

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

BEATRIZ SMIDT CELERE

Análise espacial da distribuição de pênfigo vulgar e foliáceo no âmbito de três bacias hidrográficas presentes no nordeste do Estado de São Paulo e a relação com fatores ambientais

RIBEIRÃO PRETO

2016

BEATRIZ SMIDT CELERE

Análise espacial da distribuição de pênfigo vulgar e foliáceo no âmbito de três bacias hidrográficas presentes no nordeste do Estado de São Paulo e a relação com fatores ambientais

Dissertação apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências, Programa de Pós-Graduação Enfermagem em Saúde Pública.

Linha de pesquisa: Saúde Ambiental

Orientadora: Susana Inés Segura-Muñoz

RIBEIRÃO PRETO

2016

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Celere, Beatriz Smidt

Análise espacial da distribuição de pênfigo vulgar e foliáceo no âmbito de três bacias hidrográficas presentes no nordeste do Estado de São Paulo e a relação com fatores ambientais. Ribeirão Preto, 2016.

92 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Enfermagem Saúde Pública.

Orientadora: Susana Inés Segura-Muñoz

1. Pênfigo Foliáceo Endêmico. 2. Pênfigo Vulgar. 3. Análise Espaço-Temporal. 4.SIG. 5.Saúde Ambiental.

CELERE, Beatriz Smidt

Análise espacial da distribuição de pênfigo vulgar e foliáceo no âmbito de três bacias hidrográficas presentes no nordeste do Estado de São Paulo e a relação com fatores ambientais

Dissertação apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências, Programa de Pós-Graduação Enfermagem Saúde Pública.

Aprovado em / /

Comissão Julgadora

Prof.

Dr. _____

Instituição: _____

Prof.

Dr. _____

Instituição: _____

Prof.

Dr. _____

Instituição: _____

Agradecimentos

À minha orientadora, Profa. Dra. Susana Segura-Muñoz, por todo empenho, sabedoria, compreensão, ensinamentos e paciência que teve comigo. Gostaria de ratificar a sua competência, participação com discussões, correções, revisões e sugestões que fizeram com que concluíssemos este trabalho.

À minha mãe e fonte de inspiração Edna que sempre me orienta para a melhor escolha me ajudando a superar os desafios. Obrigada pelo carinho, amor e compreensão. À minha irmã, Marina, ao meu cunhado, Gustavo, pelos ensinamentos e apoio necessário quando precisei, e à minha sobrinha Lais pelos momentos de carinho e cheios de alegria. Aos meus padrinhos Anna e Rodolfo que sempre me acolheram com muito amor e carinho. Agradeço a toda minha família que de alguma forma esteve presente na minha trajetória pelo mestrado.

Ao Prof. Dr. Luiz Eduardo Moschini, por esclarecer minhas dúvidas, pelas sábias ideias e pelo ensinamento valioso quanto ao ArcGIS. Sua ajuda foi fundamental para meu trabalho acontecer.

À Profa. Dra. Ana Maria Roselino que me confiou a oportunidade de realizar esse trabalho me acolhendo junto à sua equipe de alunos. Obrigada pelo ensinamento e orientação.

Ao meu amor e companheiro André que esteve comigo em todos os momentos dessa trajetória, sempre me aconselhando e me incentivando com carinho e dedicação. A sua paz é o meu equilíbrio, sou muito feliz por ter você ao meu lado.

Aos amigos do Laboratório de Ecotoxicologia e Parasitologia Ambiental (LEPA), Brisa, Carolina, Cássio, Camila, Gabriel, Guilherme, Jennifer, Karina, Meire, Renato, Rudison e Thais, pelo apoio, aprendizado e também pelas risadas e bons momentos passados juntos no laboratório.

Aos alunos do laboratório de dermatologia do HCFMRP/USP, em especial à Maria pelo auxílio na coleta de dados, ao Leonardo pela ajuda e esclarecimento de dúvidas e ao Sebastián pelas ideias e contribuições nos artigos.

À Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (EERP-USP), especialmente ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem em Saúde Pública e o Departamento de Enfermagem Materno Infantil e Saúde Pública (MISP) pela oportunidade e por me providenciarem as facilidades que precisava para a realização da pesquisa.

A todos os meus amigos que sempre estiveram presentes me aconselhando e proporcionando momentos alegres.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

(FAPESP) pela concessão da bolsa de mestrado (Processo nº 2014/10038-8) e pelo apoio financeiro para a realização desta pesquisa.

A todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para a execução dessa Dissertação de Mestrado.

Obrigada!

“Um passo à frente e você não está mais no mesmo lugar”

(Chico Science)

RESUMO

CELERE, B. S. **Análise espacial da distribuição de pênfigo vulgar e foliáceo no âmbito de três bacias hidrográficas presentes no nordeste do Estado de São Paulo e a relação com fatores ambientais.** 2016. 92 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

Focos geográficos bem definidos de pênfigo prevalecem no mundo todo, inclusive no Brasil. Nas últimas décadas vem sendo estudada a possibilidade de fatores ambientais participarem do desencadeamento da doença. A região nordeste do Estado de São Paulo, onde localizam-se três Bacias Hidrográficas, apresenta prevalência de duas formas clínicas do pênfigo, pênfigo vulgar (PV) e pênfigo foliáceo endêmico (PFE) sendo uma importante área para o estudo da doença. Nesse estudo, foi utilizado um Sistema de Informação Geográfica (SIG) para descrever a distribuição espacial e o comportamento temporal de PV e PFE nessa região do Estado de São Paulo nas últimas cinco décadas e caracterizar o uso e ocupação do solo no município com maior número de ocorrências de pênfigo. Os pacientes foram identificados baseados nos prontuários médicos entre 1965 e 2014. Os mapas temáticos foram desenvolvidos com o software ArcGIS 10.2. Para representar a distribuição espacial do pênfigo, os mapas foram organizados em décadas de 1965 a 2014. Para o município com maior número de ocorrências de PV e PFE, o uso e ocupação do solo, de acordo com a hidrografia, a vegetação nativa, à área agrícola, o solo exposto e a área urbana, foi analisado em um raio de 2 km no entorno da residência dos pacientes no momento do surgimento dos sintomas. Como análise adicional, mapas ilustrando a distribuição dos casos de pênfigo de acordo com as classes hipsométricas, declividade do solo e densidade populacional por distrito do município (Norte, Sul, Leste, Oeste e Central) foram também desenvolvidos. Quatrocentos e vinte e seis casos foram analisados. Os casos de PFE predominaram, com 285 (67%) dos casos. De acordo com a distribuição espacial e evolução temporal, PV não foi reportado de 1965 a 1974, entretanto, os casos de PV tiveram um aumento contínuo nas próximas décadas e ultrapassou o número de casos de PFE na última década. Analisando de forma acumulada os casos, tanto o PV quanto o PFE tiveram aumento ao longo do período estudado, revelando uma expansão espacial. A Bacia Hidrográfica do Rio Pardo teve o maior número de casos com um total de 153 (41% PV e 59% PFE). No período de 1965 a 2014 o número de cidades com registros de casos de PV e PFE aumentou de 0 para 49 e de 13 para 60, respectivamente, com Ribeirão Preto e Batatais sendo os principais focos geográficos de PV e PFE, respectivamente. Ribeirão Preto foi o município com maior ocorrência de pênfigo (35 casos de PV e 37 casos de PFE). A área agrícola (42%) e o solo exposto (33,2%) foram os usos do solo que predominam no município. Além disso, todos os pacientes com PV ou PFE moram perto de rios e área agrícola. Em Ribeirão Preto, os casos de pênfigo estão concentrados nos distritos norte e oeste, os casos de PFE estão distribuídos em baixas altitudes quando comparadas com o PV e tanto o PV quanto o PFE predominam em áreas com baixa porcentagem de declividade do solo. No contexto da saúde pública, o SIG se tornou uma importante ferramenta que ajuda os pesquisadores entenderem a ocorrência e tendência de certos eventos, conduzindo nas melhores estratégias de controle de doenças. As análises de distribuição espacial e evolução temporal mostraram que os casos de PV e PFE aumentaram na região nordeste do Estado de São Paulo nas últimas cinco décadas. Esse monitoramento também ajudou a identificar os principais focos geográficos de pênfigo nessa região. A predominância de agricultura e solo exposto em Ribeirão Preto e a proximidade dos casos com rios e agricultura reforça a hipótese de que os fatores ambientais desempenham um importante papel na etiopatogênese do pênfigo.

Palavras chave: Pênfigo Foliáceo Endêmico; Pênfigo Vulgar; Análise Espaço-Temporal; SIG; Saúde Ambiental

ABSTRACT

CELERE, B. S. **Analysis of the spatial distribution of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus under three watersheds present in the northeastern state of São Paulo and the relationship with environmental factors.** 2016. 92 f. Dissertation (Master in Science) – Ribeirão Preto College of Nursing, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

Defined foci of pemphigus prevalence worldwide, including Brazil, raise the possibility that environmental factors trigger the onset of this disease. The northeastern region of the state of São Paulo is located within three Watersheds and is an appropriate site to investigate pemphigus because this disease is prevalent in both clinical forms—endemic pemphigus foliaceus (PFE) and pemphigus vulgaris (PV)—therein. In this study, we have used Geographic Information Systems (GIS) to describe the spatial distribution and temporal behavior of PV and PFE in this region of the state of São Paulo over the last five decades; we have also characterized land use in the city with the highest number of cases. Patients were identified based on patients' medical records between 1965 and 2014. Thematic maps were developed with the ArcGIS 10.2 software. To represent the spatial distribution of pemphigus, maps were organized in decades from 1965 to 2014. For the city with the highest occurrence of PFE and PV cases, land use regarding hydrography, native vegetation, agriculture, exposed soil, and urbanization was analyzed within a 2-km buffer surrounding from the patients' residencies considering the address where the pemphigus clinical signs and symptoms started. For additional analysis, thematic maps illustrating the distribution of pemphigus cases according to hypsometric classes, soil declivity, and population density by sector (North, South, East, West, and Central) were designed. Four hundred and twenty-six cases were analyzed. PFE cases predominated: they corresponded to 285 or 67% of the cases. Regarding spatial distribution and temporal evolution, PV was not reported from 1965 to 1974; notwithstanding, PV rose in the following four decades and overcame the number of PFE cases in the last decade. Regarding cumulative cases, both PV and PFE increased throughout the studied period, which revealed spatial expansion. The Pardo River Basin had the highest number of cases with a total of 153 (41% PV and 59% PFE). In the studied period, the number of cities with recorded cases of PV and PFE increased from 0 to 49 and from 13 to 60, respectively, with Ribeirão Preto and Batatais being the main geographical foci of PV and PFE, respectively. Ribeirão Preto was the city with the highest occurrence of pemphigus—35 PV cases and 37 PFE cases. Agricultural area (42%) and exposed soil (33.2%) were the land uses that predominated in the city. In addition, all patients with PV and PFE lived close to rivers and agricultural areas. In Ribeirão Preto, pemphigus cases were concentrated in the northern and western sectors; PFE cases were distributed at lower altitudes as compared to PV; and both PV and PFE predominated in areas with lower percentage of declivity. In the context of public health, GIS has become a powerful tool that helps researchers to understand the occurrence and trend of some events, leading to improved interventional strategies and disease control. The spatial distribution and temporal evolution analyses showed PV and PFE increased in the northeastern region of the state of São Paulo over the last five decades. This monitoring also helped to identify the main geographical foci of pemphigus. The predominance of agriculture and exposed soil in Ribeirão Preto and the proximity of the cases to rivers and agriculture reinforced the hypothesis that environmental factors play a role in pemphigus etiopathogenesis.

Keywords: Endemic Pemphigus Foliaceus; Pemphigus Vulgaris; spatiotemporal analysis; GIS; Environmental Health

RESUMÉN

CELERE, B. S. **Análise espacial da distribuição de pênfigo vulgar e foliáceo no âmbito de três bacias hidrográficas presentes no nordeste do Estado de São Paulo e a relação com fatores ambientais.** 2016. 92 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

Focos geográficos bien definidos de pênfigo prevalecen en el mundo, inclusive en Brasil. Em las últimas décadas, hipótesis de que factores ambientales desencadenan la enfermedad han sido planteadas. La región noreste del Estado de São Paulo, donde se localizan tres Cuencas Hidrográficas, presenta prevalencia de dos formas clínicas de pênfigo, pênfigo vulgar (PV) y pênfigo foliáceo endémico (PFE), representando una importante área para el estudio de la enfermedad. En este estudio, un Sistema de Información Geográfica (SIG) se utilizó para describir la distribución espacial y temporal de PV y PFE en esa região del Estado de São Paulo en las últimas cinco décadas y para caracterizar el uso y ocupación del suelo en el município con mayor número de casos de pênfigo. Los pacientes fueron identificados en base a los registros médicos entre 1965 y 2014. Los mapas temáticos fueron desarrollados con el software ArcGIS 10.2. La distribución espacial de pênfigo fue organizada por décadas de 1965 a 2014. Para la ciudad con mayor número de apariciones de PV y PFE fue analizado el uso y ocupación del suelo, de acuerdo con la hidrografía, vegetación nativa, la área agrícola, el suelo expuesto y el área urbana, en un radio de 2 km en las inmediaciones de la residencia de los pacientes donde se iniciaron los síntomas. Como análisis adicional, fueron también desarrollados mapas ilustrando la distribución de los casos de pênfigo de acuerdo con las clases hipsométricas, declividad del suelo y densidad poblacional por distrito del município (Norte, Sul, Leste, Oeste y Central). Se analizaron cuatrocientos veinte y seis casos. Los casos de PFE predominaron, no total de 285 (67%). De acuerdo con la distribución espacial y evolución temporal, PV no fue reportado de 1965 a 1974, mientras que los casos de PV aumentaron de manera contínua en las siguientes décadas, ultrapasando el número de casos de PFE en la última década. Analizando de forma acumulada los casos, tanto el PV como el PFE tuvieron aumento a lo largo del período estudiado, revelando una expansión espacial. La Cuenca Hidrográfica do Río Pardo tuvo mayor número de casos con un total de 153 (41% PV y 59% PFE). En el período de 1965 a 2014 el número de ciudades con registros de casos de PV y PFE aumentó de 0 para 49 y de 13 para 60, respectivamente, con Ribeirão Preto y Batatais como principales focos geográficos de PV y PFE, respectivamente. Ribeirão Preto fue el município con más casos de pênfigo (35 casos de PV y 37 casos de PFE). El área agrícola (42%) y el suelo expuesto (33,2%) fueron los usos de suelo que predominaron en el município. Además, fue verificado que todos los pacientes con PV o PFE viven cerca de ríos y áreas agrícolas. En Ribeirão Preto, los casos de pênfigo están concentrados en los distritos Norte y Oeste. Los casos de PFE están distribuídos en bajas altitudes si comparados con PV. Tanto PV como PFE predominan en áreas con baja porcentaje de declividad del suelo. En el contexto de la salud pública SIG se tornó una herramienta importante para la comprensión de la manifestación y tendência de ciertos eventos, subsidiando la definición de mejores estratégias de control de enfermedades. Los análisis de distribución espacial y evolución temporal mostraron que los casos de PV y PFE aumentaron en la región noreste del Estado de São Paulo en las últimas cinco décadas. Ese monitoramiento también ayudó a identificar los principales focos geográficos de pênfigo em esa região. El predominio de agricultura y suelo expuesto en Ribeirão Preto y la aproximación de los casos con ríos y agricultura refuerza la hipótesis de que los factores ambientales pueden jugar un papel en la etiopatogenia de pênfigo.

Palabras claves: Pênfigo Foliáceo; Pênfigo Vulgar; Análisis Espacio-temporal; SIG; Salud Ambiental.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição de 245 casos de pênfigo foliáceo endêmico no período de 1973 a 1998. Fonte: Chiossi; Roselino, 2001.

Figura 2 – Incidência anual de PV (▲: linha tracejada) e de PF (■: linha contínua) em série histórica de 21 anos. Fonte: Gonçalves et al., 2011.

Figura 3 – Inter relações entre o uso e ocupação do solo e focos alternadores da qualidade da água. Fonte: Von Sperling, 2005.

Figura 4 – Distribuição de casos de tuberculose no município de Ribeirão Preto – SP no período de 1990 a 2000 com distinção do gênero (ponto azul: masculino; ponto vermelho: feminino; ponto amarelo: ignorado). Fonte: Santos et al., 2004.

Figura 5 - Casos de hanseníase geocodificados, para o município de Ribeirão Preto, no ano de 2004.

Figura 6 – Municípios pertencentes ao nordeste do Estado de São Paulo

Figura 7 – Localização das Bacias Hidrográficas no nordeste do Estado de São Paulo.

Figura 8 – Localização do município de Ribeirão Preto no nordeste do Estado de São Paulo.

Figura 9 – Evolução temporal e espacial de PV no nordeste do Estado de São Paulo ao longo de 5 décadas. (A) Distribuição dos casos de PV no nordeste do Estado de São Paulo no período de 1965 a 1974. (B) Distribuição dos casos de PV no nordeste do Estado de São Paulo no período de 1965 a 1984. (C) Distribuição dos casos de PV no nordeste do Estado de São Paulo no período de 1965 a 1994. (D) Distribuição dos casos de PV no nordeste do Estado de São Paulo no período de 1965 a 2004. (E) Distribuição dos casos de PV no nordeste do Estado de São Paulo no período de 1965 a 2014.

Figura 10 – Evolução temporal e espacial de PFE no nordeste do Estado de São Paulo ao longo de 5 décadas. (A) Distribuição dos casos de PFE no nordeste do Estado de São Paulo no período de 1965 a 1974. (B) Distribuição dos casos de PFE no nordeste do Estado de São Paulo no período de 1965 a 1984. (C) Distribuição dos casos de PFE no nordeste do Estado de São Paulo no período de 1965 a 1994. (D) Distribuição dos casos

de PFE no nordeste do Estado de São Paulo no período de 1965 a 2004. (E) Distribuição dos casos de PFE no nordeste do Estado de São Paulo no período de 1965 a 2014

Figura 11 – Casos novos de PV e PFE registrados a cada década no HCFMRP/USP

Figura 12 – Ocorrência acumulativa dos casos de PV e PFE registrados no HCFMRP/USP no período de 1965 a 2014.

Figura 13 – Uso e ocupação do solo do município de Ribeirão Preto – SP no ano de 2010 e distribuição dos casos de PV e PFE no município no período de 2006 a 2014.

Figura 14 – Expansão da área urbana de Ribeirão Preto – SP de 1975 a 2015.

Figura 15 – Buffer de 2 km no entorno da residência dos casos de PV juntamente com o uso e ocupação do solo do município de Ribeirão Preto – SP.

Figura 16 – Buffer de 2 km no entorno da residência dos casos de PFE juntamente com o uso e ocupação do solo do município de Ribeirão Preto – SP.

Figura 17 – (A) Município de Ribeirão Preto – SP segundo as classes hipsométricas e distribuição dos casos de PV e PFE no município no período de 2006 a 2014. (B) Município de Ribeirão Preto – SP segundo a porcentagem de declividade do terreno e distribuição dos casos de PV e PFE no município no período de 2006 a 2014. (C) Município de Ribeirão Preto – SP segundo a densidade demográfica por setor (norte, sul, leste e oeste) e distribuição dos casos de PV e PFE no município no período de 2006 a 2014.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados demográficos dos 426 sujeitos de pesquisa (PFE e PV) registrados no HCFMRP/USP no período de 1965 a 2014

Tabela 2 – Dados epidemiológicos dos municípios com maior número de casos reportados de PFE e PV no nordeste do Estado de São Paulo no período de 1965 a 2014.

Tabela 3 – Caracterização do uso e ocupação do solo do município de Ribeirão Preto – SP no ano de 2010 e condições ambientais suscetíveis.

Tabela 4 – Menor distância da residência do paciente (pontos 1 ao 18) com PV ao fator de uso e ocupação do solo do município de Ribeirão Preto – SP no período de 2006 a 2014

Tabela 5 – Menor distância da residência do paciente (pontos 19 ao 27) com PFE ao fator de uso e ocupação do solo do município de Ribeirão Preto – SP no período de 2006 a 2014

Tabela 6 – Dados ambientais no entorno de 2 km dos casos de pênfigo em Ribeirão Preto – SP, no período de 2006 a 2014.

LISTA DE SIGLAS

CBH	Comitê da Bacia Hidrográfica
CONAMA	Conselho Nacional do Meio Ambiente
EMBRAPA	Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
HCFMRP/USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
FS	Fogo Selvagem
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
OMS	Organização Mundial da Saúde
PFE	Pênfigo Foliáceo Endêmico
PV	Pênfigo Vulgar
SIA	Sistema de Informações Ambulatoriais
SIG	Sistema de Informação Geográfica
SINDIVEG	Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Vegetal
SUS	Sistema Único de Saúde
UGRHI	Unidade Hidrográfica de Gerenciamento de Recursos Hídricos

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
°C	Graus Celsius
ha	Hectare
kg	Quilograma
km	Quilômetro
km ²	Quilômetro quadrado
m	Metros

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
2. OBJETIVOS	21
2.1. OBJETIVO GERAL	21
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
3. REVISÃO DA LITERATURA	22
3.1. PÊNFIGO VULGAR.....	23
3.2. PÊNFIGO FOLIÁCEO.....	23
3.3. EPIDEMIOLOGIA DO PV E PF	24
3.4. ETIOPATOGENIA	27
3.5. O SISTEMA DE INFORMAÇÃO GEOGRÁFICA	29
3.5.1. USO E OCUPAÇÃO DO SOLO	30
3.5.2. O SISTEMA DE INFORMAÇÃO GEOGRÁFICA NA ÁREA DA SAÚDE	32
4. MATERIAIS E MÉTODOS	36
4.1. ÁREA DE ESTUDO	36
4.1.1. MUNICÍPIO DE RIBEIRÃO PRETO – SP	39
4.2. COLETA DE DADOS.....	40
4.3. FORMULAÇÃO DOS MAPAS TEMÁTICOS.....	41
4.3.1. MAPAS TEMÁTICOS RELACIONADOS À EVOLUÇÃO ESPACIAL E TEMPORAL DE PV E PFE NO AMBITO DE TRÊS BACIAS HIDROGRÁFICAS LOCALIZADAS NO NORDESTE DO ESTADO DE SÃO PAULO NO PERÍODO DE 1965 A 2014	42
4.3.2. MAPA TEMÁTICO RELACIONADO AO USO E OCUPAÇÃO DO SOLO DE RIBEIRÃO PRETO – SP.....	42
4.4. FORMA DE ANÁLISE DOS RESULTADOS.....	44
4.5. ASPECTO ÉTICO	45
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	46
5.1. PERFIL DOS PACIENTES COM PV E PFE ATENDIDOS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO – USP NO PERÍODO DE 1965 A 2014	46
5.2. MAPAS TEMÁTICOS RELACIONADOS À EVOLUÇÃO ESPACIAL E TEMPORAL DE PV E PFE NO AMBITO DE TRÊS BACIAS HIDROGRÁFICAS LOCALIZADAS NO NORDESTE DO ESTADO DE SÃO PAULO NO PERÍODO DE 1965 A 2014	50
5.3. MAPA TEMÁTICO DO USO E OCUPAÇÃO DO SOLO DO MUNICÍPIO DE RIBEIRÃO PRETO – SP	60

5.3.1. CARACTERIZAÇÃO DO ENTORNO DAS RESIDÊNCIAS DOS CASOS DE PV E PFE NO MUNICÍPIO DE RIBEIRÃO PRETO - SP (BUFFER DE 2 KM)	68
5.3.2. MAPAS TEMÁTICOS COMPLEMENTARES RELACIONADOS À HIPSOMETRIA, DECLIVIDADE E DENSIDADE DEMOGRÁFICA POR SETOR	75
6. CONCLUSÃO.....	79
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80

1. INTRODUÇÃO

Desafios na epidemiologia ambiental demanda novas ferramentas e inovação das técnicas para a gestão e análise de dados espaciais e temporais. Na saúde ambiental os Sistemas de Informação Geográfica (SIG) fornecem mapas contendo uma representação simbólica do papel das variáveis ambientais na determinação do estado de saúde, elucidando as relações espaciais entre meio ambiente e doenças (TIM, 1995; FLETCHER-LARTEY; CAPRARELLI, 2016). O presente estudo é o primeiro a georreferenciar casos de pênfigo no Brasil utilizando o SIG.

O termo pênfigo refere-se a um grupo de doenças cutâneas caracterizadas pelo desenvolvimento de bolhas intra-epiteliais, podendo ter lesões mucosas ou não, e pela presença de auto anticorpos contra componentes do epitélio (RUOCCO et al., 2013).

Existem seis variantes de pênfigos: Pênfigo Vulgar (PV), Pênfigos Foliáceo (PF, com forma endêmica, FS ou PFE, e esporádica), Pênfigos Eritematoso (PE), Pênfigo Paraneoplásico (PPN), Pênfigo Vegetante (PV) e Pênfigo Fármaco-Induzido (PFI) (CARLI et al., 2011; RUOCCO et al., 2013). Neste estudo estão sendo analisados o Pênfigo Foliáceo Endêmico (PFE) e o Pênfigo Vulgar (PV), duas formas que apresentam significância sanitária no Brasil (DIAZ et al., 1989a; ABRÉU-VÉLEZ et al., 2010).

O PV é a forma mais comum do pênfigo no mundo, entretanto, sua incidência e prevalência é baixa (ALPSOY; AKMAN-KARAKAS; UZUN, 2015). A incidência do PV é alta em população Judaica de origem Ashkenazi, em Japoneses e Indianos em comparação com a incidência observada na América do Norte e Europa Ocidental (ALPSOY; AKMAN-KARAKAS; UZUN, 2015). Por outro lado, enquanto o PF clássico é registrado no mundo todo esporadicamente sem evidências de focos geográficos, sua forma endêmica tem sido descrita principalmente na América Latina (ABRÉU-VÉLEZ et al., 2010; CHACÓN et al., 2012) com focos geográficos bem definidos no Brasil (DIAZ et al., 1989a), Colômbia (ABRÉU-VÉLEZ et al., 2010), Peru (ORTEGA-LOYAZA et al., 2013), Paraguai (ALDAMA et al., 1996) e Venezuela (GONZÁLEZ et al., 2006). O PFE também ocorre em alguns países do norte da África (SALEH, 2015), com focos definidos na Tunísia (BASTUJI-GARIN et al., 1995).

O PF tem sido descrito no Estado de São Paulo (SP), sudeste do Brasil, desde o começo do século passado (CHACÓN et al., 2012). Nos anos 40, Vieira descreveu a epidemiologia do PF no Estado de São Paulo e mostrou focos bem definidos próximos a rios e na região Nordeste (VIEIRA, 1940). O PF teve sua maior incidência durante os

anos de 1930 e 1940 havendo um declínio da mesma de 1960 para 1980 (ARANHA-CAMPOS, 1942; PROENÇA, 1977; CHIOSSI; ROSELINO, 2001; CHACÓN et al., 2012). Apesar da endemicidade bem estabelecida do PF, estudos recentes também demonstraram comportamento endêmico de PV (ROCHA-ALVAREZ, 2007). Uma séria histórica de 21 anos no nordeste do Estado de SP mostrou que a incidência de PV ultrapassou a incidência de PF a partir de 1998 (GONÇALVES et al., 2011).

Embora a etiopatogenia do pênfigo ainda não seja clara, uma combinação de fatores genéticos e ambientais, como vírus, metais e insetos para PF e pesticidas para PV, tem sido implicada no desencadeamento da doença (AOKI et al., 2004; RUOCCO et al., 2013). A existência de focos geográficos bem definidos maximiza essa hipótese (AOKI et al., 2004; ROCHA-ALVAREZ et al., 2007).

Estudos epidemiológicos, que caracterizaram a distribuição dos casos de pênfigos no estado de São Paulo, são escassos. Após ampla revisão das evidências científicas, não foram encontrados estudos que apresentassem a evolução espacial e temporal de PV e PFE na região utilizando o Sistema de Informação Geográfica (SIG).

Nesse contexto, mediante o presente estudo, serão obtidos mapas temáticos a partir do georreferenciamento dos pacientes com PV e PFE atendidos no principal hospital da região de Ribeirão Preto - SP, no nordeste do estado de São Paulo, integrando dados das últimas cinco décadas e apresentando um panorama da sua evolução espacial e temporal nesse período, com uso de um SIG atualmente disponível. Como dado complementar, a partir dos casos de PV e PFE registrados em Ribeirão Preto – SP, foram elaborados mapas ambientais (uso e ocupação do solo, declividade, altitude e distribuição urbana por setor) a fim de investigar os possíveis fatores externos aos quais os pacientes estão expostos. No mapa de uso do solo, foram identificados os seguintes fatores ambientais: proximidade da moradia com vegetação nativa, hidrografia (rios e córregos), represas, área de atividade agrícola e solo exposto.

O presente estudo é o Subprojeto I do Projeto Temático “Relação dos fatores imunogenéticos e ambientais na etiopatogênese dos pênfigos em amostragem brasileira”, contemplado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP, Auxílio Pesquisa Processo 2010/51729-2.

O Projeto Temático é composto por 10 subprojetos e tem como principal objetivo relacionar fatores imunogenéticos e fatores ambientais à etiopatogênese do PF e do PV.

Como Subprojeto I do temático, este estudo apresenta grande importância como gerador de informações básicas para os demais subprojetos e na compreensão da disseminação da doença no espaço e no tempo.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Analisar a evolução espacial e temporal dos pacientes atendidos e diagnosticados com pênfigo vulgar (PV) ou pênfigo foliáceo endêmico (PFE) em um Hospital localizado no nordeste do Estado de São Paulo no período de 1965 a 2014, utilizando um Sistema de Informação Geográfica como ferramenta para a geração de mapas temáticos no âmbito de três Bacias Hidrográficas e caracterizar o uso e ocupação do solo no município que apresentou o maior número de casos.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1) Descrever o perfil dos pacientes com PV e PFE atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP no período de 1965 a 2014 por meio das variáveis: idade, gênero, cor da pele e tipo de pênfigo;

2) Apresentar e analisar a evolução espacial e temporal dos casos de PV e PFE referentes aos pacientes registrados no HCFMRP/USP no âmbito das Bacias Hidrográficas do Rio Mogi Guaçu, Rio Pardo e Rio Sapucaí Mirim/Grande localizadas no nordeste do Estado de São Paulo no período de 1965 a 2014;

3) Georreferenciar, em um mapa de uso e ocupação do solo do município de Ribeirão Preto – SP, o endereço residencial dos casos de PV e PFE no período de 2006 a 2014 a fim de identificar a proximidade da moradia do paciente com hidrografia (rios e córregos), represas, vegetação nativa, área de atividade agrícola e solo exposto.

3. REVISÃO DA LITERATURA

Os pênfigos são dermatoses que se manifestam por meio de vesículas ou bolhas presentes na pele ou mucosas. São enquadrados em um grupo de doenças autoimunes e caracterizados pela presença de autoanticorpos da classe IgG contra as desmogleínas, proteínas da família caderinas responsáveis pela adesão dos queratinócitos da pele e mucosas, causando a perda da integridade entre as células por um processo denominado acantólise (CARMO et al., 1998; AOKI et al., 2005; GONÇALVES et al., 2011; EMING, 2014). São classificados em 6 diferentes tipos: pênfigo foliáceo (clássico ou endêmico); pênfigo vulgar; pênfigo herpetiforme; pênfigo droga induzido; pênfigo por IgA e pênfigo paraneoplásico (AOKI et al., 2004a). De acordo com a classificação, há dois tipos principais de pênfigos: pênfigo vulgar (PV), no qual a acantólise ocorre no estrato espinhoso suprabasal; e pênfigo foliáceo (PF), com acantólise na camada granulosa subcórnea (GONÇALVES et al., 2011).

O diagnóstico clínico do pênfigo pode ser feito por meio do sinal de Nikolsky, fenômeno da acantólise e de grande valor para a lesão, porém, não é patognomônico para a mesma (TOMMASI, 2002; CAMPBELL et al., 2001; ELDER et al., 2001). A citologia esfoliativa das lesões ulcerativas poderá revelar as células características acantolíticas do pênfigo, denominadas de células de Tzanck (TOMMASI, 2002).

Outras formas importantes para o diagnóstico definitivo do pênfigo é a realização de exames histopatológicos e imunofluorescência direta ou indireta (ODO; RODRIGUES; MIYUACHI, 1981; FRIEDMAN et al., 1989).

O tratamento da dermatose inclui corticoides, agentes imunossupressores e imunomoduladores. Entretanto, estes medicamentos, apresentam efeitos adversos que são importantes causas de morbidade e mortalidade, como, por exemplo, hipertensão arterial, diabetes, osteoporose, infecções, entre outras (WANKE, et al., 1990; CORREIA, et al., 1993; DÍAZ; SEBASTIÁN; DÍEZ, 2005).

O pênfigo vulgar ainda é uma doença com uma taxa de mortalidade significativa, se não tratada, em 2 anos, esta taxa chega a 50% e no fim de 5 anos é de quase 100%. Atualmente existem tratamentos eficazes, porém nenhum deles resulta na cura da doença (MIMOUNI et al., 2008).

3.1. PÊNFIGO VULGAR

O PV afeta pele e mucosas pela produção de autoanticorpos contra desmogleína 1 (Dsg1), presente em maior quantidade no tecido queratinoso da pele, e desmogleína 3 (Dsg3), presente em maior quantidade no tecido pouco queratinizado (mucosas), formando, assim, bolhas na camada suprabasal da epiderme (WOLFF; JOHNSON, 2011). Constitui-se quase que exclusivamente numa enfermidade que acomete pacientes da idade adulta (média de 50 a 60 anos).

Clinicamente é manifestado por meio de bolhas e/ou vesículas que aparecem na pele e/ou mucosas. Aproximadamente em 60% dos casos os primeiros sinais da doença se apresentam na mucosa bucal (associados com a Dsg3), sendo que as lesões de boca podem proceder as lesões de pele (associados com as Dsg1 e Dsg3) por períodos de até um ano. As bolhas que se encontram nas mucosas, ambiente úmido e suscetível a traumatismos, são constantemente rompidas gerando erosões e ulcerações superficiais, persistentes e dolorosas, de fundo hemorrágico e bordas irregulares (CARLI et al., 2011).

3.2. PÊNFIGO FOLIÁCEO

O PF é reconhecido em dois tipos: o clássico ou pênfigo de Cazenave, que ocorre esporadicamente em todo o mundo, e o endêmico, também conhecido como fogo selvagem (FS ou PFE) (CAMPBELL et al., 2001). Ambos os tipos têm o mesmo quadro clínico, a mesma base histopatológica e imunológica, diferenciando-se apenas por seus aspectos epidemiológicos (STANLEY; KLAUS-KOVTUN; SAMPAIO, 1986; CAMPBELL et al., 2001). O FS incide e prevalece em focos bem definidos, é uma doença de caráter eminentemente rural e predomina principalmente em um grupo etário jovem situado entre 11 e 30 anos de idade (CASTRO; PROENÇA, 1983).

O FS é uma doença endêmica da América do Sul e não há predileção por sexo ou faixa etárias. A maior parte dos indivíduos acometidos por esta enfermidade apresenta hiponutrição e são habitantes da zona rural (CARLI et al., 2011).

Ao contrário do PV, o PF não apresenta manifestações bolhosas e ulcerativas nas mucosas. As primeiras manifestações são o aparecimento de manchas eritematosas na pele seguida de bolhas flácidas que se rompem com facilidade, ficando suscetível às infecções secundárias. As porções inicialmente atingidas são a face, couro cabeludo e o tórax, progredindo em sentido crânio caudal podendo atingir tronco e membros (BARRAVIEIRA, 1995; CARLI et al., 2011). Após o rompimento das bolhas surgem

áreas de eritema e descamação. Os pacientes apresentam sintomas como hipertermia e sensação de calor e queimação generalizadas (CARLI et al., 2011).

3.3. EPIDEMIOLOGIA DO PV E PF

PV apresenta distribuição mundial e ocorre de forma análoga nos sexos feminino e masculino. A incidência mundial do PV aproxima-se a 0,1-0,5 casos por 100.000 habitantes, predominando, de forma esporádica, na América do Norte e Europa (EMING, 2014; MICHAILIDOU et al., 2007). Pode ser relativamente comum em determinados grupos étnicos, como nos judeus asquenazes, indivíduos do norte da Índia ou povos do mediterrâneo, por exemplo, ou em pessoas com alguns antígenos de histocompatibilidade fenotípicos (HLA), o que leva a pensar em hereditariedade (CARLI et al., 2011; GONÇALVES et al., 2011; ALPSOY; AKMAN-KARAKAS; UZUN, 2015).

A migração da doença pelo Brasil seguiu o movimento da migração do ouro, ferro e alumínio, saindo do litoral e adentrando a região nordeste do estado de São Paulo, como as regiões de Ribeirão Preto e Franca, além dos estados de Minas Gerais, Mato Grosso e Goiás. Os focos da doença seguiam as bacias de rios na região nordeste e desaparecia conforma a região se urbanizava e desenvolvia (ROBLEDO, 2012).

No Brasil, relatou-se o aumento da incidência do PV, principalmente entre a população jovem, em áreas endêmicas de FS (ROCHA-ALVAREZ et al., 2007). O primeiro caso de pênfigo foliáceo no Brasil foi certificado no Estado de São Paulo por Paes Leme em 1903 sob forma de uma tese apresentada à Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro (PAES-LEME, 1903).

Com relação as formas de apresentação do PF a diferença está na sua epidemiologia. O FS é endêmico em áreas rurais do Brasil, especialmente próximas a rios, habitat de insetos *Simulium nigrimanum* (DIAZ et al., 1989a; RIBEIRO et al., 2010), já a forma esporádica (Clássica ou Cazenave) é evidenciada principalmente na Europa e América do Norte (MEYER; MISERY, 2010). Usualmente acomete crianças e adultos da mesma família, ao contrário da forma esporádica de PF. Mais de 15.000 casos foram diagnosticados no Brasil, principalmente nos estados de São Paulo, Minas Gerais, e Goiás (GONÇALVES et al., 2011; DIAZ et al., 1989a). Também têm sido descritos focos geográficos bem definidos de PFE na Colômbia (ABRÉU-VÉLEZ et al., 2010), Peru (ORTEGA-LOAYZA et al., 2013), Paraguai (ALDAMA et al., 1996) e Venezuela

(GONZÁLEZ et al., 2006) e também em alguns países do norte da África como na Tunísia (BASTUJI-GARIN et al., 1995).

No nordeste do Estado de São Paulo desde a década dos anos 30, a maior incidência de PFE foi descrita na zona de Franca a Ribeirão Preto estendendo-se até as margens do Rio Grande (ARANHA-CAMPOS, 1939; VIEIRA, 1940).

Nos anos 40 foi registrado 460 casos de PFE no Estado de São Paulo sendo os municípios de Franca e Ribeirão Preto com os maiores índices da doença, além da alta incidência em quase todas as cidades vizinhas. Na época do estudo, o PFE ocorreu preferencialmente entre pessoas pobres das áreas rurais e excepcionalmente em áreas urbanas (VIEIRA, 1942).

A endemia do PFE avança no Estado de São Paulo a partir dos anos 40 para o oeste e sudoeste, nos anos 50 atinge os Estados de Goiás e Mato Grosso e, um pouco mais tarde, o norte do Paraná. Entre 1952 a 1970 o Estado de Goiás registrou 2663 casos de PF enquanto São Paulo em 1971 registrava 1497 casos (PROENÇA; CASTRO, 1971; CAMPBELL et al., 2001).

Em um estudo realizado no período de 1973 a 1998, foi constatado que a região nordeste do Estado de São Paulo é uma área endêmica para PF, destacando os municípios de Batatais e Ribeirão Preto com alto número de casos, 30 e 21 respectivamente. A Figura 1 ilustra a alta incidência de pênfigo na região no período do estudo (CHIOSSI; ROSELINO, 2001).

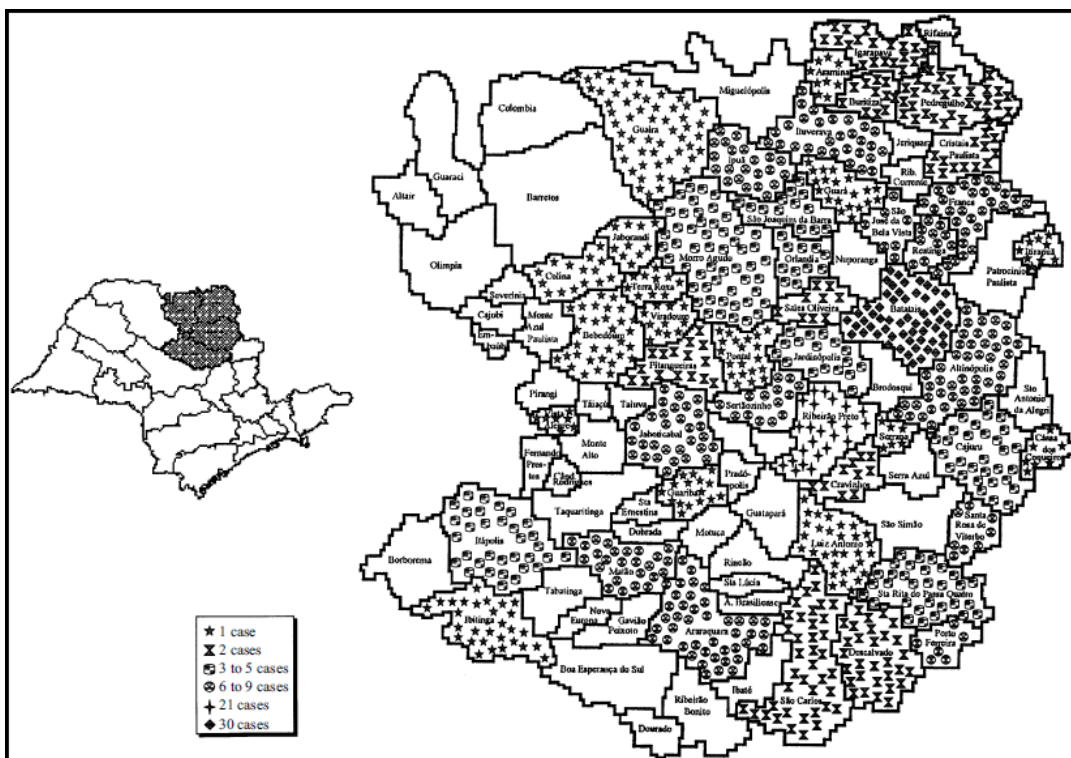


Figura 1 – Distribuição de 245 casos de pênfigo foliáceo endêmico no período de 1973 a 1998. Fonte: Chioffi; Roselino, 2001.

A característica endêmica dos pênfigos na região nordeste do estado de São Paulo está associada à distribuição geográfica. Desde a década de 70 é observado o aumento da incidência de PV em área endêmica para PF (CHIOSSI; ROSELINO, 2001). Em estudo mais recente foi constatado que a partir de 1998 a incidência de PV ultrapassou a de PF no nordeste do Estado de São Paulo (Figura 2), fato importante no estudo sobre a epidemiologia da doença na região (GONÇALVES et al., 2011).

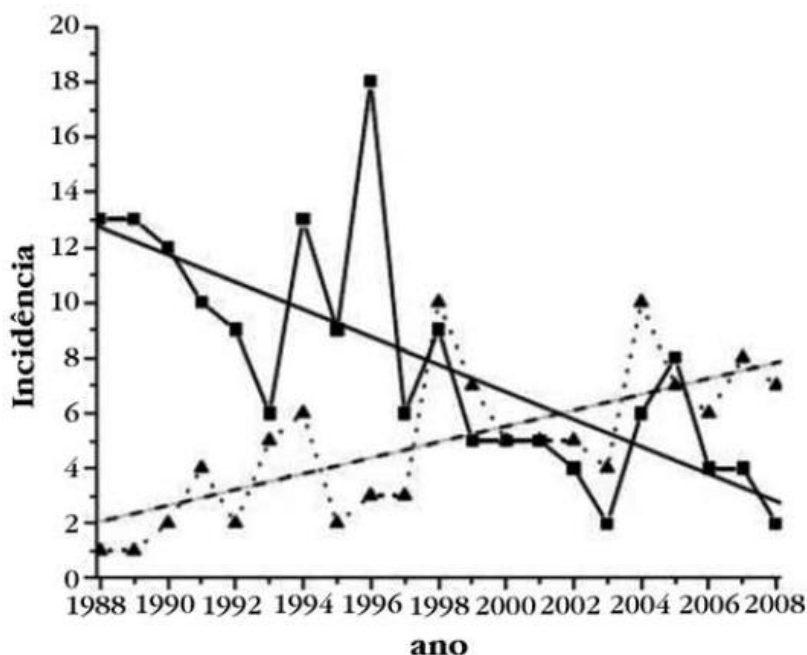


Figura 2 – Incidência anual de PV (▲: linha tracejada) e de PF (■: linha contínua) em série histórica de 21 anos. Fonte: Gonçalves et al., 2011.

A endemia e a existência de focos geográficos bem definidos geram hipóteses sobre a etiopatogenia do pênfigo.

3.4. ETIOPATOGENIA

Com relação à etiopatogenia, formas de pênfigo endêmicas são um único grupo de doenças autoimunes que representam oportunidades para estudar interações do ambiente e da genética com o sistema imunitário (ABRÉU-VÉLEZ et al., 2003). Assim, a busca por fatores relacionados aos pênfigos tem sido alvo de estudo de vários pesquisadores (SAMPAIO et al., 1994; BRENNER et al., 2001; MARUANI et al., 2008; RUOCCO et al., 2013).

O estudo realizado por Diaz et al., (1989b), indica que genes do sistema HLA de indivíduos expostos aos possíveis agentes desencadeantes poderão induzir a formação de auto anticorpos contra os antígenos epidérmicos acarretando a doença.

No passado, a possibilidade de intervenção de condicionantes ambientais na manifestação do PV foi negligenciada, porém, atualmente, fatores socioambientais vêm sendo relacionados com a distribuição dos casos. A suposição de que os fatores genéticos não são suficientes para causar o surto da doença, inevitavelmente, infunde a ideia de que PV não pode ocorrer espontaneamente, mas sempre resulta de uma interação entre a

predisposição genética de um indivíduo e fatores precipitantes ambientais, muitas vezes escondidos ou aparentemente inofensivos (RUOCCO et al, 2013).

Brenner et al., (2001) investigou os possíveis fatores etiológicos do pênfigo. Os resultados mostraram maior ocorrência do pênfigo vulgar em pacientes adeptos ao tabagismo e gestantes e, como fator ambiental, a exposição à pesticidas. Já Maruani et al., (2008) analisou a relação dos pênfigos com drogas como a penicilamina.

Aoki et al., (2004b) destaca a relevância da exposição do doente com fogo selvagem com insetos hematófagos e moradias rústicas (tetos de sapé e paredes de adobe). Outro estudo ressalta que a maioria dos pacientes com fogo selvagem reside em áreas próximas a rios (SAMPAIO et al., 1994).

A proximidade com rios vem levantando hipóteses de que mosquitos da espécie *Simulium nigrimanum* (borrachudo) possa ser fator desencadeante da resposta auto-imune em indivíduos geneticamente predispostos, resultando na doença, porém, considera-se a água como um fator determinante, pois, além de ser habitat dos mosquitos, é usada para banho, consumo e lavagem de roupas (TUR; BRENNER, 1997; AOKI et al., 2004b).

Com relação ao *Simulium nigrimanum* e o pênfigo, há uma hipótese de que o mosquito, ao picar o indivíduo, liberaria antígenos que seriam introduzidos através da saliva despertando a formação de anticorpos que reagiriam cruzadamente com a desmogleína (auto-antígeno), o que desencadearia a doença em indivíduos geneticamente predispostos (AOKI et al., 2005).

Os fatores ambientais relacionados à água podem estar diretamente ligados aos casos dos pênfigos por esta carregar substâncias tóxicas, tais como metais e pesticidas (BRENNER et al., 2001) procedentes de despejos inadequados de efluentes ou da influência das atividades agrícolas na região.

Nesse marco, o georreferenciamento dos casos de pênfigos constitui uma ferramenta importante pois permite, na área das Bacias Hidrográficas, fazer uma análise espacial da evolução da doença, em escala espacial e temporal, seguindo algumas variáveis como: tipo de pênfigo e distribuição por município. Essa ferramenta também permite a visualização da relação da doença com a proximidade de corpos d'água, áreas de vegetação, área de atividade agrícola e área urbana.

3.5. O SISTEMA DE INFORMAÇÃO GEOGRÁFICA

Dentro de uma sociedade as atividades de coleta de informações sobre a distribuição geográfica de recursos minerais, propriedades, animais e plantas sempre foi importante. Antigamente, isto era feito em documentos e mapas em papel o que impedia uma análise que combinasse diversos mapas e dados. Com o desenvolvimento de novas tecnologias de informática, tornou-se possível armazenar e representar tais informações em um ambiente computacional, abrindo espaço para o surgimento do Geoprocessamento (CÂMARA; DAVIS, 2001).

O termo Geoprocessamento utiliza técnicas matemáticas e computacionais para o tratamento da informação geográfica. Além de fornecer ferramentas computacionais para que os diferentes analistas determinem a evolução espacial e temporal de um fenômeno geográfico e suas inter-relações, o geoprocessamento também proporciona um grande potencial visto que o uso de suas tecnologias apresenta um custo relativamente baixo e o conhecimento de suas técnicas pode ser adquirido localmente. As ferramentas computacionais para Geoprocessamento, chamadas de Sistemas de Informação Geográfica (SIG), são capazes de integrar dados de diversas fontes e criar banco de dados georreferenciados permitindo, assim, a realização de uma análise complexa. O Brasil, por ser um país com uma dimensão continental, apresenta ainda uma grande carência de informações adequadas para a tomada de decisões sobre os problemas urbanos, rurais e ambientais (CÂMARA; MEDEIROS, 1998).

Câmara e Medeiros (1998) apontam o SIG para uma perspectiva interdisciplinar e indicam suas principais características:

“Inserir e integrar, numa única base de dados, informações espaciais provenientes de dados cartográficos, dados censitários e cadastro urbano e rural, imagens de satélite, redes e modelos numéricos de terreno; ”

Oferecer mecanismos para combinar as várias informações, através de algoritmos de manipulação e análise, bem como para consultar, recuperar, visualizar e plotar o conteúdo da base de dados georreferenciados.”

Dentro desse contexto, é utilizado outro conceito: o sensoriamento remoto. Meneses e Almeida (2012) definem como sendo uma técnica de obtenção de imagens dos objetos, áreas e fenômenos da superfície terrestre, como, por exemplo, vegetação, área urbana e corpos d'água, sem que haja um contato físico de qualquer espécie entre o sensor e o objeto. A obtenção é feita por sensores distantes ou remotos. A fotografia aérea e as

imagens de satélites são exemplos destes sensores. Esta técnica, integrada com outras ferramentas de um SIG, é utilizada na obtenção do uso e ocupação do solo de uma área.

3.5.1. USO E OCUPAÇÃO DO SOLO

A caracterização do uso e ocupação do solo indica a distribuição geográfica da tipologia de uso, identificada por meio de padrões homogêneos da cobertura terrestre, além disso, permite análises e mapeamentos e é de grande utilidade para o conhecimento atualizado das formas de uso e de ocupação do espaço, constituindo importante ferramenta de planejamento e de orientação à tomada de decisão. Estudos que retratam as formas e a dinâmica de ocupação da terra, representam instrumento valioso para a construção de indicadores ambientais (IBGE, 2013). No contexto das mudanças globais, a caracterização do uso e ocupação do solo fornece subsídios para as análises e avaliações dos impactos ambientais, como os provenientes de desmatamentos, da perda da biodiversidade, das mudanças climáticas, das doenças reincidentes, ou, ainda, os inúmeros impactos gerados pelos altos índices de urbanização e pelas transformações rurais que se cristalizam em um grande contingente de população sem emprego, vivendo nos limites das condições de sobrevivência (IBGE, 2013).

Com relação ao uso e ocupação do solo no contexto hídrico, os principais impactos sobre os processos hidrológicos, e conseqüentemente influenciando tanto no sistema das Bacias Hidrográficas quanto no uso de seus recursos hídricos pela população, são decorrentes do desenvolvimento de uma área urbana (GENZ; TUCCI, 1995). O comprometimento dos recursos hídricos das Bacias Hidrográficas é causado por diferentes fontes. Uma delas é por meio do deflúvio superficial agrícola. Os poluentes resultantes deste escoamento superficial agrícola são constituídos de sedimentos, nutrientes, agroquímicos e dejetos animais (MERTEN; MINELLA, 2002).

De acordo com Von Sperling (2005), a qualidade de uma determinada água é função das condições naturais e do uso e ocupação do solo na bacia hidrográfica. O autor define também os seguintes fatores:

“Condições naturais: a bacia hidrográfica mesmo com suas condições naturais preservadas, a qualidade das águas é afetada pelo escoamento superficial e pela infiltração no solo, resultantes da precipitação atmosférica. Partículas do solo são absorvidas e íons oriundos da dissolução das rochas são incorporados mesmo quando a bacia hidrográfica está totalmente preservada.

Interferência dos seres humanos: tanto de uma forma concentrada, como na geração de despejos domésticos ou industriais, quanto de uma forma dispersa, como na aplicação de defensivos agrícolas no solo, a interferência do homem contribui na introdução de compostos na água, afetando sua qualidade. Portanto, a forma em que o homem uso e ocupa o solo tem uma implicação direta na qualidade da água. ”

A Figura 3 a seguir representa a exposição dos recursos hídricos de uma bacia hidrográfica ao uso e ocupação do solo da mesma.

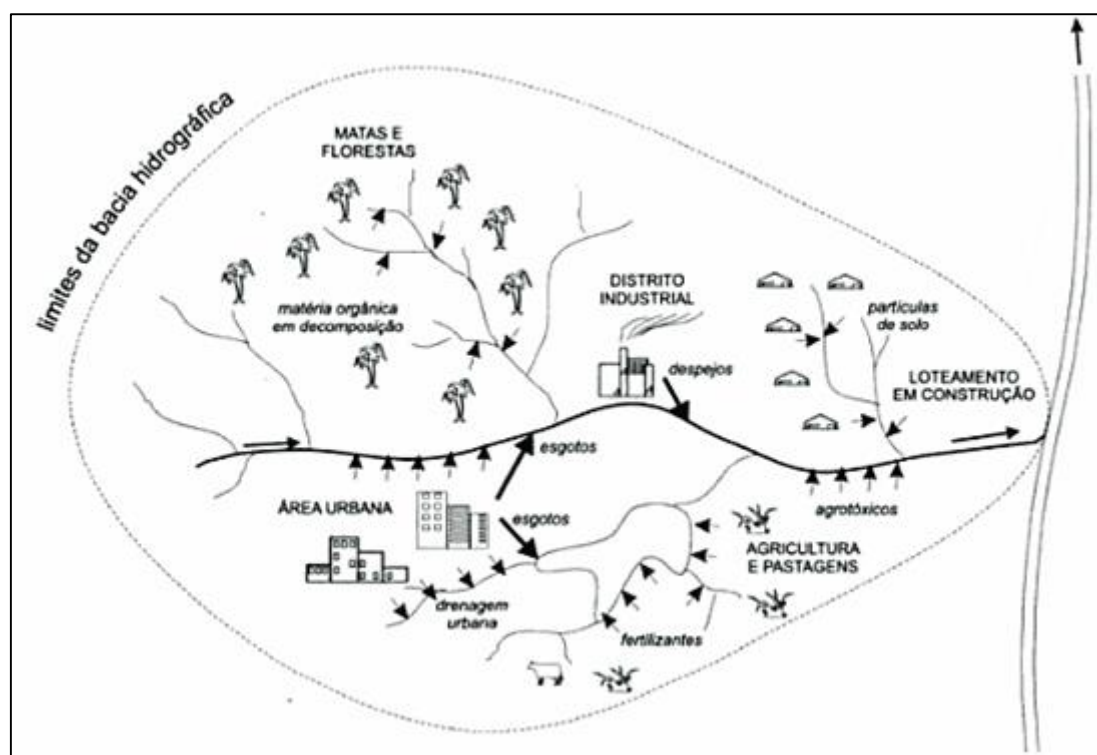


Figura 3 – Inter-relações entre o uso e ocupação do solo e focos alternadores da qualidade da água. Fonte: Von Sperling, 2005.

Como o pênfigo é uma doença que ainda não apresenta uma etiopatogenia totalmente conhecida e que, de acordo com pesquisas (SAMPAIO et al., 1994; BRENNER et al., 2001; RUOCCO et al., 2013) pode estar relacionada fatores ambientais, é de extrema importância o estudo em conjunto desses fatores para tentar controlá-la. A utilização de imagens de satélites para a caracterização do uso e ocupação do solo permite o estudo em conjunto desses diversos fatores relacionados ao desenvolvimento da doença.

O sensoriamento remoto integrado a um sistema de informação geográfica contribui para trazer a paisagem da área estudada para uma dimensão analítica. Esta metodologia já foi utilizada por diversas pesquisas relacionadas às mudanças ambientais

e suas interações do homem com a natureza (MIRANDA; MARQUES; MASSA, 1998; VASCONCELOS; NOVO; DONALISIO, 2006; BRITO, 2010).

3.5.2. O SISTEMA DE INFORMAÇÃO GEOGRÁFICA NA ÁREA DA SAÚDE

O setor saúde no Brasil é detentor de um extenso banco de dados que abrangem informações vitais, de morbidade, gerenciais e contábeis. Esses dados são armazenados em diversos tipos de sistemas de informações, como, por exemplo, o Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde (SAI/SUS). Além disso o geoprocessamento em saúde no Brasil é extremamente favorável e pode ser sumarizado em quatro eixos de desenvolvimento: disponibilização de bases de dados, disponibilização de programas, desenvolvimento tecnológico e capacitação de pessoal (BARCELLOS; RAMALHO, 2002).

O processo de planejamento da oferta de serviços e da avaliação do impacto das ações de saúde apresenta uma etapa indispensável que é conhecer as condições de vida e saúde dos diversos grupos populacionais. A Saúde Pública e o ambiente estão intimamente influenciados pelos padrões de ocupação do espaço: não basta descrever as características da população, é necessário, também, localizar onde estão acontecendo os agravos, que serviços à população está procurando, o local de potencial de risco ambiental e as áreas onde se concentram situações sociais vulneráveis (CARVALHO; PINA; SANTOS, 2000).

O Sistema de Informação Geográfica é uma ferramenta bastante utilizadas na área da saúde. O SIG auxilia no entendimento da ocorrência de eventos, predição, tendência, simulação de situações, planejamento e definição de estratégias no campo da Vigilância em Saúde pois possui a capacidade de integrar diversas operações como armazenamento, manipulação, captura e exibição de dados usando mapas digitalizados. Como resultado do processo de georreferenciamento, são criados elementos gráficos que podem ser utilizados para a análise espacial (BARCELLOS et al., 2008).

Além de auxiliar e direcionar ações no setor público da saúde o georreferenciamento permite a geração de novos conhecimentos na área da pesquisa científica contribuindo para o desenvolvimento de estudos relacionados à saúde pública.

No campo da saúde o georreferenciamento vem sendo utilizado de diferentes formas. Internacionalmente, o médico inglês John Snow publicou o primeiro trabalho que utilizou como metodologia a distribuição e análise espacial para identificar a cadeia de

transmissão da cólera no bairro de Soho, em Londres, no ano de 1854. Snow construiu uma teoria sobre a transmissão de doenças infecciosas por meio de água contaminada, o que permitiu na época a adoção de medidas preventivas e interrupção da epidemia antes mesmo da descoberta do agente transmissor da cólera (SNOW, 1990).

O georreferenciamento também permitiu estudar a relação de fatores associados à doença do Lyme nos Estados Unidos (KITRON; KAZMIERCZAK, 1997), analisar a distribuição geográfica e ecológica de um vírus do gênero filovírus no continente africano (PETERSON; BAUER; MILLS, 2004) e realizar a distribuição espacial da infecção de *Schistosoma japonicum* nas Filipinas a fim de aumentar a alocação eficiente de recursos para o controle de doenças parasitárias no país (SOARES-MAGALHÃES et al., 2014).

No âmbito nacional, pouco se sabe sobre a distribuição espacial de doenças (XIMENES et al., 1999) bem como a certeza dos fatores envolvidos no desenvolvimento das mesmas. Nas décadas de 60 e 70, a expansão de endemias rurais para regiões urbanas ocorreu atribuída aos deslocamentos populacionais, levando a uma rápida e desordenada periferização das populações o que tornou mais difícil o controle de algumas endemias, exigindo novas estratégias de controle (XIMENES et al., 1999).

O estudo desenvolvido por Scandar (2007), mostra sua utilização para apresentar a distribuição da dengue no município de São José do Rio Preto – SP bem como a relação da doença com fatores entomológicos, ambientais e socioeconômicos. Nesse estudo foi destacado que a criação dos mapas temáticos pode auxiliar a Secretaria Municipal de Saúde para identificação precoce dos locais com maior risco de transmissão da doença e assim direcionar ações de controle do vetor, racionalizando recursos utilizados nos trabalhos para o controle da infestação além de monitorar e acompanhar a situação da dengue no município. O uso e ocupação do solo também é utilizado na área da saúde como o estudo feito por Santos, Steinke e García-Zapata (2011) que teve como objetivo analisar os impactos decorrentes do uso e da ocupação do solo na disseminação da hantavirose no Distrito Federal e na região administrativa de São Sebastião, no período de 2004 a 2008.

Já na região nordeste do Estado de São Paulo, Santos et al., (2004) utilizaram o georreferenciamento no levantamento epidemiológico da tuberculose no município de Ribeirão Preto – SP no período de 1990 a 2000 (Figura 4).

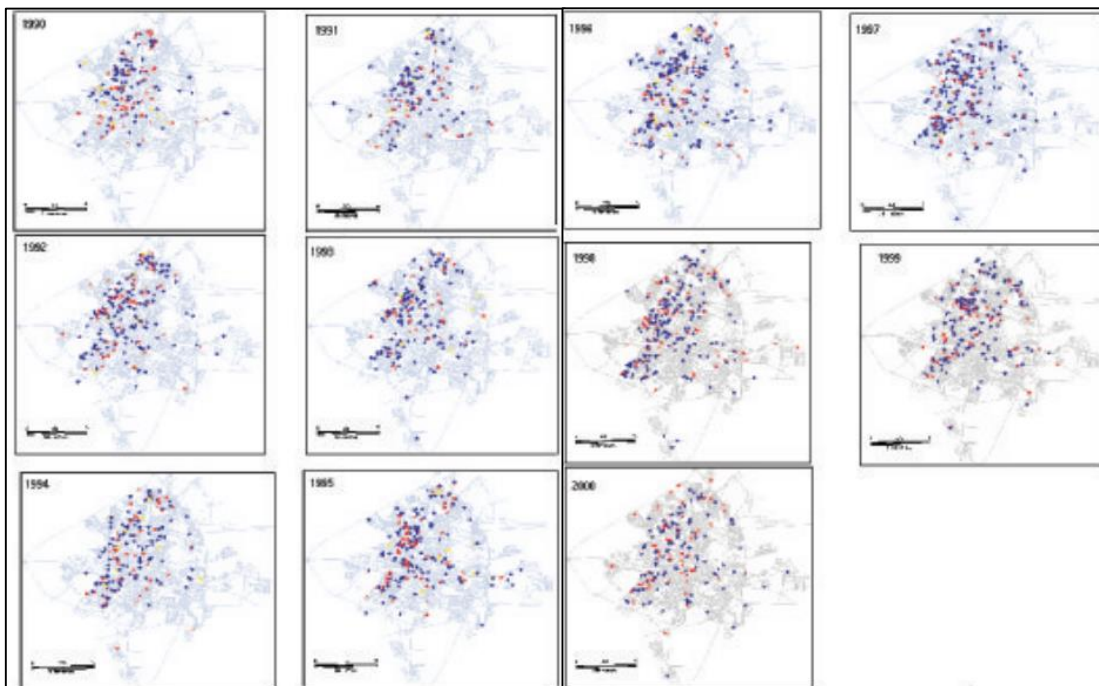


Figura 4 – Distribuição de casos de tuberculose no município de Ribeirão Preto – SP no período de 1990 a 2000 com distinção do gênero (ponto azul: masculino; ponto vermelho: feminino; ponto amarelo: ignorado). Fonte: Santos et al., 2004.

A análise dos resultados permitiu constatar que a doença se concentrou em uma faixa da região noroeste do município. Foi destacado que a escolha dessa alternativa metodológica poderá auxiliar no planejamento, monitoramento e avaliação dos serviços em saúde, direcionando as intervenções para diminuir as iniquidades. Os mapas temáticos permitiram a visualização da evolução da epidemia de tuberculose no município e a análise qualitativa inicial (SANTOS et al., 2004).

Outro estudo, desenvolvido por Gauy; Hino e Santos (2007), apresentou a distribuição espacial dos casos de hanseníase no município de Ribeirão Preto no ano de 2004 (Figura 5). A análise do mapa temático juntamente com os casos georreferenciados mostrou que os casos de hanseníase se concentraram na região norte do município (20 casos), composta por bairros tradicionalmente mais carentes. Os resultados obtidos sugerem uma associação com a carência social, variável fortemente relacionada com a ocorrência da doença.

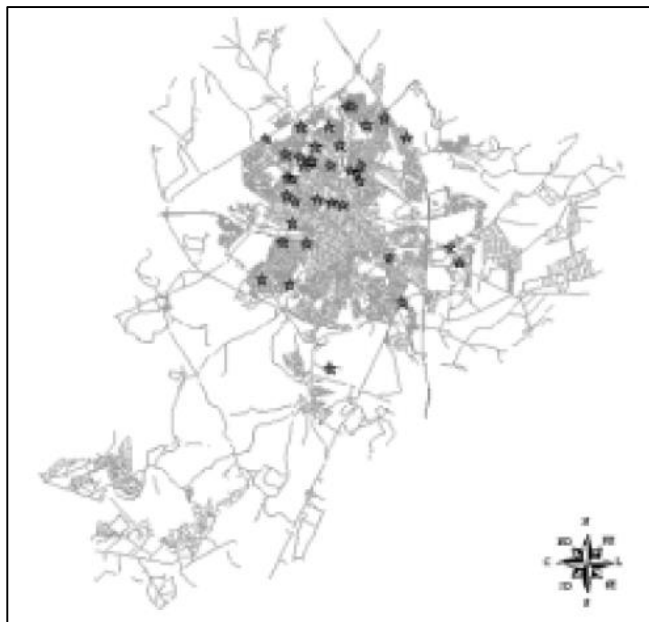


Figura 5 - Casos de hanseníase geocodificados, para o município de Ribeirão Preto, no ano de 2004. Fonte: Gauy; Hino e Santos, 2007.

Os resultados contribuíram no auxílio do processo de planejamento das ações voltadas à eliminação da hanseníase nas áreas prioritárias do município, bem como para monitoramento e avaliação das atividades realizadas (GAUY; HINO; SANTOS, 2007).

Com relação ao pênfigo e sua distribuição geográfica, alguns estudos realizaram a distribuição de casos de PFE, no Estado de São Paulo (ARANHA-CAMPOS, 1942; PROENÇA, 1977; CUNHA, 1987). Entretanto, após ampla revisão da literatura, foi encontrado somente um estudo que quantifica a distribuição do PFE, no nordeste do Estado de São Paulo no período de 1973 a 1998 (CHIOSSI; ROSELINO, 2001). Entretanto o método utilizado na formulação do mapa não utiliza o SIG, não há a atualização do estudo e a distribuição de PV não foi caracterizada.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. ÁREA DE ESTUDO

A área de estudo localiza-se no nordeste do estado de São Paulo entre as coordenadas 19°52' e 22°51' de latitude Sul e 46°16' e 49°20' longitude Oeste, considerada uma das regiões mais influentes economicamente do Brasil a qual concentra principalmente atividades inovadoras voltadas ao crescimento do agronegócio brasileiro (CRISCUOLO et al., 2005). Segundo estudo realizado pela EMBRAPA a região nordeste do estado de São Paulo conta com 125 municípios (Figura 6), os quais, ocupam uma área de 51.725 km² e representam, aproximadamente, 21% da área do Estado de São Paulo (EMBRAPA, 2013; CRISCUOLO et al., 2005). Nela encontram-se as microrregiões de Ribeirão Preto, Araraquara, Barretos, Batatais, Franca, Ituverava, Jaboticabal, São Carlos, São João da Boa Vista, São Joaquim da Barra, Pirassununga e parte das microrregiões de Amparo, Limeira, Moji Mirim, Rio Claro e São José do Rio Preto. A região apresenta como uso e ocupação do solo atividades agrossilvopastoris como plantações de cana de açúcar, oleaginosas, fruticultura e a pecuária (EMBRAPA, 2013).

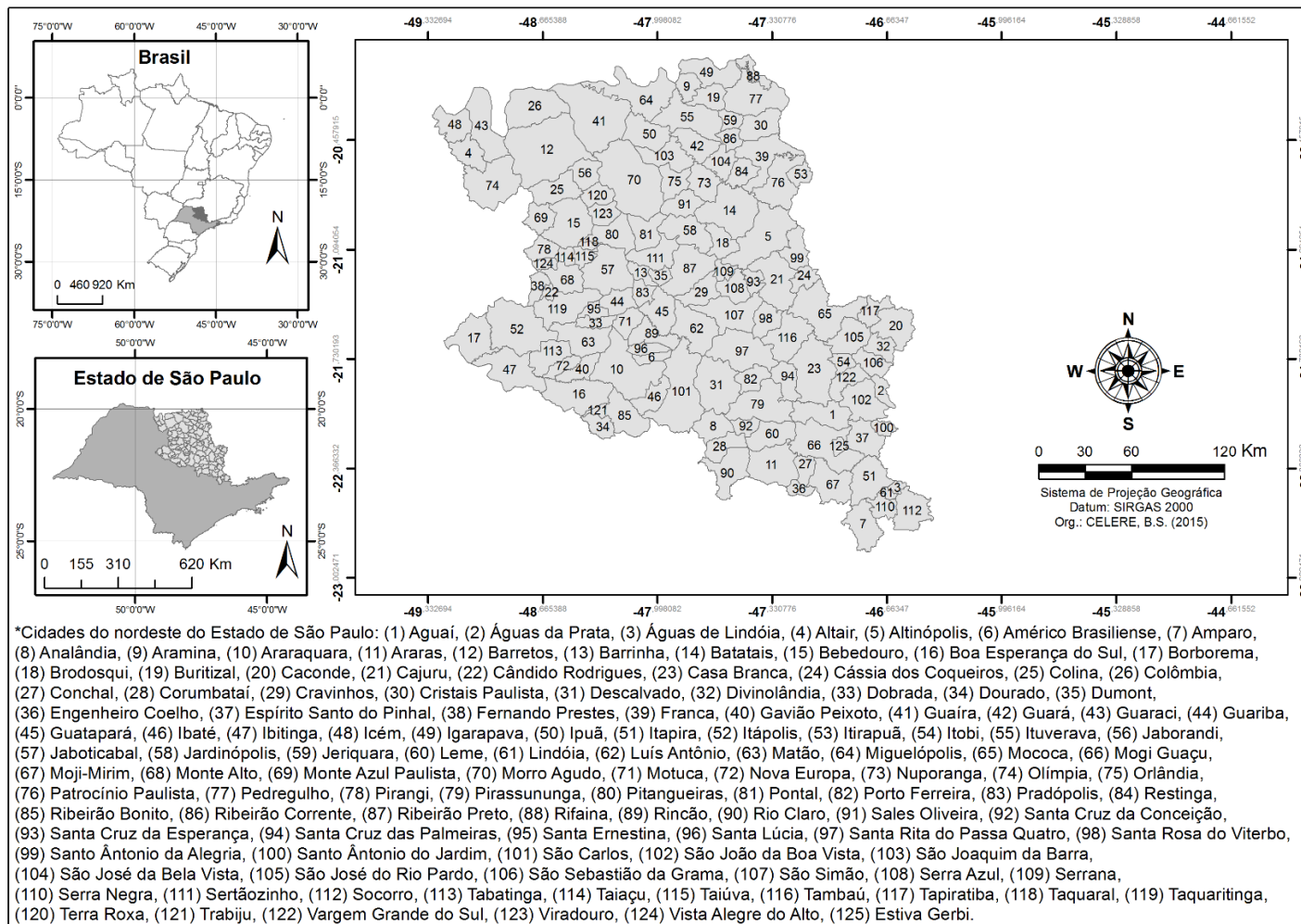


Figura 6 – Municípios pertencentes ao nordeste do Estado de São Paulo.

As principais bacias hidrográficas que contemplam a área de estudo são a do Rio Mogi Guaçu, Rio Pardo e Rio Sapucaí Mirim/Grande (Figura 7). Todas as três Unidades Hidrográficas de Gerenciamento de Recursos Hídricos – UGRHI 9 – Mogi Guaçu, UGRHI 4 – Pardo e UGRHI 8 – Sapucaí Mirim/Grande foram definidas pela Lei Estadual Nº 9.034 de 27 de dezembro de 1994.

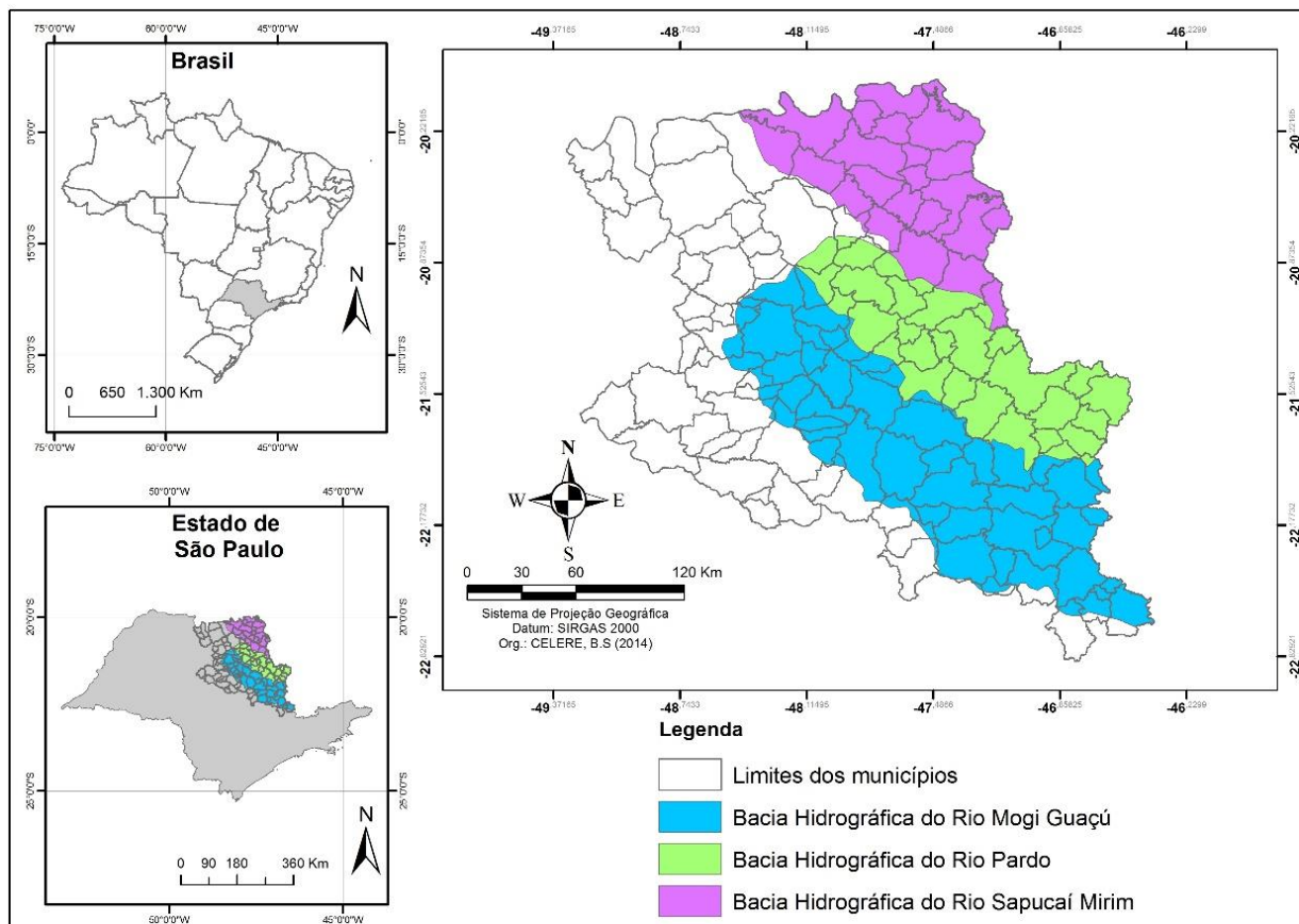


Figura 7 – Localização das Bacias Hidrográficas no nordeste do Estado de São Paulo.

A UGRHI 9 localiza-se na região nordeste do Estado de São Paulo e sudoeste de Minas Gerais. O Rio Mogi Guaçu nasce no Estado de Minas Gerais e a bacia possui área de drenagem total de 15.004 km². Predominam atividades do setor primário na bacia como laranja, pastagem, milho, café, algodão, citros e extensas plantações de cana de açúcar já no segundo setor predomina a agroindústria como usinas de açúcar e álcool, óleos vegetais e bebidas além de frigoríficos e indústrias de papel e celulose. Situam-se nesta bacia 47 municípios, destes, 38 estão em território paulista com uma população estimada em mais de 1 milhão de habitantes. Boa parte dos municípios despeja o esgoto

doméstico sem nenhum tratamento o que caracteriza o alto grau de poluição de alguns rios da Bacia (CBH – MOGI, 1999; MELETTI; ROCHA; MARTINEZ, 2004).

Segundo o Comitê da Bacia Hidrográfica do Rio Pardo, com sede no município de Ribeirão Preto, a bacia possui área de drenagem de 8.993 km² e com uma população avaliada em 1.092.477 habitantes. A UGRHI 4 é dividida em seis sub-bacias, e tem como principais cursos d'água, além do rio Pardo, os seus afluentes pela margem direita, os rios Canoas (com a nascente no Estado de Minas Gerais) e Araraquara, e os ribeirões São Pedro, da Floresta e da Prata. Pela margem esquerda, os rios Tambaú, Verde e o da Fartura, e o ribeirão Tamanduá. As atividades desenvolvidas dentro da bacia são a agropecuária ocupando 75% do território, destacam-se as culturas de cana de açúcar e laranja e a utilização do solo para pastagens, indústria, comércio e serviços. A bacia apresenta disponibilidade hídrica razoável quando comparada a outras bacias do Estado e sua qualidade de água varia de média a boa (CBH – PARDO, 2006).

Com uma área de drenagem de aproximadamente 9.907 km² e população de 693.425 habitantes, a UGRHI 8 é definida pela Bacia Hidrográfica do Rio Sapucaí Mirim/Grande e seus tributários, além de porções de áreas drenadas diretamente para o Rio Grande. Possui limites com as UGRHIs 04 (Pardo) e 12 (Baixo Pardo e Grande). O Comitê desta bacia é integrado por 23 municípios sendo localizada em Franca a sede da secretaria executiva. A bacia destaca-se por sua boa disponibilidade hídrica, ótimos índices de abastecimento de água, esgotamento sanitário e manejo de resíduos sólidos. As principais atividades econômicas da bacia são a indústria calçadista de Franca, indústria alimentícia, cultivos de cana de açúcar, soja e braquiária (pastagem) (CBH – SAPUCAÍ MIRIM/GRANDE, 2011).

4.1.1. MUNICÍPIO DE RIBEIRÃO PRETO – SP

De acordo com dados da Prefeitura Municipal de Ribeirão Preto, o município situa-se no nordeste do Estado de São Paulo (Figura 8) e está a 313 km da capital do estado. Os limites da cidade são: ao sul, Guatapará; a sudeste, Cravinhos; ao norte, Jardinópolis; a leste, Serrana; ao oeste, Dumont; a noroeste, Sertãozinho; e ao nordeste, Brodowski. O município possui uma área total de 650 km², sendo 320 km² de área rural. O seu centro urbano localiza-se entre as coordenadas 21°10'42" de latitude Sul e 47°48'24" de longitude Oeste e possui altitude de 544 metros. Possui clima tropical com verão chuvoso e inverno seco, temperatura média de 19° C no inverno e 30° C no verão

com precipitação pluviométrica média de 1.426,80 mm de chuva (total ano) e vegetação predominante a Mata Atlântica com alguns fragmentos também de Cerrado (RIBEIRÃO PRETO, 2015). Segundo o IBGE (2010a) a população do município em 2010, último censo demográfico, foi de 604 mil habitantes.

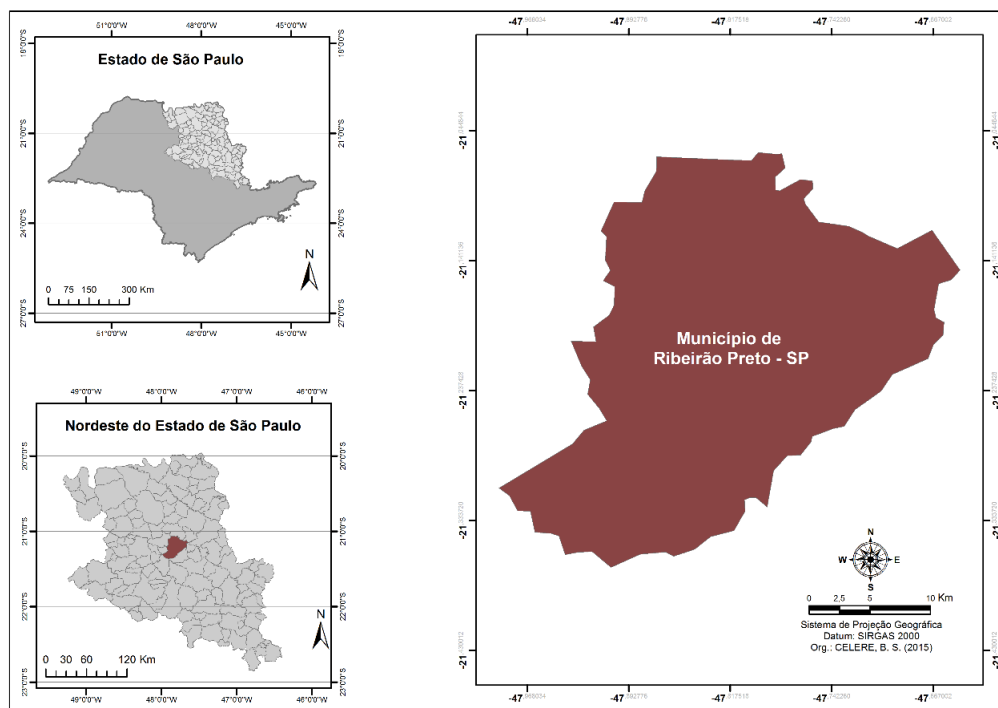


Figura 8 – Localização do município de Ribeirão Preto no nordeste do Estado de São Paulo.

Sua área urbana está localizada na Bacia Hidrográfica do Rio Pardo e parte do seu limite municipal também encontra-se na Bacia Hidrográfica do Rio Mogi Guaçu. Os principais Córregos que passam pelo município são o Ribeirão Preto, o Retiro Saudoso, o Monte Alegre e do Rego.

4.2. COLETA DE DADOS

O levantamento dos casos de PV e PFE, correspondentes ao período de 1965 a 2014, foi realizado a partir da revisão dos prontuários médicos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (HCFMRP/USP), obtendo-se registros de 426 pacientes que constituíram os sujeitos da pesquisa.

O perfil dos pacientes foi traçado a partir dos seguintes dados: idade, gênero, cor da pele, ano de início do surgimento de bolhas, município no início do surgimento de bolhas, endereço residencial no início do surgimento de bolhas, no caso para os pacientes de Ribeirão Preto – SP, e tipo de pênfigo. Com as informações, foi estruturado um banco de dados em planilha do Microsoft Excel (*Microsoft Office*, Microsoft®, 2015).

O Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP é reconhecido como centro de referência com linhas de pesquisa de alta qualidade, realiza, diariamente, cerca de 2500 consultas, 60 cirurgias, 90 internações, 6 mil exames laboratoriais, 2 mil exames especializados, 500 exames radiológicos e fornece em média 220 transfusões de sangue (HCFMRP/USP, 2015). A área de atuação do Hospital concentra-se basicamente no município de Ribeirão Preto e região, entretanto, ante as suas características de hospital de referência para atendimentos complexos, é muito comum encontrar pessoas vindas de outros Estados e até mesmo de outros países (HCFMRP/USP, 2015). O HCFMRP/USP também é referência no diagnóstico e tratamento de pênfigo.

4.3. FORMULAÇÃO DOS MAPAS TEMÁTICOS

Como ferramenta de georeferenciamento e para a formulação dos mapas temáticos relacionados às Bacias Hidrográficas do Rio Sapucaí Mirim/Grande, Pardo e Mogi Guaçu, ao nordeste do Estado de São Paulo e as ocorrências de PV e PFE, foi utilizado o software ArcGIS (ArcGIS, v. 10.2 - Environmental Systems Research Institute – ESRI) que permitiu o trabalho em ambiente SIG alimentado com bases de dados diversas.

Primeiramente, para servirem como base na criação dos mapas temáticos, foram adquiridos os seguintes limites: Estados brasileiros, Bacias Hidrográficas (Mogi Guaçu, Pardo e Sapucaí Mirim/Grande) e municípios pertencentes ao nordeste do Estado de São Paulo. A aquisição dos limites foi feita por meio do site digital do IBGE em “Downloads” na seção “Geociências”. Cada limite adquirido, já georreferenciado, foi importado ao devido software de acordo com o tipo de mapa temático a ser criado.

Os mapas temáticos, que irão contemplar os objetivos deste estudo, são: cinco mapas das ocorrências de PV por décadas no período de 1965 a 2014; cinco mapas das ocorrências de PFE por décadas no período de 1965 a 2014; juntamente com a distribuição geográfica das moradias dos pacientes com PV e PFE no município de Ribeirão Preto – SP no período de 2006 a 2014 será realizado um mapa de uso e ocupação

do solo com a caracterização da área urbana, da área de atividade agrícola, do solo exposto, da hidrografia (rios e córregos), das represas e das áreas de vegetação nativa dentro do limite municipal.

4.3.1. MAPAS TEMÁTICOS RELACIONADOS À EVOLUÇÃO ESPACIAL E TEMPORAL DE PV E PFE NO AMBITO DE TRÊS BACIAS HIDROGRÁFICAS LOCALIZADAS NO NORDESTE DO ESTADO DE SÃO PAULO NO PERÍODO DE 1965 A 2014

Os mapas temáticos relacionados à evolução temporal e espacial foram realizados por décadas de forma acumulada, ou seja, cada novo mapa apresenta os mesmos dados da década anterior somando os novos casos existentes. Foram elaborados 5 mapas temáticos para cada tipo de pênfigo, totalizando 10 mapas. Para a construção dos mapas foram utilizados os dados: ano de início do surgimento de bolhas, município no início do surgimento de bolhas e tipo de pênfigo.

Os mapas temáticos foram preparados utilizando o software ArcGIS 10.2 (ArcGIS, V. 10.2 - Environmental Systems Research Institute - ESRI). A partir dos dados do ano na ocasião do acometimento da doença e município de origem na ocasião do acometimento da doença foi criado um banco de dados georreferenciado para PV e PFE. Os mapas foram organizados por décadas de forma acumulada a partir dos limites geográficos dos municípios do nordeste do Estado de São Paulo e das Bacias Hidrográficas do Rio Sapucaí Mirim/Grande, Pardo e Mogi Guaçu. Para a construção dos mapas foram definidos cinco períodos: 1965 a 1974, 1965 a 1984, 1965 a 1994, 1965 a 2004 e 1965 a 2014. Após o preenchimento do banco de dados, foi estabelecida, a classificação da distribuição da doença por período, em uma escala de cores, para a visualização da evolução temporal da enfermidade, utilizando a ferramenta do software ArcGIS (Simbologia – Categoria).

4.3.2. MAPA TEMÁTICO RELACIONADO AO USO E OCUPAÇÃO DO SOLO DE RIBEIRÃO PRETO – SP

Para relacionar o fator ambiental de uso e ocupação do solo (hidrografia – rios e córregos), represas, vegetação nativa, atividade agrícola, solo exposto e área urbana) com o local de moradia no início do surgimento de bolhas foi utilizado o endereço residencial do paciente, o qual é disponibilizado no prontuário médico. Sendo assim, foi escolhido

para esta etapa o município de Ribeirão Preto – SP considerando que dentre os municípios analisados esse é o que apresenta maior número de ocorrências de pênfigo (17%).

A definição de um único município permitiu um maior detalhamento dos possíveis elementos ambientais relacionados ao pênfigo. Para o mapa temático de uso e ocupação do solo de Ribeirão Preto – SP serão utilizadas as seguintes informações: ano de início do surgimento de bolhas, município e endereço residencial no início do surgimento de bolhas e tipo de pênfigo.

Primeiramente, foram obtidas as localizações geográficas dos pacientes com PV e PFE, no período de 2006 a 2014, através do programa Google Earth (Google©) a partir dos endereços residenciais do início do surgimento de bolhas, cedidos pelo HCFMRP/USP.

Posteriormente foi realizada a distribuição espacial dos casos no município de Ribeirão Preto – SP. Com a finalidade de identificar a correlação entre a ocorrência da doença e os usos e cobertura da terra, foi elaborada a carta de usos e cobertura da terra para o ano de 2010, com base na digitalização da imagem GeoEye datada de 23 de fevereiro de 2010 disponível no ArcGIS (Basemap).

Para o preparo dos *layers* nos mapas temáticos, foram usadas as imagens de satélite LandSat 2, sensor MSS de 17/08/1975 e a LandSat 8, sensor OLI220/75 de 01/07/2015.

A distribuição espacial dos casos foi restrita ao período de 2006 a 2014, considerando que a imagem de satélite GeoEye disponibilizada no ArcGIS (Basemap) é do ano de 2010, assim, é presumível que o uso e cobertura da terra nesse período (± 4 anos) não tenha sofrido modificações importantes.

Considerando possíveis associações dos pênfigos com fatores químicos e agentes biológicos, foi definido um raio de 2 km baseado no relatório da Reunião da Divisão Bilthoven da Organização Mundial da Saúde (OMS), que trata sobre “Métodos de Avaliação de Risco para a saúde derivados da exposição às substâncias perigosas em áreas degradadas” (OMS, 2001).

A carta de usos e cobertura da terra foi elaborada com base em um raio de 2 km, feito a partir da ferramenta “Buffer” disponibilizada no ArcGIS, do local de residência do paciente, a fim de identificar fatores no entorno que possam contribuir na ocorrência da doença. A classificação dos usos foi realizada de acordo com o terceiro Nível, estabelecido pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), (Pastagem, represas, Solo Exposto, Infraestrutura Urbana, Vegetação Nativa e Atividade Agrícola

[Cana-de-açúcar, culturas perenes, culturas temporárias]) presente no Manual Técnico de Uso da Terra (IBGE, 2013).

4.3.2.1. MAPAS TEMÁTICOS COMPLEMENTARES RELACIONADOS À HIPSOMETRIA, DECLIVIDADE E DENSIDADE DEMOGRÁFICA POR SETOR

Tomou-se como base inicial de dados as informações de hipsometria das cartas topográficas do IBGE em escala 1:50.000, folhas SF-23-V-C-I-1, SF-23-V-C-I-2, SF-23-V-C-I-3 e SF-23-V-C-I-4, que apresentam as curvas de nível em equidistância de 20 metros. Tais cartas foram registradas em Projeção Latitude/Longitude, datum horizontal SIRGAS2000, e as curvas de nível foram obtidas em formato digital disponibilizadas pelo IBGE, e tiveram seu banco de dados alimentados com as cotas altimétricas apresentadas nas cartas. A hipsometria de base foi composta pelas curvas de nível e pelos topos altimétricos em escala 1:50.000.

Os elementos da hidrografia foram extraídos também das cartas topográficas em escala 1:50.000, a partir das quais foram digitalizados os cursos d'água do município, os represamentos, e as nascentes (adotadas como o início de cada curso d'água). As feições foram digitalizadas em Projeção Latitude/Longitude, datum horizontal SIRGAS2000.

A carta de declividade foi elaborada a partir das isolinhas presentes nas cartas planialtimétricas do IBGE, onde foram agrupadas em classes altimétricas e posteriormente aplicada a função "FACE SLOPE" presente no SIG ArcGIS 10.2.

Para a análise da densidade demográfica foram utilizados os dados dos setores dos censos demográficos de 2010, disponível no site do IBGE. Com a finalidade de se conhecer a distribuição territorial e concentração de pessoas por região do município Ribeirão Preto, foi utilizado a base de aglomerados subnormais, as quais foram agrupadas em cinco categorias (Norte, Sul, Leste, Oeste e Região Central).

4.4. FORMA DE ANÁLISE DOS RESULTADOS

Os resultados obtidos foram analisados de maneira descritiva, identificando possíveis acordos e desacordos dos mesmos quando comparados com a literatura.

Dados epidemiológicos foram formulados a partir dos mapas de distribuição espacial ao longo das 5 décadas. Nos municípios em que houveram maior número de casos de PV e PFE foram calculadas a incidência, a mortalidade e a prevalência, por 100.000 habitantes, de acordo com a população dos municípios em cada década, com

base no censo brasileiro de 1970, 1980, 1991, 2000 e 2010, respectivamente (IBGE, 2015a).

Os dados demográficos foram expressados em mediana mostrando valores mínimos e máximos para variáveis quantitativas e porcentagem para variáveis qualitativas. Para variáveis quantitativas, com distribuição assimétrica, foram utilizados os testes de Mann-Whitney U, para comparar dois grupos, e Kruskal-Wallis para comparar três ou mais grupos. As variáveis qualitativas foram comparadas entre os grupos usando o teste de Chi-quadrado (χ^2). Para correlacionar duas variáveis quantitativas foi calculado o coeficiente de correlação de Spearman. A significância foi estabelecida em $p < 0,05$, utilizando a comparação de duas caudas. Todos os valores “p” foram arredondados em três casas decimais. O software utilizado para a análise estatística ao longo do estudo foi o *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS versão 22.0, IBM®, USA).

4.5. ASPECTO ÉTICO

O projeto temático “Relação dos fatores imunogenéticos e ambientais na etiopatogênese dos pênfigos em amostragem brasileira” conta com a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP (Processo N° 12248/2010).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir são apresentados os resultados obtidos bem como a discussão dos mesmos.

5.1. PERFIL DOS PACIENTES COM PV E PFE ATENDIDOS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO – USP NO PERÍODO DE 1965 A 2014

Dentro dos 426 sujeitos de pesquisa foi possível evidenciar que houve predominância do PFE com 67% das ocorrências (285 casos) enquanto o PV apresentou 33% das ocorrências (141 casos).

De acordo com o primeiro objetivo proposto a Tabela 1, apresenta o perfil dos sujeitos de pesquisa, categorizados segundo: as variáveis idade, gênero e tipo de pênfigo.

Tabela 1 - Dados demográficos dos 426 sujeitos de pesquisa (PFE e PV) registrados no HCFMRP/USP no período de 1965 a 2014

	Pênfigo Foliáceo Endêmico (285 casos)											<i>p</i> - valor
	1965-1974		1975-1984		1985-1994		1995-2004		2005-2014		Total	
	Mediana	Mín/Máx	Mediana	Mín/Máx	Mediana	Mín/Máx	Mediana	Mín/Máx	Mediana	Mín/Máx	Mediana (Mín/Máx)	
Idade (anos)	20.5	3/41	23.5	3/83	25	7/81	29	4/72	33	10/82	27.5 (3/83)	0.006
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N (%)	
Homens	5	31.3	19	29.2	46	51.7	29	46.0	25	48.1	124 (44.0)	0.052
Mulheres	11	68.8	46	70.8	43	48.3	34	54.0	27	51.9	161 (56.0)	
Faixa etária (anos)												0.140
0 - 9	2	12.5	2	3.1	4	4.5	3	4.8	0	0.0	11 (3.9)	
10 - 19	5	31.3	24	37.5	30	33.7	17	27.0	13	25.0	90 (31.6)	
20 - 29	4	25.0	20	31.3	14	15.7	14	22.2	7	13.5	59 (20.7)	
30 - 39	4	25.0	7	10.9	15	16.9	10	15.9	9	17.3	45 (15.8)	
40 - 49	1	6.3	1	1.6	10	11.2	3	4.8	5	9.6	20 (7.0)	
50 - 59	0	0.0	5	7.8	9	10.1	7	11.1	9	17.3	30 (10.5)	
≥60	0	0.0	5	7.8	7	7.9	9	14.3	9	17.3	30 (10.5)	
	Pênfigo Vulgar (141 casos)											<i>p</i> - valor
	1965-1974		1975-1984		1985-1994		1995-2004		2005-2014		Total	
	Mediana	Mín/Máx	Mediana	Mín/Máx	Mediana	Mín/Máx	Mediana	Mín/Máx	Mediana	Mín/Máx	Mediana (Mín/Máx)	
Idade (anos)	-	-	42	26/71	47	18/73	44	12/71	46	16/87	45 (12/87)	0.689
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N (%)	
Homens	0	-	3	33.3	8	38.1	16	40.0	24	33.8	51 (36.0)	0.921
Mulheres	0	-	6	66.7	13	61.9	24	60.0	47	66.2	90 (64.0)	
Faixa etária (anos)												0.791
0 - 9	-	-	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0 (0.0)	
10 - 19			0	0.0	1	4.8	3	7.5	2	2.8	6 (4.3)	
20 - 29			1	11.1	3	14.3	6	15.0	9	12.7	19 (13.5)	
30 - 39			2	22.2	4	19.0	8	20.0	10	14.1	24 (17.0)	
40 - 49			2	22.2	7	33.3	6	15.0	18	25.4	33 (23.4)	
50 - 59			3	33.3	2	9.5	9	22.5	10	14.1	24 (17.0)	
≥60			1	11.1	4	19.0	8	20.0	22	31.0	35 (24.8)	

Mín: Mínimo; Máx: Máximo

A maior porcentagem de ocorrências de PV foi na faixa etária de 40 - 49 anos (33 casos, 23.4%), com idade mediana de 45 anos (mínimo 12 anos e máximo 87 anos). Não foram identificadas diferenças significativas relacionadas com a idade mediana entre os cinco períodos analisados. Por outro lado, PFE é mais afetado na faixa etária entre 10 - 19 anos (90 casos, 31%), com uma idade mediana de 27.5 anos (mínimo 3 anos e máximo 83 anos). A idade mediana dos pacientes com PFE diferiu entre as décadas ($p = 0,006$), onde a idade mediana entre 1965 a 1974 e 1975 a 1984 (20,5 e 23,5 anos de idade, respectivamente), são significativamente diferentes da idade mediana de 33 anos detectado no período de 2005 a 2014 ($p = 0,010$ e $p = 0,012$, respectivamente).

Em relação ao gênero, tanto o PV quanto o PFE apresentaram maior número de casos em mulheres, 64% e 56% respectivamente. O PV sempre foi detectado mais frequentemente em mulheres, sem diferenças significativas entre as cinco décadas ($p = 0,921$). No entanto, apesar do PFE também ter sido detectado mais frequente em mulheres, o mesmo mostrou uma tendência a começar a afetar mais homens entre as décadas analisadas, reduzindo a proporção mulher/homem de 2.4/1.0, no período de 1975 a 1984, para 1.08/1.0, no período de 2005 a 2014. É importante destacar que entre 1985 e 1994 mais homens foram diagnosticados com PFE (46 casos homens contra 43 casos femininos).

Em relação a cor da pele, a branca obteve as maiores porcentagens nos dois tipos de pênfigo com 86% (PV) e 71% (PFE).

Apesar da grande quantidade de dados analisados no presente estudo (426 casos), registrados em um Hospital de terceiro nível (HCFMRP/USP), pode ser que haja subnotificação dos mesmos devido à falta de notificação de casos de pênfigo e a possibilidade da busca pelo tratamento em nível de cuidados de saúde primários. Sendo assim, acredita-se que a incidência e prevalência de PV e PFE no nordeste do Estado de São Paulo seja ainda maior.

Pênfigo pode ocorrer em qualquer idade. O PV é mais frequente em adultos entre 40 a 60 anos de idade (ALPSOY; AKMAN-KARAKAS; UZUN, 2015). A idade média dos pacientes com PV neste atual estudo é muito semelhante quando comparada com estudos feitos no mundo todo (TALLAB et al., 2001; UZUN et al., 2006; CHAMS-DAVATCHI et al., 2005), de fato, 40,4% dos casos de início da doença estão entre 40 a 59 anos de idade (57 casos) segundo os resultados apresentados neste estudo. Dos casos de PV, 17,7% inicializaram a doença quando eram mais jovens do que 30 anos de idade, fato atípico para o PV (JOLY; LITROWSKI, 2011). Por outro lado, 24,8% dos casos de

PV tiveram início após os 60 anos de idade, sendo um resultado mais semelhante com estudos Europeus, onde a faixa etária média é entre 62 a 72,2 anos de idade (TSANKOV et al., 2000; LANGAN et al., 2008; MARAZZA et al., 2009). Em contraste, o PFE tem sido descrito no Brasil mais frequentemente em jovens (VIEIRA, 1940; PROENÇA, 1977; DIAZ et al., 1989a; CHIOSSI; ROSELINO, 2001; AOKI; RIVITTI; DIAZ, 2015) e em outros estudos sobre PFE no exterior (BASTUJI-GARIN et al., 1995; GONZALÉZ et al., 2006; ORTEGA-LOAYZA et al., 2013).

Nos anos quarenta, Vieira (VIEIRA, 1940) descreveu que o PFE era comum em pessoas com menos de 30 anos de idade; de fato, a idade média evidenciada neste estudo foi de 27,5 anos de idade e 56,1% dos casos de pênfigo teve aparecimento antes dos 30 anos de idade. No entanto, muitos casos de PFE tiveram início após os 40 anos de idade (28%, 80 casos), fato que se assemelha a um estudo de PFE na Colômbia onde a faixa etária com maior ocorrência está entre 30 a 70 anos de idade (ABRÉU-VÉLEZ et al., 2003). De acordo com os resultados, a tendência do PFE ao longo das décadas é afetar pessoas mais velhas saltando de uma mediana de idade de 20,5 anos entre 1965 a 1974 para 33 anos de idade entre 2005 a 2014.

Com relação ao gênero, o pênfigo tem sido relatado com maior frequência nas mulheres em todo o mundo (CHIOSSI; ROSELINO, 2001; WOHL; BRENNER, 2003; MICHAILIDOU, et al., 2007; ALPSOY; AKMAN-KARAKAS; UZUN, 2015). Curiosamente, a maior ocorrência no sexo masculino tem sido relatada apenas em alguns países do Oriente Médio e da China (JIN; SHAO; YE, 1993; TALLAB et al., 2001; NANDA et al., 2004). Em todas as décadas analisadas o PV sempre foi mais frequente no sexo feminino, sem diferenças significativas ($p = 0,689$), onde a relação final de mulheres/homens foi de 1,7, semelhante à maioria dos estudos Europeus (MICALI; MUSUMECI; NASCA, 1998; LANGAN et al., 2008; BAICAN et al., 2010) e Asiáticos (CHAMS-DAVATCHI, et al., 2005; PISANTI et al., 1974).

O PFE também é mais frequentemente diagnosticado em mulheres (VIEIRA, 1940; BASTUJI-GARIN et al., 1995; CHIOSSI; ROSELINO, 2001; ABRÉU-VÉLEZ et al., 2003; ORTEGA-LOAYZA et al., 2013), mas alguns estudos brasileiros descrevem a predominância do sexo masculino nos casos de PFE (HANS-FILHO et al., 1996). Em um estudo mais antigo, série histórica de 21 anos, a descrição da relação mulher/homem no nordeste do Estado de SP foi de 1,5 (CHIOSSI; ROSELINO, 2001). No presente estudo, foi registrada uma tendência das ocorrências a afetar mais homens entre as décadas ($p = 0,052$), mas mantendo uma proporção feminina ainda elevada. Na Colômbia, o PFE afeta

mais frequentemente homens e mulheres em pequenas proporções, especialmente mulheres pós menopausa (ABRÉU-VÉLEZ et al., 2003). Com base nas mulheres com PFE analisadas neste estudo, 32 delas (19,9%) tinham mais do que 50 anos de idade, no entanto, a maioria delas (49,7%) estavam em idade fértil, assim como ocorreu na Tunísia (BASTUJI-GARIN et al., 1995).

Com relação a cor da pele, foi predominante entre os indivíduos analisados a raça branca, dado que pode ser explicado pela distribuição racial da população nessa região (IBGE, 2010).

5.2. MAPAS TEMÁTICOS RELACIONADOS À EVOLUÇÃO ESPACIAL E TEMPORAL DE PV E PFE NO ÂMBITO DE TRÊS BACIAS HIDROGRÁFICAS LOCALIZADAS NO NORDESTE DO ESTADO DE SÃO PAULO NO PERÍODO DE 1965 A 2014

O uso do SIG no campo da saúde está se tornando uma ferramenta poderosa para ajudar na compreensão de alguns eventos, ocorrências, tendências e previsões, bem como é uma ferramenta para melhorar as estratégias de intervenção e controle de doenças. Sua capacidade de integrar várias operações, tais como armazenagem, manuseamento, capturar e exibir dados georreferenciados, transforma-se em um excelente recurso para estudos espaciais, temporais e epidemiológicos na área médica (BARCELLOS et al., 2008). Este estudo é o primeiro a georreferenciar casos de pênfigo endêmico no Brasil, utilizando o SIG, mostrando alta confiança da concentração geográfica para ambos, PV e PFE, em uma região altamente endêmica de PFE.

Cumprindo o objetivo 2, a Figura 9 (A, B, C, D e E) apresenta os mapas de evolução espacial e temporal do PV no nordeste do Estado de São Paulo de 1965 a 2014 no âmbito das 3 Bacias Hidrográficas, contendo o número de ocorrências em cada município por décadas de forma acumulada.

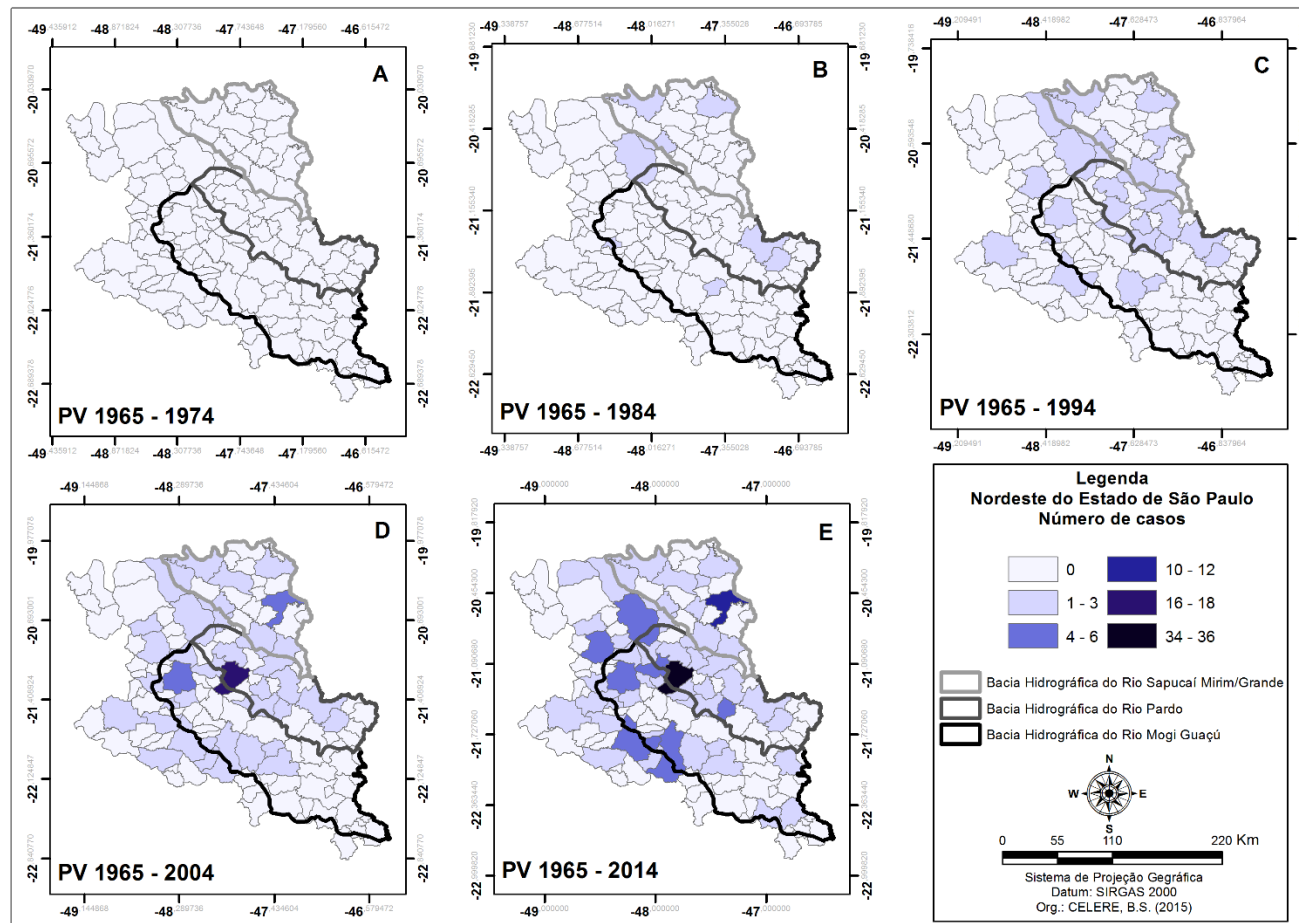


Figura 9 – Evolução temporal e espacial de PV no nordeste do Estado de São Paulo ao longo de 5 décadas. (A) Distribuição dos casos de PV no nordeste do Estado de São Paulo no período de 1965 a 1974. (B) Distribuição dos casos de PV no nordeste do Estado de São Paulo no período de 1965 a 1984. (C) Distribuição dos casos de PV no nordeste do Estado de São Paulo no período de 1965 a 1994. (D) Distribuição dos casos de PV no nordeste do Estado de São Paulo no período de 1965 a 2004. (E) Distribuição dos casos de PV no nordeste do Estado de São Paulo no período de 1965 a 2014.

Cumprindo o objetivo 2, a Figura 10 (A, B, C, D e E) apresenta os mapas de evolução espacial e temporal do PFE no nordeste do Estado de São Paulo de 1965 a 2014, contendo o número de ocorrências em cada município por décadas de forma acumulada.

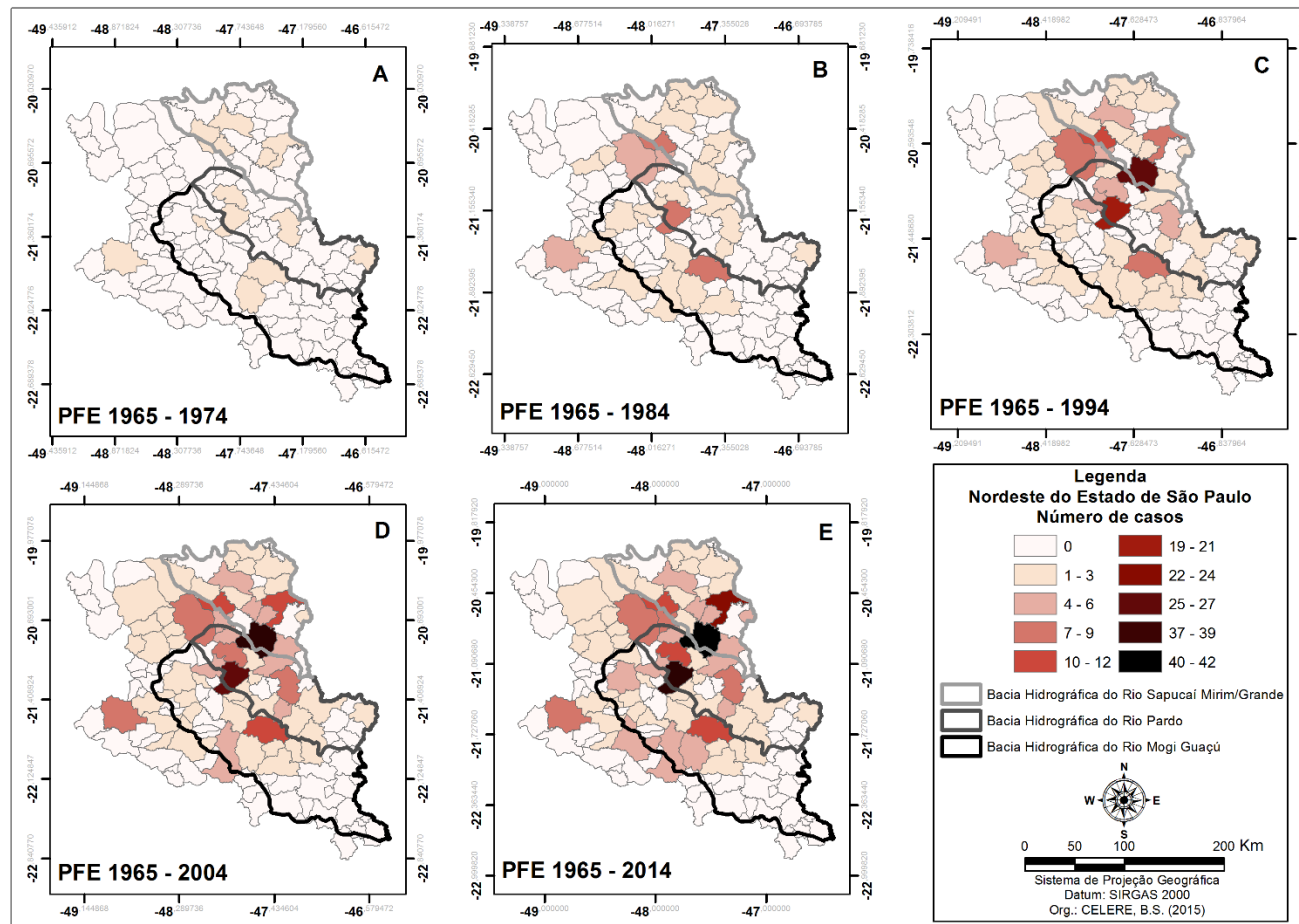


Figura 10 – Evolução temporal e espacial de PFE no nordeste do Estado de São Paulo ao longo de 5 décadas. (A) Distribuição dos casos de PFE no nordeste do Estado de São Paulo no período de 1965 a 1974. (B) Distribuição dos casos de PFE no nordeste do Estado de São Paulo no período de 1965 a 1984. (C) Distribuição dos casos de PFE no nordeste do Estado de São Paulo no período de 1965 a 1994. (D) Distribuição dos casos de PFE no nordeste do Estado de São Paulo no período de 1965 a 2004. (E) Distribuição dos casos de PFE no nordeste do Estado de São Paulo no período de 1965 a 2014.

No período de 1965 a 1974 não se obteve ocorrências de PV (Figura 9A), no entanto, o número de novos casos de PV aumentou nas próximas quatro décadas ($r = 0,939$, $p = 0,006$), inclusive, ultrapassou o número de novos casos de PFE na última década estudada (Figura 11).

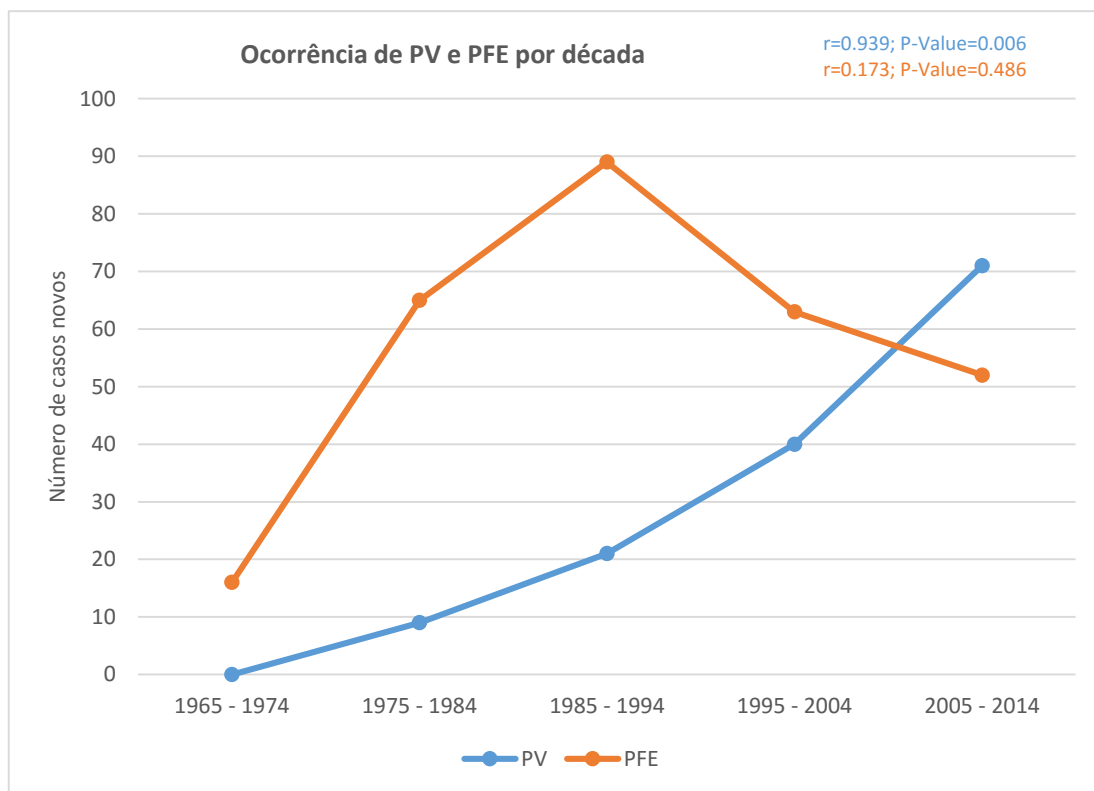


Figura 11 – Casos novos de PV e PFE registrados a cada década no HCFMRP/USP.

Em relação aos novos casos acumulativos, ambos, PV e PFE, têm mostrado um aumento no espaço e no tempo na região nordeste do Estado de SP ($r = 0,992$, $p < 0,001$ e $r = 0,887$, $p = 0,017$, respectivamente) (Figura 12).

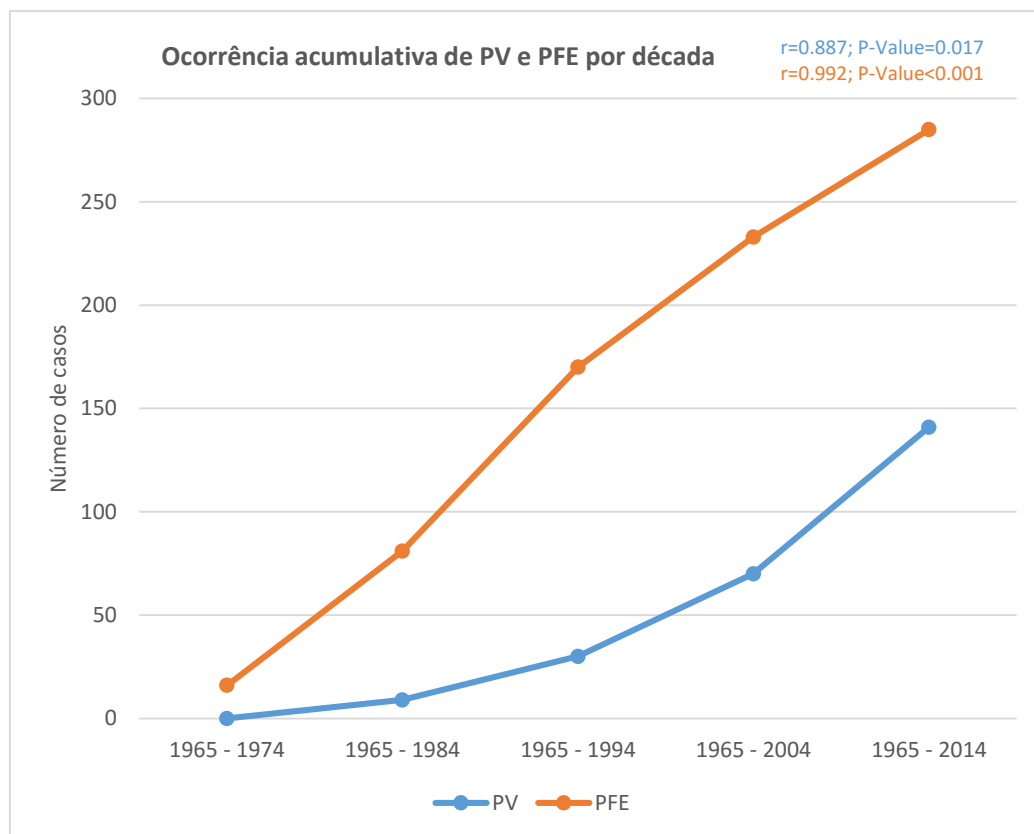


Figura 12 – Ocorrência acumulativa dos casos de PV e PFE registrados no HCFMRP/USP no período de 1965 a 2014.

Espacialmente, os 16 casos de PFE diagnosticados no período de 1965 a 1974 foram distribuídos em 13 municípios (Figura 10A) dos quais se destacaram Ipuã, Ribeirão Preto e São Joaquim da Barra com 2 casos cada um.

Após uma década (1975 a 1984) foram registrados 9 casos de PV, distribuídos em 8 municípios (Figura 9B), com maior número de ocorrências em Miguelópolis. No mesmo período, 65 novos casos de PFE foram registrados em 19 novos municípios. Ao término dessa década totalizavam-se 81 casos de PFE em 32 municípios (Figura 10B) apresentando o maior número de ocorrências em Ribeirão Preto (11%), São Joaquim da Barra (11%), Santa Rita do Passa Quatro (9%), Orlândia (7%) e Morro Agudo (7%).

O crescimento de novos casos e a expansão territorial dos mesmos também foram detectados o período de 1985 a 1994, surgiram 21 novos casos de PV e 89 de PFE. Os municípios que obtiveram maiores ocorrências de PV no período de 1965 a 1994 (Figura

9C) foram Ribeirão Preto (10%), Franca (7%), Jaboticabal (7%), Miguelópolis (7%) e Morro Agudo (7%) e de PFE (Figura 10C), foram Batatais (16%), Ribeirão Preto (12%) e São Joaquim da Barra (6%).

De 1995 a 2004, mais 40 casos de PV e 63 de PFE foram registrados, aumentando de 24 para 35 o número de municípios atingidos pelo PV (Figura 9D) e de 45 para 56 pelo PFE (Figura 10D). O maior número de ocorrências de PV até 2004, foi constatado nos municípios de Ribeirão Preto (23%), Franca (7%) e Jaboticabal (6%) e, com relação ao PFE, foram Batatais (16%), Ribeirão Preto (12%) e Franca (5%).

Na última década analisada, 2005 a 2014, 71 novos casos de PV e 52 de PFE foram registrados. Em 2014 o PV totalizou 141 ocorrências distribuídas em 49 municípios (Figura 9E) e o PFE 285 em 60 municípios (Figura 10E). No período total analisado, 1965 a 2014, os municípios com maiores porcentagens de ocorrências de PV foram Ribeirão Preto (25%), Franca (8%) e São Carlos (4%) e de PFE foram Batatais (14%), Ribeirão Preto (13%) e Franca (8%).

De acordo com os municípios com maior número de ocorrências, citados acima, a incidência, a mortalidade e a prevalência estão descritos na Tabela 2. Quanto ao PFE, o pico de incidência de casos foi descrito em Batatais durante 1985 a 1994 com uma incidência de 54,4 casos por 100.000 habitantes, seguida de uma diminuição da mesma nas próximas duas décadas. Ribeirão Preto apresentou o mesmo comportamento com maior incidência de casos entre 1985 e 1994 (2,7 casos por 100.000 habitantes), mas também com uma diminuição nas próximas décadas. Apenas Franca demonstrou um aumento contínuo da incidência de PFE entre as décadas analisadas ($r = 0,791$, $p = 0,043$).

Com relação aos casos de PV, três municípios, com maior número de casos, apresentaram a sua maior incidência na última década (2005 – 2014), onde destaca-se Ribeirão Preto com 3,1 casos por 100.000 habitantes. Este município e Franca evidenciam um aumento significativo na incidência PV entre as décadas ($r = 0,893$, $p = 0,015$ e $r = 0,910$, $p = 0,012$, respectivamente).

A prevalência em Ribeirão Preto e Franca alcançou um intervalo entre 3,1 - 4,9 por 100.000 habitantes para casos de PV, e entre 5,5 - 6,6 por 100.000 habitantes para PFE. A prevalência crítica de PFE foi evidenciada em Batatais com 69,1 casos por 100.000 habitantes de acordo com o último censo brasileiro de 2010 (Tabela 2), resultando no maior foco geográfico endêmico no nordeste do Estado de SP de acordo com os resultados obtidos.

Tabela 2 – Dados epidemiológicos dos municípios com maior número de casos reportados de PFE e PV no nordeste do Estado de São Paulo no período de 1965 a 2014.

	Pênfigo Foliáceo Endêmico															
	1965 – 1974 ^a			1975 – 1984 ^b			1985 – 1994 ^c			1995 – 2004 ^d			2005 – 2014 ^e			TOTAL ^e
	Novos casos	Incidência*	Mortalidade†	Novos casos	Incidência*	Mortalidade†	Novos casos	Incidência*	Mortalidade†	Novos casos	Incidência*	Mortalidade†	Novos casos	Incidência*	Mortalidade†	Prevalência (por 100.000 habitantes)
<i>Batatais</i> (41 casos)	0	0.0	0.0	3	8.1	0.0	24	54.4	0.0	10	19.6	1.9	4	7.1	1.8	69.1
<i>Ribeirão Preto</i> (37 casos)	2	0.9	0.0	7	2.2	0.0	12	2.7	0.0	6	1.2	0.2	10	1.7	0.5	5.5
<i>Franca</i> (22 casos)	1	1.1	0.0	2	1.3	0.0	4	1.7	0.4	5	1.7	0.0	10	3.1	0.0	6.6
	Pênfigo Vulgar															
	1965 – 1974 ^a			1975 – 1984 ^b			1985 – 1994 ^c			1995 – 2004 ^d			2005 – 2014 ^e			TOTAL ^e
	Novos casos	Incidência*	Mortalidade†	Novos casos	Incidência*	Mortalidade†	Novos casos	Incidência*	Mortalidade†	Novos casos	Incidência*	Mortalidade†	Novos casos	Incidência*	Mortalidade†	Prevalência (por 100.000 habitantes)
<i>Ribeirão Preto</i> (35 casos)	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	3	0.7	0.0	13	2.6	0.6	19	3.1	0.3	4.9
<i>Franca</i> (11 casos)	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	2	0.9	0.0	3	1.0	0.3	6	1.9	0.0	3.1
<i>São Carlos</i> (6 casos)	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	1	0.5	0.0	5	2.3	0.4	2.3

a: Dados epidemiológicos baseados na população do município em 1970 (IBGE, 2015a); b: Dados epidemiológicos baseados na população do município em 1980 (IBGE, 2015a); c: Dados epidemiológicos baseados na população do município em 1990 (IBGE, 2015a); d: Dados epidemiológicos baseados na população do município em 2000 (IBGE, 2015a); e: Dados epidemiológicos baseados na população do município em 2010 (IBGE, 2015a). * Incidência calculada por 100.000 habitantes, baseada na população total correspondente de cada período. † Mortalidade calculada por 100.000 habitantes, baseada na população total correspondente de cada período.

Em suma, foi constatado não somente o acréscimo de ocorrências com o passar dos anos, mas também o aumento do número de municípios com casos de pênfigo. De 1965 a 2014 o PFE passou de 13 municípios na primeira década para 60 na última década e, o PV, a partir de 1975, 8 municípios tiveram casos relatados, aumentando para 49 municípios em 2014.

A partir dos resultados evidencia-se a evolução no espaço e no tempo dos casos de PV e PFE na região nordeste do Estado de São Paulo nas últimas 5 décadas. A prevalência de casos de PF no período analisado está relacionada com a endemicidade do FS na região. Na década de 1985 a 1994 foi registrado maior número de novos casos de PFE mostrando um declínio nas décadas subsequentes, enquanto o PV mostrou uma tendência de maior número de ocorrências de 2005 a 2014.

A maioria dos dados epidemiológicos sobre o PV vem de estudos europeus e asiáticos. Na Europa, a incidência de PV é descrita entre 0,5 - 8,0/milhões (ALPSOY; AKMAN-KARAKAS; UZUN, 2015). Entretanto, este intervalo pode variar de acordo com a região, sendo as maiores incidências na Europa meridional e oriental (MICALI; MUSUMECI; NASCA, 1998; TSANKOV et al., 2000; GOLUSIN et al., 2005; MICHAILIDOU, et al., 2007; V'LCKOVA-LASKOSKA et al., 2007; BAICAN et al., 2010) do que o norte da Europa (HIETANEN; SALO, 1982; BASTUJI-GARIN et al., 1995; HAHN-RISTIC et al., 2002; LANGAN et al., 2008; BERTRAM et al., 2009; MARAZZA et al., 2009). Na Ásia, a incidência PV é ainda maior, com intervalo entre 1,6 - 16/milhão (PISANTI et al., 1974; TALLAB et al., 2001; NANDA et al., 2004; CHAMS-DAVATCHI et al., 2005; SALMANPOUR et al., 2006; KUMAR, 2008; HUANG et al., 2012), sendo Israel o país com maior incidência. Na África do Norte também foram relatados vários casos de PV (SALEH, 2015), incluindo Marrocos, Argélia, Egito e Sudão, entretanto, somente na Tunísia estudos revelaram oficialmente a incidência de PV (0,67/100.000) (BASTUJI-GARIN et al., 1995).

O Brasil não tem publicado relatórios extensos relativos à epidemiologia do PV. Foi verificado, em um estudo realizado no nordeste do Estado de SP, o aumento dos casos de PV durante um período de 21 anos (GONÇALVES et al., 2011) e em uma pequena série de 20 casos (10 casos PV) no estado do Pará (PIRES et al., 2014) onde se comparou o comportamento de PV e PFE na mesma região. Gonçalves et al. (2011) constaram, em uma série histórica de 21 anos (1988 a 2008), que a partir do ano de 1998 a incidência de PFE vem se mantendo inferior à aquela de PV. Os resultados obtidos no presente estudo confirmam esses fatos, registrando uma possível mudança no comportamento

epidemiológico do pênfigo no nordeste do Estado de SP, onde o PV surge como a forma predominante em uma região histórica para PFE (VIEIRA, 1940; ARANHA-CAMPOS, 1942; PROENÇA, 1977; DIAZ et al., 1989a).

Apesar desta diminuição dos casos, especialmente durante os anos 70 e 80 (PROENÇA, 1977; GONÇALVES et al., 2011), o PFE mantém uma curva positiva de novos casos ao longo das décadas analisadas ($r = 0,887$, $p = 0,017$), apresentam em alguns municípios uma alta incidência nos últimos dez anos (1,7-3,1 / 100.000) e ainda apresentam focos geográficos bem definidos, como demonstrado com os dados epidemiológicos em Batatais (incidência na última década = 7,1 / 100.000; Prevalência atual = 69,1 / 100.000) (Figura 10E).

As taxas de mortalidade relacionadas ao pênfigo diminuíram consideravelmente após a utilização de corticoides, no entanto, as taxas podem variar em diferentes estudos de acordo com os sistemas de saúde dos países onde o estudo é realizado (ALPSOY; AKMAN-KARAKAS; UZUN, 2015), sendo assim, devem ser avaliadas com cuidado. No atual estudo, as maiores taxas de mortalidade foram encontradas no período de 1995 a 2004, onde Batatais apresentou uma taxa de mortalidade de 1,9/100.000 habitantes para PFE e Ribeirão Preto uma taxa de 0,6/100.000 para PV. No entanto, outras condições médicas ou situações acidentais podem criar um viés nestes resultados. Estudos epidemiológicos específicos são recomendados para o melhor esclarecimento das taxas de mortalidade em torno do pênfigo.

Com relação às Bacias Hidrográficas, e de acordo com os mapas temáticos apresentados por meio das Figuras 9E e 10E, nota-se que as ocorrências de PV e PFE se localizam nos municípios ao norte das Bacias Hidrográficas.

A Bacia do Rio Sapucaí Mirim/Grande apresentou, no período de 1965 a 2014, um total de 132 ocorrências sendo 17% de PV e 83% de PFE. Já a Bacia Hidrográfica do Rio Mogi Guaçu totalizou com 64 ocorrências, 39% de PV e 61% de PFE. A Bacia Hidrográfica do Rio Pardo obteve o maior número de casos com um total de 153 (41% - PV e 59% - PFE).

Foi constatado em estudo realizado por Serra (2015), relacionado à análise de metais no âmbito das Bacias Hidrográficas do Rio Mogi Guaçu, do Rio Pardo e do Rio Sapucaí-Mirim/Grande, que a Bacia do Rio Mogi-Guaçu apresentou evidências limnológicas (turbidez) e toxicológicas (Mercúrio - Hg), e o Rio Sapucaí/Mirim apresentou evidências toxicológicas (Cobre - Cu e Manganês - Mn) de estarem sofrendo impacto de provável ação humana.

O estudo realizado por Alves et al, 2013, realizado no Córrego Ribeirão Preto, curso d'água localizado no município de Ribeirão Preto – SP e pertencente à Bacia Hidrográfica do Rio Pardo, constatou que as concentrações de Hg e Chumbo (Pb) apresentaram-se acima das estabelecidas pela norma CONAMA 274/2000 para rios de Classe 1.

Sendo assim, é possível que os pacientes residentes próximos aos rios, em Ribeirão Preto e nos municípios pertencentes à Bacia Hidrográfica do Rio Mogi Guaçu, tenham contato com águas contaminadas, pois apresentaram concentrações de metais pesados acima dos limites estabelecidos pela legislação (CONAMA 357/2005 e CONAMA 274/2000).

5.3. MAPA TEMÁTICO DO USO E OCUPAÇÃO DO SOLO DO MUNICÍPIO DE RIBEIRÃO PRETO – SP

De acordo com os dados apresentados, o maior registro de ocorrências de casos de pênfigo (PV + PFE) foi obtido no município de Ribeirão Preto, totalizando 72 ocorrências de pênfigo (35 de PV e 37 de PFE) ao longo das 5 décadas. Sendo assim, as figuras apresentadas nesse tópico são relacionadas à caracterização do uso e ocupação do solo no ano de 2010 e à distribuição dos casos de PV e PFE no período de 2006 a 2014 no município de Ribeirão Preto – SP.

A seguir, cumprindo o objetivo 3 do presente estudo, é apresentada a Figura 13 referente ao uso e ocupação do solo do município de Ribeirão Preto – SP.

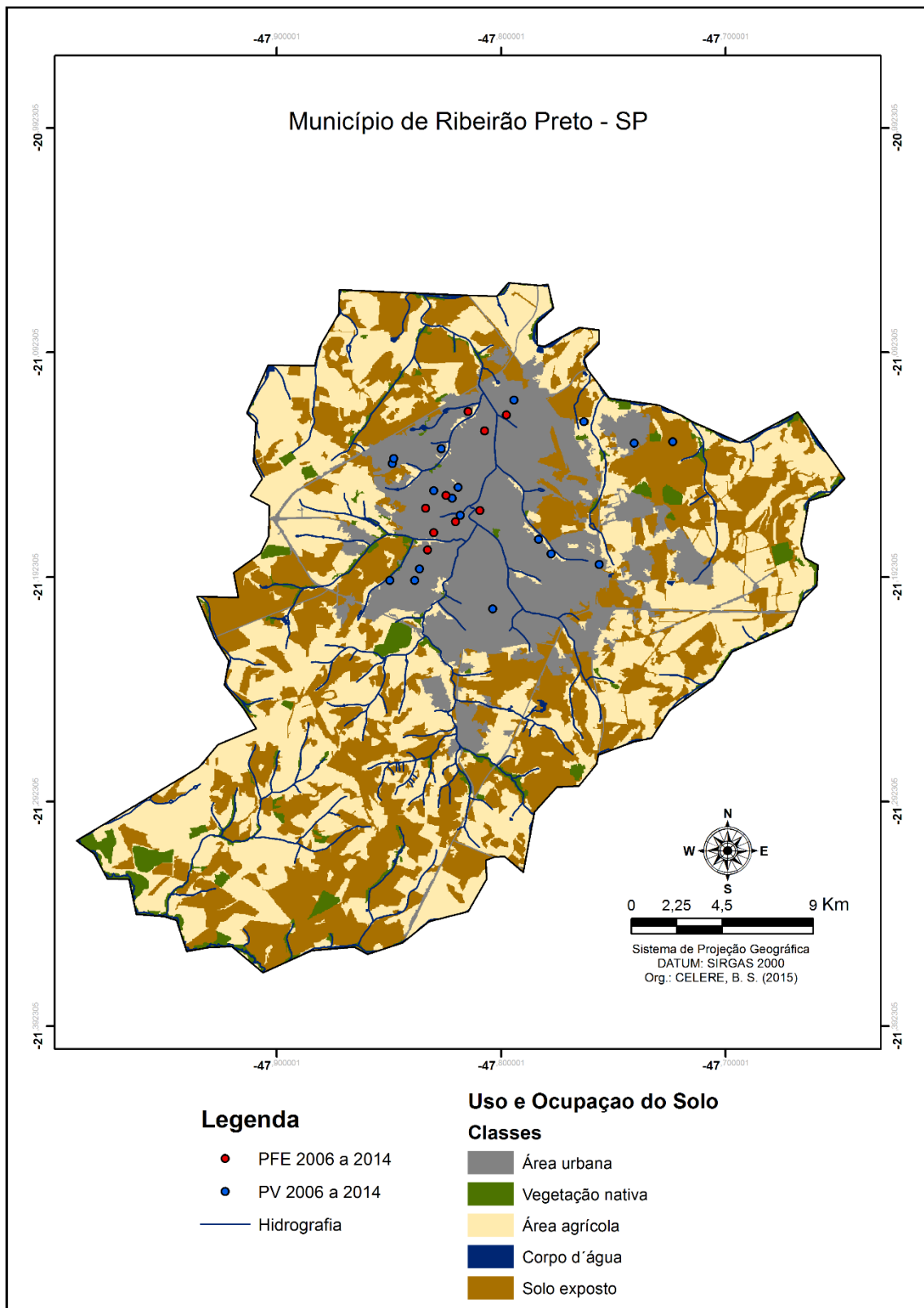


Figura 13 – Uso e ocupação do solo do município de Ribeirão Preto – SP no ano de 2010 e distribuição dos casos de PV e PFE no município no período de 2006 a 2014.

O mapa de uso e ocupação do solo (Figura 13) caracterizou o município de Ribeirão Preto – SP (área total caracterizada de 611 km²) em área urbana (superfície com alterações antrópicas com edificações e pavimentações), vegetação nativa (mata ciliar, formação arbustiva e fragmentos florestais), área agrícola (área com cultivo agrícola), represas (represamento artificial), solo exposto (área onde a cobertura vegetal foi retirada para pastagens ou colheita; preparo do solo para plantio), represas (artificiais) e hidrografia (rios e córregos). A Tabela 3 a seguir apresenta os valores, em km para os rios e em km² para os demais, de cada uso do solo bem como as possíveis condições ambientais em que o município pode estar suscetível.

Tabela 3 – Caracterização do uso e ocupação do solo do município de Ribeirão Preto – SP no ano de 2010 e condições ambientais suscetíveis.

Fator		Condições ambientais
Área urbana	132 km ² (21,6%)	Poluição do ar; poluição do solo; poluição da água; poluição sonora; ilhas de calor; problemas de mobilidade urbana; estresse social; impermeabilização do solo; maior escoamento superficial (proximidade das cidades com áreas agrícolas: contaminação dos rios com agrotóxicos); ocupações irregulares; falta de saneamento básico; proliferação de doenças; má gestão de resíduos sólidos (proliferação de vetores de doenças – insetos – e animais peçonhentos).
Vegetação nativa	18 km ² (3%)	Déficit: erosão das margens dos rios; aumento da temperatura; maior escoamento superficial e lixiviação; perda de biodiversidade.
Área agrícola	257 km ² (42%)	Utilização de agrotóxicos (pesticidas e herbicidas); escoamento superficial; erosão do solo; perda de nutrientes do solo; destruição de habitats; perda de biodiversidade; desmatamento; poluição da água; poluição do solo; poluição do ar (queimadas); alteração da paisagem.
Represa	1 km ² (0,2%)	Habitats das comunidades aquáticas; manutenção do clima e evapotranspiração; abastecimento urbano; recreação; pesca;
Hidrografia (rios e córregos)	487 km	Impactado: perda da biodiversidade aquática; poluição das águas; alterações hidromorfológicas; deposição de sedimentos; doenças de veiculação hídrica.
Solo exposto	203 km ² (33,2%)	Compactação do solo; perda de nutrientes do solo; falta de aeração do solo; destruição de habitats; perda da biodiversidade; desmatamento; aumento da erosão.
Total	611 km ² (100%)	

Referências: GUARNIERI; JANNNUZZI, 1992; GUERRA; CUNHA, 2001; TUCCI, 2002; MUCELIN; BELLINI, 2008; SOUSA e SILVA; TRAVASSOS, 2008; TUCCI, 2008; BARCZAK; DUARTE, 2012.

Conforme observado na Tabela 3 o município de Ribeirão Preto – SP é predominantemente ocupado por área agrícola (42%) seguido de solo exposto (33,2%).

Os casos de PFE estão todos localizados dentro da área urbana (100%), já os de PV, 16 deles estão localizados na área urbana e, os outros dois, 1 está situado em um assentamento rural caracterizado como solo exposto e o outro em uma área agrícola.

Dentre as condições ambientais citadas na Tabela 3 as que podem estar relacionadas ao desenvolvimento do pênfigo são: poluição da água; impermeabilização do solo - maior escoamento superficial (proximidade das cidades com áreas agrícolas: contaminação dos rios com agrotóxicos); má gestão de resíduos sólidos (proliferação de vetores de doenças – insetos – e animais peçonhentos); utilização de agrotóxicos (pesticidas e herbicidas); destruição de habitats; Alteração da paisagem.

As mudanças no comportamento dos pênfigos estão trazendo algumas hipóteses. Normalmente as ocorrências de PV têm sido relacionadas às áreas urbanas e o PFE às áreas rurais próximas aos rios. Nos últimos cinquenta anos, a urbanização tem sido um importante fator no processo de transformação da paisagem do nordeste do Estado de SP. De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a taxa de urbanização do sudeste do Brasil alargou de 57% em 1960 para 92,95% em 2010 (IBGE, 2015b). Este intenso processo de urbanização pode trazer problemas para o meio ambiente, como a degradação ambiental e a poluição urbana (FREITAS, 2008), o que resulta em uma maior exposição da população a agentes físicos/tóxicos (PASCALICCHIO, 2002), a alérgenos e/ou estresse urbano, podendo iniciar e/ou exacerbar o pênfigo em indivíduos geneticamente predispostos (RUOCCO et al., 2013).

No caso do município de Ribeirão Preto – SP, a urbanização vem ocorrendo de forma acelerada. Após 50 anos, Ribeirão Preto passou por importantes mudanças na paisagem limítrofe do município, como a expansão da cana e a urbanização. A Figura 14 a seguir mostra duas imagens de satélite (LandSat 2, sensor MSS de 1975/08/17 and LandSat 8, sensor OLI220/75 de 2015/07/01) com o crescimento da área urbana da cidade ao longo de 40 anos: 1975 a 2015 (antes de 1975 não foram encontradas imagens de satélites ou fotografias aéreas com qualidade suficiente para distinguir a área urbana de Ribeirão Preto). A área urbana cresceu, aproximadamente, de 24 km² em 1975 para 174 km² em 2015, com uma expansão notória para áreas previamente ocupadas por vegetação nativa.

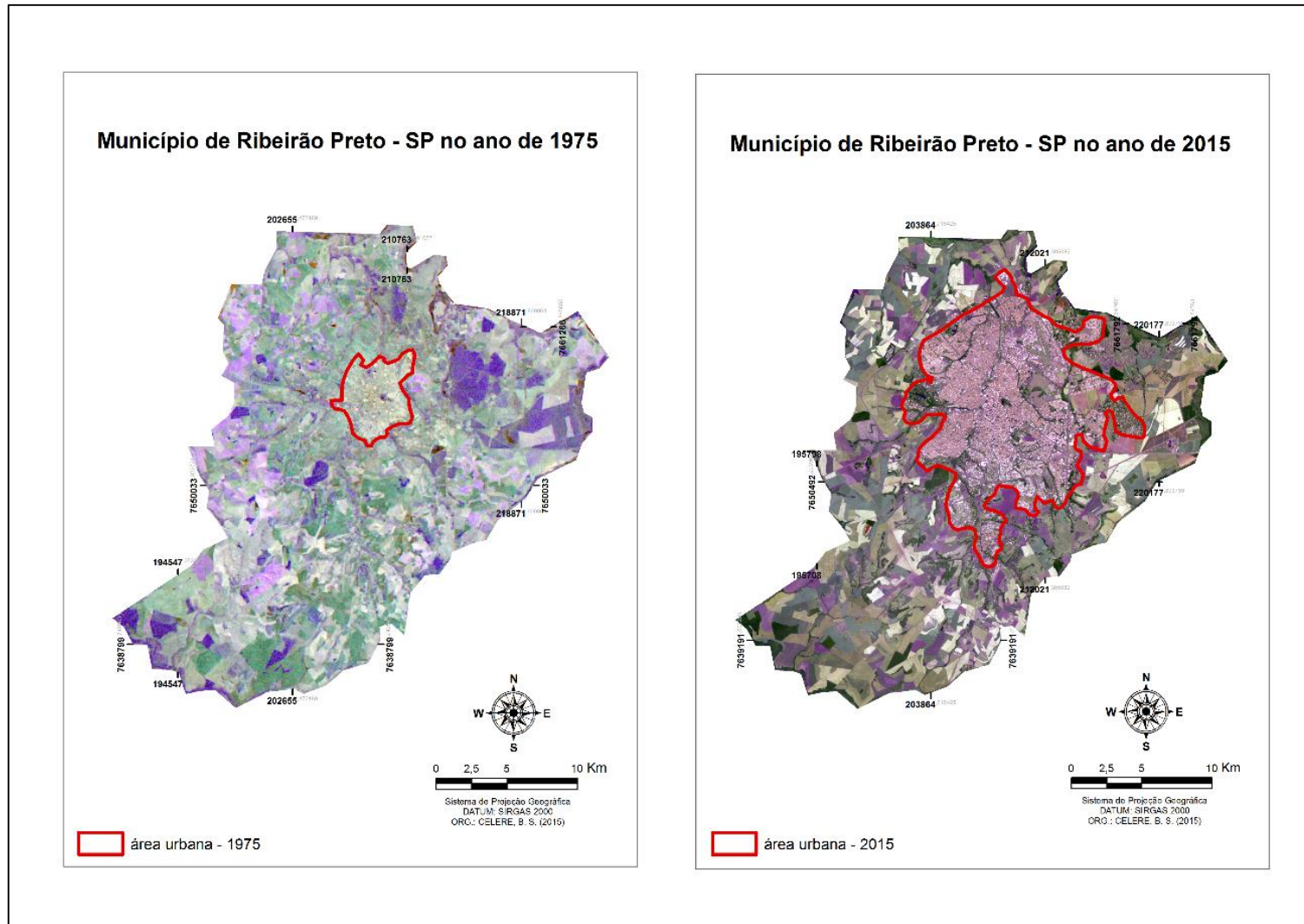


Figura 14 – Expansão da área urbana em Ribeirão Preto de 1975 a 2014.

Além disso, a urbanização na região nordeste do Estado de SP, onde o município de Ribeirão Preto está inserido, está diretamente associada ao agronegócio (ELIAS, 2006).

A região de Ribeirão Preto é considerada um ponto de referência para o agronegócio brasileiro, tendo nas últimas décadas a cultura da cana-de-açúcar como a principal alavanca desta economia e tornando-se a maior região sucro-alcooleira do mundo (RAMOS FILHO; PELLEGRINI, 2007). Segundo estudo realizado por Criscuolo et al. (2005), onde foi caracterizado o uso e cobertura da terra na região nordeste do Estado de São Paulo no período de 1988 a 2003, foi identificada a transformação da paisagem nessa região devido à expansão da cultura da cana-de-açúcar principalmente sobre as pastagens e culturas anuais. De acordo com os dados, a cana-de-açúcar contribuía com 1.085.668 ha (21%) das terras regionais em 1988 e passou a ocupar 2.293.301 (44%) em 2002/2003.

Sendo assim, com o aumento das atividades agrícolas, há conseqüentemente a maior utilização de agrotóxicos. Em 2012, a utilização de agrotóxicos por unidade de área foi maior na região Sudeste, com 8,8 kg/ha, sendo o Estado de São Paulo o maior valor detectado (10,5 kg/ha) (IBGE, 2015c). Dados mostram um acréscimo de aproximadamente 400% no consumo de agrotóxicos no Brasil de 2000 a 2014 (SINDIVEG, 2015). Segundo os dados analisados dentro deste período foi onde se obteve um maior número de registros de PV.

Além disso, na área agrícola há uma baixa cobertura de vegetação nativa o que ocasiona o carreamento de grandes quantidades de solo, matéria orgânica e insumos agrícolas para o leito dos cursos d'água principalmente no período chuvoso, provocando a deterioração ou modificação da qualidade da água (VANZELA; HERNANDEZ; FRANCO, 2010). É presumível que a área agrícola exerça influência nas condições ambientais urbanas do município de Ribeirão Preto uma vez que são muito próximas.

A expansão da urbanização é também acompanhada pelo aparecimento de numerosas doenças, previamente restritas a atividades rurais (TOLEZANO, 1994). A invasão urbana em regiões florestais representa um novo estágio de convivência da população humana com a fauna local, anteriormente confinada fora das cidades, especialmente relacionada com a maior exposição a picadas de mosquitos (TOLEZANO, 1994; AOKI; RIVITTI; DIAZ, 2015). A relação epidemiológica entre o *Simulium nigrimanum* e o PFE, descrita por mais de 70 anos atrás no município de Franca (VIEIRA, 1940).

Outro grupo de insetos estudados e relacionados a etiopatogênese dos pênfigos, são os flebotomíneos, especificamente o flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis*, já relacionado ao PFE em uma reserva indígena brasileira (QIAN et al., 2012), e o *Phlebotomus papatasi*, relacionado com PFE na Tunísia (ZARAA et al., 2012). Estudos sobre a distribuição das espécies de Simulídeos e Flebotomíneos no nordeste do Estado de SP são de grande importância para corroborar com a relação epidemiológica entre os mosquitos e o PFE, devido principalmente aos dados históricos e a presença de focos bem definidos em nossa região de PFE, maximizando a hipótese de que fatores ambientais desempenham um papel na etiopatogênese do pênfigo.

A impermeabilização do solo e o aumento do escoamento superficial também ocorrem na área urbana. Todo e qualquer corpo que estiver no caminho da água poderá ser levado para os rios e dependendo de suas características físicas eles poderão ser transportados para lugares distantes de seu local de origem, poluindo por onde passar, alterando as características físico químicas e biológicas da água (XIAO-LONG et al., 2007).

A contaminação das águas é gerada por meio do resíduo doméstico (poluentes orgânicos biodegradáveis, nutrientes e bactérias), efluente industrial (poluentes orgânicos e inorgânicos, dependendo da atividade industrial) e a carga difusa urbana e agrícola (poluentes provenientes da drenagem de áreas que contêm fertilizantes, pesticidas agrícolas, fezes de animais e material em suspensão) (Alves et al., 2013). É importante ressaltar que a contaminação das águas por agrotóxicos pode elevar os índices de metais pesados no ambiente aquático uma vez que os mesmos fazem parte dos componentes ativos de vários agrotóxicos (RAMALHO; SOBRINHO; VELLOSO, 2000; JACQUES; ÁVILA, 2015).

O Estado de São Paulo, onde se localiza o município de Ribeirão Preto, é um dos que mais empregam agrotóxicos nas lavouras de cana-de-açúcar, onde, neste cultivo, predomina o uso dos herbicidas (glifosato, atrazina, ametrina, 2,4-D, metribuzim, diuron e acetocloro) entre os agrotóxicos mais utilizados (DOMINGUES, 2010; OLIVEIRA; FAVARETO; ANTUNES, 2013). Sendo assim, aumenta a chance da contaminação dos rios por agrotóxicos nessa região.

Com o aumento da urbanização e com o uso de agrotóxicos na agricultura, a água utilizada nas cidades, indústrias e na agricultura retorna contaminada aos rios (ALVES et al., 2008). Estudo realizado por Alves et al. (2014) encontraram altos valores de Zn e diferenças significativas entre as águas analisadas no Rio Pardo em Ribeirão Preto a

montante e as de jusante, indicando que o uso de fertilizantes e outras práticas agrícolas (queima da cana de açúcar) exercem influência notável sobre a qualidade da água no município.

Dependendo do curso do rio os poluentes podem chegar ao centro urbano onde os cidadãos utilizam rios e lagoas (abastecidas pelos rios) para recreação e pesca, havendo contato direto com a água. Essas práticas são comuns em córregos do município de Ribeirão Preto – SP e já foram observadas por Alves et al. (2013) em estudo realizado no córrego Ribeirão Preto, principal curso de água superficial municipal. Pênfigo já foi associado por autores que a maioria dos casos se concentravam próximos a rios, no caso do PFE, e/ou tiveram contato com agrotóxicos e metais pesados. Sendo assim, são necessários estudos mais específicos em municípios com grandes áreas agrícolas no entorno que exerçam influência na qualidade de vida da população.

Além disso, os aditivos agrícolas, fertilizantes, pesticidas (FISHER et al., 2008; RUOCCO et al., 2013; VALIKHANI et al., 2007; WOHL; BRENNER, 2003), metais, entre eles o Zinco (Zn), Cobre (Cu) (JAVANBAKHT et al., 2012; YAZDANPANAHI et al., 2011), Mercúrio (Hg) (ABRÉU-VÉLEZ et al., 2003; ROBLEDO, 2012) e Chumbo (Pb) (McCABE et al., 1991; McCABE; LAWRENCE, 1990; MISHRA, 2009) são considerados fontes de agentes exógenos que podem interferir no sistema imune humano e na saúde ambiental. Estudos evidenciaram que pacientes com PV estavam três vezes mais expostos aos pesticidas do que indivíduos saudáveis e a exposição a metais (SERRA, 2015) e vapores de pesticidas também foram associados ao agravamento da doença (BRENNER et al., 2001; MICHAILIDOU et al., 2007; VALIKHANI, 2007).

Outro fator associado à qualidade de vida da população em meio urbano é a má gestão dos resíduos sólidos. Os vários impactos ambientais decorrentes das diferentes formas de disposição de resíduos sólidos, como a contaminação do solo e água, oferecem riscos importantes à saúde humana. Sua disposição no solo, constitui uma importante fonte de exposição humana a várias substâncias tóxicas e tornam-se ambientes propícios para a proliferação de vetores, como mosquitos, e de outros agentes transmissores de doenças (CUNHA; CAIXETA FILHO, 2002; GOUVEIA, 2012). Sendo assim, o acúmulo de lixo contribui para o aumento da densidade de mosquitos, podendo ser Simulídeos ou Flebotomíneos, acarretando uma maior exposição da população a esses insetos que podem estar associados ao desenvolvimento do pênfigo.

Nesse contexto observamos que houve uma modificação econômica intensa no município, voltada principalmente para o agronegócio, além de um processo de

urbanização crescente. Com isso a população ficou mais suscetível à exposição aos agrotóxicos, aos metais pesados, em decorrência da poluição ambiental, urbana, e aos insetos das espécies de Simulídeos e Flebotomíneos, devido a fragmentação da paisagem pelo processo econômico. Segundo a literatura à exposição aos fatores citados anteriormente já foram associados no desenvolvimento do pênfigo (FISHER et al., 2008; BRENNER et al., 2001; ROBLEDO, 2012; ABRÉU-VÉLEZ et al., 2010; WOHL; BRENNER, 2003; AOKI et al., 2004b; RIBEIRO et al., 2010).

5.3.1. CARACTERIZAÇÃO DO ENTORNO DAS RESIDÊNCIAS DOS CASOS DE PV E PFE NO MUNICÍPIO DE RIBEIRÃO PRETO - SP (BUFFER DE 2 KM)

A seguir são apresentadas as Figuras 15 e 16 que ilustram a distribuição dos casos de PV (pontos 1 ao 18) e PFE (pontos 19 ao 27), respectivamente, no município de Ribeirão Preto – SP juntamente com o uso e ocupação do solo no município e o buffer de 2 km no entorno da residência de cada paciente.

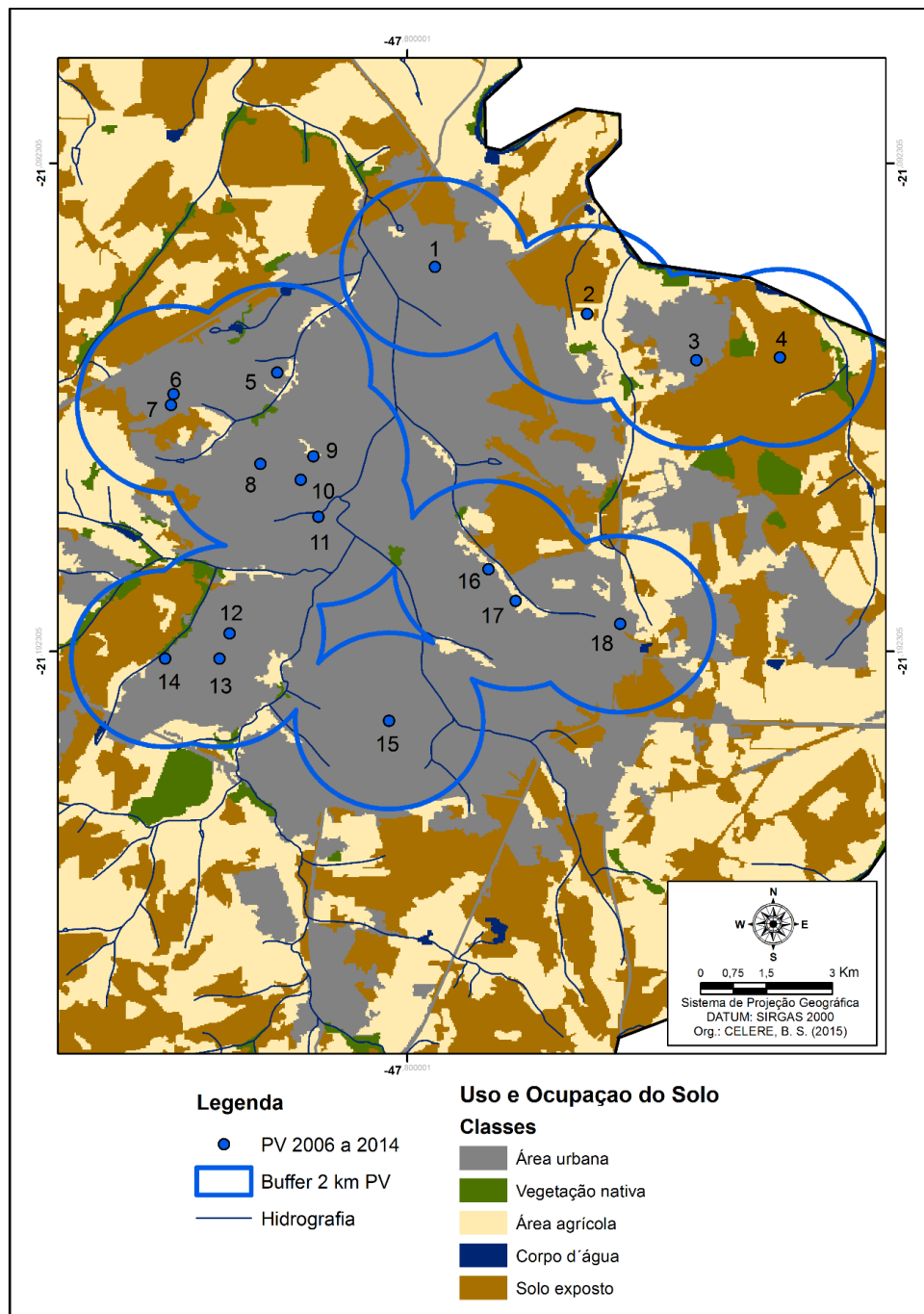


Figura 15 – Buffer de 2 km no entorno da residência dos casos de PV juntamente com o uso e ocupação do solo do município de Ribeirão Preto – SP.

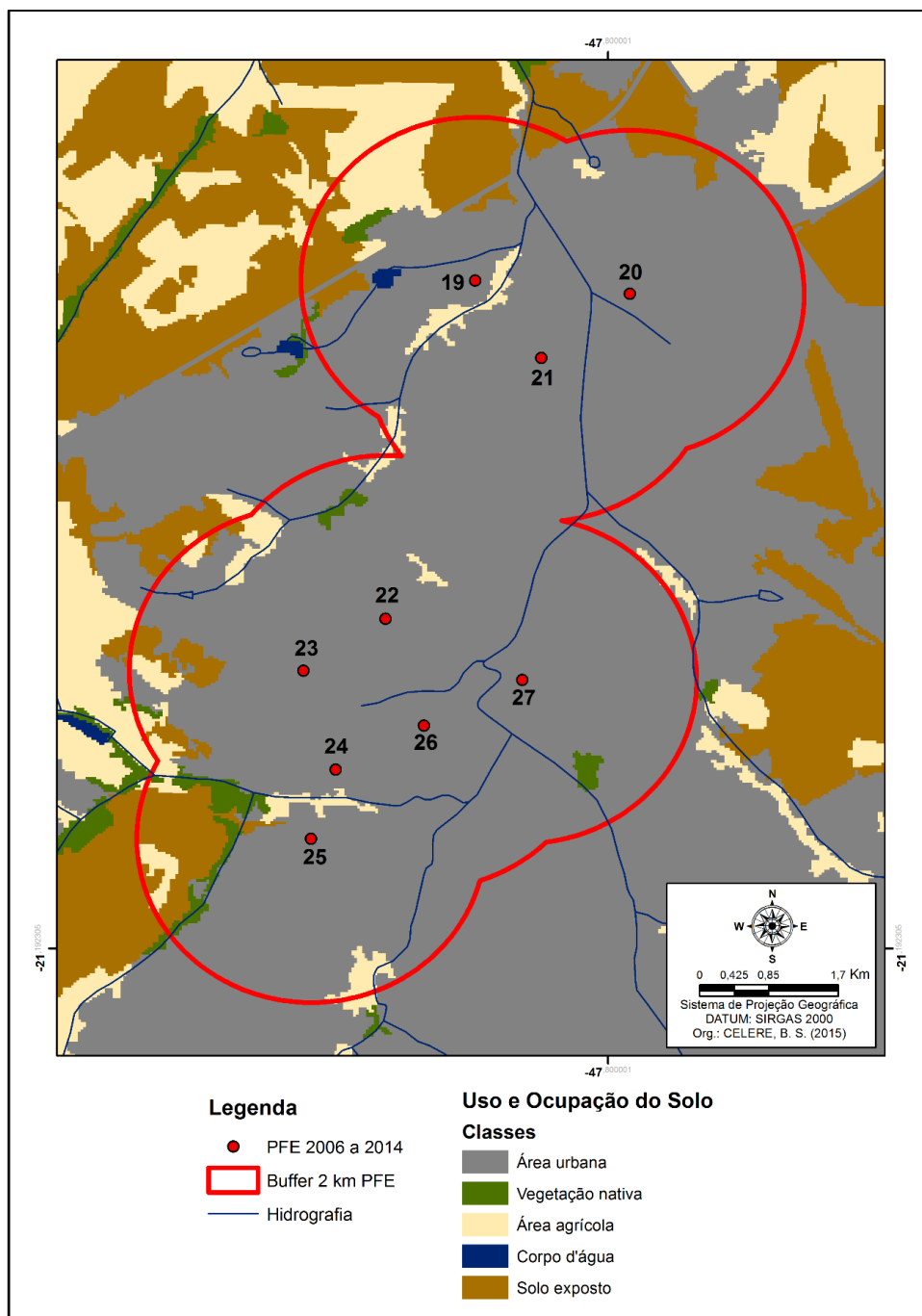


Figura 16 – Buffer de 2 km no entorno da residência dos casos de PFE juntamente com o uso e ocupação do solo do município de Ribeirão Preto – SP.

Segundo o Relatório da Reunião da Divisão Bilthoven da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2001), a maioria dos estudos utiliza de 1 a 2 km como uma área de possível contaminação e impacto por uma substância perigosa. No entanto, é importante estar ciente de que alguns meios podem fornecer uma rota de exposição indireta às populações humanas localizadas a distâncias maiores.

Segundo o relatório os contaminantes que geram preocupação quanto à saúde humana e ambiental são: **Metais**; Hidrocarbonetos totais de petróleo; Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos; Outros hidrocarbonetos aromáticos; Hidrocarbonetos clorados; Bifenilas policloradas; **Pesticidas**; Metano; Dioxinas; Amianto; Fármacos; Substâncias patogênicas.

Estas substâncias são definidas como poluentes prioritários com base na sua toxicidade, persistência ambiental e mobilidade. No caso do pênfigo a possível via de exposição de contato é a dérmica, sendo que as medidas de controle incluem os seguintes aspectos: contato direto com solo contaminado e contato com água contaminada (OMS, 2001).

Sendo assim os possíveis fatores que exercem influência e apresentam risco, quando contaminados ou fonte de contaminantes, para a saúde humana e ambiental são apresentados nas Tabelas 4 (PV) e 5 (PFE) a seguir. Foi calculado, em metros, a menor distância da residência do paciente ao fator de uso e ocupação do solo de acordo com as Figuras 15 e 16 apresentadas anteriormente.

Tabela 4 – Menor distância da residência do paciente (pontos 1 ao 18) com PV ao fator de uso e ocupação do solo do município de Ribeirão Preto – SP no período de 2006 a 2014

PV	Proximidade com (em metros):					
	Área urbana/ rural	Área de vegetação nativa	Área agrícola	Hidrografia (rios e córregos)	Represa	Solo exposto
1	urbana	-	970 m	1007 m	-	695 m
2	rural	640 m	70 m	367 m	-	258 m
3	urbana	744 m	444 m	1483 m	-	202 m
4	rural	580 m	500 m	983 m	-	5 m
5	urbana	755 m	163 m	310 m	1229 m	1586 m
6	urbana	1653 m	479 m	646 m	-	432 m
7	urbana	1745 m	423 m	662 m	-	215 m
8	urbana	853 m	928 m	1076 m	-	1353 m
9	urbana	1268 m	125 m	1043 m	-	-
10	urbana	1517 m	580 m	762 m	-	-
11	urbana	1643 m	1373 m	88 m	-	-
12	urbana	801 m	944 m	841 m	-	973 m
13	urbana	850 m	872 m	955 m	-	1034 m
14	urbana	167 m	311 m	134 m	1900 m	209 m
15	urbana	-	1908 m	1025 m	-	-
16	urbana	1271 m	185 m	242 m	-	335 m
17	urbana	-	129 m	217 m	-	598 m
18	urbana	-	328 m	563 m	682 m	411 m

Tabela 5 – Menor distância da residência do paciente (pontos 19 ao 27) com PFE ao fator de uso e ocupação do solo do município de Ribeirão Preto – SP no período de 2006 a 2014

PFE	Proximidade com:					
	Área urbana/ rural	Área de vegetação nativa	Área agrícola	Hidrografia (rios e córregos)	Represa	Solo exposto
19	urbana	1240 m	170 m	280 m	859 m	852 m
20	urbana	-	1339 m	207 m	-	1513 m
21	urbana	-	803 m	509 m	1912 m	-
22	urbana	1249 m	670 m	927 m	-	1896 m
23	urbana	1541 m	1273 m	789 m	-	918 m
24	urbana	827 m	261 m	341 m	-	1522 m
25	urbana	631 m	321 m	504 m	-	1147 m
26	urbana	1762 m	1159 m	421 m	-	-
27	urbana	1073 m	1553 m	253 m	-	-

Com os resultados apresentados nas Tabelas 4 e 5, nota-se que tanto o PV quanto o PFE apresentam todos os casos próximos à área agrícola e hidrografia. Este fato é relevante uma vez que o desenvolvimento dos pênfigos é possivelmente associado à moradias próximas a rios e contato com pesticidas como já comentado anteriormente.

A partir das Tabelas 4 e 5 foi feita a Tabela 6 contendo o fator de uso e ocupação do solo (inserção da moradia do paciente na zona urbana ou rural e proximidade com: área de vegetação nativa, área agrícola, hidrografia, represa e solo exposto), bem como a mediana dos pontos (PV – 1 ao 18; PFE – 19 ao 27), o valor mínimo e máximo e o valor p.

Tabela 6 – Dados ambientais no entorno de 2 km dos casos de pênfigo em Ribeirão Preto – SP, no período de 2006 a 2014.

	Pênfigo Vulgar (PV)		Pênfigo Foliáceo Endêmico (PFE)		P-valor
	N	%	N	%	
Tipo da área					0.538
Urbana	16	88.9	9	100	
Rural	2	11.1	0	0	
Uso do solo	Mediana	Mín/Máx	Mediana	Mín/Máx	P-valor
Proximidade com:					
Área de vegetação nativa (m)	852	167/1745	1240	631/1762	0.551
Área agrícola (m)	462	70/1908	803	170/1553	0.237
Represas (m)	1229	682/1900	1386	859/1912	0.564
Hidrografia (m)	712	88/1483	412	207/927	0.165
Solo exposto (m)	422	5/1586	1330	852/1896	0.013

m: metros; mín: mínimo; máx: máximo

Com os dados obtidos por meio da Tabela 6, foi verificado que o PFE apresentou menor valor da mediana referente somente à proximidade da residência do paciente a rios, o que corrobora com a literatura uma vez que o PFE é associado a moradias próximas a rios (DIAZ et al., 1989a; SAMPAIO et al., 1994; RIBEIRO et al., 2010). Quanto ao PV, a mediana é menor em todos os outros aspectos, quando comparado ao PFE.

De acordo com a análise estatística, a única diferença significativa foi que os pacientes com PV moram mais próximos de áreas com solo exposto ($p = 0.013$). O solo exposto está diretamente relacionado com a agricultura uma vez que o mesmo é uma área onde a cobertura vegetal foi retirada para a colheita ou o solo está sendo preparado para o plantio.

A maior exposição do solo favorece a incidência de processos erosivos e aumenta o deflúvio superficial, que transportam sedimentos para os corpos de água. Estes sedimentos são capazes de carregar, adsorvidos na sua superfície, nutrientes como o fósforo e compostos tóxicos, como agroquímicos, comprometendo a qualidade das águas (MERTEN; MINELLA, 2002). Sendo assim, devido ao município apresentar grandes áreas de agricultura e solo exposto, os rios podem estar recebendo contaminantes, facilitando a exposição dos moradores à água contaminada com agroquímicos. Coincidentemente a essa informação, o estudo retratou que 100% dos pacientes residem em áreas próximas a adversos cursos d'água que percorrem o município de Ribeirão Preto.

A presença de solo exposto em uma imagem de satélite pode se modificar de acordo com a data da mesma. Na época de plantio tem-se mais áreas de solo exposto do que áreas com cultivo devido ao tempo de brotamento da planta (20 a 30 dias após o plantio). No caso da cana de açúcar, plantação predominante em Ribeirão Preto –SP, à época de plantio, onde a planta inicia seu desenvolvimento, ocorre, geralmente, nos meses de janeiro a março, período que apresenta boas condições de temperatura e umidade, garantindo o desenvolvimento das gemas (EMBRAPA, 2008).. Sendo assim, a imagem de satélite utilizada nesse estudo para a digitalização do uso e ocupação do solo de Ribeirão Preto (GeoEye - ArcGIS Basemap), é datada de 23 de fevereiro de 2010 o que pode explicar a grande área de solo exposto.

O uso e ocupação do solo da área urbana de um município é heterogêneo, sendo sugestivo estudos mais aprofundados e detalhados que analisem a proximidade das residências dos casos de PV e PFE com praças, matas ciliares e parques urbanos, habitats de insetos, e áreas de plantio doméstico e jardinagem, os quais podem utilizar agrotóxicos.

As praças ou até mesmo residências com grande quantidade de árvores são áreas com vegetação nativa que abrigam uma grande biodiversidade, principalmente de insetos, e muito relevantes no estudo da proximidade das mesmas com os casos de pênfigos.

Visto isso, não somente as áreas de vegetação nativa, mapeadas na Figura 13, podem exercer influência na qualidade de vida da população.

Com a análise dos mapas do solo de Ribeirão Preto – SP, são levantadas hipóteses sobre os possíveis fatores ambientais que podem estar relacionados com o desencadeamento do pênfigo, entretanto, nada é confirmado uma vez que os pacientes se movimentam podendo não só os fatores ambientais analisados exercerem influência sobre os mesmos.

É possível que os outros municípios pertencentes ao nordeste do Estado de São Paulo estejam sujeitos às mesmas condições ambientais do município de Ribeirão Preto uma vez que a região teve seu desenvolvimento focado na agricultura da cana de açúcar. Sendo assim, tanto Ribeirão Preto quanto os outros municípios se urbanizaram (IBGE,2010) e aumentaram sua área agrícola (ELIAS, 2006) deixando a população exposta aos contaminantes ambientais.

5.3.2. MAPAS TEMÁTICOS COMPLEMENTARES RELACIONADOS À HIPSOMETRIA, DECLIVIDADE E DENSIDADE DEMOGRÁFICA POR SETOR

A seguir será apresentada a Figura 17 contendo 3 mapas (A, B e C) relacionados às classes hipsométricas do município de Ribeirão Preto – SP (Figura 17A), à declividade (Figura 17B) e aos setores (norte, sul, leste e oeste) do município de Ribeirão Preto – SP bem como a densidade demográfica em cada um deles (Figura 17C). Os mapas a serem apresentados podem servir como complemento para futuros estudos que visam identificar possíveis fatores associados aos pênfigos no município de Ribeirão Preto. A Figura 17 (A, B e C) é referente à distribuição dos casos de PV e PFE no período de 2006 a 2014 no município de Ribeirão Preto – SP.

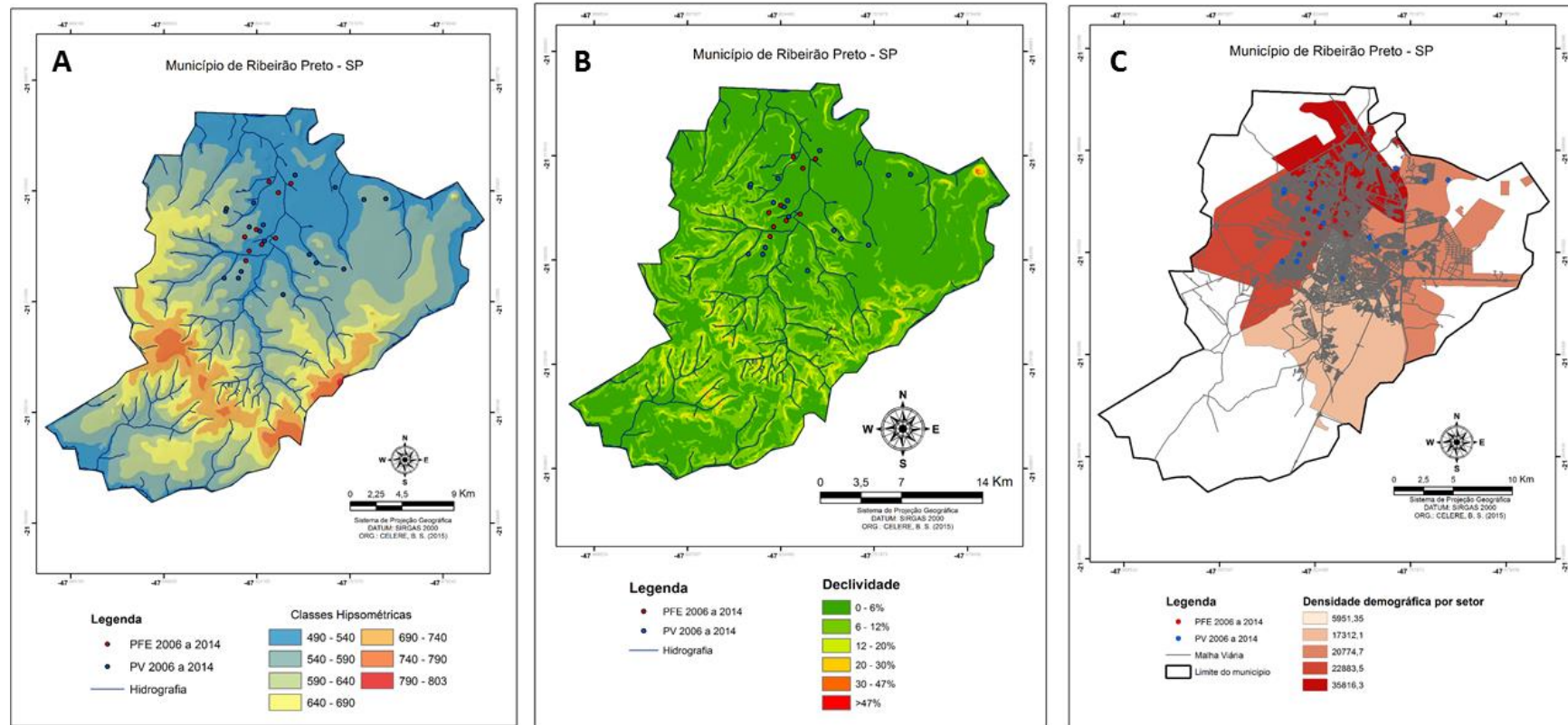


Figura 17 – (A) Município de Ribeirão Preto – SP segundo as classes hipsométricas e distribuição dos casos de PV e PFE no município no período de 2006 a 2014. (B) Município de Ribeirão Preto – SP segundo a porcentagem de declividade do terreno e distribuição dos casos de PV e PFE no município no período de 2006 a 2014. (C) Município de Ribeirão Preto – SP segundo a densidade demográfica por setor (norte, sul, leste e oeste) e distribuição dos casos de PV e PFE no município no período de 2006 a 2014.

Foram distribuídos 18 casos de PV e 9 casos de PFE no município de Ribeirão Preto no período de 2006 a 2014. Com o mapa temático apresentado por meio da Figura 17A, foi constatado que os casos de PV se localizam em altitudes de 490 a 540 metros (39%), 540 a 590 metros (56%) e 590 a 640 metros (5%), já o PFE, as ocorrências se distribuíram em menores altitudes quando comparadas com o PV, 490 a 540 metros (78%) e 540 a 590 metros (22%). Na literatura há poucos trabalhos que associam o pênfigo com a altitude, alguns deles, foi constatada a presença de PFE em altitudes maiores que 400 metros e menores que 1000 metros (DIAZ et al., 1989a; MEYER; MISERY, 2010).

Quanto à declividade (Figura 17B), tanto o PV quanto o PFE tiveram predominância, 67% e 56%, respectivamente, em áreas com menor porcentagem de declive (0 a 6%), sendo assim, são classificadas em 2 tipos de áreas: plana e suave ondulada (EMBRAPA, 2006). A determinação da declividade, por meio do mapa temático, é uma forma de apresentar o relevo do município, permitindo, também, o estudo dos processos hidrológicos de uma Bacia Hidrográfica (PINHEIRO; SILVA; REIS, 2014).

A distribuição da água por meio do escoamento superficial e subterrâneo é influenciado pela declividade média de uma área. Fatores como ausência de cobertura vegetal, a classe do solo, a intensidade de chuvas, dentro outros, associados à declividade, conduzirão a uma maior velocidade de escoamento, menor quantidade de água armazenada no solo e resultarão em áreas constantemente alagadas (FREITAS et al., 2012), gerando ambientes propícios para a proliferação de mosquitos (espécies de Simuliidae) e contato com águas contaminadas, fatores relacionados ao desenvolvimento do pênfigo.

Áreas sujeitas a alagamentos e com falta de saneamento básico, constatado principalmente em bairros mais carentes, podem apresentar uma taxa maior de infecções por doenças de veiculação hídrica, como a leptospirose. Famílias que vivem nas áreas de relevo mais baixo e próximo à córregos, em geral menos valorizadas, correm mais risco de serem contaminadas com águas contaminadas pela bactéria encontrada na urina de roedores (HAGAN et al., 2016), no caso do pênfigo as famílias podem ter contato com águas contaminadas com agrotóxicos e metais pesados.

De acordo com a Figura 17C foi observado que os 18 casos de PV estão distribuídos de forma heterogênea em todos os setores - 50% setor Oeste, 28% setor Leste, 17% no setor Norte e 5% no setor Sul -, exceto na região central. Quanto ao PFE, os 9

casos estão distribuídos no setor Norte (44%) e Oeste (56%) do município. Com relação a soma dos casos de PV e PFE, os casos estão distribuídos principalmente no setor Oeste (52%) e Norte (26%). A região oeste do município é engloba os bairros

A análise do mapa temático (Figura 17C) juntamente com as ocorrências de PV e PFE georreferenciadas mostrou que os casos de pênfigo se concentraram nas regiões norte e oeste do município, compostas por bairros mais carentes. Esse fato pode estar relacionado à população residente buscar Hospitais Públicos, como o HCFRMP/USP, para o atendimento, à falta de infraestrutura nas regiões acarretando um déficit de saneamento básico (locais aptos para a proliferação de mosquitos - má gestão de resíduos sólidos - e contato com água contaminada) e/ou por serem as duas regiões que apresentam maior densidade populacional, concentrando o maior número de casos de doenças.

É importante salientar que doenças endêmicas, assim como o PFE, foram reportadas a sua maior ocorrência em zonas mais carentes. Um estudo realizado no ano 2000 sobre a distribuição de doenças endêmicas no município de Ribeirão Preto – SP apontou que as mesmas se concentraram nas regiões Norte e Oeste do município (HINO et al., 2011).

A utilização do espaço como categoria de análise para a compreensão da ocorrência e distribuição das doenças é anterior ao surgimento da epidemiologia como disciplina científica. É antiga a percepção de que determinadas doenças ocorriam preferencialmente neste ou naquele lugar (SILVA, 1997). O pênfigo é uma enfermidade ainda pouco conhecida por muitas pessoas e pesquisadores estão em busca de respostas sobre os fatores que impulsionam o acometimento da doença. Assim, com a definição de focos geográficos, apresentados por meio dos mapas de distribuição espacial (Figuras 9 e 10) e com o mapa de uso e ocupação do solo, mapa que apresenta a justaposição dos casos com condicionantes ambientais (Figura 13), os resultados do presente estudo sugerem hipóteses sobre as possíveis causas relacionadas ao pênfigo.

6. CONCLUSÃO

A utilização do SIG na área da saúde pública e ambiental está se tornando uma importante ferramenta que ajuda os pesquisadores a entenderem a ocorrência e tendência de alguns eventos, disponibilizando estratégias de intervenção e controle de doenças. Esse é o primeiro estudo a georreferenciar casos de pênfigo no Brasil utilizando o SIG, mostrando uma alta confiança na distribuição geográfica dos casos de PV e PFE em uma região com alta ocorrência de PFE.

A análise da evolução espacial e temporal mostrou um aumento no número de casos de PV e PFE no nordeste do Estado de São Paulo nas últimas cinco décadas bem como a expansão territorial da doença. Os principais focos geográficos de pênfigo na região bem como as Bacias Hidrográficas com maior ocorrência de pênfigo. Os principais focos geográficos de PV e PFE identificados, no período de 1965 a 2014, foram Ribeirão Preto (25%) e Batatais (14%), respectivamente. O município de Ribeirão Preto apresenta sua área urbana na Bacia Hidrográfica do Rio Pardo, já Batatais, localiza-se na Bacia Hidrográfica do Rio Sapucaí Mirim/Grande.

Ribeirão Preto é o município que apresentou o maior número de casos de PV e PFE de 1965 a 2014. A área agrícola (42%) e o solo exposto (33.2%) foram os usos com maior predominância em Ribeirão Preto. Todos os casos de PV e PFE apresentaram, em um buffer de 2 km, proximidade com rios e área agrícola. Esses resultados reforçam a hipótese de que os fatores ambientais desempenham um papel importante na etiopatogênese dos pênfigos.

A apresentação dos dados, por meio de mapas temáticos, poderá dar subsídios para o direcionamento de ações do setor da saúde bem como servir como base para outros estudos que visam analisar o comportamento epidemiológico e identificar fatores associados à etiopatogênese do pênfigo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRÈU-VÉLEZ, A. M.; HASHIMOTO, T.; BOLLAG, W. B.; ARROYAVE, S. T.; ABRÈU-VÉLEZ, C. E.; LONDOÑO, M. L.; MONTOYA, F.; BEUTNER, E. H. A unique form of endemic pemphigus in northern Colombia. *Journal of the American Academy of Dermatology*. v. 49, n. 4. 599-608. 2003.

ABRÈU-VÉLEZ, A. M.; REASON, I. J. M.; HOWARD, M. S.; ROSELINO, A. M. Endemic pemphigus foliaceus over a century: Part I. *North American Journal of Medical Sciences*, v. 2, p. 51-59. 2010.

ALDAMA, A.; ALVARENGA, V.; ARGUELLO, G.; RIVELLI, V. Pemphigus foliaceus: statistical observations in Paraguay from 1990 to 1995. *Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana*. v. 24, n. 5. 35-240. 1996.

ALVES, E. C.; SILVA, C. F.; COSSICH, E. S.; TAVARES, C. R. G.; SOUZA FILHO, E. E.; CARNIEL, A. Avaliação da qualidade da água da bacia do rio Pirapó – Maringá, Estado do Paraná, por meio de parâmetros físicos, químicos e microbiológicos. *Acta Scientiarum. Technology*, v. 30, n. 1. 39-48. 2008.

ALVES, R. I. S.; CARDOSO, O. O.; TONANI, K. A. A.; JULIÃO, F. C.; TREVILATO, T. M. B.; SEGURA-MUNÓZ, S.I. Water quality of the Ribeirão Preto Stream, a watercourse under anthropogenic influence in the southeast of Brazil. *Environmental Monitoring and Assessment*, v. 185, p. 1151-1161. 2013.

ALVES, R. I. S.; SAMPAIO, C. F.; NADAL, M.; SCHUHMACHER, M.; DOMINGO, J. L.; SEGURA-MUNÓZ, S. I. Metal concentrations in surface water and sediments from Pardo River, Brazil: Human health risks. *Environmental Research*. v. 133. 149-155. 2014.

ALPSOY, E.; AKMAN-KARAKAS, A.; UZUN, S. Geographic variations in epidemiology of two autoimmune bullous diseases: pemphigus and bullous pemphigoid. *Archives of Dermatological Research*. v. 307, n. 4, p.291-298. 2015.

AOKI, V.; HUANG, M. H. T.; PÉRIGO, A. M.; FUKUMORI, L. M. I.; MARUTA, C. W.; SANTI, C. G.; OLIVEIRA, Z. N. P.; RIVITTI, E. Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) and pemphigus vulgaris: immunoglobulin G heterogeneity detected by indirect immunofluorescence. *Revista Hospital das Clínicas Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*. v. 59, n. 5. 251-256. 2004a.

AOKI, V.; MILIKAN, R.C.; RIVITTI, E. A.; HANS-FILHO, G.; EATON, D. P.; WARREN, S. J.; LI, N.; HILARIO-VARGAS, J.; HOFFMANN, R. G.; DIAZ, L. A.; Cooperative Group for Fogo Selvagem Research. Environmental Risk Factors in Endemic Pemphigus Foliaceus (Fogo Selvagem). *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. v. 9, n.1. 34-40. 2004b.

AOKI, V.; RIVITTI, E. A.; ITO, L. M.; HANS-FILHO, G.; DIAZ, L. Perfil histórico da imunopatogenia do pênfigo foliáceo endêmico (fogo selvagem). *Anais Brasileiros de Dermatologia*. v. 80, n. 3. 287-92. 2005.

AOKI, V.; RIVITTI, E. A.; DIAZ, L. A. Update on fogo selvagem, an endemic form of pemphigus foliaceus. *Journal of Dermatology*. v. 42, p. 18-26. 2015.

ARANHA CAMPOS, J. *Semana de combate ao "Fogo Selvagem"*. São Paulo: Revista dos Tribunais. 1939.

ARANHA CAMPOS, J. *Pênfigo foliáceo (Fogo Selvagem). Aspectos clínicos e epidemiológicos*. Comp Melhoramentos, São Paulo, 1942.

BAICAN, A.; BAICAN, C.; CHIRIAC, G.; MACOVEI, V.; ZILLIKENS, D.; CIUCE, D.; SITARU, C. Pemphigus vulgaris is the most common autoimmune bullous disease in northwestern Romania. *International Journal of Dermatology*. v. 49, n. 7. 768–774. 2010.

BARCELLOS, C.; RAMALHO, W. M.; GRACIE, R.; MAGALHÃES, M. A. F. M.; FONTES, M. P.; SKABA, D. Georreferenciamento de dados de saúde na escala submunicipal: algumas experiências no Brasil. *Epidemiology Service Saúde*. v. 17, n. 1. 59-70. 2008.

BARCELLOS, C.; RAMALHO, W. Situação atual do geoprocessamento e da análise de dados espaciais em saúde no Brasil. *Informática Pública*. v. 4, n. 2. 221-230. 2002.

BARRAVIEIRA, S. R.; DILLON, N. L.; REZKALLAH-IWASSO, M. T.; PERAÇOLI, P. R.; CURTI, P. R.; DE ALMEIDA, D. B. Cell and humoral immunity in endemic pemphigus foliaceus. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. v. 37, n. 1. 25-33. 1995.

BARCZAK, R.; DUARTE, F. Impactos ambientais da mobilidade urbana: cinco categorias de medidas mitigadoras. *Revista Brasileira de Gestão Urbana*. v. 4, n. 1. 13-32. 2012.

BASTUJI-GARIN, S.; SOUISSI, R.; BLUM, L.; TURKI, H.; NOUIRA, R.; JOMAA, B.; ZAHAF, A.; BEN OSMAN, A.; MOKHTAR, I.; FAZAA, B.; REVUZ, J.; ROUJEAU, J. C.; KAMOUN, M. R. Comparative epidemiology of pemphigus in Tunisia and France: unusual incidence of pemphigus foliaceus in young Tunisian women. *Journal of Investigative Dermatology*. v. 104, n. 2. 302-5. 1995.

BRASIL. Lei nº 9.034, de 27 de dezembro de 1994. Dispõe sobre o Plano Estadual de Recursos Hídricos - PERH, a ser implantado no período 1994 e 1995, em conformidade com a Lei 7663, de 30/12/91, que instituiu normas de orientação à Política Estadual de Recursos Hídricos.

BRENNER, S.; TUR, E.; SHAPIRO, J.; RUOCCO, V.; D'AVINO, M.; RUOCCO, E.; TSANKOV, N.; VASSILEVA, S.; DRENOVSKA, K.; BREZOEV, P.; BARNADAS, M. A.; GONZALEZ, M. J.; ANHALT, G.; NOUSARI, H.; RAMOS-E-SILVA, M.; PINTO, K. T.; MIRANDA, M. F. Pemphigus vulgaris: environmental factors. Occupational, behavioral, medical, and qualitative food frequency questionnaire. *International Journal of Dermatology*. v. 40. 562-9. 2001.

BRITO, P. L. Sensoriamento remoto na identificação de elementos e tipologias urbanas relacionados à ocorrência da leptospirose no subúrbio ferroviário de Salvador, Bahia.

2010. 258 p. Tese (Doutorado em Engenharia) – Engenharia de Transportes, Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

CÂMARA, G.; DAVIS, C. Introdução: Por que geoprocessamento? In: CÂMARA, G.; DAVIS, C.; MONTEIRO, A. M. V. Introdução à Ciência da Geoinformação. São José dos Campos: INPE, 2001. p. 1-5.

CÂMARA, G.; MEDEIROS, J. S. Geoprocessamento para projeto ambientais. 2. ed. São José dos Campos: Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais, 1998. 195 p.

CAMPBELL, I. T.; REIS, V.; AOKI, V.; CUNHA, P. R.; HANS-FILHO, G.; ALVES, G. F.; ALVARES, R. R. A.; FRIEDMAN, H. Pênfigo foliáceo endêmico/fogo selvagem. Anais Brasileiros de Dermatologia. v. 76, n. 1. 13-33. 2001.

CARLI, J. P.; SOUZA, P. H. C.; WESTPHALEN, F. H.; ROZZA, R. E.; DA SILVA, S. O.; LINDEN, M. S. S.; TRENTIN, M. S.; MORAES, N. P. Pênfigo e suas variações. Odonto. v. 19, n. 38. 15-29. 2011.

CARMO, K. C.; MAFFEZOLI, L. F. C. N.; JÚNIOR, J. A. P.; MANIGLIA, J. V. Sinéquia Nasal e Estenose de Laringe na Cicatrização Penfigóide. International Archives of Otorhinolaryngology. v. 2, n. 2. 1998.

CARVALHO, M. S.; PINA, M. F.; SANTOS, S. M. Conceitos básicos de sistemas de informação geográfica e cartografia aplicados à saúde. Brasília: Organização Panamericana da Saúde, 2000. 124 p.

CASTRO, R. M.; PROENÇA, N.G. Semelhanças e diferenças entre o Fogo Selvagem e o pênfigo foliáceo de *Cazenave*. Anais Brasileiros de Dermatologia. v. 58, n. 3. 137-139. 1983.

Comitê da Bacia Hidrográfica do Rio Mogi Guaçu – CBH-MOGI. Diagnóstico da bacia hidrográfica do rio Mogi Guaçu – UGRHI 09. “Relatório Zero”. São Paulo: CBH-MOGI/CREUPI, 1999. Disponível em: <<http://www.sigrh.sp.gov.br/sigrh/ARQS/RELATORIO/CRH/CBH-MOGI/1306/relmogiseg.pdf>>. Acesso em: 21 ago. 2013.

Comitê da Bacia Hidrográfica do Rio Pardo – CBH-PARDO–UGRHI 04. Relatório 90635/06 (MINUTA). Relatório Um da Unidade de Gerenciamento de Recursos Hídricos do Pardo (UGRHI 04). RELATÓRIO IPT N° 90635 – 205. Ribeirão Preto: CBH – Pardo/IPT. 2006. Disponível em: <<http://www.sigrh.sp.gov.br/sigrh/ARQS/RELATORIO/CRH/CBH-PARDO/1111/pardo%20total%20com%20o%20logo.pdf>>. Acesso em: 21 ago. 2013.

Comitê da Bacia Hidrográfica dos Rios Sapucaí Mirim/Grande – CBH–SAPUCAÍ MIRIM/GRANDE–UGRHI 08. Relatório da Situação dos Recursos Hídricos. Franca: CBH – Sapucaí Mirim/Grande, 2011. Disponível em: <http://www.sigrh.sp.gov.br/cgi-bin/sigrh_home_colegiado.exe?TEMA=RELATORIO&COLEGIADO=CRH/CBH-SMG&lwgactw=397733>. Acesso em: 21 ago. 2013.

CHACÓN, G. R.; ORTEGA-LOAYZA, A. G.; CYR, R. M. Historical notes on endemic pemphigus in South America. *International Journal of Dermatology*. v. 51, n. 4. 477-81. 2012.

CHAMS-DAVATCHI, C.; VALIKHANI, M.; DANESHPAZHOOH, M.; ESMAILI, N.; BALIGHI, K.; HALLAJI, Z.; BARZEGARI, M.; AKHIANI, M.; GHODSI, Z.; MORTAZAVI, H.; NARAGHI, Z. Pemphigus: analysis of 1209 cases. *International Journal of Dermatology*. v. 44, n. 6. 470-6. 2005.

CHIOSSI, M. P.; ROSELINO, A. M. Endemic Pemphigus foliaceus (“Fogo selvagem”): a series from the Northeastern region of the State of Sao Paulo, Brazil, 1973-1998. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. v. 43. 59-62. 2001.

CORREIA, S. S.; BORASO, R. Z.; SILVA JÚNIOR, H. T.; ALMEIDA, F. A. Ciclosporina no tratamento do pênfigo vulgar. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. v. 68, n. 5. 291-3. 1993.

CRISCUOLO, C.; QUARTAROLI, C. F.; MIRANDA, E.; GUIMARÃES, M.; HOTT, M. C. Dinâmica de uso e cobertura das terras na Região Nordeste do Estado de São Paulo. *Campinas: Embrapa Monitoramento por Satélite*, 2005. 65 p. (Documentos, 45).

CUNHA, P. R. Sero-Epidemiologia do Fogo Selvagem mem um foco endemico remanescente do Estado de São Paulo. Tese de Docencia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, Brasil, 1987.

CUNHA, V.; CAIXETA FILHO, J. V. Gerenciamento da coleta de resíduos sólidos urbanos: estruturação e aplicação de modelo não-linear de programação por metas. *Gestão e Produção*. v. 9, n. 2. 143-161. 2002.

DIAZ, L. A.; SAMPAIO, S. A.; RIVITTI, E. A.; MARTINS, C. R.; LOMBARDI, C.; ALMEIDA, F. A.; CASTRO, R. M.; MACCA, M. L.; LAVRADO, C.; FILHO, G. H.; BORGES, P.; CHAUL, A.; MINELLI, L.; EMPINOTTI, J. C.; FRIEDMAN, H.; CAMPBELL, I.; LABIB, R. S.; ANHALT, G. J. Endemic Pemphigus Foliaceus. (Fogo Selvagem). I Clinical features and immunopathology. *Journal of the American Academy of Dermatology*. v. 20, n. 1. 657-69. 1989b.

DIAZ, L. A.; SAMPAIO, S. A.; RIVITTI, E. A.; MARTINS, C. R.; CUNHA, P. R.; LOMBARDI, C.; ALMEIDA, F. A.; CASTRO, R. M.; MACCA, M. L.; LAVRADO, C.; FILHO, G. H.; BORGES, P.; CHAUL, A.; MINELLI, L.; EMPINOTTI, J. C.; FRIEDMAN, H.; CAMPBELL, I.; LABIB, R. S.; ANHALT, G. J.. Endemic Pemphigus Foliaceus (Fogo Selvagem): II. Current and Historic Epidemiologic Studies. *Journal Of Investigative Dermatology*. v. 92, n. 1. 4-12. 1989a.

DÍAZ, R. R.; SEBASTIÁN, F. V.; DÍEZ, L. I. Tratamiento del pênfigo. *Piel*. v. 20, n. 2. 95-102. 2005.

DOMINGUES, E. Sistema de informação geográfica e a contaminação de agrotóxicos no meio ambiente da cana de açúcar na Bacia Hidrográfica do Rio Pardo – SP/MG. 2010. 149 p. Tese (Doutorado em Geografia) – Instituto de Geociências e de Ciências Exatas, Universidade Estadual Paulista, Rio Claro, 2010.

ELDER, D.; ELENITSAS, R.; IOFFREDA, M.; MILLER, J.; MILLER, O. F.; JOHNSON, B. Histopatologia da pele de Lever. 1. ed. São Paulo: Manole, 2001. 435 p.

ELIAS, D. Globalização e fragmentação do espaço agrícola do Brasil. Revista electrónica de geografía y ciencias sociales. v. X, n. 218 (03). 2006.

Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária – EMBRAPA. Sistema Brasileiro de Classificação de Solos. 2. ed. Rio de Janeiro: EMBRAPA-SPI, 2006. 306 p.

Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária – EMBRAPA. Ageitec – Agência Embrapa de Informação Tecnológica. Árvore do conhecimento. Cana de açúcar. Plantio. 2008. Disponível em: < http://www.agencia.cnptia.embrapa.br/gestor/cana-de-acucar/arvore/CONTAG01_33_711200516717.html>. Acesso em: 02 mar. 2016.

Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária – EMBRAPA. Monitoramento por satélite. Uso e cobertura das terras da Região Nordeste do Estado de São Paulo. Disponível em: < <http://www.nordestesp.cnpm.embrapa.br/conteudo/AreaEstudo.htm>>. Acesso em: 22 ago. 2013.

EMING, R.; HENNERICI, T.; BACKLUND, J.; FELICIANI, C.; VISCONTI, K. C.; WILLENBORG, S.; WOHDE, J.; HOLMDAHL, R.; SONDERSTRUP, G.; HERTL, M. Pathogenic IgG antibodies against desmoglein 3 in pemphigus vulgaris are regulated by HLA-DRB1*04:02 – Restricted T cells. Journal of immunology. v. 193, n. 9. 4391-9. 2014.

FISHER, K. R.; HIGGINBOTHAM, R.; FREY, J.; GRANESE, J.; PILLOW, J.; SKINNER, R. B. Pesticide-Associated Pemphigus Vulgaris. Cutis. v. 82. 51-54. 2008.

FLETCHER-LARTEY, S. M; CAPRARELLI, G. Application of GIS technology in public health: successes and challenges. Parasitology. v. 143, n. 4. 401-15. 2016.

FREITAS, E. P. Metamorfoses socioespaciais: os dilemas da modernização agrícola na região de Ribeirão Preto (SP). In: I SIMPÓSIO DE PÓS GRADUAÇÃO EM GEOGRAFIA DO ESTADO DE SÃO PAULO (SIMPEGEO-SP), 2008, Rio Claro. 1º SIMPEGEO/SP, Rio Claro, 2008. p. 332-342.

FREITAS, D. F.; MARTINS, I. V. F.; TULER, V. O.; DOS SANTOS, G. M. A. D. A.; DOS SANTOS, A. R. Vulnerabilidade para a ocorrência de fasciolose na área experimental do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Espírito Santo, IFES, Alegre, ES. Arquivos do Instituto Biológico. v. 79, n. 4. 2012.

FRIEDMAN, H.; CAMPBELL, I. T.; ROCHA-ALVAREZ, R.; DIAZ, L. A.; CASTRO, R. M.; ROITMAN, I.; PARREIRAS, R. M.; RAICK, A. N. Imunofluorescência indireta no pênfigo foliáceo endêmico, contribuição para sua padronização. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. v. 31, n. 3. 158-168. 1989.

GAUY, J. S.; HINO, P.; SANTOS, C. B. Distribuição espacial dos casos de hanseníase no município de Ribeirão Preto no ano de 2004. Revista Latino-americana de Enfermagem. v. 15, n. 3. 2007.

GENZ, F.; TUCCI, C. E. M. Infiltração em Superfícies Urbanas. *Revista Brasileira de Engenharia. Caderno de Recursos Hídricos*. vol. 13, n. 1. 105-124. 1995.

GOLUSIN, Z.; POLJACKI, M.; JOVANOVIĆ, M.; ETHURAN, V.; STOJANOVIĆ S.; RAJIĆ, N. Some epidemiological features of pemphigus chronicus in South Vojvodina: A 12-year retrospective study. *International Journal Of Dermatology*. v. 44, n. 9. 792-793. 2005.

GONÇALVES, G. A. P.; BRITO, M. M. C.; SALATHIEL, A. M.; FERRAZ, T. S.; ALVES, D.; ROSELINO, A. M. F. Incidência do pêfingo vulgar ultrapassa a do pêfingo foliáceo em região endêmica para pêfingo foliáceo: análise de série histórica de 21 anos. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. v. 86, n. 6. 1109-12. 2011.

GONZÁLEZ, F.; SÁENZ, A. M.; CIROCCO, A.; TACARONTE, I. M.; FAJARDO, J. E.; CALEBOTTA, A. Endemic pemphigus foliaceus in Venezuela: report of two children. *Pediatric Dermatology*. v. 23, n. 2. 132-5. 2006.

GOUVEIA, N. Resíduos sólidos urbanos: impactos socioambientais e perspectiva de manejo sustentável com inclusão social. *Ciência e Saúde Coletiva*. v. 17, n. 6. 1503-1510. 2012.

GUARNIERI, L. C.; JANNUZZI, G. M. Proálcool: Impactos Ambientais. *Revista Brasileira de Energia*. v. 2, n. 2. 1992.

GUERRA, A. J. T.; CUNHA, S. B. Impactos Ambientais Urbanos no Brasil. 1. ed. Rio de Janeiro: Bertrand Brasil, 2001. 416 p.

HAGAN, J. E.; MORAGA, P.; COSTA, F.; CARPIAN, N.; RIBEIRO, G. S.; WUNDER JR, E. A.; FELZEMBURGH, R. D. M.; REIS, R. B.; NERY, N.; SANTANA, F. S.; FRAGA, D.; SANTOS, B. L.; SANTOS, A. C.; QUEIROZ, A.; TASSIARI, W.; CARVALHO, M. S.; REIS, M. G.; DIGGLE, P. J.; KO, A. I. Spatiotemporal Determinants of Urban Leptospirosis Transmission: Four-Year Prospective Cohort Study of Slum Residents in Brazil. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. v. 10, n. 1. 2016.

HAHN-RISTIC, K.; RZANY, B.; AMAGAI, M.; BRÖCKER, E. B.; ZILLIKENS, D. Increased incidence of pemphigus vulgaris in southern Europeans living in Germany compared with native Germans. *Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venereology*. v. 16, n. 1. 68-71. 2002.

HANS-FILHO, G.; DOS SANTOS, V.; KATAYAMA, J. H.; AOKI, V.; RIVITTI, E. A.; SAMPAIO, S. A.; FRIEDMAN, H.; MORAES, J. R.; MORAES, M. E.; EATON, D. P.; LOPEZ, A. L.; HOFFMAN, R. G.; FAIRLEY, J. A.; GIUDICE, G. J.; DIAZ, L. A. An active focus of high prevalence of fogo selvagem on an Amerindian reservation in Brazil. *Cooperative Group on Fogo Selvagem Research*. v. 107, n. 1. 68-75. 1996.

HIETANEN, J.; SALO, O. P. Pemphigus: An epidemiological study of patients treated in Finish hospital between 1969-1978. *Acta Dermato-Venereologica*. v. 62, n. 6. 491-495. 1982.

HINO, P.; VILLA, T. C. S.; CUNHA, T. N.; SANTOS, C. B. Distribuição espacial de doenças endêmicas no município de Ribeirão Preto (SP). *Ciência & Saúde Coletiva*. v. 16, supl. 1. 1289-1294. 2011.

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo - HCFMRP/USP. Institucional. HCRP. Hospital das Clínicas FMRP. Disponível em: <<http://www.hcrp.fmrp.usp.br/sitehc/home-lista-s.aspx?ref=1&refV=1>>. Acesso em: 09 mar. 2015.

HUANG, Y. H.; KUO, C. F.; CHEN, Y. H.; YANG, Y. W. Incidence, Mortality, and Causes of Death of Patients with Pemphigus in Taiwan: A Nationwide Population-Based Study. *Journal of Investigative Dermatology*. v. 132, n. 1. 92-97. 2012.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Geociências. Recursos Naturais. Uso da Terra. Manual Técnico de Uso da Terra. 2013. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/geociencias/recursosnaturais/usodaterra/manual_usodaterra.shtm>. Acesso em: 23 jun. 2015.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Séries históricas e estatísticas. População presente e residente, por sexo. Período 1970-2010. Disponível em: <<http://seriesestatisticas.ibge.gov.br/series.aspx?vcodigo=CD77>>. Acesso em: 02 set. 2015a.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Síntese dos Indicadores Sociais. Tabela 8.1 - População total e respectiva distribuição percentual, por cor ou raça, segundo as Grandes Regiões, Unidades da Federação e Regiões Metropolitanas - 2009. 2010.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Temas e subtemas. População e demografia. Indicadores demográficos. Taxa de urbanização. Disponível em: <<http://seriesestatisticas.ibge.gov.br/series.aspx?no=10&op=0&vcodigo=POP122&t=taxa-urbanizacao>>. Acesso em: 02 set. 2015b.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Indicadores de Desenvolvimento Sustentável. Rio de Janeiro: IBGE. 2015c. Disponível em: <<http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv94254.pdf>>. Acesso em: 10 set. 2015.

JACQUES, M. T.; ÁVILA, D. S. Avaliação toxicológica de glifosato e sua formulação comercial em caenorhabditis elegans. *Anais do VII Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão*. v. 7, n. 2. 2015.

JAVANBAKHT, M. H.; DANESHPAZHOOH, M.; CHAMS-DAVATCHI, C.; ESHRAGHIAN, M. R.; ZAREI, M.; CHAMARI, M.; DJALALI, M. Serum Selenium, Zinc, and Copper in Early Diagnosed Patients with Pemphigus Vulgaris. *Iranian Journal of Public Health*. v. 41, n. 5. 105-109. 2012.

JIN, P.; SHAO, C.; YE, G. Chronic bullous dermatoses in China. *International Journal of Dermatology*. v. 32, n. 2. 89–92. 1993.

JOLY, P.; LITROWSKI, N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). *Clinics in Dermatology*. v. 29, n. 4. 432-6. 2011.

KITRON, U.; KAZMIERCZAK, J. J. Spatial analysis of the distribution of Lyme disease in Wisconsin. *American Journal of Epidemiology*. v. 145, n. 6. 558-566. 1997.

KUMAR, K. A. Incidence of pemphigus in Thrissur district, south India. *Indian Journal of Dermatology Venereology and Leprology*. v. 74, n. 4. 349-351. 2008.

LANGAN, S.M.; SMEETH, L.; HUBBARD, R.; FLEMING, K. M.; SMITH, C. J.; WEST, J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris--incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ*. v. 337. a180. 2008.

MARAZZA, G.; PHAM, H. C.; SCHÄRER, L.; PEDRAZZETTI, P. P.; HUNZIKER, T.; TRÜEB, R. M.; HOHL, D.; ITIN, P.; LAUTENSCHLAGER, S.; NALDI, L.; BORRADORI, L. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. *British Journal of Dermatology*. v. 161, n. 4. 861-8. 2009.

MARUANI, A.; MACHET, M. C.; CARLOTTI, A.; GIRAUDEAU, B.; VAILLANT, L.; MACHET, L. Immunostaining with antibodies to desmoglein provides the diagnosis of drug-induced pemphigus and allows prediction of outcome. *American Journal Clinical Pathology*. v. 130. 369-74. 2008.

MCCABE, M. J. Jr.; LAWRENCE, D. A. The heavy metal lead exhibits B cell-stimulatory factor activity by enhancing B cell Ia expression and differentiation. *The Journal of Immunology*. v. 145, n. 2. 671-677. 1990.

MCCABE, M. J. Jr.; DIAS, J. A.; LAWRENCE, D. A. Lead influences translational or posttranslational regulation of ia expression and increases invariant chain expression in mouse B cells. *Journal of Biochemical Toxicology*. v. 6, n. 4. 269-276. 1991.

MELETTI, P. C.; ROCHA, O.; MARTINEZ, C. B. R. Avaliação da degradação ambiental na bacia do Rio Mogi Guaçu por meio de testes de toxicidade com sedimento e de análises histopatológicas em peixes. In: BRIGANTE, J.; ESPÍNDOLA, E. L. G. *Limnologia Fluvial: Um estudo no Rio Mogi Guaçu*. Rima, 2004. p. 149-180.

MENESES, P. R.; ALMEIDA, T. (orgs.). *Introdução ao processamento de imagens de sensoriamento remoto*. Brasília: UnB, 2012. 266 p.

MERTEN, G. H.; MINELLA, J. P. Qualidade da água em bacias hidrográficas rurais: um desafio atual para a sobrevivência futura. *Agroecologia e Desenvolvimento Rural Sustentável*, v. 3, n. 4. 33-38. 2002.

MEYER, N.; MISERY, L. Geoepidemiologic considerations of auto-immune pemphigus. *Autoimmunity reviews*. v. 9, n. 5. A379-A382. 2010.

MICALI, G.; MUSUMECI, M. L.; NASCA, M. R. Epidemiologic analysis and clinical course of 84 consecutive cases of pemphigus in eastern Sicily. *International Journal of Dermatology*. v. 37, n. 3. 197-200. 1998.

MICHAILIDOU, E. Z.; BELAZI, M. A.; MARKOPOULOS, A. K.; TSATSOS, M. I.; MOURELLOU, O. N.; ANTONIADES, D. Z. Epidemiologic survey of pemphigus

vulgaris with oral manifestations in northern Greece: Retrospective study of 129 patients. *International Journal of Dermatology*. v. 46. 356-361. 2007.

MIMOUNI, E. Z.; BAR, H.; GDALEVICH, M.; KATZENELSON, V.; DAVID, M. Pemphigus-analysis of epidemiological factors in 155 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. v. 22. 1232-1235. 2008.

MIRANDA, C.; MARQUES, C. C. A.; MASSA, J. L. Sensoriamento remoto orbital como recurso para análise da ocorrência da leishmaniose tegumentar americana em localidade urbana da região Sudeste do Brasil. *Revista de Saúde pública*. v. 32, n. 5. 455-63. 1998.

MISHRA, K. P. Lead exposure and its impact on immune system: A review. *Toxicology In Vitro*. v. 23, n. 6. 969-972. 2009.

MUCELIN, C. A.; BELLINI, M. Lixo e impactos ambientais perceptíveis no ecossistema urbano. *Sociedade e Natureza*. v. 20, n. 1. 111-124. 2008.

NANDA, A.; DVORAK, R.; AL-SAEED, K.; AL-SABAH, H.; ALSALEH, Q. A. Spectrum of autoimmune bullous diseases in Kuwait. v. 43, n. 12. 876-81. 2004.

ODO, M. E. Y.; RODRIGUES, R. M. L.; MIYAUCHI, L. Imunofluorescência direta em biópsia de pele no pênfigo foliáceo brasileiro. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. v. 56, n. 2. 131-134. 1981.

OLIVEIRA, T. G.; FAVARETO, A. P. A.; ANTUNES, P. A. Agrotóxicos: levantamento dos mais utilizados no oeste paulista e seus efeitos como desreguladores endócrinos. *Saúde, Saneamento e Meio Ambiente. IX Fórum Ambiental da Alta Paulista*. v. 9, n. 11. 375-390. 2013.

Organização Mundial da Saúde - OMS. Métodos de evaluación de riesgos para la salud generados por la exposición a sustancias peligrosas em áreas degradadas, como rellenos sanitários. Oficina regional para Europa. Division Bilthoven. 2001. Disponível em: <<http://www.bvsde.paho.org/tutorial/fulltex/metodos.pdf>>. Acesso em: 19 ago. 2013.

ORTEGA-LOAYZA, A. G.; RAMOS, W.; GUTIERREZ, E. L.; JIMENEZ, G.; ROJAS, I.; GALARZA, C. Endemic pemphigus foliaceus in the Peruvian Amazon. *Clinical and Experimental Dermatology*. v. 38, n. 6. 594-600. 2013.

PAES-LEME, C. Contribuição ao estudo do Tokelau. Tese - Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1903.

PASCALICCHIO, A. A. Contaminação por metais pesados. São Paulo: Annablume, 2002. 132 p.

PETERSON, A. T.; BAUER, J. T.; MILLS, J. N. Ecologic and geographic distribution of filovirus disease. *Emerging Infectious Diseases*. v. 10, n. 1. 40-47. 2004.

PINHEIRO, M. A.; SILVA, J. M. O.; REIS, E. M. Mapeamento das classes de declividade da Microbacia do Rio Salamanca-Barbalha-Ceará. *Revista Geonorte*. v. 10, n. 1. 537-542. 2014.

PIRES, C. A.; VIANA, V. B.; ARAÚJO, F. C.; MÜLLER, S. F.; OLIVEIRA, M. S.; CARNEIRO, F. R. Evaluation of cases of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus from a reference service in Pará state, Brazil. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. v. 89, n. 4. 556-561. 2014.

PISANTI, S.; SHARAV, Y.; KAUFMAN, E.; POSNER, L. N. Pemphigus vulgaris: incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex, and initial lesion. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. V. 38, n. 3. 382-387. 1974.

PROENÇA, N. G.; CASTRO, R. M. Geografia Médica do Pênfigo Foliáceo Sul-Americano. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. v. 46. 252-60. 1971.

PROENÇA, N. G. Declínio do pênfigo foliáceo no Estado de São Paulo (Brasil). *Revista Paulista de Medicina*. v. 89. 97-100. 1977.

QIAN, Y.; JEONG, J. S.; MALDONADO, M.; VALENZUELA, J. G.; GOMES, R.; TEIXEIRA, C.; EVANGELISTA, F.; QAQISH, B.; AOKI, V.; HANS, G. Jr.; RIVITTI, E. A.; EATON, D.; DIAZ, L. A. Cutting Edge: Brazilian Pemphigus Foliaceus Anti-Desmoglein 1 Autoantibodies Cross-React with Sand Fly Salivary LJM11 Antigen. *The Journal Of Immunology*. v. 189, n. 4. 1535-1539. 2012.

RAMALHO, J. F. G. P.; SOBRINHO, N. M. B.; VELLOSO, A. C. X. Contaminação da Microbacia de Caetés com metais pesados pelo uso de agroquímicos. *Pesquisa Agropecuária Brasileira*. v. 35, n. 7. 1289-1303. 2000.

RAMOS FILHO, L. O.; PELLEGRINI, J. B. R. Impactos da expansão canavieira em Ribeirão Preto-SP. *Revista Brasileira de Agroecologia*. v. 2, n.2. 1361-1364. 2007.

RIBEIRÃO PRETO. Prefeitura Municipal de Ribeirão Preto – SP. Conheça Ribeirão. A Cidade. Disponível em: <http://www.ribeiraopreto.sp.gov.br/conhecarib/i3301_vercrib.php?ver=53>. Acesso em: 23 jul. 2015.

RIBEIRO, J. M. C.; VALENZUELA, J. G.; PHAM, V. M.; KLEEMAN, L.; BARBIAN, K. D.; FAVREAU, A. J.; EATON, D. P.; AOKI, V.; HANS-FILHO, G.; RIVITTI, E. A.; DIAZ, L. A. An Insight into the Sialotranscriptome of *Simulium nigrimanum*, a Black Fly Associated with Fogo Selvagem in South America. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. v. 82, n. 6. 1060-75. 2010.

ROBLEDO, M. A. Chronic methyl mercury poisoning may trigger endemic pemphigus foliaceus “fogo selvagem”. *Medical Hypotheses*, v. 78. 60–66. 2012.

ROCHA-ALVAREZ, R.; ORTEGA-LOAYZA, A. G.; FRIEDMAN, H.; CAMPBELL, I.; AOKI, V.; RIVITTI, E. A.; DASHER, D.; LI, N.; DIAZ, L. A. Cooperative Group on Fogo Selvagem Research. Endemic Pemphigus Vulgaris. *Archives of Dermatology*. v. 143. 895-99. 2007.

RUOCCO, V.; RUOCCO, E.; LO SCHIAVO, A.; BRUNETTI, G.; GUERRERA, L. P.; WOLF, R. Pemphigus: Etiology, pathogenesis, and inducing or triggering factors: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology*. v. 31. 374-381. 2013.

SALEH, M. A. Pemphigus in the Arab world. *The Journal Of Dermatology*. v. 42, n. 1. 27-30. 2015.

SALMANPOUR, R.; SHAHKAR, H.; NAMAZI, M. R.; RAHMAN-SHENAS, M. R. Epidemiology of pemphigus in south-western Iran: A 10-year retrospective study (1991-2000). *International Journal Of Dermatology*. v. 45, n. 2. 103-105. 2006.

SAMPAIO, S. A.; RIVITTI, E. A.; AOKI, V.; DIAZ, L. A. Brazilian pemphigus foliaceus, endemic pemphigus foliaceus, or fogo selvagem (wild fire). *Dermatologic Clinics*. v. 12, n. 4. 765-776. 1994.

SANTOS, C. B.; HINO, P.; CUNHA, T. N.; VILLA, T. C. S.; MUNIZ, J. N. Utilização de um Sistema de Informação Geográfica para descrição dos casos de tuberculose. *Boletim de Pneumologia Sanitária*. v. 12, n. 1. 7-12. 2004.

SANTOS, J. P.; STEINKE, E. T.; GARCÍA-ZAPATA, M. T. A. Uso e ocupação do solo e a disseminação da hantavirose na região de São Sebastião, Distrito Federal: 2004 – 2008. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v. 44, n. 1. 53-57. 2011.

SCANDAR, S. A. S. Análise espacial da distribuição dos casos de dengue e a relação com fatores entomológicos, ambientais e socioeconômicos no município de São José do Rio Preto – SP – Brasil. 2007. 138 p. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Epidemiologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

SERRA, L. L. Relação da concentração de metais pesados em amostras de água das bacias dos rios Pardo, Mogi-Guaçu, Sapucaí/Mirim e do Aquífero Guarani com a etiopatogênese dos pênfigos. 2015. 171 p. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17138/tde-05012016-112357/>>. Acesso em: 23 nov. 2015.

Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Vegetal - SINDIVEG. Dados de produção e consume de agrotóxicos. Disponível em: <<http://www.sindiveg.org.br/>>. Acesso em 04 set 2015.

SILVA, L. J. O conceito de espaço na epidemiologia das doenças infecciosas. *Cadernos de Saúde Pública*. v. 13, n. 4. 585-593. 1997.

SNOW, J. On the mode of communication of Cholera. 2. ed. Londres, 1855. 162 p.

SOARES MAGALHÃES, R. J.; SALAMAT, M. S.; LEONARDO, L.; GRAY, D. J.; CARABIN, H.; HALTON, K.; MCMANUS, D. P.; WILLIAMS, G. M.; RIVERA, P.; SANIEL, O.; HERNANDEZ, L.; YAKOB, L.; MCGARVEY, S.; CLEMENTS, A. Geographical distribution of human *Schistosoma japonicum* infection in The Philippines: tools to support disease control and further elimination. *International Journal for Parasitology*. v. 44, n. 13. 977-984. 2014.

SOUSA E SILVA, L.; TRAVASSOS, L. Problemas ambientais urbanos: desafios para a elaboração de políticas públicas integradas. *Cadernos Metr pole*. v. 19. 27-47. 2008.

STANLEY, J. R.; KLAUS-KOVTUN, V.; SAMPAIO, S. A. P. Antigenic Specificity of Fogo Selvagem Autoantibodies Is Similar to North American Pemphigus Foliaceus and Distinct from Pemphigus Vulgaris Autoantibodies. *Journal Of Investigative Dermatology*. v. 87. 197-201. 1986.

TALLAB, T.; JOHARJI, H.; BAHAMDAN, K.; KARKASHAN, E.; MOURAD, M.; IBRAHIM, K. The incidence of pemphigus in the southern region of Saudi Arabia. *International Journal of Dermatology*. v. 40, n. 9. 570–572. 2001.

TIM, U. S. The application of GIS in environmental health sciences: opportunities and limitations. *Environmental Research*. v. 71, n. 2. 75-88. 1995.

TOLEZANO, J. E. Ecoepidemiological aspects of american cutaneous leishmaniasis in the state of São Paulo, Brazil. *Mem rias do Instituto Oswaldo Cruz*. v. 89, n. 3. 427-434. 1994.

TOMMASI, A. F. *Diagnóstico em Patologia Bucal*. 3. ed. São Paulo: Pancast, 2002. 600 p.

TSANKOV, N.; VASSILEVA, S.; KAMARASHEV, J.; KAZANDJIEVA, J.; KUZEVA, V. Epidemiology of pemphigus in Sofia, Bulgaria. A 16-year retrospective study (1980-1995). *International Journal of Dermatology*. v. 39, n. 2. 104-8. 2000.

TUCCI, C. E. M. Gerenciamento da Drenagem Urbana. *Revista Brasileira de Recursos Hídricos*. v. 7, n. 1. 5-27. 2002.

TUCCI, C. E. M.  guas Urbanas. *Estudos Avan ados*. v. 22, n. 63. 2008.

TUR, E.; BRENNER, S. The role of the water system as an exogenous factor in pemphigus. *International Journal of Dermatology*. v. 36. 810-816. 1997.

UZUN, S.; DURDU, M.; AKMAN, A.; GUNASTI, S.; USLULAR, C.; MEMISOGLU, H. R.; ALPSOY, E. Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: a study of 148 cases. *International Journal of Dermatology*. v. 45, n. 5. 523-8. 2006.

VLCKOVA-LASKOSKA, M. T.; LASKOSKI, D. S.; KAMBEROVA. S.; CACABILJANOVSKA, N.; VOLCKOVA, N. Epidemiology of pemphigus in Macedonia: a 15-year retrospective study (1990-2004). v. 46, n. 3. 253-258. 2007.

VALIKHANI, M.; KAVUSI, S.; CHAMS-DAVATCHI, C.; DANESHPAZHOOH, M.; BARZEGARI, M.; GHIASI, M.; ABEDINI, R. Pemphigus and associated environmental factors: a case-control study. *Clinical and Experimental Dermatology*. v. 32. 256-260. 2007.

VANZELA, L. S.; HERNANDEZ, F. B. T.; FRANCO, R. A. M. Influência do uso e ocupa o do solo nos recursos hídricos do Córrego Três Barras, Marinópolis. *Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental*. v. 14, n. 1. 55-64. 2010.

VASCONCELOS, C. H.; NOVO, E. M. L. M.; DONALISIO, M. R. Uso do sensoriamento remoto para estudar a influência de alterações ambientais na distribuição da malária na Amazônia brasileira. *Cadernos de Saúde Pública*. v. 22, n. 3. 517-526. 2006.

VIEIRA, J. P. Novas contribuições ao estudo do pênfigo foliáceo (fogo selvagem) no Estado de São Paulo. São Paulo, Empresa Gráfica da Revista dos Tribunais. 1940.

VIEIRA, J.P. Pênfigo foliáceo e síndrome de Senear-Uscher. São Paulo, Empresa Gráfica da Revista dos Tribunais. 1942.

VON SPERLING, M. Introdução à qualidade das águas e ao tratamento de esgotos. 3. ed. Belo Horizonte: Departamento de Engenharia Sanitária e Ambiental – UFMG, 2005. 720 p.

WANKE, N. C. F.; SILVA, M. M.; BRANDÃO, M. G.; PIÑERO-MACEIRA, J. Tratamento de pênfigos: revisão de 31 casos. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. v. 65, n. 3. 119-22. 1990.

WOHL, Y.; BRENNER, S. Pemphigus in Israel – An epidemiologic analysis of cases in search of risk factors. *Israel Medical Association Journal*. v. 5, n. 6. 410-412. 2003.

WOLFF, K.; JOHNSON, R. A. *Dermatologia de Fitzpatrick: Atlas e Texto*. 6 ed. Artmed, 2011. 1152 p.

XIAO-LONG, W.; YONG-LONG, L.; JING-YI, H.; GUI-ZHEN, H.; TIE-YU, W. Identification of anthropogenic influences on water quality of rivers in Taihu watershed. *Journal of Environmental Sciences*. v. 19, n. 4. 475-481. 2007.

XIMENES, R. A. A.; MARTELLI, C. M. T.; SOUZA, W. V.; LAPA, T. M.; ALBUQUERQUE, M. F. M.; ANDRADE, A. L. S.; NETO, O. L. M.; SILVA, S. A.; LIMA, M. L. C.; PORTUGAL, J. L. Vigilância de doenças endêmicas em áreas urbanas: a interface entre mapas de setores censitários e indicadores de morbidade. *Cadernos de Saúde Pública*. v. 15, n. 1. 53-61. 1999.

YAZDANPANAH, M. J.; GHAYOUR-MOBARHAN, M.; TAJI, A.; JAVIDI, Z.; PEZESHKPOOR, F.; TAVALLAIE, S.; MOMENZADEH, A.; ESMAILI, H.; SHOJAIE-NOORI, S.; KHODDAMI, M.; SAHEBKAR, A. Serum zinc and copper status in Iranian patients with pemphigus vulgaris. *International Journal of Dermatology*. v. 50, n. 11. 1343-1346. 2011.

ZARAA, I.; BOUSSOFFARA, T.; BEN AHMED, M.; MARZOUKI, S.; BEN HASSOUNA, N.; SELLAMI, M. K.; MAKNI, S.; BEN OSMAN, A.; LOUZIR, H.; MOKNI, M. Exposure to *Phlebotomus papatasi* and/or *Leishmania major*: Possible Etiologic Link to Tunisian Pemphigus. *Journal Of Investigative Dermatology*. v. 132, n. 2. 479-482. 2012.