.
- RATOVONJATO, J. et al. *Yersinia pestis* in *Pulex irritans* fleas during plague outbreak, Madagascar. **Emerging Infectious Diseases**, v.20, p.1414–1415, 2014.
- REZENDE, J. M. As Grandes Epidemias da História. In: À Sombra do Plátano, **Crônicas de História da Medicina**. UNIFESP, 2009.
- RICHARD, V. et al. Pneumonic plague outbreak, northern Madagascar. **Emerging Infectious Diseases**, 21(1), p.8–16, 2011.
- RUST, J. H. J. et al. The role of domestic animals in the epidemiology of plague, I: Experimental infection of dogs and cats. **Journal of Infectious Diseases**, v.124,n. 5,p.522–526, 1971.
- RUNFOLA, J. K. et al. Outbreak of Human Pneumonic Plague with Dog-to-Human and Possible Human-to-Human Transmission- Colorado, June–July 2014. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 64, n. 16, p. 429- 34, 2015.
- SALKELD, D. J.; STAPP, P. Seroprevalence rates and transmission of plague (*Yersinia pestis*) in mammalian carnivores. **Vector-Borne & Zoonotic Diseases**, v. 6, n. 3, p. 231-239, 2006.
- SCHNEIDER, R. et al. Where Does Human Plague Still Persist in Latin America?. **PLoS Neglected Tropical Diseases**. 8.2 .p2680, 2014.
- SOUZA, G. T. et al. Development and Evaluation of single tube Nested PCR based approach (STNPCR) for the diagnosis of plague. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, New York, v. 603, p. 351 - 359, 2007.
- STENSETH, N. C. et al. Plague: past, present, and future. **Plos Medicine** v. 5, n. 1, p. e3, 2008.
- SEIFERT, L. et al. Strategy for sensitive and specific detection of *Yersinia pestis* in skeletons of the black death pandemic. **Plos One** 8(9):e75742, 2013.
- SILVA, A. C. M. **Tipagem de cepas de *Yersinia pestis* dos focos do estado do Ceará, Brasil, por RFLP-IS100**. Dissertação de Mestrado. Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães. 2004.
- TAVARES. C. et al. Plague in Brazil:from now and then. **Advances in Experimental**

Medicine and Biology, v.954, p.69-77, 2012.

WANG, H. et al. A dog-associated primary pneumonic plague in Qinghai Province, China. **Clinical Infectious Diseases**, v. 52, p. 185- 90, 2011.

WANG, X. et al. *Canis lupus familiaris* involved in the transmission of pathogenic *Yersinia* spp. in China. **Veterinary Microbiology**, v. 172, n. 1, p. 339-344, 2014.

WHEELIS, M. Biological warfare at the 1346 siege of Caffa. **Emerging Infectious Diseases**, v. 8, n. 9, p. 971-975, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **58th World Health Assembly, Revision of the International Health Organizations**. Geneva: WHO, 2005.

_____. **International meeting on preventing and controlling plague: the old calamity still has a future Réunion internationale sur la lutte contre la peste: cette calamité ancienne a encore de l'avenir. Wkly Epidemiol Rec**, v. 81, n. 28, p. 278-284, 2006.

WHO. **Human Plague: review of regional morbidity and mortality, 2004– 2009**. Geneva. 2010.

WHO. **Plague Fact sheet N°267 Updated November 2014**. Geneva: WHO, 2014.

WHO. **Plague around the world, 2010–2015**. Wkly Epidemiol Rec. 2016; 91:89–93. Geneva. WHO, 2016.

XAVIER, F. A. S. et al. Manejo da vegetação sob linhas de transmissão de energia elétrica na Serra de Baturité. **Ciência Florestal**, v. 17, n. 4, p. 351-364, 2007.

ZHANG, Y. et al. Dynamics of *Yersinia pestis* and its antibody response in great gerbils (*Rhombomys opimus*) by subcutaneous infection. **Plos One**, v. 7. N. 10, p. e46820, 2012.

ZHOU, D. et al. Comparative and evolutionary genomics of *Yersinia pestis*. **Microbes and Infection**, Paris, v. 6, p. 1226-1234, 2004.

ANEXOS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPESQ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Título: INFECÇÃO POR YERSINIA PESTIS EM CARNÍVOROS: DINÂMICA DE CIRCULAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO EM FOCOS DE PESTE NO ESTADO DO CEARÁ

Pesquisador: Larissa Leão Ferrer de Sousa

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 51371215.2.0000.5054

Instituição Proponente: Departamento de Saúde Comunitária

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.363.310

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo ecológico do tipo série temporal, no qual serão analisados dados secundários de carnívoros domésticos das áreas de Peste no estado do Ceará. A Coleta de Dados do Estudo será feita a partir do resgate de dados secundários provenientes de relatórios do Programa de Controle da Peste (PCP) do estado do Ceará, dados do Sistema de Informação da Peste (SISPESTE), resultados laboratoriais do Laboratório Regional da Peste em Fortaleza de 1997 a 2005 e Laboratório de saúde pública (LACEN) do estado do Ceará a partir do ano de 2005.

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese:

Existe circulação de Yersinia pestis entre animais domésticos nas áreas de Peste do estado do Ceará.

Objetivo Primário:

Caracterizar a dinâmica de circulação e distribuição da infecção por Yersinia pestis em carnívoros avaliados pelo Programa de Controle da Peste das áreas de focos do Estado do Ceará.

Objetivo Secundário:

Estimar a proporção da infecção por Yersinia pestis em carnívoros domésticos (cães e gatos) no período de 1997 a 2014;

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodofo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85) 3366-0344

Fax: (85) 3333-2903

E-mail: propesq@ufce.br

Continuação do Parecer: 1.383.310

Descrever o perfil da titulação de anticorpos específicos em carnívoros domésticos (cães e gatos) no período de 1990 a 2014;

Caracterizar o padrão de distribuição espacial e a tendência temporal da infecção por *Yersinia pestis* em carnívoros domésticos (cães e gatos) de 1997 a 2014;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Por se tratar de dados secundários não oferecem riscos.

Benefícios:

Gerar informações sobre a circulação da *Yersinia pestis* nas áreas de focos de Peste e informações a fim de evitar o surgimento de casos humanos de Peste.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante e está de acordo com as normas relativas a pesquisas com seres humanos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos foram devidamente apresentados.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado, s.m.j. desse C.E.P.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_622210.pdf	26/11/2015 23:06:57		Acelto
Outros	Termo_fiel_depositario.pdf	26/11/2015 23:06:35	Larissa Leão Ferrer de Sousa	Acelto
Outros	Termo_de_compromisso_pesquisadoresassinada.pdf	26/11/2015 23:05:35	Larissa Leão Ferrer de Sousa	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_autorizacao_de_pesquisa.pdf	26/11/2015 23:04:06	Larissa Leão Ferrer de Sousa	Acelto
Orçamento	Declaracao_custelo_pesquisa_assinado.pdf	26/11/2015 23:02:52	Larissa Leão Ferrer de Sousa	Acelto
Outros	Carta_apreciacao_projeto_assinada.	26/11/2015	Larissa Leão Ferrer	Acelto

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000
 Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-275
 UF: CE Município: FORTALEZA
 Telefone: (85)3366-8344 Fax: (85)3223-2903 E-mail: comepe@ufc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ PROPESQ



Continuação do Parecer: 1.383.310

Outros	pdf	23:01:59	de Sousa	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Plataforma_Brasil_Larissa.pdf	26/11/2015 22:58:15	Larissa Leão Ferrer de Sousa	Acelto
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_concordancia_dos_pesquisadores.pdf	17/11/2015 18:39:24	Larissa Leão Ferrer de Sousa	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Declaracao_justificativa_de_anuenci.pdf	17/11/2015 18:38:22	Larissa Leão Ferrer de Sousa	Acelto
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	17/11/2015 18:34:43	Larissa Leão Ferrer de Sousa	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 04 de Janeiro de 2016

Assinado por:
FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA
(Coordenador)

APÊNDICE

Tabela 11- Municípios do estudo segundo os focos de peste com sua área territorial e respectiva população canina.

	Área (Km ²)	População canina 2015	População humana 2015
Chapada do Araripe			
Abaiara	179,9	1.560	11.357
Araripe	1347,0	3.105	21.289
Barbalha	479,2	4.484	58.855
Brejo Santo	662,0	5.872	48.056
Crato	1009,2	13.806	128.680
Jardim	457,0	4.200	27.072
Missão Velha	651,1	5.391	35.240
Nova Olinda	284,4	1.560	15.181
Porteiras	217,6	2.702	15.010
Potengi	338,7	1.563	10.790
Santana do Cariri	768,8	2.844	17.468
Serra da Ibiapaba			
Ipu	630,5	6.628	41.391
Ipueiras	1474,1	8.084	38.022
Carnaubal	364,8	2.685	17.728
Croatá	700,4	2.637	17.728
Guarac. Do Norte	611,5	8.764	39.151
Ibiapina	414,9	6.042	24.649
Pires Ferreira	242,2	1.684	10.674
Poranga	1309,3	1.328	12.224
São Benedito	338,1	11.060	46.171
Tianguá	908,9	13.970	73.468
Ubajara	421,0	7.673	33.792
Viçosa do Ceará	1311,6	11.543	58.922
Serra de Baturité			
Acarape	155,2	1.982	16.288
Aracoiaba	656,5	5.668	26.134
Aratuba	142,5	2.663	11.358
Baturité	308,8	6.171	34.949
Capistrano	194,8	3.326	17.573
Guaiúba	267,2	3.190	25.841
Guaramiranga	59,5	1.493	3.720
Itapiuna	588,7	3.191	19.724
Maranguape	590,8	14.246	123.570
Mulungu	134,6	2.073	12.526
Pacoti	112,0	2.642	11.910
Palmácia	117,8	2.288	12.895

Redenção	225,6	5.173	27.272
Serra do Machado			
Canindé	3218,4	12.419	76.998
Itatira	783,3	2.780	20.285
Serra de Uruburetama			
Itapajé	439,5	6.820	51.113
Itapipoca	1614,7	14.427	124.950
Uruburetama	97,1	3.303	21.206
Serra da Pedra Branca			
Pedra Branca	1303,3	8.310	42.746
Serra das Matas			
Boa Viagem	2836,8	9.289	53.838
Monsenhor Tabosa	886,3	3.982	17.012
TOTAL	29855,6	244621	1.554.826

Tabela 12- Distribuição dos cães positivos de peste de acordo com os dos focos pestíferos, Ceará, 1997 a 2014.

Ano	Focos de Peste							Total
	Chapada do Araripe	Serra da Ibiapaba	Serra da Pedra Branca	Serra das Matas	Serra de Baturité	Serra de Uruburetama	Serra do Machado	
1997	136	130	81	52	0	18	0	417
1998	9	29	3	4	0	0	0	45
1999	26	65	23	17	0	0	0	131
2000	22	29	10	4	0	0	0	65
2001	118	156	104	0	0	0	0	378
2002	87	114	73	17	22	0	0	313
2003	47	76	31	1	9	0	19	183
2004	65	74	22	5	5	0	5	176
2005	80	78	44	49	3	133	0	387
2006	26	68	22	10	6	7	0	139
2007	21	125	21	18	6	15	1	207
2008	25	64	6	2	13	9	6	125
2009	22	36	3	2	31	7	8	109
2010	11	22	3	0	5	3	7	51
2011	31	41	4	1	13	10	9	109
2012	12	18	3	7	18	5	0	63
2013	4	27	6	2	18	10	2	69
2014	12	20	5	5	6	5	3	56
Total	754	1172	464	196	155	222	60	3023

Tabela 13- Distribuição de amostras sorológicas de cães e gatos positivas para *Yersinia Pestis*, Ceará 1997-2014.

Focos/Municípios	1997		1998		1999		2000		2001		2002		2003		2004		2005		2006		2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014				
	C	G	C	G	C	G	C	G	C	G	C	G	C	G	C	G	C	G	C	G	C	G	C	G	C	G	C	G	C	G	C	G	C	G					
Chapada do Araripe																																							
Abaíara	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	8	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Araripe	0	0	1	0	0	0	0	0	12	8	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0	2	0	3	0	0	0	0	0	0			
Barbalha	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	5	2	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0			
Brejo Santo	5	1	1	0	0	2	0	0	0	8	0	8	0	9	0	0	22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Crato	6	1	1	0	1	0	9	1	14	3	6	2	10	1	1	0	0	4	0	0	3	1	4	0	0	0	8	0	0	0	3	0	0	3	0	3	0		
Jardim	41	5	3	0	14	0	4	0	32	4	34	0	6	2	25	3	0	0	1	10	2	3	0	0	0	5	0	11	0	7	0	2	0	5	0				
Missão Velha	11	0	0	0	1	1	2	0	1	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
Nova Olinda	2	0	0	0	0	0	0	2	0	6	0	1	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Porteiras	18	2	0	0	3	0	3	0	23	3	11	1	2	3	0	50	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Potengi	6	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	1	0	2	0	2	0	2	0	2	0	0		
Santana do Cariri	47	8	1	0	7	3	1	0	34	12	15	1	8	0	38	2	0	0	17	2	3	1	15	2	13	0	4	0	7	0	12	0	6	0	0	0			
Total	136	17	9	0	26	6	22	2	118	30	87	4	47	6	65	5	80	2	26	2	21	5	25	3	22	1	11	0	31	0	25	0	13	0	13	0			
Serra da Ibiapaba																																							
Carnaubal	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	9	1	6	1	3	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0		
Croatá	6	1	0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	3	0	0	0	0	9	1	1	0	3	0	0	0	0	0	0	1	0	3	0	0	0	2	0	0		
Graça	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Guarac. Do Norte	50	22	3	3	11	10	0	0	2	2	6	1	6	0	0	0	0	0	0	3	1	2	0	2	0	1	0	3	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	
Ibiapina	21	5	8	12	0	0	1	0	92	49	19	5	0	0	0	29	18	6	1	7	0	7	1	4	0	5	0	5	0	2	0	4	0	2	0	2	0	0	
Ipu	12	2	0	0	29	5	1	0	41	24	69	9	19	2	14	2	40	0	13	1	26	3	19	1	8	0	4	0	6	0	8	0	7	0	8	0	8	0	
Ipueriras	0	2	13	1	0	0	18	3	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Pires Ferreira	0	0	0	0	1	3	0	0	1	0	11	1	2	0	51	4	0	0	0	52	1	9	4	6	0	7	0	7	0	3	0	2	0	0	0	3	0	0	
Poranga	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
São Benedito	39	13	0	1	11	3	0	0	0	0	11	0	37	8	0	0	1	0	12	1	3	0	2	0	3	0	2	0	3	0	2	0	3	0	2	0	2	0	0
Tianguá	0	0	2	0	0	0	2	0	1	0	0	1	1	0	4	1	8	0	1	0	7	0	2	1	3	0	1	0	4	0	1	0	3	0	0	0	0	0	
Ubajara	2	0	0	0	7	0	0	0	12	2	0	0	0	0	5	2	0	0	0	2	0	7	0	2	0	0	8	0	3	0	5	0	1	0	5	0	1	0	
Vigosa do Ceará	0	0	1	0	0	0	7	1	0	0	0	0	8	1	0	0	0	18	0	18	5	10	0	7	0	2	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Total	130	45	29	17	65	21	29	4	56	77	114	17	76	11	74	9	78	18	68	5	125	11	64	8	36	0	22	0	41	0	20	0	31	0	25	0	0		
Serra de Baturité																																							
Acarape	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	2	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Aracoiaba	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Aratuba	2	3	0	0	0	0	1	0	3	2	6	0	3	0	2	1	18	0	0	2	1	0	0	9	0	1	0	5	0	0	0	2	0	0	0	4	0	0	0
Baturité	7	0	1	0	3	1	0	0	2	0	6	0	2	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	13	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0
Capistrano	3	0	0	0	0	0	0	0	0	10	0	2	0	3	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Guaibuba	2	0	0	0	0	0	0	0	11	6	3	3	7	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Guaramiranga	7	0	0	0	6	1	4	0	20	1	3	1	3	0	6	0	0	0	3	0	0	0	4	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Itapiuna	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Maranguape	1	0	1	0	0	0	1	0	24	21	17	2	1	0	5	1	14	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mulungu	14	1	0	0	6	1	3	0	17	7	4	0	0	0	1	0	3	0	0	2	0	0	0	6	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pacoti	17	0	0	0	3	1	1	0	3	1	4	1	0	1	1	0	0	5	0	0	0	0	9	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Palmeira	9	0	1	0	1	0	0	0	14	25	5	1	2	1	0	0	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Redenção	19	1	0	0	4	0	0	0	11	0	3	2	3	0	0	0	8	0	0	0	0	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	81	5	3	0	23	4	10	0	104	63	73	8	31	4	22	2	44	2	22	0	21	1	13	0	31	0	5	0	13	0	3	0	2	0	10	0	0		
Serra do Machado																																							
Canindé	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	10	0	0	0	4	0	0	0	6	0	9	0	0	0	1	0	4	0	1	0	2	0	2	0	2	0	0	0	
Itatira	52	0	3	0	16	0	4	0	0	0	7	1	1	0	1	0	49	1	4	0	9	0	6	0	7	0	3	0	8	0	3	0	6	0	6	0	5	0	0
Total	52	0	4	0	17	0	4	0	0	0	17	1	1	0	5	0	49	1	10	0	18	0	6	0	8	0	7	0	9	0	5	0	8	0	8	0	5	0	
Serra de Uruburetama																																							
Itapajé	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	4	0	2	0	2	0	2	0	1	0	0
Itapipoca	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	22	0	0	0	5	0	0	5	0	5	0	5	0	2	0	3													

Tabela 14- Distribuição de exames realizados para peste em cães e positividade por município, Ceará de 2008 a 2014.

Foco	Municípios	2008			2009			2010			2011			2012			2013			2014			
		Examinados	Positivos	Proporção	Examinados	Positivos	Proporção	Examinados	Positivos	Proporção	Examinados	Positivos	Proporção	Examinados	Positivos	Proporção	Examinados	Positivos	Proporção	Examinados	Positivos	Proporção	
Chapada do Araripe	Abaiara																						
Chapada do Araripe	Araripe	108	1	0,93	180	1	0,56	134	0	0,00	170	2											
Chapada do Araripe	Barbalha	157	0	0,00				184	1	0,54													
Chapada do Araripe	Brejo Santo												#DIV/0!	114	3	2,63				34	0	0	
Chapada do Araripe	Crato	600	3	0,50	325	4	1,23	314	0	0,00	656	8	1,22				700	2	0,29	1171	4	0,34	
Chapada do Araripe	Jardim	310	3	0,97	19		0,00	1273	5	0,39	892	11		226	1	0,44				247	2	0,81	
Chapada do Araripe	Missão Velha	87	1	1,15	15		0,00	37		0,00			#DIV/0!							811	6	0,74	
Chapada do Araripe	Nova Olinda	127	0	0,00	110	3	2,73	112	0	0,00	218	1	0,46	205	3	1,46	207	0	0,00				
Chapada do Araripe	Porteiras																						
Chapada do Araripe	Potengi	185	2	1,08	240	1	0,42	257	1	0,39	424	2	0,47	356	2	0,56	227	2	0,88				
Chapada do Araripe	Santana do Cariri	1.312	15	1,14	606	13	2,15	1257	4	0,32	805	7	0,87	289	3	1,04							
Serra da Ibiapaba	Carnaubal	377	3	0,80	299	1	0,33	395	0	0,00	428	0	0,00	86	1	1,16				139	2	1,44	
Serra da Ibiapaba	Croatá	118	3	2,54	187	0	0,00	263	0	0,00	263	0	0,00	422	0	0,00	681	3	0,44	876	3	0,34	
Serra da Ibiapaba	Guarac. Do Norte	254	2	0,79	508	2	0,39	397	1	0,25	401	3	0,75	98	1	1,02	250	3	1,20	404	2	0,50	
Serra da Ibiapaba	Ibiapina	538	7	1,30	618	4	0,65	671	5	0,75	786	5											
Serra da Ibiapaba	Ipu	1.670	19	1,14	3056	8	0,26	1727	4	0,23	1296	6	0,46				377	5	1,33				
Serra da Ibiapaba	Ipeueiras												#DIV/0!										
Serra da Ibiapaba	Pires Ferreira	1.505	9	0,60	1387	6	0,43	1085	7	0,65	913	7	0,77	515	2	0,39	562	4	0,71	445	2	0,45	
Serra da Ibiapaba	Poranga												#VALOR!	1858	8	0,43	2.341	7	0,30	1525	8	0,52	
Serra da Ibiapaba	São Benedito	446	2	0,45	593	3	0,51	524	2	0,38	583	3											
Serra da Ibiapaba	Tianguá	327	2	0,61	332	3	0,90	382	1	0,26	397	4	1,01	259	2	0,77	556	2	0,36	370	1	0,27	
Serra da Ibiapaba	Ubajara	210	7	3,33	477	2	0,42	483	0	0,00	605	8	1,32	524	4	0,76	544	3	0,55	447	2	0,45	
Serra da Ibiapaba	Viçosa do Ceará	831	10	1,20	493	7	1,42	454	2	0,44	607	5											
Serra da Pedra Branca	Pedra Branca	749	6	0,80	1144	3	0,26	1044	3	0,29	923	4	0,43	702	3	0,43	955	6	0,63	1035	5	0,48	
Serra das Matas	Boa Viagem	60	2	3,33	132	2	1,52	167	0	0,00	143	1	0,70	776	7	0,90	870	2	0,23	1234	5	0,41	
Serra das Matas	Monsenhor Tabosa																						
Serra de Baturité	Acarape													367	0	0,00				285	3	1,05	
Serra de Baturité	Aracoiaba	90	0	0				349	2	0,57													
Serra de Baturité	Aratuba	1	0	0,00	732	9	1,23	349	1	0,29	332	5	1,51				459	0	0,00				
Serra de Baturité	Baturité	48	0	0,00	487	13	2,67				544	2	0,37	46	0	0,00	110	0	0,00	115	0	0,00	
Serra de Baturité	Capistrano							441	1	0,23	59	1		172	0	0,00							
Serra de Baturité	Guaiúba																						
Serra de Baturité	Guaramiranga	754	4	0,53	349		0,00				446	1	0,22	1178	1	0,08	926	8	0,86				
Serra de Baturité	Itapiuna				104	3	2,88						#DIV/0!	866	3	0,35	988	2	0,20	706	3	0,42	
Serra de Baturité	Maranguape																						
Serra de Baturité	Mulungu				344	6	1,74				327	4											
Serra de Baturité	Pacoti	279	9	3,23	1	0	0,00	302	1	0,33				#VALOR!	236	2	0,85	140	2	1,43	115	0	0,00
Serra de Baturité	Palmácia																						
Serra de Baturité	Redenção													#VALOR!	894	12	1,34	966	6	0,62	668	0	0,00
Serra de Uruburetama	Itapajé				220	2	0,91	207		0,00	374	4	1,07	585	1	0,17	367	2	0,54	822	2	0,24	
Serra de Uruburetama	Itapipoca	478	5	1,05	63	2	3,17	482	3	0,62	338	3	0,89	367	1	0,27	190	3	1,58	1069	2	0,19	
Serra de Uruburetama	Uruburetama	193	4	2,07	382	3	0,79				360	3	0,83	801	3	0,37	672	5	0,74	322	1	0,31	
Serra do Machado	Canindé				187	1	0,53	319	4	1,25	220	1	0,45	138	0	0,00	169	2	1,18	27	0	0,00	
Serra do Machado	Itatira	339	6	1,77	752	7	0,93	977	3	0,31	495	8	1,62	396	0	0,00				484	3	0,62	
	TOTAL	12153	125	1,03	14342	109	0,76	14586	51	0,35	14005	109	0,78	12476	63	0,50	13257	69	0,52	4831	56	0,42	