

Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Análise crítica e descritiva do sistema de informação e
têmporo-espacial de casos humanos de febre maculosa no
estado de São Paulo entre os anos de 2007 e 2017**

Daniele Rosa Xavier

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Saúde Pública para obtenção do título de
Doutora em Ciências.

Área de Concentração: Saúde Pública

Orientador: Prof. Dr. Adriano Pinter dos Santos

São Paulo

2022

**Análise crítica e descritiva do sistema de informação e
têmporo-espacial de casos humanos de febre maculosa no
estado de São Paulo entre os anos de 2007 e 2017**

Daniele Rosa Xavier

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Saúde Pública para obtenção do título de
Doutora em Ciências.

Área de Concentração: Saúde Pública

Orientador: Prof. Dr. Adriano Pinter dos Santos

São Paulo

2022

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.

Catálogo da Publicação

Ficha elaborada pelo Sistema de Geração Automática a partir de dados fornecidos pelo(a) autor(a)
Bibliotecária da FSP/USP: Maria do Carmo Alvarez - CRB-8/4359

Xavier, Daniele Rosa

Análise crítica e descritiva do sistema de informação e
têmporo-espacial de casos humanos de febre maculosa no
estado de São Paulo entre os anos de 2007 e 2017 / Daniele
Rosa Xavier; orientador Adriano Pinter. -- São Paulo, 2022.
134 p.

Tese (Doutorado) -- Faculdade de Saúde Pública da
Universidade de São Paulo, 2022.

1. Sistemas de informação. 2. Febre maculosa. 3. Análise
de agrupamentos. 4. Avaliação de risco. 5. Vigilância em
Saúde. I. Pinter, Adriano, orient. II. Título.

Financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico Bolsa de Doutorado (nº 140971/2017-3): de março/2017 a maio/2021. Edital de Chamada Universal (nº 870253/1997-2).

*A todos que contribuíram para sua realização e
especialmente à minha família.*

Agradecimentos

A Deus, por sua imensa misericórdia e providência, gratidão pela oportunidade de concluir essa etapa, por tudo o que Ele me permitiu viver neste tempo, por ser meu sustento e refúgio. À Nossa Senhora Aparecida e São José, meus pais espirituais, que me protegem e me ensinam a ser filha de Deus.

Aos meus pais, José Aparecido, Nobre e Miriam, pela força, amparo e incentivo diários. Aos meus avós, Esmeralda (*in memoriam*) e Ulisses (*in memoriam*), por acreditarem em mim e torcerem por mim, dedico a eles esta tese. Aos meus irmãos Carine, Camila, Thiago e Victor, por me representarem nas reuniões de família. Aos meus sobrinhos Isabela, Benício, Maria Luísa e Eva, por me fazerem lembrar que nada do que superei foi em vão. Aos meus primos de Osasco, que me acolheram e me ensinaram a ser corajosa e a desbravar São Paulo. A todos os familiares que mesmo longe rezaram e rezam por mim. Ao meu noivo João Paulo e seus familiares (Selma, João, Ana Paula, Maria Luiza, tio Paulo e vô Paulo Borges) que me receberam como filha.

Ao meu orientador Adriano Pinter, pelos conhecimentos compartilhados e pela oportunidade de ter me indicado para prestar serviço no Núcleo de Informações em Vigilância Epidemiológica – NIVE.

À Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP/USP) e todos os seus funcionários e professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, especialmente aos professores Eliseu Alves Waldman e Ana Paula Sayuri Sato pelo conhecimento compartilhado durante as monitorias nas disciplinas do estágio do Programa de Aperfeiçoamento de Ensino – PAE.

Ao CNPQ pela concessão da bolsa de Doutorado, essencial no meu processo de formação acadêmica e no custeio da minha estadia em São Paulo, sem esse auxílio nada disso teria sido possível.

Ao CVE, na pessoa da Ruth Leite, que nos ajudou na validação das informações contidas no banco de dados utilizados na pesquisa, e a todos os responsáveis pelos GVE, Sucen e Municípios, que nos ajudaram no fornecimento dos locais prováveis de infecção, entre elas: Milena Câmara (Diadema), Iara (Assis), Anabel Jacqueline (Valinhos), Thereza (Louveira), Lucimar (Ribeirão Preto), Luís (Jundiaí), Regina Lex (Piracicaba), Lilian (Araçatuba) e Rose (Caraguatatuba), Cleide (Sucen Santos e Vale do Ribeira), Sueli (Sucen Sorocaba), Sirle (Itajobi), Celso (Campinas), Sandra Padovani (Santo André), Marisa e

Ricardo (Presidente Epitácio e Presidente Prudente), Bianca (São José dos Campos) e Renata (Taubaté).

À equipe do Núcleo de Informações em Vigilância Epidemiológica (NIVE/CVE), Jaqueline Gaspar, Sandra, Sílvia, Aparecido, Jaqueline Pirani, Zilda, Sadao e Flávio, pelo apoio concedido durante as análises espaciais, redação dos artigos científicos e correção da tese, pelas tardes de música e descontração. Sem vocês não teria conseguido concluir este trabalho.

Aos queridos amigos do Doutorado, em especial Cristiano, Fabrício, Ricardo, Fabiana, Karina, Cláudia e Michellin. Aos amigos do Ministério Universidades Renovadas de São Paulo e Minas Gerais e do Grupo de Partilha de Profissionais, em especial à Iacy Batista, George, Felipe, Flaviane, Deivid, Fernanda, Laís e Ludmilla, pelas orações e apoio sempre, vocês foram e sempre serão uma minha família para mim.

A todos aqueles que confiaram em meu trabalho e que contribuíram para que ele fosse concluído.

“Combati o bom combate, terminei minha corrida, conservei a fé”.

(2 Tm 4, 7)

RESUMO

Xavier, DR. **Análise crítica e descritiva do sistema de informação e têmporo-espaial de casos humanos de febre maculosa no estado de São Paulo entre os anos de 2007 e 2017** [Tese (Doutorado em Saúde Pública)]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2022.

OBJETIVOS: Avaliar completitude e oportunidade dos dados registrados no Sistema Nacional de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) para os casos de febre maculosa (FM) no estado de São Paulo; Analisar as tendências das taxas de incidência e mortalidade por febre maculosa brasileira (FMB) com base na distribuição espacial de cada vetor; Investigar desfechos por locais de internação; Identificar quais as áreas de maior risco de ocorrência de FM, qual a sua distribuição por zona de ocupação humana e se este risco se manteve estável no território ao longo do período estudado; Projetar a provável evolução da ocorrência no tempo e no espaço. **MÉTODOS:** Esta tese está dividida em três manuscritos.

Manuscrito 1: Trata-se de estudo descritivo e ecológico dos casos humanos confirmados de FM, notificados no SINAN de 2007 a 2017 no estado de São Paulo analisando atributos completitude e oportunidade de dez campos da ficha de notificação. Realizou-se regressão linear para avaliar as tendências das séries temporais ($p < 0,05$). Manuscrito 2: Estudo de série temporal utilizando dados secundários de casos humanos confirmados de FMB por carrapato-vetor no estado de São Paulo, utilizando o *software Joinpoint*. Os dados foram georreferenciados pelos locais de internação. Manuscrito 3: Trata-se de estudo ecológico de varredura espaço-temporal de casos humanos confirmados notificados de FM com análise do risco de ocorrência da doença no local provável de infecção (LPI), por meio do SaTScan.

RESULTADOS: Manuscrito 1: Foram analisados 736 registros. Dos campos essenciais, apenas “Data da alta” demonstrou baixa completitude (68,5%). “Investigação” e “Encerramento” tiveram boa oportunidade; demais intervalos não foram adequados.

Manuscrito 2: Nas áreas de *Amblyomma sculptum*, houve tendência de aumento da incidência e mortalidade (ambos $p < 0,05$), entre 2007 e 2015. Nas áreas de *Amblyomma aureolatum*, houve tendência de redução da incidência ($p < 0,05$), enquanto a tendência de mortalidade permaneceu estável em todo o período estudado. A letalidade nos casos relacionados ao *A. aureolatum* foi maior do que nos casos de *A. sculptum* (67,1% contra 55,0%, $p = 0,037$). A maioria dos pacientes foi hospitalizada próximo ao LPI. Manuscrito 3: No presente momento, comportamento predominantemente urbano para *A. sculptum*, *A. aureolatum* e *Amblyomma*

ovale foi verificado, explicado pela atual expansão imobiliária e pelo maior contato de cães domésticos com áreas de floresta. Duas novas áreas potenciais de ocorrência da FM associadas a *A. sculptum* foram identificadas no período analisado; enquanto para *A. aureolatum* não houve nova área endêmica. **CONCLUSÕES:** No estado de São Paulo, a completitude dos dados de FM foi boa ($\geq 80,0\%$) na maioria das variáveis estudadas, mas a oportunidade estudada não. Isso aponta para a importância de ações de educação e comunicação em saúde sobre FM. As curvas de incidência e mortalidade foram marcadamente diferentes de acordo com o carrapato-vetor, apontando para uma pior taxa de letalidade quando *A. aureolatum* foi implicado. Esses achados podem orientar ações específicas de vigilância e abordagens assistenciais, considerando os diferentes territórios. O delineamento ecológico com análise espaço-temporal permitiu melhor detecção de aglomerados de alto risco de distribuição da FM em humanos no espaço e no tempo, contribuindo para a estruturação de ações em saúde coletiva específicas para as diferentes áreas do estado.

Palavras-chave: Sistemas de informação; Febre maculosa; Análise de agrupamentos; Avaliação de risco; Tendências; Vigilância em Saúde.

ABSTRACT

Xavier, DR. **Critical and descriptive analysis of the information systems and spatiotemporal analysis of human cases of spotted fever in São Paulo State between 2007 and 2017** [Thesis (Doctorate in Public Health)]. São Paulo: School of Public Health, University of São Paulo; 2022.

AIM: To evaluate completeness and timeliness of data registered in the National Information System for Notifiable Diseases (SINAN) for spotted fever (SF) cases in the state of São Paulo; To analyze the trends of incidence and mortality rates caused by Brazilian spotted fever (BSF) based on each vector spatial distribution; To investigate outcomes by hospitalization sites; Identify which areas are most at risk for the occurrence of SF, their distribution by human occupation zone and whether this risk has remained stable in the territory throughout the period studied; Project the probable evolution of the occurrence in time and space. **METHODS:** This thesis is divided into three manuscripts. Manuscript 1: This is a descriptive and ecological study of confirmed human cases of SF, reported in Sinan from 2007 to 2017 in the state of São Paulo for completeness and timeliness of ten form fields. Linear regression was performed to analyze trends in the time series ($p < 0.05$). Manuscript 2: A time-series study using secondary data of BSF confirmed human cases by tick-vector in the state of São Paulo, using Joinpoint software. Data was georeferenced by hospitalization sites. Manuscript 3: This was an ecological spatiotemporal clustering study of SF confirmed human cases. The risk analysis of disease occurrence by probable site of infection (PSI) was performed through SaTScan. **RESULTS:** Manuscript 1: A total of 736 registrations were analyzed. Among essential fields, only “Discharge date” showed low completeness (68.5%). “Investigation” and “Closure” had good timeliness; other intervals were not adequate. Manuscript 2: In *Amblyomma sculptum* areas, there were upward incidence and mortality trends (both $p < 0.05$), between 2007 and 2015. In *Amblyomma aureolatum* areas, there was a downward incidence trend ($p < 0.05$), while the mortality trend remained stable through all studied period. Lethality rate in *A. aureolatum* related cases was higher than *A. sculptum* ones (67.1% against 55.0%, $p = 0.037$). The majority of the patients were hospitalized near PSI. Manuscript 3: Currently, it was verified a predominantly urban behavior for *A. sculptum*, *A. aureolatum*, and *Amblyomma ovale*, which can be explained by the existing real estate expansion and by a higher exposure of pet dogs to forest areas. Two new areas with potential *A. sculptum*-related SF occurrence were identified, while there were

no new endemic territories for *A. aureolatum*. **CONCLUSIONS:** In São Paulo, the completeness of SF data was good in most of the variables studied ($\geq 80,0\%$), but not timeliness, highlighting the importance of education on SF. Incidence and mortality curves were markedly different according to tick-vector, pointing to a worse lethality rate when *A. aureolatum* was implicated. These findings may orient specific surveillance actions and assistance approaches, considering the different territories. This approach enabled a better quantification of high-risk spatiotemporal clusters of human SF, contributing for the tailoring of specific public health actions towards different state regions.

Keywords: Information systems; Spotted fever; Cluster analysis; Risk assessment; Trends; Health Surveillance

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO	19
2 INTRODUÇÃO	20
3 REVISÃO DE LITERATURA	22
3.1 ETIOLOGIA	22
3.2 CIRCULAÇÃO DO PATÓGENO	23
3.3 AGENTES ETIOLÓGICOS, VETORES E RESERVATÓRIOS	24
3.3.1 <i>Rickettsia rickettsii</i>	24
3.3.2 <i>Rickettsia parkeri</i>	31
3.4 OUTRAS ESPÉCIES DE CARRAPATO RELATADAS NO ESTADO DE SÃO PAULO	33
3.4.1 <i>Amblyomma dubitatum</i>	33
3.4.2 <i>Amblyomma triste</i>	34
3.5 DISTRIBUIÇÃO MUNDIAL, PRIMEIRA DESCRIÇÃO NO BRASIL E INCLUSÃO NO SINAN.....	34
3.6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	35
3.7 VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA E ASPECTOS DA FEBRE MACULOSA NO ESTADO DE SÃO PAULO.....	36
3.8 INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DOS CASOS	39
3.9 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL.....	40
3.9.1 Métodos Imunológicos	40
3.9.2 Pesquisa Direta da <i>Rickettsia</i>	42
3.9.3 Imuno-histoquímica	42
3.9.4 Detecção de Riquetsias em Potenciais Vetores	42
3.9.5 Isolamento	43
3.9.6 Detecção Molecular de Genes	43
3.10 TRATAMENTO	43
3.11 MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE.....	44
3.12 ANÁLISE ESPACIAL EM SAÚDE	47

4 OBJETIVOS	49
4.1 GERAL.....	49
4.2 ESPECÍFICOS	49
5 MÉTODOS	50
5.1 AVALIAÇÃO DA COMPLETITUDE E OPORTUNIDADE DOS DADOS NO SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO (SINAN) PARA FEBRE MACULOSA NO ESTADO DE SÃO PAULO, 2007-2017	50
5.2 <i>BRAZILIAN SPOTTED FEVER TEMPORAL AND SPATIAL ANALYSIS BY TICK-VECTOR IN SÃO PAULO STATE</i>	53
5.3 ANÁLISE ESPACIAL DOS CASOS HUMANOS DE FEBRE MACULOSA NO ESTADO DE SÃO PAULO, NO PERÍODO DE 2007-2017.....	54
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	56
6.1 ARTIGO 1. AVALIAÇÃO DA COMPLETITUDE E OPORTUNIDADE DOS DADOS NO SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO (SINAN) PARA FEBRE MACULOSA NO ESTADO DE SÃO PAULO, 2007-2017.....	56
6.2 ARTIGO 2. <i>BRAZILIAN SPOTTED FEVER INCIDENCE AND MORTALITY TRENDS BY TICK-VECTOR IN SÃO PAULO STATE</i>	82
6.3 ARTIGO 3. ANÁLISE ESPACIAL DOS CASOS HUMANOS DE FEBRE MACULOSA NO ESTADO DE SÃO PAULO, NO PERÍODO DE 2007-2017	99
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	122
8 REFERÊNCIAS	123
ANEXO A – CURRÍCULO LATTES ORIENTADOR	131
ANEXO B – CURRÍCULO LATTES DOUTORANDA	132
ANEXO C – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	133

LISTA DE FIGURAS

Revisão de Literatura

- Figura 1.** Esquema da dinâmica populacional de carrapatos *Amblyomma sculptum* na região Sudeste, Brasil. 26
- Figura 2.** Ciclo biológico de *Amblyomma sculptum* e seus hospedeiros..... 27
- Figura 3.** Ciclo biológico de *Amblyomma aureolatum* e seus hospedeiros..... 30
- Figura 4.** Ciclo biológico de *Amblyomma ovale* e seus hospedeiros..... 32
- Figura 5.** Exemplos de interpretação de resultados de Reação de Imunofluorescência Indireta. 41
- Figura 6.** Tratamento recomendado em casos suspeitos e confirmados de febre maculosa..... 44

Manuscrito 1

- Figura 1.** Distribuição dos intervalos de tempo (em dias) entre início dos primeiros sintomas, coletas sorológicas (1^a e 2^a amostras), digitação, investigação, encerramento dos casos confirmados de febre maculosa em relação à data da notificação, disponíveis no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, 2007-2017. São Paulo, SP, Brasil.....76
- Figura 2.** Distribuição anual do percentual de oportunidade de notificação em relação ao início dos primeiros sintomas, digitação, investigação, encerramento e coleta das amostras sorológicas, disponível no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, 2007-2017. São Paulo, SP, Brasil.....79
- Figura 3.** Avaliação do percentual de oportunidade por Grupo de Vigilância Epidemiológica (GVE) das variáveis: “A – Notificação”, “B – Digitação”, “C – Investigação”, e “D – Encerramento” das fichas de investigação de febre maculosa registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, 2007 a 2017, São Paulo, SP, Brasil.....81

Manuscrito 2

Figure 1. Incidence and mortality trends for *Amblyomma sculptum* and *Amblyomma aureolatum* areas. (A and C) Incidence and mortality rate for *A. sculptum*. (B and D) Incidence and mortality rate for *A. aureolatum*97

Figure 2. Spatial treatment distribution and clustering of reported Brazilian spotted fever cases in the state of São Paulo by *Amblyomma sculptum* area. Number of cases of cure (A) and deaths (B) by municipality.....98

Figure 3. Spatial distribution and clustering of reported Brazilian spotted fever cases in the state of São Paulo by *Amblyomma aureolatum* area. Number of cases of cure (A) and deaths (B) by municipality.....98

Manuscrito 3

Figura 1. Mapa do estado de São Paulo, segundo áreas de distribuição dos casos humanos de febre maculosa por espécie de carrapato-vetor e por tipo de situação do setor (rural ou urbano).....116

Figura 2. Mapa dos aglomerados puramente espaciais com altas taxas de casos confirmados de febre maculosa segundo risco relativo (RR) no estado de São Paulo, de 2007 a 2017.....117

Figura 3. Mapa dos aglomerados espaço-temporais com altas taxas de casos confirmados de febre maculosa, segundo risco relativo (RR), no estado de São Paulo, de 2007 a 2017.....118

Figura 4. Mapa dos aglomerados de variação espacial nas tendências temporais com altas tendências de casos confirmados de febre maculosa, segundo risco relativo (RR), no estado de São Paulo, de 2007 a 2017.....119

Figura 5. Mapa dos aglomerados puramente espaciais com altas taxas de casos confirmados de febre maculosa, segundo risco relativo (RR) na Região Metropolitana de Campinas, de 2007 a 2017.....120

Figura 6. Mapa dos aglomerados espaço-temporais com altas taxas de casos confirmados de febre maculosa, segundo risco relativo (RR) na Região Metropolitana de Campinas, de 2007 a 2017.....121

LISTA DE TABELAS

Manuscrito 1

- Tabela 1.** Estatística descritiva dos intervalos de tempo (em dias) das análises de oportunidades dos casos confirmados de febre maculosa segundo o ano de notificação, disponíveis no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, 2007-2017. São Paulo.....77
- Tabela 2.** Análise de tendência para completitude e oportunidade (em dias) dos campos analisados na ficha de investigação de febre maculosa registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação. São Paulo, 2007-2017.....80

LISTA DE SIGLAS

ALT	Alanina aminotransferase
APC	Variação percentual anual
AST	Aspartato aminotransferase
BG	<i>Belli Group (Grupo Bellii)</i>
BHI	<i>Brain Hearth Infusion</i>
BSF	<i>Brazilian spotted fever</i>
BT	Bilirrubina total
CCZ	Centro de Controle de Zoonoses
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CG	<i>Canadensis Group (Grupo Canadensis)</i>
CI	<i>Confidence interval</i>
CK	Creatinoquinase
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CVE	Centro de Vigilância Epidemiológica
DHL	Desidrogenase láctica
DNA	Deoxyribonucleic acid (Ácido Desoxirribonucleico)
FM	Febre maculosa
FMB	Febre maculosa brasileira
FMMR	Febre Maculosa das Montanhas Rochosas
GVE	Grupos de Vigilância Epidemiológica
IAL	Instituto Adolf Lutz
IBAMA	Instituto Brasileiro de Meio Ambiente e Recursos Naturais
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IHQ	Imuno-histoquímica
<i>kml</i>	<i>Keyhole Markup Language</i>
LPI	Local provável de infecção

MS	Ministério da Saúde
NB3	Biossegurança nível 3
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Reação de Polimerase em Cadeia
PSI	<i>Probable site of infection</i>
RIFI	Reação de Imunofluorescência Indireta
RMC	Região Metropolitana de Campinas
RMSP	Região Metropolitana de São Paulo
RR	Risco relativo
SES-SP	Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo
SFG	<i>Spotted fever group</i> (Grupo febre maculosa)
SINAN	Sistema Nacional de Agravos de Notificação
SPMA	São Paulo Metropolitan Area
SUCEN	Superintendência de Controle de Endemias
Suvis	Supervisões de Vigilância em Saúde
SVE	Serviço de Vigilância Epidemiológica
TG	<i>Thyphus Group</i> (Grupo Tifo)
TGO	Transaminase oxalacética
TGP	Transaminase pirúvica
TRG	<i>Transitional Group</i> (Grupo de Transição)

1 APRESENTAÇÃO

A presente tese será apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, no formato de artigos científicos resultantes do projeto de Doutorado e metodologia empregada conforme Resolução CoPGr nº 6.906, de 05 de setembro de 2014, alterada pela Resolução CoPGr nº 7.158, de 16 de dezembro de 2015.

A metodologia utilizada e os resultados e discussões alcançados estão descritos em três manuscritos, cuja estruturação segue as normas dos periódicos científicos para os quais foram submetidos ou serão submetidos para publicação. Desta forma a tese está disposta em: **Introdução**, com embasamento teórico do tema; **Objetivos**, com descrição dos propósitos das análises realizadas; **Metodologia** utilizada no desenvolvimento da pesquisa; **Resultados e discussões**, em formato de três artigos científicos; **Considerações finais**, contendo as conclusões mais importantes discutidas nos manuscritos, respondendo aos objetivos propostos nos mesmos.

Artigo 1. Avaliação da completude e oportunidade dos dados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) para febre maculosa no estado de São Paulo, Brasil, 2007-2017. Artigo submetido à Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde.

Artigo 2. *Brazilian spotted fever incidence and mortality trends by tick-vector in São Paulo State.* Artigo submetido à Revista de Saúde Pública.

Artigo 3. Avaliação espacial de casos humanos de febre maculosa no estado de São Paulo entre os anos de 2007 e 2017. Este artigo será submetido à *Emerging Infectious Diseases*.

2 INTRODUÇÃO

A febre maculosa (FM) é uma zoonose febril aguda, de curso clínico variável, podendo ou não apresentar alta letalidade (forma grave ou branda). É causada por riquetsias do grupo da febre maculosa (SFG), que são bactérias Gram-negativas intracelulares obrigatórias pertencentes ao gênero *Rickettsia*, como *Rickettsia rickettsii* e *Rickettsia parkeri* (PINTER et al., 2016). Essas espécies de bactéria diferem entre si em relação à virulência, severidade da sintomatologia, tipo de vetor e distribuição geográfica, além de infectar principalmente células endoteliais de seus hospedeiros (RAOULT e ROUX, 1997; PINTER et al., 2016). No Brasil, a doença causada especificamente pelo agente *R. rickettsii* é chamada de febre maculosa brasileira (FMB) (PINTER et al., 2021).

A FM é transmitida por carrapatos do gênero *Amblyomma*, sendo os principais vetores responsáveis pela transmissão no estado de São Paulo, *Amblyomma sculptum* (comumente relatado em áreas de Cerrado do interior do estado, com destaque para a Região Metropolitana de Campinas (RMC)), *Amblyomma aureolatum* (áreas de Mata Atlântica e responsável pela transmissão na Região Metropolitana de São Paulo (RMSP)) e *Amblyomma ovale* (encontrado preferencialmente em áreas de baixa altitude no litoral paulista) (LABRUNA, 2009; SZABÓ et al., 2013; NASSER et al., 2015; SOUZA et al., 2015).

Na fase parasitária, algumas espécies de carrapato podem apresentar variações comportamentais de sazonalidade, bem como parasitar diferentes hospedeiros vertebrados, tais como: aves silvestres, coelhos, gambás, capivaras, equídeos, bovinos, cães, gatos, e também o homem, que atuarão como carreadores, reservatórios dos vetores e possíveis amplificadores para *Rickettsia* no ambiente (HOOGSTRAAL, 1967; LOPES et al., 1998; PINTER et al., 2016; POLO et al., 2017).

Vale ressaltar a importância das capivaras e dos cães no ciclo de transmissão dessa riquetsiose no estado de São Paulo. O primeiro hospedeiro mencionado é responsável pela amplificação de *R. rickettsii* para carrapatos *Amblyomma* spp., constituindo fonte de infecção para outras espécies de carrapatos da fauna brasileira e consequente disseminação para áreas não endêmicas (HORTA et al., 2009; SOUZA et al., 2009). O segundo hospedeiro é considerado sentinela tanto para *R. rickettsii* quanto *R. parkeri* (SANGIONI et al., 2011).

Em 1929, a FM foi descrita pela primeira vez na cidade de São Paulo como “tifo exantemático de São Paulo” por José Toledo Piza, em regiões circunscritas às áreas periurbanas da capital que estavam em processo de expansão urbana (PIZA, 1932). Desde então, vem sendo frequentemente relatada no estado de São Paulo, onde é considerada

endêmica, com ampliação das áreas de transmissão para zonas urbanas e periurbanas em decorrência dos impactos ambientais de ações antrópicas (modificação do uso e ocupação do solo) (OGRZEWALSKA et al., 2012; SOUZA et al., 2015; PRATA et al., 2016; SCINACHI et al., 2017).

Geralmente, as manifestações clínicas se iniciam em média sete dias após picada do carrapato, podendo apresentar sintomas inespecíficos como febre alta, calafrio, cefaleia, mialgia intensa, mal-estar generalizado e distúrbios digestivos (anorexia, náuseas, vômitos e diarreia) (RAOULT e ROUX, 1997; GRECA et al., 2008). Em áreas endêmicas para *A. ovale*, vetor competente de *R. parkeri*, pode ser verificado um exantema no local da picada entre o terceiro e quinto dia da infecção (RAOULT e ROUX, 1997; ARAÚJO et al., 2016; DA PAIXÃO SEVÁ et al., 2019). Em animais, a sintomatologia pode ser semelhante a observada em humanos (PIRANDA et al., 2008; LABRUNA et al., 2009).

Na ausência de sinal patognomônico (escara de inoculação), a FM pode ser confundida com outras enfermidades, como dengue, encefalite, hepatite viral, leptospirose, pneumonia causada por *Mycoplasma pneumoniae*, salmonelose e malária (DE OLIVEIRA et al., 2016a).

No estado de São Paulo, entre os anos de 2007 e 2017, foram confirmados 771 casos e 401 evoluíram para óbito, conforme dados do SINAN. Em relação à RMSP, de 2007 a 2015, foram confirmados 98 casos e 47 evoluíram para óbito (PINTER et al., 2016).

Diante desse cenário, a FM foi considerada importante problema de saúde pública, com alta morbimortalidade, difícil diagnóstico clínico dificultando adequada adoção de medidas de vigilância e controle dos casos em humanos (DUMLER e WALKER, 2005; PADDOCK et al., 2008; DE OLIVEIRA et al., 2015). Portanto, foi incluída como enfermidade de notificação compulsória desde 2001, conforme a Portaria nº 1.943, de 18/10/01 (BRASIL, 2001).

Em estudos epidemiológicos, técnicas de análise espacial têm auxiliado na compreensão da distribuição e evolução de doenças no espaço e tempo, na identificação de fatores de risco associados à doença e sua relação ao meio ambiente, distribuição e ecologia de vetores, entre outros, a fim de propor estratégias eficazes de planejamento das intervenções nos serviços de saúde (MEDRONHO et al., 2003; MAGALHÃES, 2012). Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi analisar o sistema de informação, as variáveis epidemiológicas e ambientais associadas à ocorrência de febre maculosa no estado de São Paulo, no período de 2007 a 2017, com a identificação dos padrões de distribuição espacial dos casos humanos e das áreas prioritárias para a vigilância em saúde.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 ETIOLOGIA

A FM é uma importante zoonose febril aguda, cujo agente etiológico é a bactéria Gram-negativa intracelular obrigatória do gênero *Rickettsia*, pertencente à Ordem Rickettsiales, Família Rickettsiaceae e Subgrupo Alphaproteobacteria (RAOULT e ROUX, 1997; LABRUNA, 2009; PINTER et al., 2016). Apresenta morfologia de cocobacilos pleomórficos, de tamanho pequeno, aproximadamente 0,25 µm de diâmetro, sensíveis a antibióticos, principalmente a tetraciclina, sendo normalmente corados em Giemsa e fracamente pelo método de Gram (HOOGSTRAAL, 1967).

Primariamente, as riquetsias são mantidas na natureza em artrópodes, como carrapatos, piolhos e pulgas, mas também podem infectar vertebrados, incluindo o homem, que é tido como hospedeiro acidental (LABRUNA et al., 2004, 2007; NASSER et al., 2015). No entanto, alguns requisitos são necessários para que uma espécie de hospedeiro seja considerada eficiente na amplificação de *Rickettsia*, dentre eles: (a) ser abundante na área endêmica da doença; (b) ser hospedeiro principal do carrapato-vetor; (c) ser susceptível à infecção; (d) produzir longa duração de riquetsemia, que possibilite infecção de novos carrapatos durante repasto sanguíneo; (e) ser espécie prolífera (LABRUNA, 2009).

Os hospedeiros invertebrados desempenham um importante papel como vetores, reservatórios e amplificadores da bactéria na natureza. As riquetsias invadem o citoplasma e, ocasionalmente, o núcleo da célula hospedeira, onde se multiplica, com posterior migração para o espaço extracelular e infecção de outras células (FRIEDHOFF, 1990). Essa interação parasita-vetor tem tropismo por células endoteliais, glândulas salivares e ovários da fêmea adulta, podendo também colonizar o trato digestório, como células intestinais, túbulos de Malpighi e hemolinfa (BURGDORFER e VARMA, 1967; FRIEDHOFF, 1990; RAOULT e ROUX, 1997; AZAD e BEARD, 1998).

A infecção do carrapato-vetor depende da quantidade de riquetsias ingeridas, que está intimamente relacionada ao grau de riquetsemia do hospedeiro durante o repasto sanguíneo (FRIEDHOFF, 1990). Após a infecção primária, o carrapato-vetor pode permanecer infectado por toda a vida (entre os estágios evolutivos) e por muitas gerações (transmissão vertical), mantendo, assim, o foco endêmico (BURGDORFER e BRINTON, 1975; FRIEDHOFF, 1990; GRASPERGE et al., 2012). Além disso, as associações de hospedeiros ao longo do ciclo biológico dos carrapatos (que variam de monoxenos ou trioxenos, conforme a espécie)

também podem atuar como facilitadores da transmissão e sobrevivência de patógenos na natureza (LABRUNA, 2009).

Estudos experimentais demonstraram alta competência vetorial em carrapatos do gênero *Amblyomma*. Para *A. aureolatum* a taxa de manutenção da bactéria *R. rickettsii* foi de 100% por transmissão transovariana e perpetuação transestadial. No entanto, em condições naturais, há baixa taxa de infecção ($\leq 1\%$) devido ao efeito patogênico provocado em cada geração de carrapatos, com redução de sua fertilidade (LABRUNA et al., 2011a). Assim, novos hospedeiros vertebrados susceptíveis são necessários para manutenção das riquetsias na natureza e, conseqüentemente, para criação de novas coortes de carrapatos infectados (PINTER e LABRUNA, 2006; LABRUNA, 2009; SOUZA et al., 2009; GUEDES et al., 2011; LABRUNA et al., 2011a, 2017; KRAWCZAK et al., 2014; POLO et al., 2017; PASSOS NUNES et al., 2019).

Na fase parasitária, o carrapato apresenta variações comportamentais com predileção por hospedeiros: generalista nas formas imaturas (que se alimentam de pequenos vertebrados) a parasitismo mais restrito na forma adulta, que necessita de hospedeiros de porte adequado para sustentar a população de carrapatos (mamíferos maiores) (HOOGSTRAAL, 1967; POLO et al., 2017).

3.2 CIRCULAÇÃO DO PATÓGENO

As diferentes espécies pertencentes a esse gênero são classificadas em cinco grandes grupos principais, segundo suas características clínicas, aspectos epidemiológicos e imunológicos, bem como por análise filogenética: Grupo Tifo ou *Thyphus Group* (TG), Grupo de Transição ou *Transitional Group* (TRG), Grupo *Canadensis* ou *Canadensis Group* (CG), Grupo *Bellii* ou *Belli Group* (BG) e Grupo Febre Maculosa ou *Spotted Fever Group* (SFG), sendo este último composto por mais de 22 espécies e subespécies associadas a carrapatos (PAROLA et al., 2013; DE OLIVEIRA et al., 2017).

Na América do Sul, algumas espécies do gênero *Rickettsia* já foram descritas, entre elas: *R. rickettsii*, *R. parkeri*, *Rickettsia massiliae*, *Rickettsia amblyommatis*, *Candidatus "Rickettsia andeanae"*, *Rickettsia bellii*, *Rickettsia rhipicephali* (associadas a carrapatos); *Rickettsia prowazekii* (infectando piolhos); *Rickettsia typhi* e *Rickettsia felis* (isolada em pulgas) (PINTER e LABRUNA, 2006; HORTA et al., 2007; LABRUNA, 2009). No Brasil, até o momento cinco espécies circulantes foram identificadas, com destaque para *R. rickettsii*

e *R. parkeri* por serem os principais agentes causadores da FM em humanos (LABRUNA et al., 2011b).

A FM é transmitida por carrapatos do gênero *Amblyomma*, sendo as espécies *A. sculptum* (anteriormente descrito como *Amblyomma cajennense*), *A. aureolatum* e *A. ovale*, os principais vetores no estado de São Paulo (SZABÓ et al., 2013; SOUZA et al., 2015; DE OLIVEIRA et al., 2016b; PRATA et al., 2016).

As espécies *A. aureolatum* e *A. ovale* compartilham importantes características ecológicas, sendo morfologicamente semelhantes e parasitando aves e pequenos roedores (na fase imatura) e os mesmos hospedeiros carnívoros, principalmente cães domésticos (na fase adulta). Por outro lado, no sudeste do Brasil, diferem quanto à localização (alta ou baixa altitudes, respectivamente) e ao agente etiológico transmitido (respectivamente *R. rickettsii*, responsável pelos casos graves, e *R. parkeri*, casos brandos) (SZABÓ et al., 2013; BARBIERI et al., 2015).

3.3 AGENTES ETIOLÓGICOS, VETORES E RESERVATÓRIOS

3.3.1 *Rickettsia rickettsii*

Dentre os agentes etiológicos da FM, *R. rickettsii* é considerada a mais patogênica do mundo, devido sua alta taxa de letalidade em humanos quando não tratados oportuna e adequadamente (GUEDES et al., 2011). Apresenta maior incidência de casos notificados, principalmente na região Sudeste, em áreas antropizadas dos biomas Cerrado e Mata Atlântica (LABRUNA et al., 2011b; DE OLIVEIRA et al., 2016b), tendo sido nos últimos anos encontrada fora da área original da qual era conhecida (DE ALMEIDA et al., 2013; DE OLIVEIRA et al., 2016a; SILVA et al., 2017).

No estado de São Paulo, os principais vetores desse agente etiológico são os carrapatos das espécies *A. sculptum* e *A. aureolatum*, que são responsáveis pela transmissão de *R. rickettsii* em áreas distintas (Cerrado e áreas urbanas próximas a fragmentos de mata, respectivamente) e causando a doença tradicionalmente conhecida por FMB (PINTER et al., 2021).

Também existem evidências de que no Brasil, o carrapato da espécie *Rhipicephalus sanguineus* pode contribuir para a transmissão de *R. rickettsii* a humanos, mas esta dinâmica ainda não está totalmente comprovada (MORAES-FILHO et al., 2009; PIRANDA et al., 2011). Características relativas às espécies hospedeiras, ao ambiente e ao ciclo de vida dos vetores serão exemplificados a seguir.

3.3.1.1 *Amblyomma sculptum*

Esta espécie de carrapato-vetor tem ocorrência originalmente em áreas de Cerrado, com baixa umidade relativa do ar, sendo responsável pelos casos notificados no interior do estado de São Paulo associados à presença de capivaras e equídeos (LABRUNA et al., 2011a). Vários estudos sobre comportamento sazonal dessa espécie de carrapato foram realizados, para auxiliar na adoção de políticas públicas de saúde no controle da disseminação dessa doença (LABRUNA et al., 2003).

O comportamento do carrapato para a seleção do hospedeiro vertebrado pode ser dividido em fases: (a) localização do hospedeiro através de posicionamento vertical no topo da vegetação em resposta a estímulos ambientais (luz e umidade); (b) discriminação do hospedeiro, com o ataque, a alimentação e o desprendimento para o solo (LABRUNA et al., 2002a). Por isso, em áreas de bosque, as fases imaturas de *A. sculptum* são geralmente encontradas em vegetações entre 15 e 50 cm do solo, embora já tendo sido reportado um *cluster* de larvas a uma altura de 185 cm (LABRUNA et al., 2002a).

Diversas pesquisas no Sudeste brasileiro têm demonstrado que em infestações naturais cada estágio parasitário apresenta picos populacionais distintos, completando uma geração por ano (LABRUNA et al., 2003). Esse padrão controlado por diapausa comportamental é demonstrado em carrapatos na fase imatura, não alimentados e nascidos principalmente nos meses de primavera e verão (LABRUNA et al., 2003). Nesse período, há uma redução da atividade metabólica com manutenção do mecanismo de locomoção, sendo visíveis larvas locomovendo-se horizontalmente sob o solo (FRIEDHOFF, 1990; LABRUNA et al., 2003).

Neste ciclo, as larvas apresentam comportamento de procura do hospedeiro e alimentam-se exclusivamente por 110 dias, dos meses de abril a julho (com pico em maio, quando o clima é frio e seco); as ninfas por 104 dias de junho a outubro (com pico em agosto e setembro); e os adultos buscam, alimentam-se e reproduzem-se por até 151 dias, de outubro a março (com pico em fevereiro). Este é o padrão sazonal para esta espécie na região Sudeste do Brasil, condicionando a dinâmica de transmissão de *R. rickettsii* (SOUZA et al., 2006; POLO et al., 2017).

Dessa forma, as variáveis climáticas e ambientais podem afetar na regulação da atividade nas três formas parasitárias de *A. sculptum*. Na fase imatura, observa-se alta atividade, principalmente nas estações outono e inverno (quando são baixos os valores médios de temperatura, umidade relativa do ar, precipitação pluviométrica e fotoperíodo). Em contrapartida, a fase adulta ocorre durante a primavera e verão, quando são exibidos altos

índices das variáveis meteorológicas (LABRUNA et al., 2002b, 2003), como esquematizado a seguir na **Figura 1**:

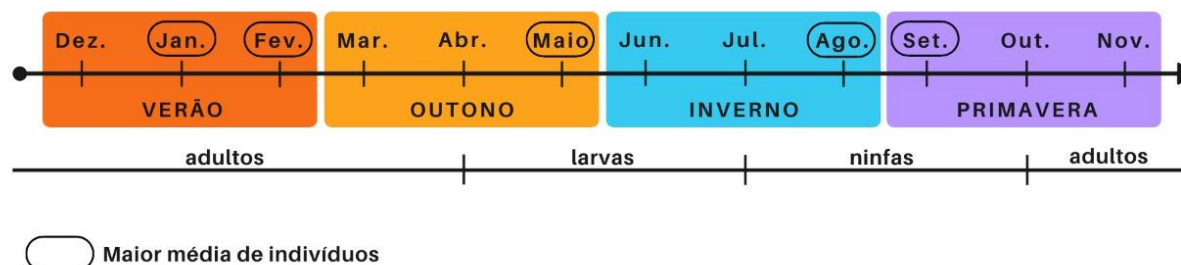


Figura 1. Esquema da dinâmica populacional de carrapatos *Amblyomma sculptum* na região Sudeste, Brasil.

Fonte: Própria.

A maioria dos casos de FM ocorre durante o inverno, segundo estudo de PINTER et al. (2011). Isso se explica devido à intensa atividade e agressividade de ninfas no parasitismo humano, à grande competência vetorial e à sua alta densidade populacional em áreas naturalmente infestadas, além de coincidir com o período de sazonalidade da dinâmica comportamental de *Rickettsia* em *A. sculptum* (POLO et al., 2017). Entretanto, apesar de ser amplamente distribuído nas regiões Centro-Oeste e Sudeste do Brasil, esta espécie de carrapato apresenta parcial susceptibilidade à infecção bacteriana por *R. rickettsii* (LABRUNA, 2009). Em geral, para que ocorra a transmissão horizontal da FM, faz-se necessário que o artrópode infectado pela bactéria permaneça aderido ao hospedeiro por aproximadamente quatro a seis horas (BRASIL, 2009; SZABÓ et al., 2020).

Como já foi dito anteriormente, a fase imatura é menos específica do que a adulta, podendo parasitar diversas espécies animais, como aves silvestres, coelhos, *Didelphis aurita* (gambás), *Hydrochoerus hydrochaeris* (capivaras), equinos, bovinos, caprinos, suínos, cães, gatos, e inclusive o homem (LOPES et al., 1998; PINTER et al., 2016) (**Figura 2**). Esses hospedeiros desempenham um importante papel na cadeia epidemiológica da FMB, devido à manutenção do agente bacteriano na natureza por alguns dias ou semanas (SOUZA et al., 2009). Vale ressaltar que cães domésticos podem atuar como carreadores do vetor para os domicílios (OGRZEWALSKA et al., 2012).

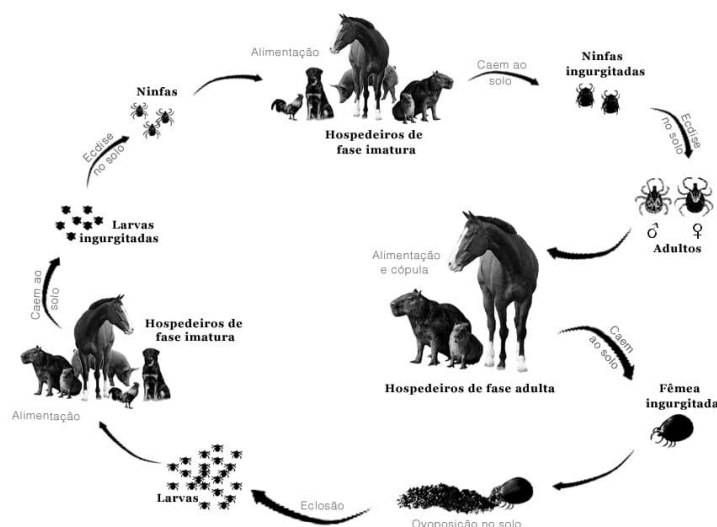


Figura 2. Ciclo biológico de *Amblyomma sculptum* e seus hospedeiros.

Fonte: PINTER et al. (2021).

É responsável pela manutenção de *R. rickettsii* na natureza, uma vez que possui eficiente mecanismo de transmissão transovariana e transtadial. No entanto, em decorrência dos efeitos deletérios do agente etiológico em fêmeas ingurgitadas, a transmissão horizontal é dependente da participação de amplificadores competentes que colaborem na formação de linhagens de carrapatos infectados a longo prazo (LABRUNA et al., 2011a; KRAWCZAK et al., 2014).

Deste modo, em áreas endêmicas para FM, as capivaras atuam como amplificadoras e mantenedoras de *R. rickettsii* na população de *A. sculptum* (LABRUNA et al., 2017; POLO et al., 2017; PASSOS NUNES et al., 2019), mesmo a transmissão transovariana neste vetor sendo de menos de 50% das fêmeas infectadas passando o agente verticalmente, e menos de 50% da prole tornando-se infectada (SOARES et al., 2012; KRAWCZAK et al., 2014).

Além disso, após infecção por *R. rickettsii*, dentre as possíveis classes de hospedeiros passíveis de parasitismo, as capivaras são capazes de desenvolver riquetsemia mais eficiente para infectar novos carrapatos durante o repasto sanguíneo (SOUZA et al., 2009).

POLO et al. (2017) relataram que a introdução de uma única capivara infectada parasitada com pelo menos um carrapato infectado é suficiente para o estabelecimento da infecção por *R. rickettsii* em população de *A. sculptum*, sustentada por pelo menos 50 capivaras susceptíveis e, conseqüente disseminação da doença em áreas não endêmicas.

No Brasil, a área de atuação de grupos de capivaras pode variar de 196 a 200 hectares. Assim, o deslocamento de animais e carrapatos infectados pode contribuir para propagação espacial de *R. rickettsii* e, por conseguinte, na transmissão do agente etiológico a carrapatos

susceptíveis de regiões não endêmicas (POLO et al., 2018). Já em áreas endêmicas, mais de 50% das capivaras são imunes à FM (KRAWCZAK et al., 2014; POLO et al., 2017), necessitando de novas capivaras não infectadas no grupo (nascidas ou provenientes de imigração) para que a doença se perpetue no ambiente.

Segundo estudo de POLO et al. (2018), a taxa de migração de grupos de capivaras infectadas é impactada significativa e positivamente por sua alta taxa de natalidade, havendo maior risco de infecção de *A. sculptum* por *R. rickettsii* e aumentando a velocidade de propagação da FM; em contrapartida, observa-se um decréscimo migratório, quando há um incremento no número de óbitos e de animais imunes.

Na região Sudeste, a ocorrência de capivaras e de FM tem aumentado consideravelmente nos últimos anos. O aumento da densidade populacional das capivaras tem alcançado índices 40 vezes maiores do que o observado em habitats naturais, como Pantanal e Amazônia (FERRAZ et al., 2007; POLO et al., 2017, 2018). As razões para esse incremento demográfico decorrem: (a) de características intrínsecas da espécie, que possui alta taxa reprodutiva; (b) da alteração ambiental, devido à expansão territorial da atividade agrícola e consequente aumento da disponibilidade de alimentos, bem como a redução dos seus predadores naturais; (c) de ações protetivas de órgãos com proibição da caça, que tem possibilitado infecção acidental em humanos por exposição ocupacional ou recreativa (HORTA et al., 2004; SANGIONI et al., 2005; ANGERAMI et al., 2006; FERRAZ et al., 2007, 2009; KATZ et al., 2009; SZABÓ et al., 2013; SOUZA et al., 2015; FACCINI-MARTÍNEZ et al., 2018).

FERRAZ et al. (2007) relataram que a distribuição de capivara está diretamente associada ao tipo de cobertura do solo, sendo encontrada principalmente em paisagens onde há predomínio do cultivo de cana-de-açúcar e pastagem, possibilitando uma maior disponibilidade destas fontes alimentares na proximidade de cursos d'água, que são essenciais para a sobrevivência desses animais.

O controle da disseminação de *Rickettsia* para áreas não endêmicas consiste principalmente em se evitar a introdução de novas populações de capivaras e controlar sua taxa de natalidade em torno de 58% (POLO et al., 2017). Embora essa iniciativa não promova o desaparecimento da doença em áreas endêmicas, pode produzir grande impacto no número de *A. sculptum* infectados por *R. rickettsii* (POLO et al., 2017).

Em áreas endêmicas e sob condições naturais, os equídeos também podem atuar como hospedeiros primários de todas as fases parasitárias de *A. sculptum*, tornando possível parasitar cães e o homem em casos de infestações maciças dessa espécie de carrapato

(HORTA et al., 2004). Equídeos com sorologia positiva são capazes de atuar como portadores-sentinelas de infecção causada por *R. rickettsii*, sendo importantes nos estudos epidemiológicos e na vigilância da FM em áreas periurbanas degradadas, onde o homem está exposto ao carrapato *A. sculptum* (HORTA et al., 2004, 2007; SANGIONI et al., 2005; PINTER et al., 2008; SOUZA et al., 2015).

3.3.1.2 *Amblyomma aureolatum*

O carrapato *A. aureolatum* é endêmico de áreas de Mata Atlântica. No Sudeste brasileiro, sua ocorrência está associada com elevada altitude (>700 metros acima do nível do mar), alta umidade, bem como temperaturas mais amenas. Em áreas de Mata Atlântica preservadas, o ciclo silvestre do carrapato é mantido por carnívoros silvestres, que competem com os carnívoros domésticos (cães e gatos) pelo uso da área florestal, havendo menor chance de serem parasitados por essa espécie de vetor e de modo consequente o ser humano (OGRZEWALSKA et al., 2012).

Na RMS, *A. aureolatum* é responsável pela transmissão da febre maculosa brasileira (FMB). Isso decorre das mudanças no padrão de uso do solo por ação antrópica e do crescimento desordenado da área urbana na periferia, com fusão de áreas periurbanas e de matas remanescentes e maior circulação de cães, constituindo em risco de parasitismo humano por carrapatos (OGRZEWALSKA et al., 2012; SCINACHI et al., 2017).

Esse acelerado processo de fragmentação florestal do bioma Mata Atlântica tem efeitos negativos sobre a fauna e a flora locais, intensificados pela remoção e possível perda da vegetação nativa e de animais em áreas contínuas, gerando o efeito de borda nos fragmentos e influenciando na ecoepidemiologia da FM através da alteração das relações entre vetores e hospedeiros (OGRZEWALSKA et al., 2012; SCINACHI et al., 2017). Outras consequências ecológicas podem ser observadas: (a) efeito direto no microclima da região, por impedir que os raios solares atinjam o solo, interferindo no ciclo biológico dos carrapatos; (b) abundância e distribuição de espécies exóticas invasoras (por exemplo, o eucalipto); (c) presença de outros hospedeiros, favorecendo uma maior interação entre as comunidades animais (KATZ et al., 2009; LACERDA et al., 2009; BARBIERI et al., 2015).

Algumas espécies de aves passeriformes, principalmente *Turdos rufiventris* (sabiá-laranjeira) e *Pyriglena leucoptera* (olho-de-fogo), bem como roedores silvestres, servem como hospedeiros das formas imaturas dos carrapatos, desempenhando um papel importante na manutenção e dispersão do vetor, além de atuarem como reservatórios para algumas

doenças (GUGLIELMONE et al., 2003). Os cães domésticos e, algumas vezes, os gatos podem ser parasitados pela fase adulta do vetor ao acessarem as áreas de mata, constituindo fator de risco para a saúde humana (PINTER et al., 2004, 2008; LABRUNA et al., 2011b; BARBIERI et al., 2015) (**Figura 3**).

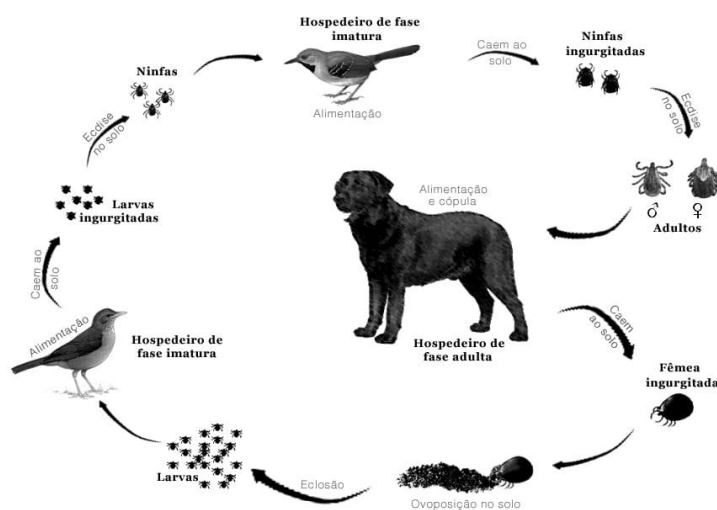


Figura 3. Ciclo biológico de *Amblyomma aureolatum* e seus hospedeiros.

Fonte: PINTER et al. (2021).

Os cães podem ser parasitados durante todo o ano, sem apresentação de pico definido de infestação, com menor intensidade parasitária nos meses de fevereiro a maio (PINTER et al., 2004; PINTER e LABRUNA, 2006; PIRANDA et al., 2008). Geralmente, os cães são assintomáticos, mas podem apresentar sinais clínicos compatíveis que incluem febre (temperatura retal $> 39,5^{\circ}\text{C}$), anorexia, ataxia, nistagmo, diarreia, vômito, lesões oculares e prostração por 5 a 11 dias pós-picada do carrapato (LABRUNA et al., 2009).

Em cães, a gravidade da doença está relacionada à dose infectante de *R. rickettsii* (PIRANDA et al., 2008). Durante a riquetsemia, assim como acontece com as capivaras, os cães podem atuar como hospedeiros amplificadores e infectar novos carrapatos que os parasitarem. Após o período de transmissão, esses animais soroconvertem e se tornam imunes, também apresentando importante papel como sentinelas para a vigilância da FM (PIRANDA et al., 2008; PINTER et al., 2016; PASSOS NUNES et al., 2019).

Assim, recomenda-se como medida de vigilância e controle da doença, a realização de ensaios de soroprevalência dos cães de áreas endêmicas, seguindo as recomendações preconizadas pelos órgãos competentes de saúde, considerando que os títulos de anticorpos podem persistir por períodos superiores a 36 meses pós-infecção (PINTER et al., 2008).

3.3.2 *Rickettsia parkeri*

Em 1937, *R. parkeri* foi identificada pela primeira vez em carrapatos da espécie *Amblyomma maculatum* (no Texas, sul dos Estados Unidos), com leve patogenicidade para o roedor *Cavia porcellus* (porquinho-da-Índia), envolvimento escrotal com ou sem febre, e não patogênica para humanos (PARKER et al., 1939).

Foi descrita infecção leve ou moderada em humanos somente em 2004, nos países do continente americano (PADDOCK et al., 2004) e posteriormente na Colômbia, Argentina e América Central (PAROLA et al., 2013; LONDOÑO et al., 2014; MONJE et al., 2015; LOPES et al., 2016). Com a grande multiplicidade de cepas de *R. parkeri*, estudos indicam que *R. parkeri sensu stricto* está associada principalmente com carrapatos do complexo de espécies de *A. maculatum* (*A. maculatum*, *Amblyomma triste* e *Amblyomma tigrinum*) no Novo Mundo (NIERI-BASTOS et al., 2018).

No Brasil, foi identificada pela primeira vez em carrapatos por SILVEIRA et al. (2007). Estudos posteriores mostraram que os casos humanos eram epidemiologicamente associados a *A. ovale* e a *A. aureolatum*, que compõem o complexo *A. ovale* do gênero *Amblyomma* (GUGLIELMONE et al., 2003; SZABÓ et al., 2013; BARBIERI et al., 2014). Esta nova riquetsiose foi classificada como *Rickettsia* cepa Mata Atlântica, por apresentar similaridade filogenética com as espécies *R. parkeri*, *Rickettsia africae* e *Rickettsia sibirica* (SPOLIDORIO et al., 2010).

Estudos de NIERI-BASTOS et al. (2018) analisaram a evidência filogenética da existência de múltiplas cepas de *R. parkeri* no Novo Mundo, formada por uma linhagem sul-americana de *R. parkeri*: (a) cepa Mata Atlântica com seis isolados do complexo *ovale* do gênero *Amblyomma* (*A. ovale* e *A. aureolatum*), cepa NOD (*Amblyomma nodosum*, na América do Sul) e cepa Parvitarsum (*Amblyomma parvitarsum*); (b) *R. parkeri sensu stricto* formado pelo complexo *maculatum* (*A. maculatum*, na América do Norte; e *A. triste*, na América do Sul).

3.3.2.1 *Amblyomma ovale*

É classificado como vetor de uma nova riquetsia do SFG (*Rickettsia* sp. cepa Mata Atlântica), menos virulenta que a bactéria *R. rickettsii*. Possui ampla distribuição na América Latina desde o México à Argentina (GUGLIELMONE et al., 2003; DA PAIXÃO SEVÁ et

al., 2019), sendo encontrado preferencialmente em áreas de baixa altitude (<100 metros acima do nível do mar) (SABATINI et al., 2010; BARBIERI et al., 2015; PINTER et al., 2016).

Semelhantemente ao descrito para a espécie *A. aureolatum*, a fase imatura de *A. ovale* parasita pequenos roedores silvestres, e a fase adulta tem alta predileção por carnívoros, como cães domésticos e silvestres, felinos, bem como mamíferos da ordem Perissodactyla, especialmente a espécie *Tapirus terrestris* (anta-doméstica) (**Figura 4**).

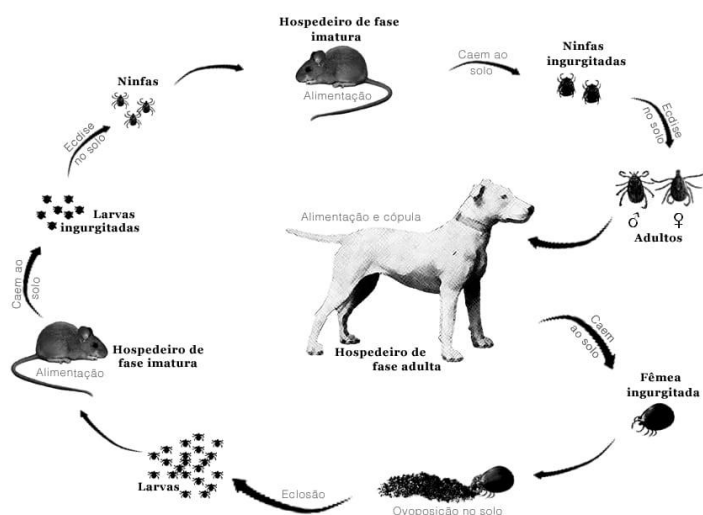


Figura 4. Ciclo biológico de *Amblyomma ovale* e seus hospedeiros.

Fonte: PINTER et al. (2021).

Comumente o homem pode ser parasitado pela fase adulta do carrapato, ao entrar em contato com cães domésticos com acesso irrestrito às áreas de floresta ou ao realizar trilhas em florestas onde há o vetor (GUGLIELMONE et al., 2003).

Estudos de SABATINI et al. (2010) sobre espécies de carrapatos de ocorrência no Parque Estadual da Serra do Mar, no estado de São Paulo, identificaram as fases imatura e adulta de *A. ovale* infectados por *R. parkeri*. Este achado pode ser explicado, pois um cão naturalmente infectado pode transmitir o agente etiológico a outras espécies de carrapato durante o repasto sanguíneo.

3.4 OUTRAS ESPÉCIES DE CARRAPATO RELATADAS NO ESTADO DE SÃO PAULO

3.4.1 *Amblyomma dubitatum*

Anteriormente chamado de *Amblyomma cooperi*, de acordo com a redescrição realizada ESTRADA-PEÑA et al. (2002), a espécie *A. dubitatum* está distribuída na América do Sul, principalmente Brasil, Bolívia, Paraguai e Argentina (FIGUEIREDO et al., 1999). É encontrado em regiões devastadas de Cerrado e Mata Atlântica, principalmente matas ciliares próximas às coleções hídricas, além de áreas com vegetação arbustiva em processo de regeneração (como as capoeiras) ou de ecologia modificada por ação humana com expansão da agricultura (plantio de cana-de-açúcar e milho) (PINTER et al., 2011).

Em estudo de campo sobre a avaliação do comportamento populacional de Ixodídeos em área endêmica de Campinas-SP, (SOUZA et al., 2006) verificaram picos populacionais de larvas de *A. dubitatum* nos meses de novembro a março (quando é quente e chuvoso) e de ninfas nos primeiros seis meses do ano. Em relação aos adultos, observou-se maior distribuição populacional a partir de julho, com declínio em março.

Na América do Sul, são encontrados especialmente parasitando capivaras, o que pode ter facilitado o parasitismo humano por esta espécie de carrapato, uma vez que a criação de bovinos é realizada próxima a áreas com presença desses grandes roedores (ALMEIDA et al., 2001).

Devido à inexistência de chaves taxonômicas para identificação das formas imaturas do gênero *Amblyomma* spp., as larvas e ninfas de *A. dubitatum* podem ser facilmente confundidas com as da espécie *A. sculptum*, uma vez que compartilham as mesmas áreas remanescentes de mata ciliar e coabitam no mesmo hospedeiro (SOUZA et al., 2006). Esses ambientes são *habitats* naturais de populações de capivaras, de *A. sculptum* e também de *A. dubitatum* e, portanto, implicam em um potencial risco de infecção por *R. rickettsii*, *R. bellii* e também por *R. parkeri*.

Já foi reportado isolamento de *Rickettsia* do SFG coletado de capivaras soropositivas no município de Pedreira (DE LEMOS et al., 1996; LABRUNA et al., 2004). Estudos de WECK et al. (2017) relataram sobre a existência de parasitismo de carrapatos da espécie *A. dubitatum* em carcaças de capivaras em dois municípios do Rio Grande do Sul, pertencentes ao Bioma Pampa, além de verificarem infecção dos vetores por *Rickettsia* spp. e provável risco de exposição em humanos.

Em infecções experimentais, esses hospedeiros vertebrados foram capazes de manter a riquetsemia por mais de 15 dias, sem sinais clínicos, representando um elo epidemiológico entre o ambiente doméstico e o silvestre à exposição humana a esses agentes etiológicos (PINTER e LABRUNA, 2006; PINTER et al., 2011).

Foi descrito que *A. dubitatum* pode parasitar humanos durante qualquer estágio parasitário, podendo atuar como vetor da FM (LABRUNA et al., 2007). No entanto, até o momento, não foram notificados casos de FM em humanos que incluem essa espécie de carrapato.

Apesar da taxa de infecção ainda ser considerada baixa (aproximadamente 1%), isto não pode ser negligenciado e há necessidade de mais estudos sobre a ecologia desse vetor e também no aperfeiçoamento dos testes diagnóstico de FM – ainda pautado em sorologia usando apenas antígenos para *R. rickettsii* – a fim de se auxiliar a verificação quanto à real distribuição desse vetor no Brasil.

3.4.2 *Amblyomma triste*

Essa espécie de carrapato é encontrada principalmente em ambiente de pântano e tem como hospedeiro primário na forma adulta, *Blastocerus dichotomus* (cervo-do-pantanal); os da forma imatura ainda são desconhecidos (SZABÓ et al., 2007). Somado a isso, estudos de SILVEIRA et al. (2007) encontraram taxa de infecção de 9,7% em populações de carrapatos *A. triste* por *R. parkeri* cepa *maculatum*, no município de Paulicéia-SP; no entanto, casos humanos ainda não foram relatados.

3.5 DISTRIBUIÇÃO MUNDIAL, PRIMEIRA DESCRIÇÃO NO BRASIL E INCLUSÃO NO SINAN

A FM tem sua distribuição restrita às Américas, sendo identificada em países da América do Norte (Canadá e Estados Unidos), América Central (México, Costa Rica e Panamá) e América do Sul (Colômbia, Brasil e Argentina) (RAOULT e ROUX, 1997; LABRUNA, 2009; DEL FIOLE et al., 2010).

No Brasil, casos de FM foram descritos pela primeira vez em 1929 na cidade de São Paulo por José Toledo Piza, que a classificou como “tifo exantemático de São Paulo”. Os casos se localizaram em regiões circunscritas às áreas periurbanas da capital, que hoje

correspondem a Sumaré, Perdizes e Pinheiros, que estavam passando por um processo de expansão urbana. Tal hipótese foi reavaliada em 1932, quando o mesmo autor, após estudos epidemiológicos, verificou semelhança desta doença com a Febre Maculosa das Montanhas Rochosas (FMMR) (PIZA, 1932). Desde então, foram registrados casos principalmente em indivíduos domiciliados na zona rural de cidades próximas à capital, como Mogi das Cruzes, Diadema e Santo André (PINTER et al., 2011).

No entanto, após a descrição desses casos, observou-se redução no número de notificações nos anos subsequentes (DE LEMOS et al., 2001), provavelmente devido à subnotificação dessa doença na América do Sul, decorrente da dificuldade no diagnóstico e da coexistência de outras síndromes agudas hemorrágicas, que dificultavam a suspeita clínica (PAROLA et al., 2013).

No início dos anos 1980, observou-se re-emergência da doença no estado de São Paulo, com aumento no número de notificações que passou de 25 casos confirmados em seis municípios (de 1988 a 1997), para 255 casos em 54 municípios (de 1998 a 2007) (LABRUNA, 2009). O contínuo aumento de registros foi verificado nas bacias hidrográficas dos rios Atibaia, Jaguari e Camanducaia, principalmente nos municípios Pedreira e Jaguariúna (pertencentes à região de Campinas). Este incremento foi atribuído a uma eficiente atuação dos serviços de Vigilância Epidemiológica, após melhoria da capacidade diagnóstica e inclusão da FM na lista nacional de doenças de notificação compulsória pelo Ministério da Saúde, através da Portaria nº 1.943, de 18/10/01, resultando na adesão de outros estados brasileiros, entre eles Rio de Janeiro, Espírito Santo e Bahia (BRASIL, 2001, 2009; LABRUNA, 2009).

A FM tornou-se relevante problema de saúde pública, devido a elevada morbidade-letalidade, em virtude da expansão das áreas de transmissão para áreas urbanas e consequente urbanização da doença (BRASIL, 2005; DUMLER e WALKER, 2005; PADDOCK et al., 2008; SOUZA et al., 2015; PRATA et al., 2016).

3.6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

É uma enfermidade multissistêmica grave, com período de incubação entre 2 e 14 dias (média de 7 dias) pós-picada do carrapato. Possui manifestações clínicas agudas acompanhadas por sinais e sintomas inespecíficos de febre alta, calafrio, cefaleia, mialgia intensa e mal-estar generalizado, seguida de distúrbios digestivos, como anorexia, náuseas, vômitos e diarreia (RAOULT e ROUX, 1997; GRECA et al., 2008).

Em áreas endêmicas, onde *A. ovale* é o vetor competente de *R. parkeri*, o exantema no local da picada é o sinal clínico mais comum e importante, sendo verificado comumente entre o terceiro e quinto dia da infecção, e podendo evoluir para necrótico ou gangrenoso em formas mais graves da doença (RAOULT e ROUX, 1997; ARAÚJO et al., 2016; DA PAIXÃO SEVÁ et al., 2019). No entanto, esse marcador clínico clássico pode estar ausente em 9–12% dos pacientes, dificultando o diagnóstico precoce dos casos suspeitos e a abordagem médica apropriada, que deve preferencialmente ser iniciada nos primeiros cinco dias da doença (PADDOCK et al., 2008; ANGERAMI et al., 2012). Também podem estar presentes edemas dos membros inferiores e oligúria (BRASIL, 2009).

A situação clínica pode ser tão grave que, quando limitações diagnósticas estão associadas ao desconhecimento por parte da população residente em áreas endêmicas e à desinformação dos serviços de saúde, estima-se que o número de óbitos possa atingir até 80% dos casos sem intervenção (DEL FIOLE et al., 2010).

Na ausência de sinais patognomônicos, a FM pode ser confundida com outras enfermidades, como dengue, encefalite, hepatite viral, leptospirose, pneumonia causada por *M. pneumoniae*, salmonelose e malária (DE OLIVEIRA et al., 2016a). Além disso, em decorrência do crescimento da taxa de incidência de doenças transmitidas por carrapatos, o diagnóstico diferencial também deve incluir a doença de *Lyme* e a erliquiose monocítica (SÃO PAULO (ESTADO), 2004).

Diante dessas evidências, verifica-se a importância da realização de um bom conjunto de ações de vigilância epidemiológica, incluindo a melhor caracterização das áreas com grande possibilidade de ocorrência de FM, a fim de possibilitar a detecção, a notificação dos casos e o tratamento imediato dos pacientes (BRASIL, 2010).

3.7 VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA E ASPECTOS DA FEBRE MACULOSA NO ESTADO DE SÃO PAULO

Segundo o Ministério da Saúde (BRASIL, 2010), a apresentação clínica dos pacientes define caso como:

a) Suspeito:

- Se nos últimos 15 dias, apresentar febre moderada a alta, cefaleia com início súbito, mialgia, histórico de picada de carrapatos, contato com animais domésticos e/ou silvestres, bem como tenha visitado local de reconhecida ocorrência de FM;
- Dois a cinco dias após início dos sintomas, apresentar exantema maculo-papular, além de manifestações hemorrágicas, excluídas outras patologias;
- Em amostra única de soro, apresentar-se sororeagente pela Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI) com título de anticorpos séricos ≥ 64 .

b) Confirmado:

- Apresentar quadro clínico-epidemiológico compatível para FM;
- No critério laboratorial: (a) isolamento dos agentes etiológicos em cultura; (b) técnicas de Biologia molecular como Reação de Cadeia em Polimerase (PCR) convencional ou em tempo real (realizada somente pelo Instituto Adolf Lutz-IAL); (c) pesquisa Imuno-histoquímica (IHQ) positiva para antígenos de *Rickettsia* spp.; (d) soroconversão de pelo menos quatro vezes o título entre duas amostras pareadas com intervalo de 14 a 21 dias entre si (também feito no IAL);
- No critério clínico-epidemiológico: (a) casos de óbito com quadro clínico compatível e antecedentes epidemiológicos para FM, sem possibilidade de coleta oportuna de material para exames laboratoriais; (b) residentes ou que tenham frequentado área sujeita à presença do carrapato-vetor, de transmissão ou de risco para FM; (c) ter vínculo epidemiológico com caso confirmado laboratorialmente.

c) Descartado:

- Ter diagnóstico confirmado para outra doença;
- Apresentar informações insuficientes ou inconclusivas (incluindo resultados laboratoriais) para esclarecimento de diagnóstico de FM.

No estado de São Paulo, no período de 2007 a junho de 2017, segundo dados do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN), do total de 626 casos confirmados autóctones da doença, 341 (53,62%) evoluíram para óbito e 493 (77,52%) eram do sexo masculino, com idade entre 20 a 59 anos, o que abrange a maior parte da população economicamente ativa (SÃO PAULO (ESTADO), 2022a).

Com relação à RMSP, de 2007 a 2015, foram notificados 1.322 casos suspeitos, sendo aproximadamente 7% confirmados, provavelmente correlacionados à proximidade a resquícios de vegetação. Quanto à gravidade dos casos, 93% necessitaram de intervenção hospitalar, enquanto 64% evoluíram para óbito (PINTER et al., 2016).

Tais dados epidemiológicos, além da crescente demanda por exames laboratoriais para diagnóstico da FM, indicam que os focos da doença no estado de São Paulo continuam ativos; é preocupante o número de vítimas fatais, apesar do incremento de ações em vigilância epidemiológica durante assistência ao paciente em regiões endêmicas (PINTER et al., 2016).

Trata-se de uma doença de transmissão focal e de ocorrência esporádica, com maior incidência em algumas regiões, principalmente entre os meses de junho e setembro, período de sazonalidade do carrapato-vetor (KATZ et al., 2009). Geralmente, é notificada em ambiente rural, tanto pela abundância de hospedeiros propensos ao parasitismo como de vetores.

No entanto, além dos fatores mencionados anteriormente (disponibilidade de hospedeiros, interações interespecíficas e condições ambientais favoráveis ao ciclo biológico do vetor), outros fatores podem estar contribuindo para a multiplicação do vetor e consequente disseminação da doença em áreas urbanas e periurbanas, tais como:

- a) Alterações no ambiente silvestre, possibilitando a colonização de peridomicílios por animais silvestres;
- b) Ações inadequadas relacionadas ao controle vetorial;
- c) Fatores socioeconômicos e culturais (proximidade do homem com animais domésticos, ecoturismo, trilhas ecológicas, ocupação e uso desordenado do solo nos espaços urbanos, expansão da cultura de cana-de-açúcar e pastagens, entre outros) (PINTER et al., 2004; FERRAZ et al., 2009; SZABÓ et al., 2013).

No estado de São Paulo, o maior risco de transmissão da FM é observado em ambientes urbanos de pastagem e florestas tropicais próximas a recursos hídricos, principalmente em parques públicos com registros de mamíferos, tais como equídeos, capivaras e cães domésticos (HORTA et al., 2009; SOUZA et al., 2009; PIRANDA et al., 2011; NASSER et al., 2015; SOUZA et al., 2015; PRATA et al., 2016). Estudos de KRAWCZAK et al. (2014) e PASSOS NUNES et al. (2019) relataram a presença de diferentes vetores (*A. sculptum* e *A. dubitatum*) parasitando capivaras em parques e jardins de áreas residenciais, além de infecção por *R. rickettsii*.

No entanto, em locais potenciais de ocorrência da FM e outras riquetsioses, o entendimento dos ciclos enzoóticos e a caracterização dos ciclos epidêmicos têm sido dificultados por falhas nas investigações ambientais e pelo difícil diagnóstico, que interferem na adoção de medidas de vigilância e controle dos casos em humanos, expondo a população a um maior risco de infecções e óbitos (DE OLIVEIRA et al., 2015).

A partir da notificação de caso suspeito ou confirmado de FM no SINAN, deve ser realizada a investigação do local provável de infecção (LPI), através da busca ativa dos casos, avaliação de pesquisa acarológica no local e diagnóstico laboratorial. Isso tem como objetivo auxiliar na tomada de decisão quanto às medidas preventivas e de controle mais adequadas pelas Supervisões de Vigilância em Saúde (Suvis), Centro de Controle de Zoonoses (CCZ) e órgãos das Secretarias municipais e estaduais de Saúde.

3.8 INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DOS CASOS

Na investigação epidemiológica do LPI são verificados os locais de moradia, trabalho, lazer e outras localidades frequentadas pelo paciente nos últimos 15 dias, levando em consideração a determinação da espécie de carrapato-vetor e dos principais hospedeiros observados, bem como a classificação prévia da área em: (a) área de risco; (b) área não infestada, silenciosa ou predisposta; (c) área em alerta (PINTER et al., 2016).

Neste contexto, resalte-se a importância do uso de ferramentas de geolocalização, com o intuito de permitir a identificação mais precisa das áreas de ocorrência e espécies de carrapato-vetor, o município; e o uso de equipamentos de proteção individual em campo, que facilitem a visualização de possível parasitismo por ectoparasitos.

Em relação à identificação acarológica, as atividades práticas de campo são procedidas através da coleta dos carrapatos segundo as características de cada espécie, pois técnicas desenvolvidas para a coleta de *A. sculptum* e *A. dubitatum* no ambiente não são aplicáveis a *A. aureolatum*, que são na maioria das vezes colhidas diretamente nos hospedeiros humanos ou animais.

Quanto às intervenções ambientais, a coleta de carrapatos de vida livre segue técnicas de arrasto de flanela, armadilha de CO₂ (gelo seco) e busca ativa de ambas as formas de parasitismo (imaturas ou adultas) aplicadas nas ações de Vigilância Acarológica em muitos municípios (PINTER et al., 2016).

A técnica preconizada para obtenção do vetor no hospedeiro vertebrado é a de torção do carrapato em torno do próprio eixo longitudinal do idiossoma com auxílio de uma pinça ou

pregador extrator, o que impede a quebra do hipostômio, órgão importante na identificação taxonômica (PINTER et al., 2016). Os artrópodes devem ser acondicionados em potes plásticos estéreis contendo isopropanol PA ou outras substâncias, dependendo da finalidade da análise realizada. Na identificação morfológica, chaves dicotômicas são utilizadas para identificação gênero e espécie de carrapato, através das técnicas descritas por (MARTINS et al., 2010) para estágios imaturos e de (BARROS-BATTESTI et al., 2006) para adultos.

3.9 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Aliado ao histórico de exposição a carrapatos e à realização de um exame clínico cuidadoso, o diagnóstico laboratorial em pacientes suspeitos pode ser realizado pelos métodos inespecíficos e específicos, a fim de auxiliar o diagnóstico clínico.

No método inespecífico, o hemograma completo pode ser feito para verificação de plaquetopenia, anemia e leucopenia com desvio à esquerda. Análises bioquímicas também podem ser utilizadas com interpretação da atividade enzimática, geralmente com níveis séricos aumentados, tais como: (a) creatinoquinase (CK); (b) desidrogenase láctica (DHL); (c) bilirrubina total (BT); (d) aminotransferases (ALT/TGP e AST/TGO). Em casos graves, exame do líquido e de imagem também podem ser requisitados (PINTER et al., 2011, 2016).

Em relação ao método específico, é baseado principalmente na sorologia com detecção de anticorpos específicos para *R. rickettsii*, bem como no isolamento do agente etiológico a partir de sangue e tecidos (BRASIL, 2010; PINTER et al., 2016).

3.9.1 Métodos Imunológicos

A RIFI é o método sorológico, considerado padrão-ouro para a detecção do antígeno no soro de pacientes suspeitos, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) e o Ministério da Saúde (MS), por ser mais conveniente e com altas taxas de sensibilidade (84,6-100%) e especificidade (99,8-100%) (ARAÚJO et al., 2016), apesar de os anticorpos IgM e IgG aparecerem somente após decorridos 7 a 10 dias do início dos sintomas (BROUQUI et al., 2004).

Os anticorpos da classe IgM, que são facilmente detectados na fase aguda da doença, são muito inespecíficos e podem apresentar resultados falso-positivos decorrente da reação cruzada com outras doenças, como dengue e leptospirose, não sendo uma ferramenta

diagnóstica confiável. Já os anticorpos da classe IgG aparecem logo depois do IgM, sendo mais específicos e indicados para o diagnóstico de FM (PINTER et al., 2016).

A evidência de infecção é confirmada com aumento de quatro vezes nos títulos de IgG entre amostras pareadas da fase aguda e convalescente, com interpretação amparada em um contexto clínico-epidemiológico sugestivo (MYERS et al., 2013), confirmando infecção ativa por riquetsias do SFG. Para tanto, a primeira amostra deve ser coletada na fase aguda da doença (7 a 10 dias do início dos primeiros sintomas) e a segunda amostra (após 14 a 21 dias da coleta da primeira amostra sorológica). Em alguns casos, onde as informações clínico-epidemiológicas são compatíveis, a soroconversão é tardia, não sendo observado aumento esperado entre as duas primeiras amostras, sendo recomendada coleta de terceira amostra (14 dias após a segunda coleta) (PINTER et al., 2016) (**Figura 5**).

1ª amostra	2ª amostra	Interpretação/comentário
<64	<64	Descartada infecção por riquetsia do GFM
	64	Continuar investigação laboratorial, realizando coleta de 3ª amostra
	>64	Confirmada infecção por riquetsia do GFM
64	64 ou 128	Continuar investigação laboratorial, realizando coleta de 3ª amostra
	>128	Confirmada infecção por riquetsia do GFM
128	128 ou 256	Continuar investigação laboratorial, realizando coleta de 3ª amostra
	>256	Confirmada infecção por riquetsia do GFM
256	256 ou 516	Continuar investigação laboratorial, realizando coleta de 3ª amostra
	>516	Confirmada infecção por riquetsia do GFM

Figura 5. Exemplos de interpretação de resultados de Reação de Imunofluorescência Indireta.

Fonte: PINTER et al. (2016a).

A combinação de testes diagnósticos mais sensíveis, como o cultivo celular e a detecção genética, é importante para confirmação do caso e para orientação da conduta médica, uma vez que reações cruzadas e interpretações erradas dos resultados podem dificultar detecção e identificação do agente etiológico (RAOULT e ROUX, 1997).

Uma vez que as espécies do SFG compartilham antígenos de superfície que ocasionam reações positivas com soros heterólogos, os testes sorológicos convencionais podem ser feitos através de único antígeno para verificação da circulação da infecção; no entanto, são

insuficientes para identificação da espécie do gênero *Rickettsia* envolvida, mesmo que em altos títulos (HORTA et al., 2007). Como a bactéria *R. rickettsii* é o único antígeno empregado regularmente para diagnóstico da FM, é provável que infecções causadas por *R. parkeri* ou outra riquetsiose esteja sendo mal identificada no Brasil (LABRUNA, 2009).

3.9.2 Pesquisa Direta de *Rickettsia*

Quando presente, a coleta da escara de inoculação deve ser realizada para caracterização direta do agente etiológico com coloração de Gimenez (RAOULT e ROUX, 1997; MYERS et al., 2013; FACCINI-MARTÍNEZ et al., 2018; DA PAIXÃO SEVÁ et al., 2019).

3.9.3 Imuno-histoquímica

Amostras de tecidos obtidas por meio de biópsia de pele e de petéquias de pacientes infectados, em especial os casos graves, ou material de necropsia como fragmentos de pele com lesões de pulmão, fígado, baço, coração, músculos e cérebro podem ser utilizadas na imuno-histoquímica. Em lesões vasculíticas de pele, é o método mais sensível para a confirmação de FM na fase inicial da doença (PINTER et al., 2016).

3.9.4 Detecção de Riquetsias em Potenciais Vetores

O conhecimento da origem geográfica da doença é melhor indicador da espécie de *Rickettsia* (HORTA et al., 2004). Para tanto, os carrapatos podem ser submetidos: (a) ao teste de hemolinfa (LABRUNA et al., 2004) para detecção de micro-organismos morfológicamente compatíveis com riquetsias, com posterior extração de DNA; (b) à técnica de PCR convencional e/ou tempo real, utilizando-se oligonucleotídeos específicos; (c) ao isolamento em células vero; (d) ao sequenciamento; (e) à análise filogenética (LABRUNA et al., 2004; NIERI-BASTOS et al., 2018).

3.9.5 Isolamento

Pode ser feito preferencialmente anterior à antibioticoterapia, a partir de amostras de carrapato coletado do paciente ou de animais reservatórios, de sangue ou de fragmentos de tecidos (pele e pulmão obtidos por biópsia) ou de órgãos (pulmão, baço, fígado obtidos a necropsia). As amostras de tecido devem ser encaminhadas em recipiente estéril e sob refrigeração, em meio líquido de infusão cérebro-coração *Brain Heart Infusion* (BHI) ou, em solução fisiológica estéril, se não possível. Vale ressaltar que esse procedimento deve ser realizado sob condições de biossegurança nível 3 (NB3) (PINTER et al., 2016).

3.9.6 Detecção Molecular de Genes

A identificação direta do DNA de *Rickettsia* também pode ser feita por análise molecular através da técnica de PCR (BROUQUI et al., 2004) e quando a escara de inoculação está presente, pode ser feito *swab* da ferida com posterior identificação da espécie por PCR (MYERS et al., 2013).

3.10 TRATAMENTO

A antibioticoterapia é a medida de escolha nos casos suspeitos de FM, devendo ser instituída precocemente, de preferência até o terceiro dia após início dos primeiros sintomas, possibilitando redução da taxa de letalidade (PINTER et al., 2016). Após 24 a 72 horas do início do tratamento, há remissão da febre, podendo o antibiótico ser descontinuado após dois ou três dias do desaparecimento da mesma (DE LEMOS et al., 2001).

A doxiciclina é o antimicrobiano mais eficaz, independentemente da idade do paciente; a formulação injetável é a mais indicada nos casos graves, porém está indisponível no Brasil até o presente momento (PINTER et al., 2016). O cloranfenicol por via endovenosa ou associado à doxiciclina via oral também pode ser empregado como alternativa em casos graves, porém com menor eficácia (PINTER et al., 2016).

Infecções por riquetsias são raramente descritas durante a gravidez, sendo seus efeitos nos tecidos fetais pouco conhecidos, assim como a transmissão vertical da mãe para o feto. Entretanto, apesar destes medicamentos serem contraindicados em gestantes, ainda são a

opção mais apropriada. A posologia indicada é a mesma para não gestantes, conforme a avaliação de cada caso em relação à gravidade (**Figura 6**).

Adultos	
Doxiciclina	100mg de 12 em 12 horas, por via oral ou endovenosa, até o 3º dia após o término da febre.
Cloranfenicol	Casos leves ou moderados: 500 mg de 6 em 6 horas, por via oral.
	Casos graves: 1,0 g de 6 em 6 horas, por via endovenosa, até a recuperação da consciência e melhora do quadro geral. Após isso, 500mg de 6 em 6 horas, por via oral, por mais 7 dias.
Crianças	
Doxiciclina	Peso < 45Kg – 2,2mg de 12 em 12 horas, por via oral ou endovenosa, até o 3º dia após o término da febre.
	Peso ≥ 45Kg – seguir recomendação para adultos
Cloranfenicol	50 a 100mg/Kg/dia, de 6 em 6 horas, por via oral ou endovenosa, até a recuperação da consciência e melhora do quadro geral. Nunca ultrapassar 2,0 g por dia.

Figura 6. Tratamento recomendado em casos suspeitos e confirmados de febre maculosa.

Fonte: PINTER et al. (2016).

3.11 MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

No Brasil, o diagnóstico tardio e a inespecificidade dos sintomas estão relacionados a alta taxa de mortalidade que correspondem a 20 e 30% (DEL FIOLE et al., 2010). Colaboram para esta situação, a indisponibilidade de vacinas e, em casos graves, a inadequada e inoportuna antibioticoterapia.

Assim, o conhecimento de estratégias de prevenção e controle baseados somente no vetor é insuficiente na contenção da FM (POLO et al., 2017). Por isso, é de fundamental importância a adoção de medidas de vigilância e controle da doença com ações de vigilância epidemiológica e ambiental, de controle vetorial em hospedeiros susceptíveis e no ambiente, de controle da população de capivaras em áreas endêmicas, bem como de ações de educação e comunicação em saúde.

Em relação às ações de vigilância em saúde, para fomentar a difusão dos conhecimentos e aumentar a precocidade no diagnóstico, investimentos na frequente capacitação dos profissionais da vigilância e setores médicos são necessários. O estabelecimento de notificações fidedignas dos casos suspeitos de FM e o uso de ferramentas de geolocalização disponíveis também podem auxiliar na investigação ecoepidemiológica em áreas de transmissão ou de risco, a fim de auxiliar na formulação de políticas públicas de prevenção de casos humanos e fortalecer a integração dos grupos de vigilância municipais.

A ocorrência da FM está diretamente condicionada à alta competência vetorial e populacional em carrapatos do gênero *Amblyomma* (LABRUNA, 2009; GUEDES et al., 2011; KRAWCZAK et al., 2014; POLO et al., 2017). Portanto, incentivar a realização de vigilância acarológica e estudos epidemiológicos sobre a biologia do carrapato são imprescindíveis, a fim de conhecer a distribuição dos carrapatos vetores e a dinâmica da doença em determinadas regiões, como áreas classificadas como silenciosas.

Adicionalmente, ressalte-se a vigilância ativa em áreas de bioma Mata Atlântica no estado de São Paulo, principalmente em regiões de alta altitude, que são locais de ocorrência da doença com sintomatologia mais grave e conseqüentemente na redução das taxas de mortalidade (OGRZEWALSKA et al., 2012; BARBIERI et al., 2015; SCINACHI et al., 2017). O conhecimento do período de sazonalidade do vetor também pode contribuir para as adequadas intervenções de controle ambiental dos mesmos, como o uso de pesticidas, metodologia eficaz apenas em áreas limitadas (HOOGSTRAAL, 1967).

Em áreas endêmicas da RMSP, com predominância de *A. aureolatum*, o controle no ambiente é pouco eficiente, sendo adotadas ações na população de animais domésticos, principalmente cães e gatos, com a utilização de carrapaticidas ou coleiras repelentes, bem como o controle reprodutivo e o fechamento de acessos às áreas de mata quando possíveis e necessários (PINTER et al., 2016).

Em relação ao manejo de capivaras, vários trabalhos recomendam desde controle reprodutivo, à remoção dessas populações que habitam áreas antropizadas e à eliminação (eutanásia e caça controlada) (POLO et al., 2017; RODRIGUES et al., 2017). A intervenção cirúrgica, como castração ou esterilização, por exemplo, pode ser eficaz no controle da natalidade e não influencia negativamente nos aspectos comportamentais individuais ou coletivos (RODRIGUES et al., 2017), no entanto, essa medida precisa ser analisada e autorizada pelos órgãos ambientais competentes, como o Instituto Brasileiro de Meio Ambiente e Recursos Naturais (IBAMA). Em contrapartida, estudos de POLO et al. (2017) ressaltaram a plausibilidade dessa estratégia de controle da natalidade, no entanto, não sendo considerada viável, sugerindo adoção de restrição ou redução da disponibilidade de água e oferta de alimentos, como cana-de-açúcar, que é uma das fontes alimentares da capivara.

Em áreas onde não há grupos de capivaras estabelecidos, a construção de barreiras naturais ou mesmo projetos de recuperação de áreas degradadas, através de incentivo do reflorestamento de mata ciliar próxima a corpos d'água, podem interromper o acesso às culturas de cana-de-açúcar, diminuindo a oferta alimentar e abrigos e, conseqüentemente, a taxa de natalidade das capivaras (POLO et al., 2018).

Considerando a remoção ou translocação desses animais para outras áreas, e/ou destinação para criação e manutenção em cativeiro só serão autorizadas pelo órgão ambiental competente mediante apresentação de projeto técnico ou de pesquisa científica para análise, e desde que haja manifestação favorável da Superintendência de Controle de Endemias (SUCEN) (SÃO PAULO (ESTADO), 2016). Essa estratégia de controle de emigração de capivaras para áreas não endêmicas é importante para evitar a propagação da FM em outras áreas (POLO et al., 2017).

Quanto à proposição da prática da eutanásia, a Resolução Conjunta nº 01, de 24 de março de 2016 (SÃO PAULO (ESTADO), 2016), dispõem que a retirada e eliminação das capivaras das áreas de risco e de transmissão só é autorizada mediante o isolamento físico, a fim de impedir a reintrodução e o estabelecimento de novas populações de capivaras na área. Em condomínios residenciais com presença de lagos artificiais, por exemplo, já foram propostas a implementação de abate desses indivíduos e a instalação de cercas (PASSOS NUNES et al., 2019).

Além das capivaras, os equídeos também podem participar no ciclo de transmissão da FM, por atuarem como portadores-sentinelas de infecção causada pela bactéria *R. rickettsii*, tanto para a população de *A. sculptum* quanto para *A. dubitatum* (HORTA et al., 2004, 2007; KRAWCZAK et al., 2014; SOUZA et al., 2015; PASSOS NUNES et al., 2019). Portanto, o controle estratégico de ectoparasitas nessa espécie animal em áreas rurais ou em sistemas de criação misto deve ser realizado, principalmente na época compreendida entre abril e outubro, período larval e de ninfas, estágios mais sensíveis aos produtos químicos (PINTER et al., 2016).

As ações de educação e comunicação em saúde integram com relevância a vigilância da FM (PINTER et al., 2016). Faz-se necessário, portanto, para que esta ação seja eficaz, um planejamento dos tipos de intervenção educativa e comunicativa a serem adotadas conforme as características de cada região, como classificação da área, tipo de carrapato-vetor disponível, fatores bióticos e abióticos, além do envolvimento de todos os setores públicos, privados e população em geral, a fim de viabilizar as ações de promoção da saúde e preparar os indivíduos para o enfrentamento quando da ocorrência da doença.

Nesse sentido, são exemplos de ações de caráter educativo: (a) demarcação de áreas de risco; (b) instalação de placas de alerta nos locais com presença de vetores e hospedeiros contendo informações sobre a doença; (c) orientação da população sobre o uso de barreiras físicas no corpo, como roupas apropriadas (longas e claras) ao visitar áreas com maior probabilidade de infestação por carrapatos; (d) difusão da informação pela produção de

material didático; (e) *feedback* das atividades realizadas pelas vigilâncias em todas as suas instancias; f) capacitar indivíduos para terem maior autonomia de ação no adequado enfrentamento da doença.

Portanto, a intensificação das ações de prevenção e controle da FM em áreas endêmicas do estado de São Paulo é relevante para mitigação da disseminação do agente etiológico e conseqüentemente da emergência ou re-emergência da doença. O conhecimento da natureza espacial dos fatores de risco como ferramenta de análise da distribuição dessa e de outras enfermidades transmitidas por vetores também podem auxiliar na vigilância em saúde.

3.12 ANÁLISE ESPACIAL EM SAÚDE

No estado de São Paulo, a FM é considerada uma doença endêmica e ainda em processo de expansão, uma vez que de 2007 a 2017, foram registrados 629 casos autóctones, atingindo também áreas urbanas e periurbanas, confirmando a ocorrência de mudanças no aspecto ecoepidemiológico da doença (SÃO PAULO (ESTADO), 2022a).

A incorporação de técnicas de geoprocessamento e de análise espacial em estudos epidemiológicos tem auxiliado na identificação de fatores de risco associados à dinâmica da doença e sua relação ao meio ambiente, bem como na verificação de sua incidência em diferentes escalas geográficas (MEDRONHO et al., 2003; MONDINI et al., 2005; MAGALHÃES, 2012).

Trata-se de importante ferramenta epidemiológica, por permitir uma abordagem ambiental e avaliação conjunta dos elementos que compõem a tríade epidemiológica (pessoa, espaço e tempo), que pode auxiliar na análise de dados epidemiológicos, bem como no monitoramento da evolução espaço-temporal do processo de ocorrência e distribuição das doenças, a fim de propor estratégias eficazes de planejamento das intervenções nos serviços de saúde (CARVALHO; SOUZA-SANTOS, 2005).

Na análise de *cluster*, por exemplo, busca-se verificar a ocorrência de autocorrelação ou dependência espacial, através da estratificação territorial com identificação de prováveis fatores de risco, buscando padrões espaciais e caracterização de áreas homogêneas ou heterogêneas (ANDRADE e SZWARCOWALD, 2001).

No âmbito da FM, diversos estudos têm sido realizados com enfoque em análise espacial contribuindo para determinação dos padrões de distribuição vetorial, de fatores de risco associados com a transmissão, e para definição dos LPI. A utilização conjunta de análise

espacial e temporal em estudos da saúde auxiliam no entendimento da evolução destes atributos atuantes no meio (OMODIOR et al., 2019; OMODIOR, 2021; NIGUSSIE et al., 2022).

4 OBJETIVOS

4.1 GERAL

- Analisar o sistema de informação, variáveis epidemiológicas e ambientais associadas à ocorrência de febre maculosa em regiões do estado de São Paulo no período de 2007 a 2017.

4.2 ESPECÍFICOS

1. Avaliar a completitude e oportunidade de dados registrados no SINAN para os casos de FM, almejando aprimoramento do processo de vigilância epidemiológica da doença;
2. Analisar as tendências das taxas de incidência e mortalidade por FMB com base na distribuição espacial de cada vetor;
3. Investigar desfechos de casos de FMB por locais de internação;
4. Realizar análise de distribuição espacial dos casos humanos de FMB;
5. Identificar áreas prioritárias para a vigilância da FM, através da sua distribuição por zona de ocupação humana;
6. Identificar áreas de maior risco de ocorrência de FM, projetando a evolução no tempo e no espaço.

5 MÉTODOS

Esta pesquisa utilizou metodologias científicas para alcançar o objetivo geral, tendo sido apresentado conforme os três manuscritos desta tese. No **artigo 1**, realizou-se avaliação dos indicadores completitude e oportunidade, bem como a distribuição espacial por Grupo de Vigilância Epidemiológica (GVE) dos casos confirmados de FM no estado de São Paulo, que foram registrados no SINAN no período de 2007 a 2017. No **artigo 2**, realizou-se análise de tendência de incidência e mortalidade dos casos confirmados de FMB no estado de São Paulo. Além disso, foi analisado distribuição espacial dos casos hospitalizados por município segundo espécie de carrapato-vetor associado. No **artigo 3**, realizou-se análise espacial dos casos confirmados de FM no estado de São Paulo e RMC.

5.1 AVALIAÇÃO DA COMPLETITUDE E OPORTUNIDADE DOS DADOS NO SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO (SINAN) PARA FEBRE MACULOSA NO ESTADO DE SÃO PAULO, 2007-2017

Realizou-se estudo descritivo e ecológico dos casos humanos confirmados de febre maculosa no estado de São Paulo, no período de 2007 a 2017, casos estes registrados no Sinan. O início dos registros dos casos em sistema informatizado foi em 2007, e à época da realização deste estudo, o ano de 2017 era o último disponível.

A planilha de dados foi disponibilizada pelo Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE) da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP) em 13 de setembro de 2018 sem a identificação dos indivíduos. Este banco de casos confirmados foi previamente auditado pela Área Técnica para retirada de eventuais registros duplicados.

Foram incluídos os casos confirmados seguindo os critérios do Ministério da Saúde (BRASIL, 2005), a saber: a) isolamento dos patógenos, exames moleculares ou imunohistoquímicos positivos; b) soroconversão de pelo menos quatro vezes o título entre duas amostras pareadas com intervalo de 14 a 21 dias entre si; c) quadro clínico-epidemiológico compatível, inclusive residentes ou que tenham frequentado área sujeita à presença do carrapato-vetor, de transmissão ou de risco para febre maculosa. Além disso, o LPI e/ou residência tinha que ser no estado de São Paulo. Foram excluídos, os casos com qualquer intervalo de tempo superior a 365 dias e intervalos negativos, quando a data de notificação era posterior à data de encerramento, o que correspondeu a três pacientes (0,4%).

A ficha de investigação do Sinan para febre maculosa apresenta 63 campos de preenchimento, classificados de acordo com a discriminação disponível no dicionário de dados do referido sistema de informação.

A completitude da base de dados foi avaliada nos seguintes campos essenciais: “Data da hospitalização”, “Data da alta”, “Data da primeira coleta de amostra sorológica” e “Data da segunda coleta de amostra sorológica”. Dentre os campos essenciais, a data de hospitalização foi selecionada por sinalizar quadros de maior gravidade por terem demandado internação; os demais campos, como parâmetros indiretos da avaliação da assistência disponibilizada ao indivíduo considerando as orientações da vigilância em saúde. Ademais, estes campos não permitiam preenchimento “Ignorado”.

Em relação à análise de oportunidade, foram consideradas as seguintes variáveis e os seus respectivos intervalos de tempo oportunos transcorridos em dias:

(a) Entre a data do início dos primeiros sintomas e a data da notificação, se ocorrido em até sete dias;

(b) Entre a data da notificação e a data da primeira coleta de amostra sorológica, se ocorrida dentro de 24 horas, excluídos os valores negativos;

(c) Entre a data da notificação e a data da investigação, se ocorrida em até sete dias;

(d) Entre a data da notificação e a data da digitação, se ocorrida em até 15 dias;

(e) Entre a data da notificação e a data do encerramento, se ocorrido em 60 dias;

(f) Entre a data do início dos primeiros sintomas e a data da coleta da primeira amostra sorológica, se ocorrida em até sete dias;

(g) Entre a data da primeira coleta e a data da coleta da segunda amostra sorológica, se ocorrida entre 14 e 21 dias.

O percentual de completitude para cada variável foi calculado dividindo-se o total de casos preenchidos não nulos (não em branco ou não ignorados) pelo total de casos confirmados por ano de estudo. Para cada variável, o percentual de notificações oportunas foi obtido dividindo-se o número de notificações que preencheram o critério de tempo limite pelo total de casos confirmados com notificações válidas.

Segundo parâmetros recomendados pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) (GERMAN et al., 2001) e Ministério da Saúde (BRASIL, 2005), os seguintes critérios foram usados para classificar os dados quanto à completitude e oportunidade: boa ($\geq 90,0\%$); regular ($\geq 70,0\%$ a $< 90,0\%$) e baixa ($< 70,0\%$) para todas as variáveis, exceto para oportunidade de “Encerramento”, que seguiu a seguinte classificação: boa ($\geq 80,0\%$); regular ($70,0\%$ a $< 80,0\%$) e baixa ($< 70,0\%$) (BRASIL, 2005). Na ausência de parâmetros

estabelecidos na literatura, para completitude e oportunidade das “Análises sorológicas” os pesquisadores optaram pelos valores adotados pelo Ministério da Saúde para “Encerramento” (BRASIL, 2005).

Foram elaborados *box-plots* para cada um dos tempos analisados. Os intervalos de tempo (em dias) para oportunidade foram caracterizados por meio de estatística descritiva (média, desvio-padrão, mediana e valores mínimo e máximo). Foi utilizado o modelo de regressão linear simples para avaliar as tendências nas séries temporais de completitude e oportunidade. A escolha dessa modelagem justifica-se devido à sua facilidade de elaboração, interpretação e poder estatístico (LATORRE; CARDOSO, 2001). Nesses modelos, o percentual de oportunidade ou o percentual de completitude foram considerados como variável dependente (Y) e o tempo (ano) como variável independente. O modelo considerado foi:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 * (ano)$$

A série foi considerada crescente (coeficiente de regressão – $\beta_1 > 0$ e $p < 0,05$), decrescente (coeficiente de regressão – $\beta_1 < 0$ e $p < 0,05$) ou estável ($p > 0,05$). Primeiramente, foram feitos os diagramas de dispersão entre cada uma das variáveis dependentes e o tempo, para verificar se a suposição de linearidade estava satisfeita. Considerou-se o modelo linear como adequado para todas as séries. O ajuste do modelo foi feito através da análise de resíduo. Foi verificado se as variáveis dependentes tinham aderência à distribuição normal através do teste de Shapiro-Wilk e todas apresentaram distribuição normal.

Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o programa R, versão 2.18.24.

O estado de São Paulo possui uma área de 248.219.481 km², e em 2017 a população era estimada em 46 milhões de habitantes (96,0% urbana) com densidade populacional de 166,23 hab/km² (IBGE, 2017). O estado é composto por 645 municípios, e 39 destes municípios compõem a Região Metropolitana de São Paulo. O território paulista está dividido em 27 GVE (SÃO PAULO (ESTADO), 1995). Estudo da distribuição espacial por município de notificação e GVE foi realizado, a fim de avaliar de forma regionalizada a completitude e a oportunidade. Optou-se por detalhar os parâmetros de oportunidade para as variáveis “Notificação em relação à data de início dos sintomas”; “Investigação”; “Digitação” e “Encerramento”, variáveis que são referentes a ações realizadas pelo nível municipal. Foram utilizados mapas coropléticos para a representação dos percentuais de oportunidade, obtidos por meio do programa Quantum GIS, versão 3.2.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo com o número de protocolo 97917318.0.0000.5421, de 15 de outubro de 2018, e com posterior anuência da SES-SP.

5.2 BRAZILIAN SPOTTED FEVER TEMPORAL AND SPATIAL ANALYSIS BY TICK-VECTOR IN SÃO PAULO STATE

Dados anônimos de casos humanos de FMB registrados no SINAN de 2007 e 2017 foram fornecidos pelo CVE da SES-SP.

O estado de São Paulo é composto por 645 municípios e possui uma área de 248.219.481 km² com densidade populacional de 166,23 hab/km², tendo em 2017, a população estimada de 46 milhões de habitantes (IBGE, 2017).

Os critérios de inclusão foram: a) casos confirmados por critérios clínicos, epidemiológicos ou laboratoriais; b) apenas residentes no estado de São Paulo e cujo LPI estivesse dentro do território estadual.

Casos relacionados ao carrapato *A. ovale*, vetor de *R. parkeri* cepa Mata Atlântica, foram excluídos. Informações sobre as espécies mais prováveis de carrapato-vetor foram obtidas junto à SUCEN.

Duas abordagens foram realizadas: um estudo de séries temporais considerando todos os pacientes e um georreferenciamento dos casos que estavam internados. Os dados foram estratificados por sexo e faixa etária.

Taxas de incidência e de mortalidade padronizadas por idade por 100.000 pessoas usando a população padrão mundial de SEGI (1960) foram calculadas e dados populacionais foram fornecidos pela FUNDAÇÃO SEADE (2022).

Para análise de tendências temporais, realizou-se modelos de regressão considerando a autocorrelação serial de acordo com as espécies de carrapatos (*A. sculptum* ou *A. aureolatum*) observadas no LPI usando *Joinpoint Regression Program* (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2022), versão 4.2.0 para avaliar a variação percentual anual (APC) com um intervalo de confiança de 95% e $p < 0,05$.

Para análise da distribuição espacial, os endereços dos locais de internação foram obtidos no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde e as coordenadas geográficas foram determinadas por meio do *Google Earth Engine*. *Shapefiles* foram obtidos do Instituto

Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2017). Os mapas temáticos foram compostos por meio do *software* QGIS versão 3.16.

5.3 ANÁLISE ESPACIAL DOS CASOS HUMANOS DE FEBRE MACULOSA NO ESTADO DE SÃO PAULO, NO PERÍODO DE 2007-2017

Território e população

O estado de São Paulo, formado por 645 municípios, apresentava em 2010 uma população de 41.262.199 habitantes, com densidade demográfica de 166,23 hab/km² (IBGE, 2017). Era dividido em 68.296 setores censitários, sendo 62.042 (90,8%) destes classificados como situação urbana (IBGE, 2017). Além disso, possuía cinco regiões metropolitanas, sendo a segunda maior a RMC. A RMC é formada por 20 municípios, distribuídos em 4.241 setores censitários (6,2% do total do estado de São Paulo) e apresentava população de cerca de 3,1 milhões de habitantes em 2017 (SÃO PAULO (ESTADO), 2022b).

Desenho do estudo e fonte de dados

Trata-se de estudo descritivo ecológico longitudinal retrospectivo dos casos humanos confirmados notificados no SINAN (BRASIL, 1998) no período de 2007 a 2017 no estado de São Paulo. O banco de dados foi disponibilizado anonimizado pelo CVE/SES-SP. Informações sobre as espécies de carrapato-vetor relacionado com cada caso humano (*A. sculptum*, *A. aureolatum* ou *A. ovale*), bem como os LPI foram obtidos junto à SUCEN.

Os critérios de inclusão no estudo foram: a) casos confirmados por critérios clínicos, epidemiológicos e laboratoriais; b) LPI identificado no território paulista; c) indivíduos residentes no estado de São Paulo. Foram excluídos das análises casos com óbitos por outra causa e casos com evolução ignorada ou em branco.

Georreferenciamento dos LPI

A localização dos LPI foi determinada a partir de busca ativa junto aos serviços de vigilância epidemiológica estadual e municipais. A geocodificação foi determinada por coordenadas dos pontos dos LPI em latitude e longitude utilizando o *Google Earth*, quando

esta informação estava ausente. Os pontos foram salvos no formato *Keyhole Markup Language (kml)*, e a análise espacial e a elaboração dos mapas temáticos, foram realizadas com o *software* QGIS versão 3.16.

O LPI foi analisado conforme distribuição espacial, temporal, espaço-temporal e variação espacial das tendências temporais de casos de FM. Após identificação de aglomerados, o risco da ocorrência de FM foi determinado de acordo com a espécie de carrapato-vetor e a zona de ocupação humana.

Análises estatísticas de varredura

Para identificação dos aglomerados geográficos de taxas elevadas de FM no espaço e no espaço-tempo, foram realizadas análises estatísticas de varredura sobre a população de base conhecida sob risco, por meio do *software* SaTScanTM (versão 10.0), utilizando o modelo discreto de *Poisson*. A janela de varredura compreendeu no máximo 5% da população residente; os valores de p padrões dos aglomerados foram obtidos por meio do teste de hipóteses de Monte Carlo, com 999 replicações.

A identificação dos aglomerados foi feita baseada no índice de Gini, a fim de aprimorar e tornar mais específico o limite geográfico a ser analisado (PELLINI et al., 2020).

No estudo da trajetória dos casos de FM foram realizadas abordagens do tipo puramente espacial, puramente temporal, espaço-temporal e variação espacial nas tendências temporais, tanto para o estado de São Paulo quanto para a RMC, para a detecção e avaliação dos aglomerados de casos. Os dados populacionais, as malhas digitais e informações por setores censitários (população residente e tipo de situação do setor) foram adquiridas a partir da base cartográfica fornecida pelo IBGE (2017).

Para elaboração dos mapas com os aglomerados significativos ($p < 0,05$) e seus respectivos riscos relativos foi utilizado o *software* QGIS, tanto em relação ao estado de São Paulo (centroides dos municípios), quanto da RMC (centroides dos setores censitários da região).

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 ARTIGO 1. AVALIAÇÃO DA COMPLETITUDE E OPORTUNIDADE DOS DADOS NO SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO (SINAN) PARA FEBRE MACULOSA NO ESTADO DE SÃO PAULO, 2007-2017

O trabalho foi submetido para apreciação da Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde.

[RESS] Epidemiologia e Serviços de Saúde - Cadastro de Artigo

1 mensagem

Secretaria Executiva <noreply.ojs2@scielo.org>
Para: Daniele Xavier <danni_vet@usp.br>

5 de maio de 2022 15:04

Prezado(a) Daniele Xavier,

Agradecemos a submissão do seu manuscrito "Avaliação da completitude e oportunidade dos dados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) para febre maculosa no estado de São Paulo, Brasil, 2007-2017: Sistema de vigilância de febre maculosa em SP" para Epidemiologia e Serviços de Saúde: revista do Sistema Único de Saúde do Brasil.

Os manuscritos submetidos à RESS passam por um processo de avaliação preliminar. Logo que esta avaliação estiver concluída, iremos comunicá-lo (a) a respeito do encaminhamento de seu manuscrito.

É possível acompanhar o progresso do documento dentro do processo editorial, bastando logar no sistema localizado em:

URL do Manuscrito: <https://submission.scielo.br/index.php/ress/authorDashboard/submission/263749>

ARTIGO ORIGINAL

Título em Português

Avaliação da completitude e oportunidade dos dados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) para febre maculosa no estado de São Paulo, 2007-2017*

Título em Inglês

Evaluation of completeness and timeliness of data in the National Information System for Notifiable Diseases for spotted fever in the state of São Paulo, 2007-2017

Título em Espanhol

Evaluación de la integridad and oportunidad de datos en el Sistema de Información sobre Enfermedades de Notificación Obligatoria por fiebre manchada en el estado de São Paulo, 2007-2017

Título resumido em Português

Sistema de vigilância de febre maculosa em SP

Daniele Rosa Xavier¹ - orcid.org/0000-0003-0398-7667

Michellin Pereira de Albuquerque¹ - orcid.org/0000-0003-1676-0488

Maria do Rosario Dias de Oliveira Latorre² - orcid.org/0000-0002-5189-3457

Sílvia von Tiesenhausen de Sousa-Carmo³ - orcid.org/0000-0002-0334-6926

Adriano Pinter⁴ - orcid.org/0000-0003-4596-3268

¹Universidade de São Paulo, Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, São Paulo, SP, Brasil

²Universidade de São Paulo, Departamento de Epidemiologia, São Paulo, SP, Brasil

³Centro de Informações de Vigilância Epidemiológica, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

⁴Pesquisador Científico VI, Superintendência de Controle de Endemias – SUCEN, São Paulo, SP, Brasil

Endereço para correspondência:

Daniele Rosa Xavier - Faculdade de Saúde Pública, USP, Av. Dr. Arnaldo, 715, Cerqueira César, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 01246-904

E-mail: danni_vet@usp.br

Financiamento:

A autora principal recebeu bolsa de Doutorado concedida pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico: Processo no 140971/2017-3.

*Artigo derivado de tese de doutorado acadêmico intitulado “Avaliação espacial de casos humanos de febre maculosa brasileira no estado de São Paulo entre os anos de 2007 e 2017”, a ser defendida por Daniele Rosa Xavier, junto ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, da Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, em 2022.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesse.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Xavier DR e Pinter A contribuíram para a concepção e delineamento do estudo, análise e interpretação dos dados, redação do artigo e aprovação final da versão a ser publicada. Latorre MRDO contribuiu para a análise e interpretação dos dados, revisão e aprovação final do artigo. Albuquerque MP contribuiu para a análise e interpretação dos dados. Sousa-Carmo SVT contribuiu com revisão crítica relevante do conteúdo intelectual do manuscrito e aprovação final da versão a ser publicada. Todos os autores aprovaram a versão final e são responsáveis por todos os aspectos do trabalho, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

RESUMO

Objetivo: Avaliar completude e oportunidade dos dados registrados no Sistema Nacional de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) para os casos de febre maculosa (FM) no

estado de São Paulo. **Métodos:** Trata-se de estudo descritivo e ecológico dos casos humanos confirmados de FM, notificados no Sinan de 2007 a 2017 no estado de São Paulo analisando atributos completitude e oportunidade de dez campos da ficha de notificação. Realizou-se regressão linear para avaliar as tendências das séries temporais ($p < 0,05$). **Resultados:** Foram analisados 736 registros. Dos campos essenciais, apenas “Data da alta” demonstrou baixa completitude (68,5%). “Investigação” e “Encerramento” tiveram boa oportunidade; demais intervalos não foram adequados. **Conclusão:** No estado de São Paulo, a completitude dos dados de FM foi boa ($\geq 80,0\%$) na maioria das variáveis estudadas, mas a oportunidade estudada não. Isso aponta para a importância de ações de educação e comunicação em saúde sobre FM.

Palavras-chave: Febre Maculosa; Sistemas de Informação em Saúde; Notificação de Doenças; Confiabilidade dos Dados.

ABSTRACT

Objective: To evaluate completeness and timeliness of data registered in the National Information System for Notifiable Diseases (Sinan) for spotted fever (SF) cases in the state of São Paulo. **Methods:** This is a descriptive and ecological study of confirmed human cases of SF, reported in Sinan from 2007 to 2017 in the state of São Paulo for completeness and timeliness of ten form fields. Linear regression was performed to analyze trends in the time series ($p < 0.05$). **Results:** A total of 736 registration were analyzed. Among essential fields, only “Discharge date” showed low completeness (68.5%). “Investigation” and “Closure” had good timeliness; other intervals were not adequate. **Conclusion:** In São Paulo, the completeness of SF data was good in most of the variables studied ($\geq 80,0\%$), but not timeliness, highlighting the importance of education on SF.

Keywords: Rocky Mountain Spotted Fever; Health Information Systems; Disease Notification; Data Accuracy.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar integridad y oportunidad de datos en Sistema de Información sobre Enfermedades de Notificación Obligatoria (Sinan) para casos de fiebre manchada (FM) en estado de São Paulo. **Métodos:** Este es un estudio descriptivo y ecológico de casos humanos confirmados de FM, disponibles en Sinan de 2007 a 2017 en estado de São Paulo para integridad y oportunidad de diez campos del formulario de notificación. Se realizó regresión lineal para evaluar tendencias en la serie temporal ($p < 0,05$). **Resultados:** Un total de 736 registros fueron analizados. En campos esenciales, solo “Fecha de alta” mostró baja integridad (68.5%). “Investigación” y “Cierre” tuvieron buena oportunidad; otros intervalos no fueron adecuados. **Conclusión:** En São Paulo, integridad de datos de FM fue buena en mayoría de variables estudiadas ($\geq 80,0\%$), pero no la oportunidad, lo que destaca la importancia de la educación sobre FM.

Palabras clave: Fiebre Maculosa de las Montañas Rocosas; Sistemas de Información en Salud; Notificación de Enfermedades; Exactitud de los Datos.

Contribuições do estudo	
Principais resultados	No estado de São Paulo, a completude dos dados de febre maculosa foi boa na maioria das variáveis estudadas, além de boa oportunidade para investigação. No entanto, a oportunidade de investigação laboratorial não pôde ser considerada adequada. Outro aspecto relevante é que nos municípios em que houve notificação de casos confirmados residiam em 2017 quase 60% da população do estado.

Implicações para os serviços	Este estudo permite melhor alocação de recursos em áreas da vigilância, em capacitação frequente de profissionais da saúde e na adoção de políticas em saúde regionalizadas.
Perspectivas	Proporciona subsídios para a análise situacional pelas autoridades em saúde pública, com reflexo nos indicadores de saúde, principalmente na reavaliação de atividades comumente consideradas burocráticas, como digitação de fichas de investigação.

INTRODUÇÃO

A febre maculosa é uma zoonose febril aguda causada por espécies de bactérias do gênero *Rickettsia*,¹ tendo sido identificadas duas doenças distintas no estado de São Paulo: a causada por *Rickettsia rickettsii*, tradicionalmente conhecida por febre maculosa brasileira, e a causada pela bactéria *Rickettsia parkeri*, chamada de febre maculosa.¹ Neste território, *R. rickettsii* é transmitida por carrapatos das espécies *Amblyomma sculptum* e *Amblyomma aureolatum*; e *R. parkeri* por *Amblyomma ovale*.²⁻⁵

Os quadros clínicos podem se apresentar com diferentes gravidades e pela alta letalidade em humanos⁶ (podendo chegar a 80% na forma avançada quando não tratado)⁷ representa importante agravo de Saúde Pública, tendo sido incluída no rol de doenças de notificação compulsória do Ministério da Saúde em 2001.⁸ Desde 2014, todos os casos suspeitos e/ou confirmados devem ser imediatamente notificados no Sistema de Informações sobre Agravos de Notificação (Sinan) em até 24 horas.^{9,10}

No Brasil, de 2007 a 2020, foram registrados 2.293 casos de febre maculosa.¹¹ No estado de São Paulo, nos últimos cinco anos,¹² foram registrados 936 casos confirmados, dos quais 549 (58,7%) evoluíram para óbito. Nesse período, a maioria dos casos, 794 (84,8%) era

do sexo masculino e a faixa etária com maior ocorrência esteve entre 20 a 59 anos (520 casos, 55,6%), a letalidade no estado foi de 54,4%.¹²

Para uma melhor análise de dados epidemiológicos, capaz de representar a real magnitude e situação sanitária de um determinado território, informações de alta qualidade são desejáveis.¹³

Completitude e oportunidade são indicadores de qualidade dos dados utilizados em análise de desempenho, recomendados por proposições nacionais¹⁴ e internacionais¹⁵ para identificação de populações e de áreas em risco epidemiológico, bem como auxiliar na programação de ações de saúde.

Entende-se por completitude a proporção de campos (obrigatórios e/ou essenciais) preenchidos em instrumentos de coleta.¹³ O baixo preenchimento dos campos nas fichas de notificação induz à produção de dados deficientes e menos confiáveis, contribuindo para um pior entendimento sobre a dinâmica da doença, através dos indicadores equivocados de incidência, mortalidade e letalidade, por exemplo.^{13,16,17}

A oportunidade consiste no intervalo entre diferentes etapas do processo de vigilância, e se refere ao tempo do Serviço de Vigilância Epidemiológica (SVE) em obter as informações de forma oportuna e eficiente, oferecendo subsídios para tomada de decisão mais acurada por parte das autoridades de saúde.¹⁸ Sua análise pode contribuir para o aprimoramento da vigilância epidemiológica, da gestão da informação dos sistemas de saúde e na identificação de fatores de interferência, podendo estar relacionados ao doente, aos profissionais de saúde e aos laboratórios, tais como acesso aos serviços de saúde, capacitação de recursos humanos e tempo de processamento das amostras.¹⁹

Este estudo teve como objetivo avaliar a completitude e oportunidade de dados registrados no Sinan para os casos de febre maculosa no estado de São Paulo, no período de 2007 a 2017, visando contribuir para o aprimoramento do processo de vigilância

epidemiológica da doença. De forma complementar, a distribuição espacial das variáveis relacionadas à oportunidade foi investigada para identificar se algum território do estado apresentava comportamento discrepante em relação aos outros.

MÉTODOS

Realizou-se estudo descritivo e ecológico dos casos humanos confirmados de febre maculosa no estado de São Paulo, no período de 2007 a 2017, casos estes registrados no Sinan. O início dos registros dos casos em sistema informatizado foi em 2007, e à época da realização deste estudo, o ano de 2017 era o último disponível.

A planilha de dados foi disponibilizada pelo Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE) da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP) em 13 de setembro de 2018 sem a identificação dos indivíduos. Este banco de casos confirmados foi previamente auditado pela Área Técnica para retirada de eventuais registros duplicados.

Foram incluídos os casos confirmados seguindo os critérios do Ministério da Saúde¹⁴, a saber: a) isolamento dos patógenos, exames moleculares ou imuno-histoquímicos positivos; b) soroconversão de pelo menos quatro vezes o título entre duas amostras pareadas com intervalo de 14 a 21 dias entre si; c) quadro clínico-epidemiológico compatível, inclusive residentes ou que tenham frequentado área sujeita à presença do carrapato-vetor, de transmissão ou de risco para febre maculosa. Além disso, o local provável de infecção (LPI) e/ou residência tinha que ser no estado de São Paulo. Foram excluídos, os casos com qualquer intervalo de tempo superior a 365 dias e intervalos negativos, quando a data de notificação era posterior à data de encerramento, o que correspondeu a três pacientes (0,4%).

A ficha de investigação do Sinan para febre maculosa apresenta 63 campos de preenchimento, classificados de acordo com a discriminação disponível no dicionário de dados do referido sistema de informação.

A completitude da base de dados foi avaliada nos seguintes campos essenciais: “Data da hospitalização”, “Data da alta”, “Data da primeira coleta de amostra sorológica” e “Data da segunda coleta de amostra sorológica”. Dentre os campos essenciais, a data de hospitalização foi selecionada por sinalizar quadros de maior gravidade por terem demandado internação; os demais campos, como parâmetros indiretos da avaliação da assistência disponibilizada ao indivíduo considerando as orientações da vigilância em saúde. Ademais, estes campos não permitiam preenchimento “Ignorado”.

Em relação à análise de oportunidade, foram consideradas as seguintes variáveis e os seus respectivos intervalos de tempo oportunos transcorridos em dias:

(a) Entre a data do início dos primeiros sintomas e a data da notificação, se ocorrido em até sete dias;

(b) Entre a data da notificação e a data da primeira coleta de amostra sorológica, se ocorrida dentro de 24 horas, excluídos os valores negativos;

(c) Entre a data da notificação e a data da investigação, se ocorrida em até sete dias;

(d) Entre a data da notificação e a data da digitação, se ocorrida em até 15 dias;

(e) Entre a data da notificação e a data do encerramento, se ocorrido em 60 dias;

(f) Entre a data do início dos primeiros sintomas e a data da coleta da primeira amostra sorológica, se ocorrida em até sete dias;

(g) Entre a data da primeira coleta e a data da coleta da segunda amostra sorológica, se ocorrida entre 14 e 21 dias.

O percentual de completitude para cada variável foi calculado dividindo-se o total de casos preenchidos não nulos (não em branco ou não ignorados) pelo total de casos confirmados por ano de estudo. Para cada variável, o percentual de notificações oportunas foi obtido dividindo-se o número de notificações que preencheram o critério de tempo limite pelo total de casos confirmados com notificações válidas.

Segundo parâmetros recomendados pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC)¹⁵ e Ministério da Saúde,¹⁴ os seguintes critérios foram usados para classificar os dados quanto à completitude e oportunidade: boa ($\geq 90,0\%$); regular ($\geq 70,0\%$ a $< 90,0\%$) e baixa ($< 70,0\%$) para todas as variáveis, exceto para oportunidade de “Encerramento”, que seguiu a seguinte classificação: boa ($\geq 80,0\%$); regular ($\geq 70,0\%$ a $< 80,0\%$) e baixa ($< 70,0\%$).¹⁴ Na ausência de parâmetros estabelecidos na literatura, para completitude e oportunidade das “Análises sorológicas” os pesquisadores optaram pelos valores adotados pelo Ministério da Saúde para “Encerramento”.¹⁴

Foram elaborados *box-plots* para cada um dos tempos analisados. Os intervalos de tempo (em dias) para oportunidade foram caracterizados por meio de estatística descritiva (média, desvio-padrão, mediana e valores mínimo e máximo). Foi utilizado o modelo de regressão linear simples para avaliar as tendências nas séries temporais de completitude e oportunidade. A escolha dessa modelagem justifica-se devido à sua facilidade de elaboração, interpretação e poder estatístico.²⁰ Nesses modelos, o percentual de oportunidade ou o percentual de completitude foram considerados como variável dependente (Y) e o tempo (ano) como variável independente. O modelo considerado foi:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 * (ano)$$

A série foi considerada crescente (coeficiente de regressão – $\beta_1 > 0$ e $p < 0,05$), decrescente (coeficiente de regressão – $\beta_1 < 0$ e $p < 0,05$) ou estável ($p > 0,05$). Primeiramente, foram feitos os diagramas de dispersão entre cada uma das variáveis dependentes e o tempo, para verificar se a suposição de linearidade estava satisfeita. Considerou-se o modelo linear como adequado para todas as séries. O ajuste do modelo foi feito através da análise de resíduo. Foi verificado se as variáveis dependentes tinham aderência à distribuição normal através do teste de Shapiro-Wilk e todas apresentaram distribuição normal.

Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o programa R, versão 2.18.24.

O estado de São Paulo possui uma área de 248.219.481 km², e em 2017 a população era estimada em 46 milhões de habitantes (96,0% urbana) com densidade populacional de 166,23 hab/km².²¹ O estado é composto por 645 municípios, e 39 destes municípios compõem a Região Metropolitana de São Paulo. O território paulista está dividido em 27 grupos de vigilância epidemiológica (GVE).²² Estudo da distribuição espacial por município de notificação e GVE foi realizado, a fim de avaliar de forma regionalizada a completitude e a oportunidade. Optou-se por detalhar os parâmetros de oportunidade para as variáveis “Notificação em relação à data de início dos sintomas”; “Investigação”; “Digitação” e “Encerramento”, variáveis que são referentes a ações realizadas pelo nível municipal. Foram utilizados mapas coropléticos para a representação dos percentuais de oportunidade, obtidos por meio do programa Quantum GIS, versão 3.2.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo com o número de protocolo 97917318.0.0000.5421, de 15 de outubro de 2018, e com posterior anuência da SES-SP.

RESULTADOS

No período de 2007 a 2017, foram confirmados 736 casos de febre maculosa no estado de São Paulo, dos quais 77,2% (568) foram autóctones. A completitude dos campos essenciais foi 97,9% para “Data da primeira coleta de amostra sorológica” (considerada boa se $\geq 80,0\%$), 96,6% para “Data da hospitalização” (boa se $\geq 90,0\%$) e 90,3% para “Data da segunda coleta de amostra sorológica” (boa se $\geq 80,0\%$). A completitude de “Data da alta” foi 84,4% (regular pois entre 70,0 a 89,0%). Pelo menos 59,5% dos casos foram notificados oportunamente quando considerado período de até sete dias do início dos sintomas. Considerando o tempo máximo de 24 horas da coleta da primeira amostra sorológica a partir

da notificação, estes valores não ultrapassaram 67,4% em todo o período. Houve encerramento oportuno em mais de 81% dos casos confirmados (588 casos).

Os intervalos de tempo (em dias) estão demonstrados nos *boxplots* da Figura 1. Os valores da média, mediana, desvio padrão, máximo e mínimo observados por ano encontram-se na Tabela 1.

A maior dispersão dos dados está na variável digitação com mediana de seis (6) dias. As medianas dos tempos de notificação em relação à primeira coleta sorológica e investigação foram iguais a zero, havendo pouca dispersão dos dados. A mediana do tempo de encerramento foi de 34 dias, com pouca dispersão dos dados. Também houve pouca variabilidade dos dados de notificação em relação ao início dos sintomas e de coleta de ambas as amostras sorológicas. A análise da tendência está na Figura 2 e Tabela 2. Das variáveis analisadas nenhuma apresentou tendência decrescente nos indicadores de completude e oportunidade. Apresentaram tendência crescente as séries “Completude da Data da Alta” e “Completude da Data da Segunda amostra sorológica”, demonstrando melhoria no preenchimento destes campos ao longo dos anos analisados. As demais variáveis mantiveram-se estáveis ao longo de todo o período ($p > 0,05$).

No entanto, mesmo as tendências tendo se mantido estáveis, pode-se observar que a investigação chegou a atingir boa oportunidade nos anos de 2009, 2010, 2014 e 2016, e o encerramento a partir de 2011. O mesmo não foi observado quanto às coletas de amostras sorológicas, nem demais variáveis de oportunidade.

Noventa e sete municípios distribuídos por 23 GVE notificaram casos confirmados de febre maculosa; os territórios Araçatuba, Franca, Franco da Rocha, Itapeva e Jales não reportaram casos no período estudado. No recorte territorial por GVE, foram analisados a oportunidade dos campos “Notificação”, “Digitação”, “Investigação” e “Encerramento”, que estão representados na Figura 3. Em relação à “Notificação” (Figura 3A), apenas quatro GVE

tiveram boa oportunidade (Barretos, Santos, São José dos Campos e São José do Rio Preto). Para a “Digitação” (Figura 3B), seis GVE apresentaram boa oportunidade (Osasco, Araraquara, Barretos, Bauru, Presidente Venceslau e Ribeirão Preto). Para a “Investigação” (Figura 3C), todos os GVE apresentaram boa oportunidade, exceto Osasco, que foi classificado como regular. A oportunidade de “Encerramento” (Figura 3D) teve dez GVE com boa classificação.

DISCUSSÃO

O principal achado deste estudo é que de 2007 a 2017 a completitude das notificações dos casos confirmados de febre maculosa foi considerada boa¹⁴ na maioria das variáveis estudadas mas, no entanto, a oportunidade de investigação laboratorial não pôde ser considerada adequada.¹⁴ Outro aspecto relevante é que nos municípios em que houve notificação de casos confirmados residiam em 2017 quase 60% da população do estado.²¹

A oportunidade de “Investigação” de casos de febre maculosa ter sido boa no território no período estudado pode ser resultante de adequadas vigilância em saúde no estado de São Paulo com relação a este agravo consolidadas em publicações oficiais recentes.^{23,24} A completitude ter sido boa para a maioria das variáveis em mais da metade dos anos estudados corrobora este resultado. Outros achados promissores foram a tendência de aumento na completitude em dois dos campos de acompanhamento pós-notificação e a ausência de decréscimo para os demais parâmetros. Ao longo dos anos, o incremento no preenchimento dos campos essenciais sugere aperfeiçoamento na qualidade da informação e no conhecimento sobre a doença. Isso pode ser resultado da atuação do SVE na busca ativa dos casos notificados para complementação de informações reforçada a partir da obrigatoriedade na notificação imediata da febre maculosa em 2014.⁹ Este problema é relevante, pois, no

Brasil, lacunas no preenchimento dos dados também foram relatadas em outros estudos para outros agravos de notificação.^{13,25,26}

Diversos fatores podem interferir no preenchimento das fichas de notificação, tais como: o não reconhecimento da importância das informações coletadas, a percepção de que isso seria uma tarefa meramente burocrática, a desmotivação e a sobrecarga de trabalho de profissionais, a escolha de outras prioridades por parte dos órgãos decisórios, além de variações conforme as características do sistema de saúde local.^{16,17,27}

A investigação oportuna do caso significa que foram iniciadas as ações relacionadas em tempo hábil, que podem incluir a pesquisa ambiental para identificação da espécie de carrapato-vetor e do LPI.⁷ A quase totalidade dos casos terem sido investigados de forma oportuna indica que houve eficiente funcionamento do SVE na maioria do território estadual durante todo este período, colaborando na acurácia do conhecimento do perfil epidemiológico da doença no estado, bem como da distribuição do carrapato-vetor.

A boa oportunidade da suspeita diagnóstica é fundamental para orientar a antibioticoterapia correta precocemente, o que pode potencialmente reduzir a letalidade,⁶ para tanto a correta classificação de risco de ocorrência da doença no território é importante para apoio da decisão médica. No presente estudo, foi demonstrado que o momento da coleta de amostras para análise sorológica é um parâmetro que precisa ser melhorado, pois se trata de uma informação essencial para a classificação do caso e consequentemente do LPI e das áreas de transmissão.²⁴

Informações laboratoriais ausentes ou inadequadas no Sinan, ou mesmo a sua não realização em tempo oportuno, podem levar a resultados imprecisos e prejudicar a investigação epidemiológica do caso.^{7,14,23,24} Para resolver em parte esta limitação, a integração entre os bancos de dados no Sinan e os dos laboratórios de referência seria recomendada, resultando em melhoria da qualidade dos dados.

O prolongado intervalo de tempo observado entre o início dos sintomas e a notificação pode estar associado à demora do paciente em procurar atendimento médico ou sinalizar atraso na suspeição do diagnóstico, não significando necessariamente falha no sistema de notificação.^{19,26} Essa demora pode ter interferido no desfecho de casos, e em ações de controle da doença e de prevenção de riscos aos seres humanos.^{14,24}

No presente estudo, mais de 80,0% dos casos foram encerrados em tempo hábil, proporcionando boa avaliação do perfil epidemiológico, amparando medidas eficazes de controle e prevenção pelos serviços de vigilância.²⁸ Acrescente-se que, neste período, tivemos contato bastante próximo com o sistema estadual de vigilância e fomos informados de que ao longo do tempo foram implementadas ações específicas integradas entre o nível central de vigilância epidemiológica e a rede, para a melhor abordagem do agravo. Isto deve ter se refletido nos bons valores de encerramento observados a partir de 2011.

Com relação à distribuição espacial, a identificação de cinco GVE silenciosos merece destaque. Esta situação merece uma investigação específica, pois em todo o estado de São Paulo está descrita a presença de carrapatos-vetores^{3-5,10,29,30} e de hospedeiros amplificadores do agente etiológico (cachorros e capivaras).^{3,4,6,10,23,24} Além disso, a oportunidade de notificação ter sido inadequada em mais da metade dos territórios sugere a necessidade de campanhas de comunicação sobre febre maculosa direcionada para a população em risco e de capacitação frequente de profissionais da saúde.

O fato da oportunidade de investigação ter sido boa em praticamente todos os territórios em que houve notificação sugere que ações relacionadas estejam ocorrendo em tempo hábil a partir do registro do caso. No entanto, as oportunidades de encerramento e de digitação, que são comumente consideradas atividades burocráticas, estão insatisfatórias na maioria do estado, o que pode implicar na necessidade de reavaliar a gestão de atividades referentes ao processo.

Este estudo favoreceu o conhecimento do perfil de qualidade destes dados de febre maculosa, proporcionando subsídios para a análise situacional ao longo do tempo por parte das autoridades em saúde pública, com reflexo nos indicadores de saúde relacionados. A primeira avaliação regionalizada para o estado de São Paulo destes parâmetros para este agravo colabora para promoção da melhoria da coleta do conjunto de dados para os municípios dos diferentes GVE. Isto permite melhor alocação de recursos em áreas da vigilância, em capacitação de profissionais da saúde e na adoção de políticas em saúde regionalizadas.

Até o presente momento, este é o único estudo de que temos conhecimento que avaliou completude e diferentes parâmetros de oportunidade para o agravo febre maculosa utilizando dados do Sinan, inclusive em sua distribuição espacial. Além disso, a análise dos intervalos entre as coletas sorológicas dos casos confirmados foi uma iniciativa original da presente pesquisa.

Como limitações deste estudo, a utilização de um banco apenas com os casos confirmados não permitiu analisar a qualidade do banco de dados como um todo, o que incluiria os casos suspeitos e descartados. Além disso, não foi possível dirimir todas as inconsistências de todos os casos disponibilizados a despeito de repetidos esforços, o que resultou na exclusão de parte ínfima (<5%) do banco inicial, sem impacto nos resultados observados.

Referências

1. Da Paixão Sevá A, Martins TF, Munõz-Leal S, Rodrigues AC, Pinter A, Luz HR, et al. A human case of spotted fever caused by *Rickettsia parkeri* strain Atlantic rainforest and its association to the tick *Amblyomma ovale*. *Parasites and Vectors*. 2019;12(1):1–5. doi.org/10.1186/s13071-019-3730-2.

2. Ribeiro CM, da Costa VM, de Carvalho JLB, Mendes RG, Bastos PA de S, Katagiri S, et al. Brazilian spotted fever: A spatial analysis of human cases and vectors in the state of São Paulo, Brazil. *Zoonoses Public Health*. 2020;67(6):629–36.
3. de Oliveira SV, Guimarães JN, Reckziegel GC, Neves BM da C, Araújo-Vilges KM de, Fonseca LX, et al. An update on the epidemiological situation of spotted fever in Brazil. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis* . 2016;22(22):1–8.
doi.org/10.1186/s40409-016-0077-4.
4. Polo G, Mera Acosta C, Labruna MB, Ferreira F, Brockmann D. Hosts mobility and spatial spread of *Rickettsia rickettsii*. *PLoS Comput Biol*. 2018;14(12):e1006636.
doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006636.
5. Binder LC, Ramírez-Hernández A, Serpa MC de A, Moraes-Filho J, Pinter A, Scinachi CA, et al. Domestic dogs as amplifying hosts of *Rickettsia rickettsii* for *Amblyomma aureolatum* ticks. *Ticks Tick Borne Dis*. 2021;12(6):1–8.
6. Araújo RP de, Navarro MBM de A, Cardoso TA de O. Febre maculosa no Brasil: estudo da mortalidade para a vigilância epidemiológica. *Cad Saúde Coletiva*. 2015;23(4):354–61.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde : volume único [recurso eletrônico]. Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. 3rd ed. Brasília; 2019.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n 1943, de 18 de outubro de 2001. Define a relação de doenças de notificação compulsória para todo território nacional. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*. Brasília, v. 10, n. 1, p. 35 . 2001 [citado 2022 Abr 20]. Disponível em: http://www.funasa.gov.br/site/wp-content/files_mf/Pm_1943_2001.pdf.

9. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.271, de 6 de junho de 2014. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o nacional, nos termos do anexo, e dá outra . Ministério da Saúde. 2014 [citado 2022 Abr 19]. Disponível em:
http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt1271_06_06_2014.html.
10. de Oliveira S V., Willemann MCA, Gazeta GS, Angerami RN, Gurgel-Gonçalves R. Predictive Factors for Fatal Tick-Borne Spotted Fever in Brazil. *Zoonoses Public Health*. 2017;64(7):e44–50.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS - Datasus. Informações de Saúde (TABNET). Epidemiológicas e Morbidade. Febre Maculosa – Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Brasil . Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net. 2022. Disponível em:
<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/febremaculosabr.def>.
12. São Paulo (Estado). Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof Alexandre Vranjac”. Dados estatísticos- Febre Maculosa. . Centro de Vigilancia Epidemiológica. 2022. Disponível em:
www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-por-vetores-e-zoonoses/dados/fmaculosa/fmaculosa_dados.pdf.
13. Marques CA, de Siqueira MM, Portuga FB. Assessment of the lack of completeness of compulsory dengue fever notifications registered by a small municipality in brazil. *Cienc e Saude Coletiva*. 2020;25(3):891–900.
14. Brasil. Guia de vigilância epidemiológica. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. 6th ed. Ministério da Saúde, editor. Brasília; 2005. 816 p.

15. German RR, Lee LM, Horan JM, Milstein RL, Pertowski CA, Waller MN. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the Guidelines Working Group. *Recommendations and Reports*. . 50(RR13). 2001 [citado 2022 Fev 19]. p. 1±35. Disponível em:
www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5013a1.htm.
16. Siqueira PC, Maciel ELN, Catão R de C, Brioschi AP, Silva TCC da, Prado TN do. Completude das fichas de notificação de febre amarela no estado do Espírito Santo, 2017. *Epidemiol e Serv saude Rev do Sist Unico Saude do Bras*. 2020;29(3):e2019402.
17. Canto VB do, Nedel FB. Completude dos registros de tuberculose no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) em Santa Catarina, Brasil, 2007-2016. *Epidemiol e Serv saude Rev do Sist Unico Saude do Bras*. 2020;29(3):e2019606.
18. Goto DYN, Larocca LM, Felix JVC, Kobayashi VL, Chaves MMN. Assessment of the timeliness for notification of dengue in the state of Paraná. *ACTA Paul Enferm*. 2016;29(3):355–62.
19. Swaan C, van den Broek A, Kretzschmar M, Richardus JH. Timeliness of notification systems for infectious diseases: A systematic literature review. *PLoS One*. 2018;13(6):1–19.
20. Latorre M do RD de O, Cardoso MRA. Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre os aspectos metodológicos. *Rev Bras Epidemiol*. 2001;4(3):145–52.
21. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Cidades@*. São Paulo. . 2017 [citado 2022 Abr 18]. Disponível em:
<http://www.cidades.ibge.gov.br/xtras/uf.php?lang=&coduf=35&search=sao-paulo>.
22. São Paulo (Estado). Decreto nº 40.083, de 15 de maio de 1995. Organiza as Direções

- Regionais de Saúde, extingue 41 (quarenta e um) Escritórios Regionais de Saúde e dá providências correlatas. Governador do Estado de São Paulo. 1995. Disponível em: www.al.sp.gov.br/norma/11490.
23. Pinter A, Sabbo C, Leite R, Spinola R, Angerami R. Boletim Epidemiológico Paulista. Inf técnico sobre Febre Maculosa. 2021;18(213):54–78.
 24. Pinter A, Costa CS, Holcman MM, Camara M, Leite RM. A Febre Maculosa Brasileira na Região Metropolitana de São Paulo. Bol Epidemiológico Paul. 2016;13(151).
 25. Oliveira MEP de, Soares MR de AL, Costa M da CN, Mota ELA. Avaliação da completude dos registros de febre tifóide notificados no Sinan pela Bahia. Epidemiol e Serviços Saúde. 2009;18(3):219–26.
 26. Chehab MA, Bala MO, Al-Dahshan A, Selim NA, Al-Romaihi HE, Al-Thani M, et al. Evaluation of the Completeness and Timeliness of National Malaria Surveillance System in Qatar, 2016. Cureus. 2018;10(6).
 27. Rocha MS, Bartholomay P, Cavalcante MV, Medeiros FC de, Codenotti SB, Pelissari DM, et al. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan): principais características da notificação e da análise de dados relacionada à tuberculose. Epidemiol e Serv saude Rev do Sist Unico Saude do Bras. 2020;29(1):e2019017.
 28. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Instrução normativa n.º 02/SVS/MS, de 22 de novembro de 2005. Regulamenta as atividades de vigilância epidemiológica com relação à coleta, fluxo, periodicidade de envio de dados da notificação compulsória de doenças por meio do Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN [Internet]. Brasília, DF; 2005 p. 46.
 29. Luz HR, Costa FB, Benatti HR, Ramos VN, De A Serpa MC, Martins TF, et al. Epidemiology of capybara-associated Brazilian spotted fever. PLoS Negl Trop Dis . 2019;13(9):1–24. doi.org/10.1371/journal.pntd.0007734.

30. Passos Nunes FB, Da Silva SC, Cieto AD, Labruna MB. The Dynamics of Ticks and Capybaras in a Residential Park Area in Southeastern Brazil: Implications for the Risk of *Rickettsia rickettsii* Infection. *Vector-Borne Zoonotic Dis.* 2019;19(10):711–6.

Tabelas e figuras

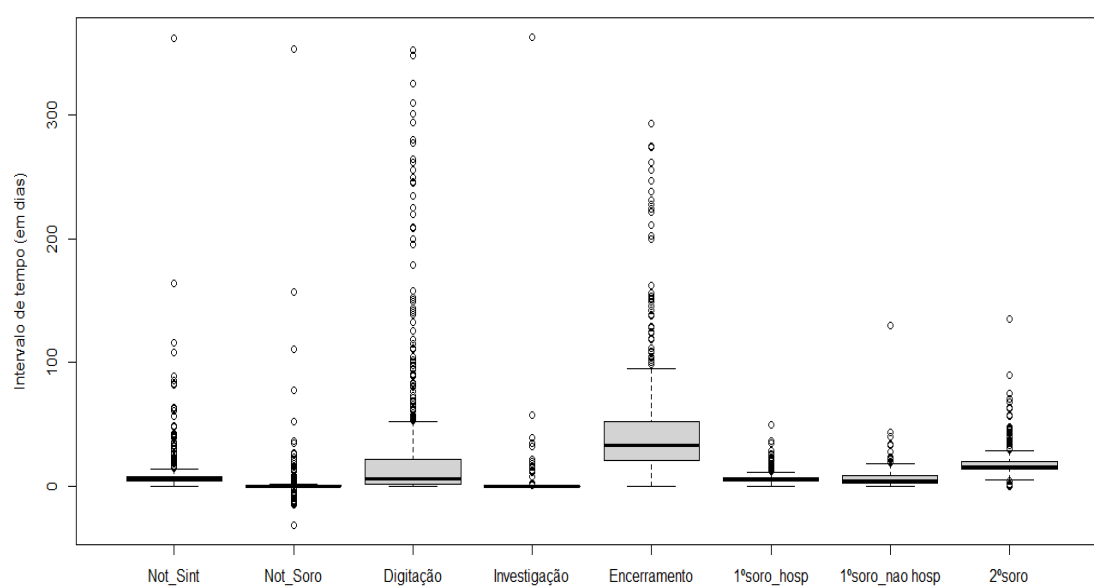


Figura 1 - Distribuição dos intervalos de tempo (em dias) entre início dos primeiros sintomas, coletas sorológicas (1ª e 2ª amostras), digitação, investigação, encerramento dos casos confirmados de febre maculosa em relação à data da notificação, disponíveis no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, 2007-2017. São Paulo, SP, Brasil.

Legenda: Not_Sint = notificação x início dos sintomas; Not_Soro = notificação x coleta sorológica; 1ºsoro_hosp = primeira amostra sorológica em casos hospitalizados; 1ºsoro_nao hosp = primeira amostra sorológica em casos não hospitalizados; 2ºsoro = segunda amostra sorológica.

Tabela 1 – Estatística descritiva dos intervalos de tempo (em dias) das análises de oportunidades dos casos confirmados de febre maculosa segundo o ano de notificação, disponíveis no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, 2007-2017. São Paulo.

Ano	Notificação-Sintomas		Notificação-Soro		Digitação		Investigação	
	Média ± dp	Mediana (Mín-Máx)	Média ± dp	Mediana (Mín-Máx)	Média ± dp	Mediana (Mín-Máx)	Média ± dp	Mediana (Mín-Máx)
2007	9,9 ±10,5	7 (0 – 49)	1,2 ±3,6	0 (0 – 16)	28,7 ±54,9	6 (0 – 245)	0,6 ±2,3	0 (0 – 11)
2008	9,2 ±10,4	7 (1 – 63)	1,8 ±4,3	0 (0 – 18)	22,7 ±28,1	9,5 (0 – 119)	9,8 ±55,4	0 (0 – 363)
2009	12,0 ±25,4	6 (0 – 164)	7,9 ±29,7	0 (0 – 157)	67,2 ±101	9 (0 – 353)	0,1 ±0,4	0 (0 – 2)
2010	9,9 ±16,4	6 (0 – 89)	5,0 ±14,3	0 (0 – 78)	61,9 ±80,5	35 (0 – 348)	0 ±0,3	0 (0 – 2)
2011	9,9 ±42,6	6 (1 – 362)	9,3 ±52,6	0 (0 – 354)	14,7 ±21,9	6 (0 – 98)	0,3 ±2,1	0 (0 – 18)
2012	9,9 ±12,2	5 (0 – 86)	2,2 ±5,5	0 (0 – 24)	13,7 ±29,6	3 (0 – 144)	0,5 ±3,6	0 (0 – 32)
2013	9,9 ±5,7	5 (0 – 31)	2,0 ±4,8	0 (0 – 27)	17,0 ±40,9	6 (0 – 294)	1,5 ±8,0	0 (0 – 58)
2014	9,9 ±8,9	6 (0 – 57)	1,9 ±4,4	0 (0 – 22)	14,5 ±33,7	4 (0 – 278)	0 ±0,3	0 (0 – 3)
2015	9,9 ±5,8	6 (0 – 42)	11,5 ±75,1	0 (0 – 577)	12,5 ±20,9	5 (0 – 111)	0,8 ±4,5	0 (0 – 39)
2016	9,9 ±5,7	6 (0 – 42)	1,5 ±5,9	0 (0 – 37)	12,3 ±16,6	6 (0 – 80)	0 ±0,2	0 (0 – 2)
2017	9,9 ±13,6	5 (0 – 108)	1,2 ±3,7	0 (0 – 22)	24,8 ±40,6	12 (0 – 256)	0,3 ±2,6	0 (0 – 22)

Legenda: dp = desvio-padrão; Máx = valor máximo; Mín = valor mínimo

Tabela 1 – Estatística descritiva dos intervalos de tempo (em dias) das análises de oportunidades dos casos confirmados de febre maculosa segundo o ano de notificação, disponíveis no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, 2007-2017. São Paulo (cont).

Ano	Encerramento		1ª coleta sorológica (hospitalizados)		1ª coleta sorológica (não hospitalizados)		2ª coleta sorológica	
	Média ± dp	Mediana (Mín-Máx)	Média ± dp	Mediana (Mín-Máx)	Média ± dp	Mediana (Mín-Máx)	Média ± dp	Mediana (Mín-Máx)
2007	9,9 ±10,5	42,5 (11 – 238)	1,2 ±3,6	7 (0 – 18)	28,7 ±54,9	7 (0 – 18)	0,6 ±2,3	19,5 (0 – 18)
2008	9,2 ±10,4	49,5 (0 – 228)	1,8 ±4,3	6 (0 – 22)	22,7 ±28,1	3 (0 – 22)	9,8 ±55,4	15 (0 – 22)
2009	12,0 ±25,4	47 (0 – 224)	7,9 ±29,7	5,5 (1 – 23)	67,2 ±101	5 (1 – 23)	0,1 ±0,4	16 (1 – 23)
2010	9,9 ±16,4	41 (0 – 275)	5,0 ±14,3	5 (1 – 37)	61,9 ±80,5	6 (1 – 37)	0 ±0,3	15 (1 – 37)
2011	9,9 ±42,6	27 (0 – 152)	9,3 ±52,6	5 (1 – 29)	14,7 ±21,9	6 (1 – 29)	0,3 ±2,1	15 (1 – 29)
2012	9,9 ±12,2	24,5 (0 – 274)	2,2 ±5,5	5 (0 – 37)	13,7 ±29,6	14 (0 – 37)	0,5 ±3,6	16 (0 – 37)
2013	9,9 ±5,7	31 (0 – 293)	2,0 ±4,8	5 (1 – 24)	17,0 ±40,9	4 (1 – 24)	1,5 ±8,0	15 (1 – 24)
2014	9,9 ±8,9	22,5 (0 – 142)	1,9 ±4,4	5 (1 – 50)	14,5 ±33,7	4 (1 – 50)	0 ±0,3	15 (1 – 50)
2015	9,9 ±5,8	33 (0 – 262)	11,5 ±75,1	5 (0 – 26)	12,5 ±20,9	4 (0 – 26)	0,8 ±4,5	17 (0 – 26)
2016	9,9 ±5,7	34 (1 – 83)	1,5 ±5,9	6 (1 – 18)	12,3 ±16,6	4 (1 – 18)	0 ±0,2	16 (1 – 18)
2017	9,9 ±13,6	37 (0 – 256)	1,2 ±3,7	5 (1 – 15)	24,8 ±40,6	5 (1 – 15)	0,3 ±2,6	17 (1 – 15)

Legenda: dp = desvio-padrão; Máx = valor máximo; Mín = valor mínimo

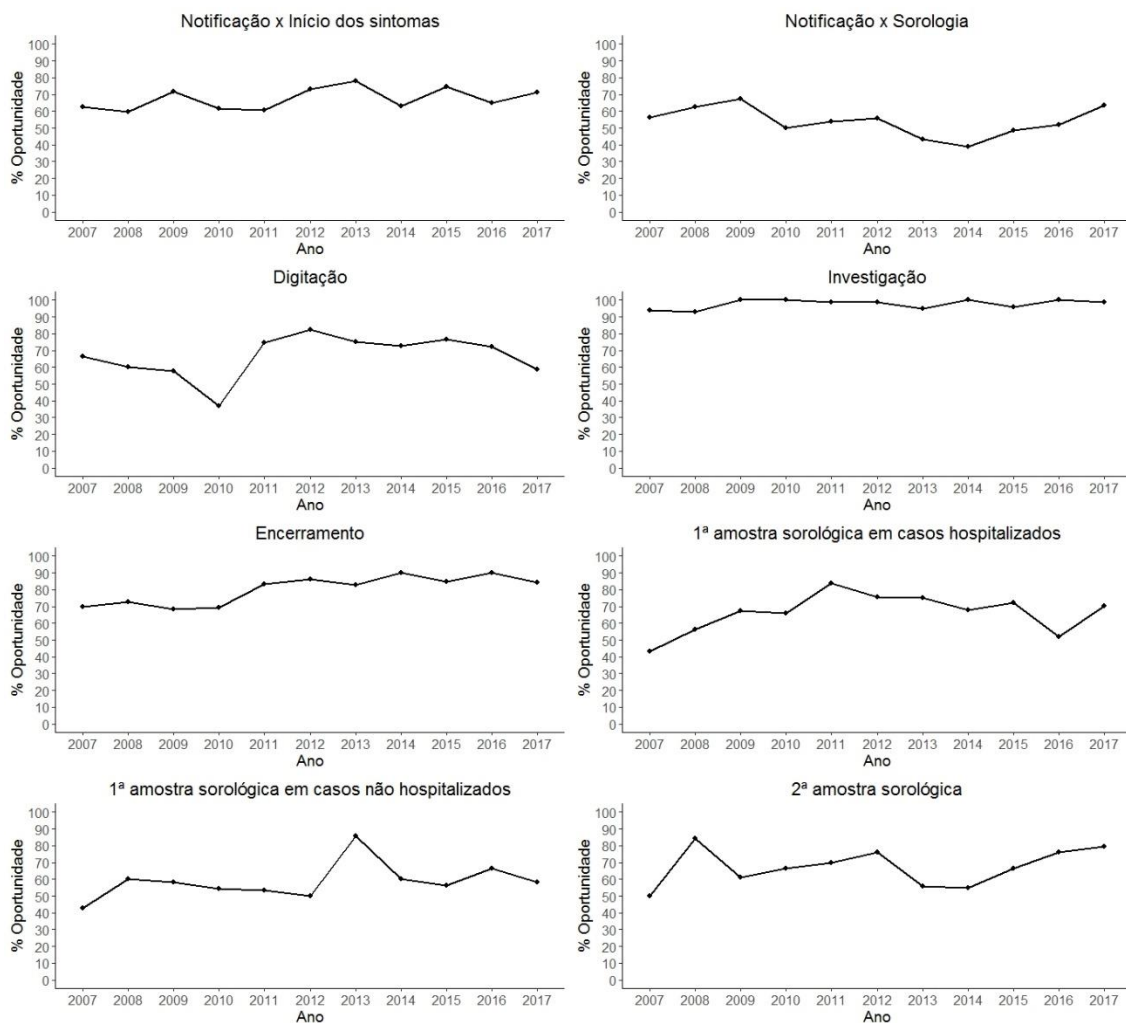


Figura 2 - Distribuição anual do percentual de oportunidade de notificação em relação ao início dos primeiros sintomas, digitação, investigação, encerramento e coleta das amostras sorológicas, disponível no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, 2007-2017. São Paulo, SP, Brasil.

Tabela 2 – Análise de tendência para completitude e oportunidade (em dias) dos campos analisados na ficha de investigação de febre maculosa registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação. São Paulo, 2007-2017.

Variável dependente (Y)	B₁*	p-valor	Tendência
Completitude da Data de Hospitalização	0,00	0,821	Estável
Completitude da Data da Alta	0,02	0,010	Crescente
Completitude da Data da Primeira amostra sorológica	0,00	0,952	Estável
Completitude da Data da Segunda amostra sorológica	0,02	0,031	Crescente
Oportunidade de Notificação/Sintomas	-1,75	0,177	Estável
Oportunidade de Notificação/Sorologia	0,15	0,624	Estável
Oportunidade de Digitação	-8,35	0,146	Estável
Oportunidade de Investigação	-0,05	0,370	Estável
Oportunidade de Encerramento	-2,12	0,281	Estável
Oportunidade da Primeira amostra sorológica/hospitalizados	-0,26	0,741	Estável
Oportunidade da Primeira amostra sorológica/não hospitalizados	0,06	0,987	Estável
Oportunidade da Segunda amostra sorológica	-1,13	0,545	Estável

B1* = coeficiente de regressão

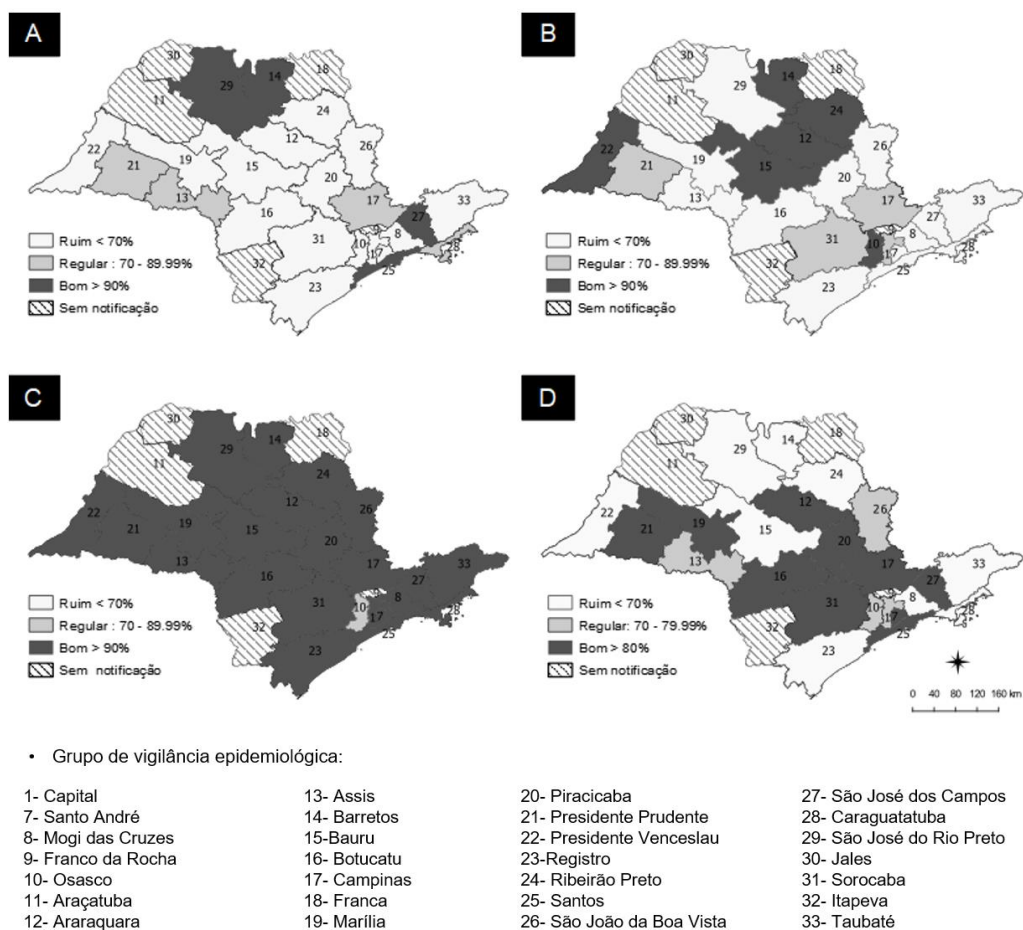


Figura 3 – Avaliação do percentual de oportunidade por Grupo de Vigilância Epidemiológica (GVE) das variáveis: “A – Notificação”, “B – Digitação”, “C – Investigação”, e “D – Encerramento” das fichas de investigação de febre maculosa registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, 2007 a 2017, São Paulo, SP, Brasil.

6.2 ARTIGO 2. BRAZILIAN SPOTTED FEVER INCIDENCE AND MORTALITY TRENDS BY TICK-VECTOR IN SÃO PAULO STATE

O trabalho foi submetido para apreciação da Revista de Saúde Pública.

 Revista de Saúde Pública

 Início

 Autor

Confirmação da submissão

 imprimir

Obrigado pela sua submissão

Submetido para
Revista de Saúde Pública

ID do manuscrito
RSP-2022-4846

Título
Brazilian spotted fever temporal and spatial analysis by tick-vector in São Paulo State

Autores
Xavier, Daniele
Albuquerque, Michellin
Menezes, Fabricio
Sousa-Carmo, Sílvia
Pinter, Adriano

Data da submissão
12-mai-2022

Brazilian spotted fever temporal and spatial analysis by tick-vector in São Paulo State

BSF temporal and spatial analysis by tick

Daniele Rosa Xavier¹ - orcid.org/0000-0003-0398-7667

Michellin Pereira de Albuquerque¹ - orcid.org/0000-0003-1676-0488

Fabricio dos Santos Menezes² - orcid.org/0000-0001-9230-1879

Sílvia von Tiesenhausen de Sousa-Carmo³ - orcid.org/0000-0002-0334-6926

Adriano Pinter⁴ - orcid.org/0000-0003-4596-3268

¹Universidade de São Paulo, Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, São Paulo, SP, Brasil

²Universidade Federal de Sergipe, Departamento de Educação em Saúde, Sergipe, SE, Brasil

³Centro de Informações de Vigilância Epidemiológica, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

⁴Pesquisador Científico VI, Superintendência de Controle de Endemias – SUCEN, São Paulo, SP, Brasil

Correspondence:

Daniele Rosa Xavier

Universidade de São Paulo

Faculdade de Saúde Pública

Av. Dr. Arnaldo, 715, Cerqueira César

01246-904, São Paulo, SP, Brasil

E-mail: danni_vet@usp.br

Financing: The study received funding from the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), in the Doctorate category, under the process: 140971/2017-3.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To analyze the trends of incidence and mortality rates caused by Brazilian spotted fever (BSF) based on each vector spatial distribution in the state of São Paulo from 2007 to 2017. Also, to investigate outcomes by hospitalization sites.

METHODS: A time-series study using secondary data of BSF confirmed human cases by tick-vector in the state of São Paulo, registered on the National Information System for Notifiable Diseases (SINAN) from 2007 and 2017, using Joinpoint software. Data was georeferenced by hospitalization sites.

RESULTS: In *A. sculptum* areas, there were upward incidence and mortality trends (both $p < 0.05$), between 2007 and 2015. In *A. aureolatum* areas, there was a downward incidence trend ($p < 0.05$), while the mortality trend remained stable through all studied period. Lethality rate in *A. aureolatum* related cases was higher than *A. sculptum* ones (67.1% against 55.0%, $p = 0.037$). The majority of the patients were hospitalized near probable site of infection.

CONCLUSIONS: Incidence and mortality curves were markedly different according to tick-vector, pointing to a worse lethality rate when *A. aureolatum* was implicated.

These findings may orient specific surveillance actions and assistance approaches, considering the different territories.

DESCRITORES: Brazilian spotted fever. Incidence. Hospitalization. Information System.

INTRODUCTION

Brazilian spotted fever (BSF) is an acute febrile tick-borne disease that may lead to fatal outcome in humans¹ and it is an endemic zoonosis in some regions of Brazil. It is caused by the obligate intracellular gram-negative *Rickettsia rickettsii* bacterium, which is transmitted by ticks of the genus *Amblyomma*. The tick species *Amblyomma sculptum* and *Amblyomma aureolatum* were implied as the most important vectors for BSF in São Paulo State¹⁻³.

Amblyomma sculptum presents a wide geographic distribution in Cerrado and Atlantic rainforest areas, its main hosts are capybaras and horses, and its seasonal activity is well known^{4,5}. In contrast, *A. aureolatum* is endemic to Atlantic rainforest over 700 meters above sea level (being the predominant vector in São Paulo Metropolitan Area (SPMA)), its main hosts are dogs, and no seasonal pattern is observed⁶⁻⁸. Accordingly, different public health actions should be taken to prevent outbreaks⁹. Besides, widespread information about BSF and implementation of timely and appropriate therapy for suspected cases^{4,10} can be planned.

Between 2007 and 2020, there were 2,293 confirmed cases registered in Brazil¹¹. Data from the São Paulo State Epidemiological Surveillance Center (CVE) recorded 936 confirmed cases of BSF from 2007 to February 2021¹². The state case

fatality rate was 54.4%, predominantly males and patients aged from 20 to 59 years old.

Given the specificities of each tick-vector, determining temporal trends and classifying by vector will contribute to epidemiologic surveillance of BSF, providing better information for decision makers in public health. Therefore, the present study analyses incidence and mortality rates related to each vector spatial distribution in the state of São Paulo from 2007 to 2017.

METHODS

Anonymous records of BSF human cases registered on the National Information System for Notifiable Diseases (SINAN) from 2007 and 2017 were provided by the CVE of São Paulo's Health State Secretariat (SES-SP). The inclusion criteria were: 1) confirmed cases by clinical, epidemiological, or laboratory criteria; 2) only São Paulo State residents and whose probable site of infection (PSI) was within the state territory. The cases related to *Amblyomma ovale* tick, vector of *Rickettsia parkeri* strain Atlantic rainforest, were excluded. Information about the most likely tick-vector species were obtained from Superintendency for Endemic Diseases Control of São Paulo State (SUCEN).

Two approaches were conducted: a time-series study considering all patients and a georeference for the ones who were hospitalized.

Data was stratified by sex and age group.

We calculated the age-standardized incidence and mortality rates per 100,000 persons using Segi's world standard population¹³, and data provided by State System of Data Analysis Foundation¹⁴.

For temporal trends analysis, we carried out regression models considering the serial autocorrelation according to tick species (*A. sculptum* or *A. aureolatum*) observed at PSI using Joinpoint Regression Program¹⁵, version 4.2.0 to assess the annual percent change (APC) with a 95% confidence interval and $p < 0.05$.

For spatial distribution analysis, the addresses of the hospitalization sites were obtained at the National Register for Health Facilities, and geographical coordinates were determined using Google Earth Engine. Shapefiles were obtained from Brazilian Institute of Geography and Statistics¹⁶. Thematic maps were composed using software QGIS version 3.16.

This study was approved by the Research and Ethics Committee (nº 97917318.0.0000.5421) of the School of Public Health of the University of São Paulo (FSP-USP), and with the consent of SES-SP.

RESULTS

From 2007 through 2017, in São Paulo State, there were 736 cases reported in SINAN. Forty-six cases (6.3%) didn't met confirmation criteria or were imported cases, and 24 (3.3%) were associated to *A. ovale* as tick-vector. For five subjects, outcomes were unknown; their data was used solely for incidence rate analysis.

There were 581 human cases associated with *A. sculptum* tick as the most likely vector, 467 of those were men (80.4%). In the same interval, eighty-five cases were associated with *A. aureolatum*, 48 men (56.5%). The global lethality rate observed for *A. sculptum* cases was lower than the one associated with *A. aureolatum* (55.0% versus 67.1%, $p = 0,037$).

No differences were found in relation to sex and age groups.

In the time-series study, incidence trends for *A. sculptum* vector areas showed an upward trend between 2007 and 2015 (APC 11.1; 95%CI: 5.3 to 17.2, $p < 0.05$) (Figure 1.A). On the contrary, incidence trends for *A. aureolatum* vector areas showed a downward trend during the whole period (APC -5.2; 95%CI: -9.9 to -0.3, $p < 0.05$) (Figure 1.B).

In the time-series study, mortality trends for *A. sculptum* vector areas also showed an upward trend from 2007 to 2015 (APC 23.1; 95%CI: 15.8 to 30.9; $p < 0.05$) (Figure 1.C). In *A. aureolatum* tick areas, mortality trend remained stable through all studied period (APC 0.1; 95%CI: -6.6 to 7.3) (Figure 1.D).

A total of 560 individuals (84.1%) needed hospital care, 478 cases (85.4%) from *A. sculptum* areas. Eighty-two percent of the cases related to *A. sculptum* ticks were hospitalized, in comparison with 96.5% of the ones from *A. aureolatum*. In this group, there was no difference between lethality rate observed for *A. sculptum* cases and *A. aureolatum* (62.7% versus 67.1%, $p = 0.44$).

The hospitalization site was informed in 531 cases (94.5%). The outcomes were registered for 528 subjects, that were georeferenced.

The municipalities where BSF human cases related to *A. sculptum* areas were hospitalized are illustrated in Figure 2 (Figure 2A cured cases, Figure 2B deaths). Hospitalization occurred mainly at Campinas region, with the greatest number of cases for both cure and death in Campinas, Piracicaba, and Valinhos over the study period. For the majority of the reported cases at these cities, PSI were parks and wilderness areas. It is noteworthy that São Paulo, Mogi das Cruzes, Santo André, Diadema, and Cotia, cities within *A. aureolatum* vector area, had ten reported imported cases related to *A. sculptum*, and seven of them died. There was no

difference in lethality between the cases that were attended within or out of the PSI area (respectively 62.4% and 70.0%, $p = 0.62$).

The main cities where BSF human cases related to tick *A. aureolatum* were hospitalized are shown in Figure 3. Santo André, São Paulo, São Bernardo do Campo, and Diadema reported the highest numbers for both outcomes (Figure 3A and Figure 3B, respectively cure and death). In the majority of cases, the infection probably occurred within their residences. Two patients from São Paulo Metropolitan Area (*A. aureolatum* area) were hospitalized in Campinas and Limeira, municipalities associated to *A. sculptum* vector area; both were cured. The observed lethality was 68.0% within PSI area; no comparison was made between groups since there were only two hospitalizations reported outside PSI area.

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first study of human cases of BSF based upon the tick-vector species (*A. sculptum* or *A. aureolatum*) with analysis of BSF incidence and mortality rate and trends, and spatial analysis of hospitalization sites and observed outcomes. This original approach unveiled some singularities.

Our observations point towards a more severe disease whenever *A. aureolatum* was involved in comparison to *A. sculptum* cases, specifically a stable mortality trend in spite of decreasing incidence, a higher proportion of hospitalization, and a higher lethality.

For better understanding of these findings, it's worthwhile to start discussing about incidence. The observed differences in incidence rates between vectors

cannot be explained by people behavior (clothing, for instance). It may be due to environmental factors, different hosts, tick behavior, and size of population at risk.

In São Paulo State, since 2007, there was a large increase of the area of sugar-cane culture, capybaras' important food source, leading to higher survival and reproduction rates, and provoking an amplification of *Rickettsia*-infected *A. sculptum* ticks¹⁷⁻¹⁹. This situation may justify the initial increment in incidence rate. On the other hand, the apparent decrease after 2015 may be caused by the water scarcity observed in 2014 and 2015 throughout Brazil. This drought may have impacted both the life cycle of *A. sculptum* and the natality of the capybara groups and, therefore, its newborn population, which are the main responsible for *R. rickettsii* horizontal amplification amongst ticks^{10,20,21}. Besides, *A. sculptum* immature stages are known for its aggressive behavior towards any potential host, humans included²².

At *A. aureolatum* occurrence area, there is a higher risk of tick exposure where human occupation affected the biophysical environment^{7,23}, as observed in SPMA. Nevertheless, there was a decrease in the incidence rate of BSF associated to *A. aureolatum*. This may be due to localized public campaigns about tick collars and dogs' restraintment when outdoors, decreasing the chances of exposing the owner to tick-vector.

Considering the BSF lethality rate, it was expected that incidence rate and mortality rate would have the same behavior. However, this was observed only where *A. sculptum* was the probable vector. The *A. aureolatum*-related mortality rate was stable in spite of the drop in the incidence rate, resulting in a higher lethality rate. This unforeseen observation points towards a more severe disease in comparison to the one related to *A. sculptum* tick. In accordance with this hypothesis, in our study humans that were parasitized by *A. aureolatum* had a worse outcome unrelated to

their medical assistance place. This fact was also observed by Angerami et al²⁴. That may be due to a bigger infection load when compared to *A. sculptum*, since *A. aureolatum* can start transmitting the *R. rickettsii* as early as ten minutes after parasitizing the host²⁵. Nonetheless, a sustained decreasing incidence may lead to a lower awareness by the emergency staff, causing less disease identification and compromising early therapy. More studies must be performed to evaluate this finding.

Since the number of cases related to *A. aureolatum* who were attended outside PSI area was too small, some comparative analysis was restricted. This study focused primarily in patients with a more severe presentation, who needed hospitalization; therefore, its results cannot be extended to all BSF cases.

This study showed that public health strategies should be based on specific parasite territories, and that continuous acarological surveillance cannot be overemphasized.

Communication campaigns towards travelers and visitors of wilderness areas and deterrent apparatus in capybara areas are strongly recommended, especially in *A. sculptum* areas.

Besides, it is very important to support responsible pet ownership, reinforcing permanent use of collar guides in *A. aureolatum* areas and giving incentive to tick collar use. Furthermore, it is fundamental a broad discussion aiming at sustainable soil occupation and use, preventing degraded areas.

Finally, on-going education programs for health workers are highly recommendable, focusing on diagnosis and immediate treatment of BSF in all São Paulo State.

This unique regional approach revealed some particularities in relation to which tick was involved, characteristics that were missed when BSF was studied as a sole group.

Incidence and mortality curves were markedly different according to tick-vector, pointing to a worse lethality rate when *A. aureolatum* was implicated.

Almost all the subjects were hospitalized near the probable site of infection, strengthening the need for tailored regionalized education campaigns for both health workers and population at large, based on local epidemiology.

AUTHORS' CONTRIBUTION:

Study design and planning: DRX, AP. Data analysis and interpretation: DRX, AP, FSM, SVTS-C, MPA. Preparation and review of the manuscript: DRX, AP, SVTS-C. Manuscript final version approval: DRX, AP, FSM, SVTS-C, MPA.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCE

1. Szabó MPJ, Pinter A, Labruna MB. Ecology, biology and distribution of spotted-fever tick vectors in Brazil. *Front Cell Infect Microbiol.* 2013;3(27):1–9. doi.org/10.3389/fcimb.2013.00027
2. de Oliveira SV, Guimarães JN, Reckziegel GC, Neves BM da C, Araújo-Vilges KM de, Fonseca LX, et al. An update on the epidemiological situation of spotted fever in Brazil. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2016;22(22):1–8. doi.org/10.1186/s40409-016-0077-4

3. Souza CE, Pinter A, Donalisio MR. Risk factors associated with the transmission of Brazilian spotted fever in the Piracicaba river basin, State of São Paulo, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48(1):11–7. doi.org/10.1590/0037-8682-0281-2014
4. Labruna MB, Amaku M, Metzner JA, Pinter A, Ferreira F. Larval Behavioral Diapause Regulates Life Cycle of *Amblyomma cajennense* (Acari: Ixodidae) in Southeast Brazil. *J Med Entomol.* 2003;40(2):170–8. doi.org/10.1603/0022-2585-40.2.170
5. Labruna MB, Ogrzewalska M, Soares JF, Martins TF, Soares HS, Moraes-Filho J, et al. Experimental Infection of *Amblyomma aureolatum* Ticks with *Rickettsia rickettsii*. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(5):829–34. doi.org/10.3201/eid1705.101524
6. Pinter A, Dias RA, Gennari SM, Labruna MB. Study of the seasonal dynamics, life cycle, and host specificity of *Amblyomma aureolatum* (Acari: Ixodidae). *J Med Entomol.* 2004;41(3):324–32. doi.org/10.1603/0022-2585-41.3.324
7. Ogrzewalska M, Saraiva DG, Moraes-Filho J, Martins TF, Costa FB, Pinter A, et al. Epidemiology of Brazilian spotted fever in the Atlantic Forest, state of São Paulo, Brazil. *Parasitology.* 2012;139(10):1283–300. doi.org/10.1017/S0031182012000546
8. Barbieri JM, Rocha CMBMD, Bruhn FRP, Cardoso DL, Pinter A, Labruna MB. Altitudinal Assessment of *Amblyomma aureolatum* and *Amblyomma ovale* (Acari: Ixodidae), Vectors of Spotted Fever Group Rickettsiosis in the State of São Paulo, Brazil. *J Med Entomol.* 2015;52(5):1170–4. doi.org/10.1093/jme/tjv073
9. Pinter A, Costa CS, Holcman MM, Camara M, Leite RM. A Febre Maculosa

- Brasileira na Região Metropolitana de São Paulo. Bepa - Bol Epidemiológico Paul [Internet]. 2016;13(151):1–58. <https://docs.bvsalud.org/biblioref/ses-sp/2016/ses-36340/ses-36340-6256.pdf>
10. Polo G, Mera Acosta C, Labruna MB, Ferreira F. Transmission dynamics and control of *Rickettsia rickettsii* in populations of *Hydrochoerus hydrochaeris* and *Amblyomma sculptum*. PLoS Negl Trop Dis. 2017;11(6):1–12. doi.org/10.1371/journal.pntd.0005613
 11. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS - Datasus. Informações de Saúde (TABNET). Epidemiológicas e Morbidade. Febre Maculosa – Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Brasil [Internet]. Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net. 2022. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/febremaculosabr.def>
 12. São Paulo (Estado). Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof Alexandre Vranjac”. Dados estatísticos- Febre Maculosa. [Internet]. Centro de Vigilância Epidemiológica. 2022. Available from: https://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-por-vetores-e-zoonoses/dados/fmaculosa/fmaculosa_dados.pdf
 13. Segi M. Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950–57). Sendai, Japan: Department of Public Health, Tohoku University School of Medicine; 1960.
 14. Fundação SEADE. Perfil da Região Metropolitana de São Paulo. Informações dos Municípios Paulistas [Internet]. Sistema Estadual de Análise de Dados. 2022 [cited 2022 May 11]. Available from:

- <http://www.imp.seade.gov.br/frontend/#/tabelas>
15. National Cancer Institute. Annual Percent Change (APC) and Confidence Interval [Internet]. 2022 [cited 2022 May 11]. Available from: <https://surveillance.cancer.gov/help/joinpoint/setting-parameters/method-and-parameters-tab/apc-aapc-tau-confidence-intervals/estimate-average-percent-change-apc-and-confidence-interval>
 16. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Cidades@. São Paulo. [Internet]. 2017 [cited 2020 Apr 23]. Available from: <http://www.cidades.ibge.gov.br/xtras/uf.php?lang=&coduf=35&search=sao-paulo>
 17. de Barros Ferraz KMPM, de Barros Ferraz SF, Moreira JR, Couto HTZ, Verdade LM. Capybara (*Hydrochoerus hydrochaeris*) distribution in agroecosystems: A cross-scale habitat analysis. *J Biogeogr.* 2007;34(2):223–30. doi.org/10.1111/j.1365-2699.2006.01568.x
 18. Polo G, Mera Acosta C, Labruna MB, Ferreira F, Brockmann D. Hosts mobility and spatial spread of *Rickettsia rickettsii*. *PLoS Comput Biol.* 2018;14(12):1–18. doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006636
 19. Luz HR, Costa FB, Benatti HR, Ramos VN, De A Serpa MC, Martins TF, et al. Epidemiology of capybara-associated Brazilian spotted fever. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(9):1–24. doi.org/10.1371/journal.pntd.0007734
 20. Souza CE, Moraes-Filho J, Ogrzewalska M, Uchoa FC, Horta MC, Souza SSL, et al. Experimental infection of capybaras *Hydrochoerus hydrochaeris* by *Rickettsia rickettsii* and evaluation of the transmission of the infection to ticks *Amblyomma cajennense*. *Vet Parasitol.* 2009;161(1–2):116–21. doi.org/10.1016/j.vetpar.2008.12.010

21. Ramírez-Hernández A, Uchoa F, Serpa MC de A, Binder LC, Rodrigues AC, Szabó MPJ, et al. Author Correction: Clinical and serological evaluation of capybaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*) successively exposed to an *Amblyomma sculptum*-derived strain of *Rickettsia rickettsii*. *Sci Rep.* 2020;10(1):1–15. doi.org/10.1038/s41598-020-57607-5
22. Szabó MPJ, Martins TF, Barbieri ARM, Costa FB, Soares HS, Tolesano-Pascoli GV, et al. Ticks biting humans in the Brazilian savannah: Attachment sites and exposure risk in relation to species, life stage and season. *Ticks Tick Borne Dis.* 2020;11(2):101328. doi.org/10.1016/j.ttbdis.2019.101328
23. Scinachi CA, Takeda GACG, Mucci LF, Pinter A. Association of the occurrence of Brazilian spotted fever and Atlantic rain forest fragmentation in the São Paulo metropolitan region, Brazil. *Acta Trop.* 2017;166:225–33. doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.11.025
24. Angerami RN, Câmara M, Pacola MR, Rezende RCM, Duarte RMR, Nascimento EMM, et al. Features of Brazilian spotted fever in two different endemic areas in Brazil. *Ticks Tick Borne Dis.* 2012;3(5–6):346–8. doi.org/10.1016/j.ttbdis.2012.10.010
25. Saraiva DG, Soares HS, Soares JF, Labruna MB. Feeding period required by *Amblyomma aureolatum* ticks for transmission of *Rickettsia rickettsii* to vertebrate hosts. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(9):1504–10. doi.org/10.3201/eid2009.140189

Figures

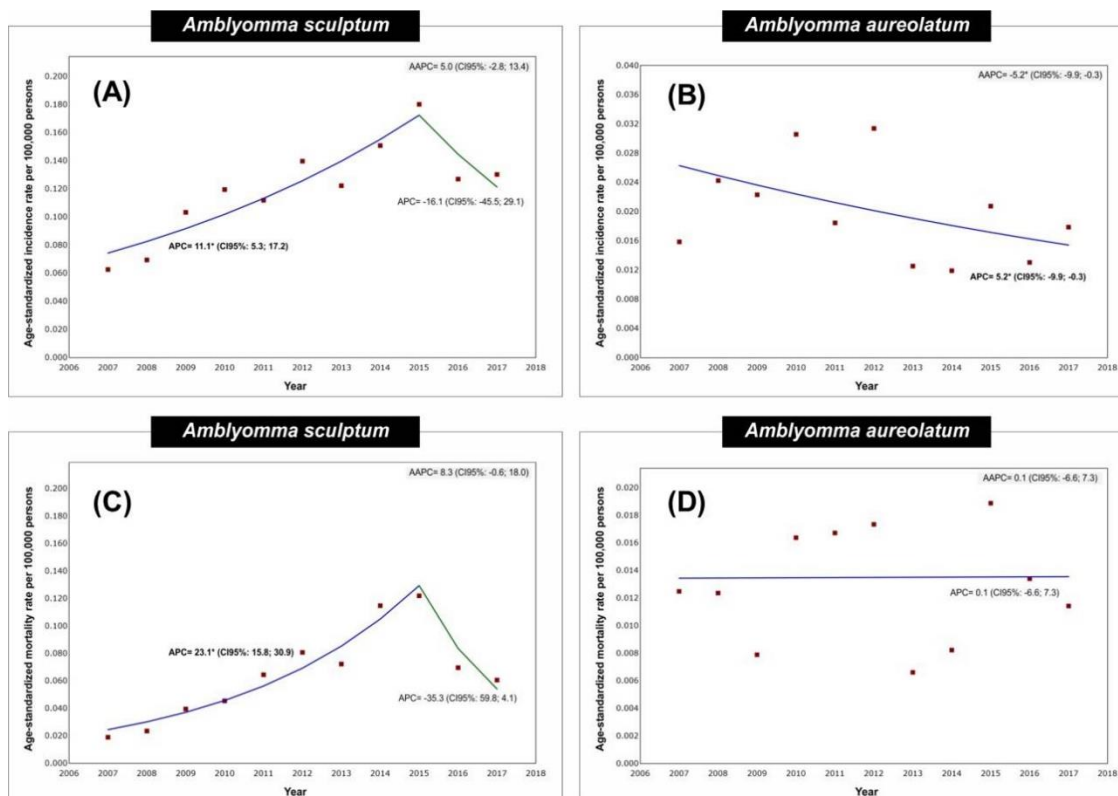


Figure 1. Incidence and mortality trends for *Amblyomma sculptum* and *Amblyomma aureolatum* areas. (A and C) Incidence and mortality rate for *A. sculptum*. (B and D) Incidence and mortality rate for *A. aureolatum*.

Note: APC: annual percent change; * - statistical significance.

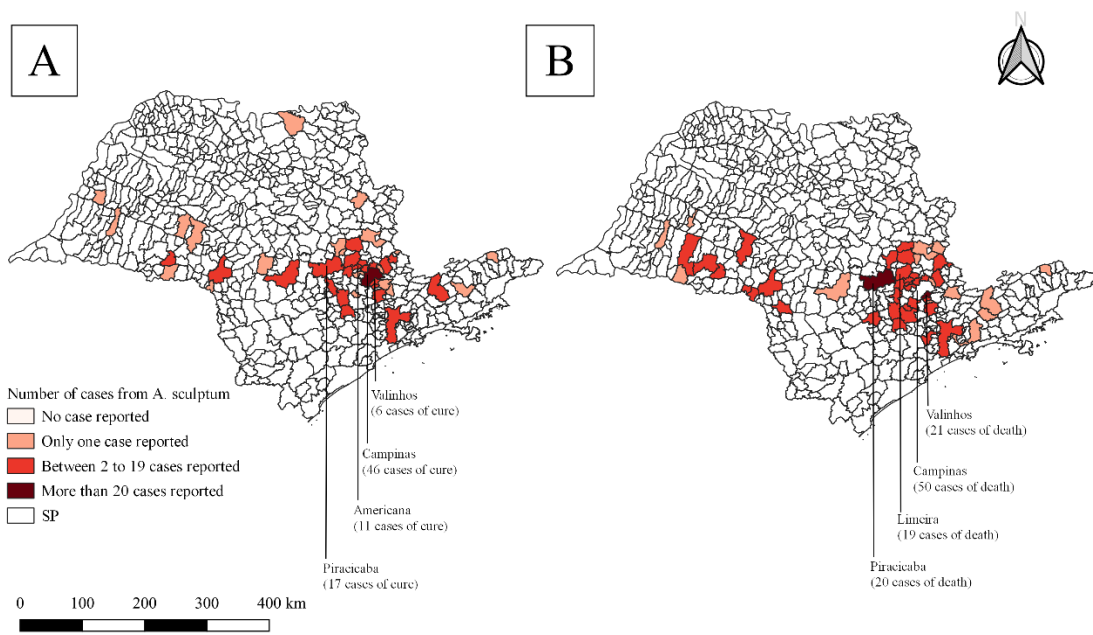


Figure 2. Spatial treatment distribution and clustering of reported Brazilian spotted fever cases in the state of São Paulo by *Amblyomma sculptum* area. Number of cases of cure (A) and deaths (B) by municipality.

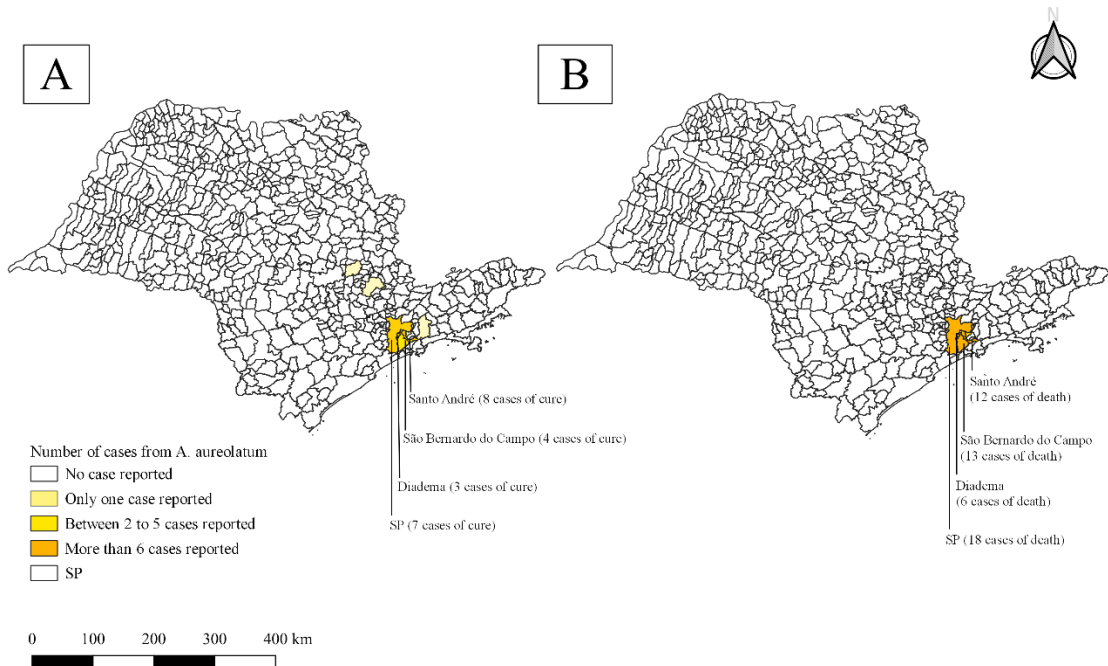


Figure 3. Spatial distribution and clustering of reported Brazilian spotted fever cases in the state of São Paulo by *Amblyomma aureolatum* area. Number of cases of cure (A) and deaths (B) by municipality.

6.3 ARTIGO 3. ANÁLISE ESPACIAL DOS CASOS HUMANOS DE FEBRE MACULOSA NO ESTADO DE SÃO PAULO, NO PERÍODO DE 2007-2017

De acordo com as normas da pós-graduação, esse artigo não foi submetido a nenhum periódico científico e, portanto, é inédito e passível de ajustes.

Análise espacial dos casos humanos de febre maculosa no estado de São Paulo no período de 2007-2017

Título corrido: **Varredura espaço-temporal de febre maculosa em SP**

Afiliações dos autores: Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brasil (D.R. Xavier); Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brasil (S.V.T. Sousa-Carmo, A. B. Almeida), and Superintendência de Controle de Endemias, São Paulo, São Paulo, Brasil (A. Pinter)

Endereço para correspondência: Daniele R. Xavier, Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, Av. Dr. Arnaldo, 715, Cerqueira César, 01246-904, São Paulo, SP, Brasil; e-mail: danni_vet@usp.br

Financiamento: O estudo recebeu financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), na categoria Doutorado, sob o processo: 140971/2017-3.

RESUMO

Este estudo teve como objetivos identificar áreas de maior risco de ocorrência, distribuição e provável evolução dos casos confirmados de febre maculosa no estado de São Paulo. Trata-se de estudo ecológico de varredura espaço-temporal de casos humanos confirmados notificados de febre maculosa (FM) no Sistema de Informação de Agravos de Notificação entre 2007 a 2017 no estado de São Paulo com análise do risco de ocorrência da doença no local provável de infecção, por meio do SaTScan. No presente momento, comportamento predominantemente urbano para *Amblyomma sculptum*, *Amblyomma aureolatum* e *Amblyomma ovale* foi verificado, explicado pela atual expansão imobiliária e pelo maior contato de cães domésticos com áreas de floresta. Duas novas áreas potenciais de ocorrência da FM associadas a *A. sculptum* foram identificadas no período analisado; enquanto para *A. aureolatum* não houve nova área endêmica. O delineamento ecológico com análise espaço-temporal permitiu melhor detecção de aglomerados de alto risco de distribuição da FM em humanos no espaço e no tempo, contribuindo para a estruturação de ações em saúde coletiva específicas para as diferentes áreas do estado.

Palavras-chave: Febre maculosa, *Amblyomma*, Análise espaço-temporal, Saúde Pública

ABSTRACT

This study aimed to identify areas of higher risk of occurrence, distribution and probable evolution of confirmed cases of spotted fever in the state of São Paulo. This was an ecological spatiotemporal clustering study of confirmed human cases spotted fever (SF) registered in *Sistema de Informação de Agravos de Notificação* between 2007 and 2017 São Paulo State. The risk analysis of disease occurrence by probable site of infection was performed through SaTScan. Currently, it was verified a predominantly urban behavior for *Amblyomma sculptum*, *Amblyomma aureolatum*, and *Amblyomma ovale*, which can be

explained by the existing real estate expansion and by a higher exposure of pet dogs to forest areas. Two new areas with potential *A. sculptum*-related SF occurrence were identified, while there were no new endemic territories for *A. aureolatum*. This approach enabled a better quantification of high-risk spatiotemporal clusters of human SF, contributing for the tailoring of specific public health actions towards different state regions.

Keywords: Spotted fever, *Amblyomma*, Spatiotemporal Analysis, Public Health

INTRODUÇÃO

A febre maculosa (FM) é uma zoonose febril aguda, com diferentes graus de gravidade e alta letalidade. É causada por riquetsias do grupo da febre maculosa, do gênero *Rickettsia*, como *Rickettsia rickettsii* e *Rickettsia parkeri*. Estas espécies diferem entre si quanto à virulência, à gravidade da sintomatologia, à espécie de carrapato-vetor e à distribuição geográfica (1,2).

No Brasil, o agente etiológico da FM é transmitido por carrapatos do gênero *Amblyomma*. Os principais vetores responsáveis pela transmissão no estado de São Paulo são *Amblyomma sculptum* (comumente relatado em áreas de Cerrado do interior do estado, com destaque para Região Metropolitana de Campinas - RMC e relevante área com maior incidência de casos notificados no estado de São Paulo), *Amblyomma aureolatum* (em áreas de Mata Atlântica e responsável pela transmissão na Região Metropolitana de São Paulo - RMSP) e *Amblyomma ovale* (encontrado preferencialmente em áreas de baixa altitude do litoral) (3–6).

Atualmente, é considerada endêmica no estado de São Paulo. O maior risco de transmissão da FM, no estado de São Paulo, é observado em ambientes urbanos próximos a recursos hídricos, principalmente, em parques públicos e florestas tropicais, com registros de capivaras e cães domésticos (5–8). Além disso, houve ampliação das áreas de transmissão

para zonas urbanas e periurbanas pela modificação do uso e ocupação do solo (5,6,9,10), gerando efeito de borda nos fragmentos de mata e influenciando na ecoepidemiologia da FM (9,10). Esta situação foi agravada pela grave escassez hídrica em 2014 e 2015.

Foram notificados 936 casos confirmados, com 58,7% óbitos e letalidade de 54,4%, entre 2007 a fevereiro de 2021. A maioria dos casos era do sexo masculino (84,8%), com idade economicamente ativa de 20 a 59 anos (55,6%) (11).

O melhor entendimento dos ciclos enzoóticos e a caracterização dos ciclos epidêmicos em locais potenciais de ocorrência da FM possibilita a adoção de medidas mais eficazes de prevenção e controle dos casos em humanos, reduzindo a exposição da população ao risco de infecções e óbitos (12). Desta forma, ferramentas de análise espacial permitem a identificação de padrões de difusão no tempo e no espaço.

Este estudo teve como objetivos identificar quais as áreas de maior risco de ocorrência de FM no estado de São Paulo entre 2007 e 2017, qual a sua distribuição por zona de ocupação humana e se este risco se manteve estável no território ao longo do período estudado. Além disso, projetar a provável evolução da ocorrência no tempo e no espaço.

MÉTODOS

Território e população

O estado de São Paulo, formado por 645 municípios, apresentava em 2010 uma população de 41.262.199 habitantes, com densidade demográfica de 166,23 hab/km² (13). Era dividido em 68.296 setores censitários, sendo 62.042 (90,8%) destes classificados como situação urbana (13). Além disso, possuía cinco regiões metropolitanas, sendo a segunda maior a RMC, formada por 20 municípios, distribuídos em 4.241 setores censitários (6,2% do total do estado de São Paulo) e apresentava população de cerca de 3,1 milhões de habitantes em 2017 (14).

Desenho do estudo e fonte de dados

Trata-se de estudo descritivo ecológico longitudinal retrospectivo dos casos humanos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (15) no período de 2007 a 2017 no estado de São Paulo. O banco de dados foi disponibilizado anonimizado pelo Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP). Informações sobre as espécies de carrapato-vetor relacionado com cada caso humano (*A. sculptum*, *A. aureolatum* ou *A. ovale*), bem como os locais prováveis de infecção (LPI) foram obtidos junto à Superintendência de Controle de Endemias.

Os critérios de inclusão no estudo foram: a) casos confirmados por critérios clínicos, epidemiológicos e laboratoriais; b) LPI identificado no território paulista; c) indivíduos residentes no estado de São Paulo. Foram excluídos os casos com óbitos por outra causa e casos com evolução ignorada ou em branco.

Georreferenciamento dos locais prováveis de infecção

A localização dos LPI foi determinada a partir de busca ativa junto aos serviços de vigilância epidemiológica estadual e municipais. A geocodificação foi determinada por coordenadas dos pontos dos LPI em latitude e longitude utilizando o *Google Earth*, quando esta informação estava ausente. Os pontos foram salvos no formato *Keyhole Markup Language (kml)*, e a análise espacial e a elaboração dos mapas temáticos, foram realizadas com o *software QGIS* versão 3.16.

O LPI foi analisado conforme distribuição espacial, temporal, espaço-temporal e variação espacial das tendências temporais de casos de FM. Após identificação de aglomerados, o risco da ocorrência de FM foi determinado de acordo com a espécie de carrapato-vetor e a zona de ocupação humana.

Análises estatísticas de varredura

Para identificação dos aglomerados geográficos de taxas elevadas de FM no espaço e no espaço-tempo, foram realizadas análises estatísticas de varredura sobre a população de base conhecida sob risco, por meio do *software* SaTScanTM (versão 10.0), utilizando o modelo discreto de Poisson. A janela de varredura compreendeu no máximo 5% da população residente; os valores de p padrões dos aglomerados foram obtidos por meio do teste de hipóteses de Monte Carlo, com 999 replicações.

A identificação dos aglomerados foi feita baseada no índice de Gini, a fim de aprimorar e tornar mais específico o limite geográfico a ser analisado (16).

No estudo da trajetória dos casos de FM foram realizadas abordagens do tipo puramente espacial, puramente temporal, espaço-temporal e variação espacial nas tendências temporais, tanto para o estado de São Paulo quanto para a RMC, para a detecção e avaliação dos aglomerados de casos. Os dados populacionais, as malhas digitais e informações por setores censitários (população residente e tipo de situação do setor) foram adquiridas a partir da base cartográfica fornecida pelo IBGE (13).

Para elaboração dos mapas com os aglomerados significativos ($p < 0,05$) e seus respectivos riscos relativos foi utilizado o *software* QGIS, tanto em relação ao estado de São Paulo (centroídes dos municípios), quanto da RMC (centroídes dos setores censitários da região).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (nº 97917318.0.0000.5421) da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo e anuência da SES-SP.

RESULTADOS

Dos 753 casos humanos confirmados de FM que constavam no banco disponibilizado pelo CVE, foram excluídos das análises dois casos com espécie de carrapato-vetor

desconhecido, vinte e sete casos com LPI fora do estado de São Paulo ou com desfecho indeterminado e 194 casos com LPI indeterminado. Foram estudados 530 casos (70,4%), que foram analisados em dois grupos: (a) 530 casos no estado de São Paulo; (b) 203 casos na RMC (38,3% do total do estado).

Estado de São Paulo

No estado de São Paulo, 358 casos humanos (67,5%) tiveram LPI localizado em área urbana e 172 casos (32,5%) em área rural.

Em áreas com distribuição conhecida para *A. sculptum*, 269 casos confirmados ocorreram em áreas urbanas, com principais LPI nos municípios de Piracicaba (15,2%), Campinas (14,5%) e Valinhos (13,4%); 165 casos tiveram ocorrência em área rural, com destaque para o município de Campinas (14,5%) (**Figura 1**).

Em relação às áreas de *A. aureolatum*, 78 casos ocorreram em áreas urbanas, principalmente nos municípios de Santo André (38,5%) e São Bernardo do Campo (30,8%), enquanto que os três casos de infecções em áreas rurais ocorreram nos municípios de São Paulo (dois casos) e Mogi das Cruzes (um caso) (**Figura 1**).

Em áreas de *A. ovale*, 11 casos ocorreram em zona urbana, com destaque para os municípios de Ubatuba (quatro casos) e de Caraguatatuba (três casos); foram quatro casos em zona rural, metade deles em Caraguatatuba (**Figura 1**).

Para as análises realizadas na população dos municípios foi considerado o valor de 15% do coeficiente ótimo de Gini como sendo a melhor varredura. Na análise puramente espacial do total de casos no estado de São Paulo, foram identificados três aglomerados espaciais de alto risco ($p < 0,05$). Em todo período analisado, o maior aglomerado de casos concentrou-se no centro-leste do estado (359 casos, incidência anual de 0,6 casos/100.000 habitantes e $RR=13,82$), seguido pelo aglomerado localizado à oeste do estado (40 casos,

incidência anual de 1,2 casos/100.000 habitantes e RR=10,83) e por último pela grande São Paulo (59 casos, incidência anual de 0,3 casos/100.000 habitantes e RR=2,69) (**Figura 2**). Os aglomerados 1 e 2 estavam em áreas de ocorrência reconhecida de *A. sculptum* e o aglomerado 3 de *A. aureolatum*; não foram observados aglomerados associados a *A. ovale*.

Na análise de varredura temporal no estado de São Paulo, verificou-se a existência de um aglomerado com 180 casos entre os anos de 2014 e 2016, com RR=1,36.

Na análise de varredura espaço-temporal, do total de casos do estado foram encontrados três aglomerados ($p < 0,05$). O aglomerado de maior risco ocorreu nos anos de 2012 a 2016 com RR=15,73, principalmente na região de Campinas. Os demais aglomerados ocorreram no período de 2011 a 2015 com RR=9,83 (aglomerado 2), e no período de 2008 a 2012 com RR=3,32 (aglomerado 3) (**Figura 3**).

Na análise de variação espacial das tendências temporais, foram encontrados dois aglomerados ($p < 0,05$) e foram comparados os valores das tendências temporais internas (INT) e externas (EXT) dos aglomerados. O primeiro aglomerado, com 47 casos, ocorreu na região de Sorocaba e municípios adjacentes, onde foi verificado incremento anual interno de 30,86% e RR=0,88. O outro aglomerado com dois casos e RR=0,048, ocorreu no município de Arujá e adjacentes, com incremento anual interno tendendo ao infinito (inside +infinity; outside 4,792% aumento anual) (**Figura 4**). Observou-se maior incremento percentual anual da taxa de ocorrência da doença dentro dos aglomerados, em relação às áreas externas a eles.

Região Metropolitana de Campinas

Na RMC, foram analisados 138 casos georreferenciados com LPI em área urbana (67,0%) e 65 casos em área rural. Todos os casos confirmados de FM foram infectados dentro da área de ocorrência de *A. sculptum*.

Na varredura do tipo puramente espacial, foram identificados 11 aglomerados espaciais de alto risco ($p < 0,05$), que variaram de $RR=963,79$ a $RR=4,27$. Vale ressaltar que, para estas análises considerou-se o número de Gini de 3% para a população dos setores censitários como sendo a melhor varredura. O aglomerado localizado na área urbana do município de Paulínia apresentou maior risco relativo ($RR=963,79$), seguido pelos aglomerados urbanos de Campinas e Vinhedo, respectivamente com $RR=206,48$ e $RR=144,28$. O menor risco relativo ($RR=4,27$) foi verificado nos aglomerados rurais dos municípios de Campinas, Valinhos e Vinhedo (**Figura 5**).

Na análise de varredura temporal na RMC, foi encontrado um aglomerado com 81 casos e $RR=1,77$, no período de 2010 e 2012.

Na varredura espaço-temporal, oito aglomerados ($p < 0,05$) foram verificados na RMC, variando de $RR=421,63$ (município de Campinas de 2007 a 2010), a $RR=8,57$ (município de Jaguariúna de 2013 a 2017) (**Figura 6**).

Não foram encontrados aglomerados na análise de variação espacial nas tendências temporais na RMC.

As análises de varredura no subgrupo dos pacientes que evoluíram a óbito demonstraram inconsistências em decorrência do pequeno número amostral, e foram desconsideradas.

DISCUSSÃO

O presente estudo é original na abordagem do mapeamento têmporo-espacial do risco de ocorrência de febre maculosa em humanos baseado no LPI. A escolha desta metodologia decorreu da necessidade de melhor compreensão do comportamento da FM com base no domínio espacial e temporal, sendo já utilizada em outros estudos relacionados a doenças transmitidas por vetores (17–20).

A análise global demonstrou que no período estudado a FM apresentou comportamento predominantemente urbano para as três espécies de carrapato-vetor com reconhecida distribuição no estado de São Paulo, urbanização que já havia sido descrita por PINTER et al. (21) e por NASSER et al. (5).

O fato dos casos associados a diferentes espécies de carrapato-vetor terem ocorrido nas respectivas áreas de distribuição já reconhecidas corrobora estudos anteriores (1,21). Também é relevante que, no período de 2007 a 2017, houve a identificação de apenas duas novas áreas com aumento na incidência da doença no território, embora outros casos pontuais tenham ocorrido no norte e oeste do estado de São Paulo, mas sem configurar ocorrência endêmica, a despeito da degradação de áreas silvestres, da expansão da cultura sucroalcooleira e das áreas urbanas sobre o perímetro rural.

A ocorrência dos aglomerados de casos associados a *A. sculptum* provavelmente decorre da existência concomitante de populações estabelecidas de capivaras susceptíveis em bandos supranumerários (22), de ambiente que forneça grande capacidade de suporte para o hospedeiro vertebrado e da presença de carrapatos susceptíveis (3,8,23–28). Isto foi reforçado pelos achados da varredura espaço-temporal.

Por outro lado, o aglomerado observado associado a *A. aureolatum* pode ser justificado pela presença de cães com livre acesso a áreas de floresta Atlântica ombrófila densa fragmentada e com algo grau de isolamento estrutural e funcional, servindo como carreadores deste carrapato para o domicílio (9,10) e amplificadores do agente etiológico para o carrapato (29).

É provável que não tenham sido encontrados aglomerados relacionados a *A. ovale* em decorrência do pequeno número de casos identificados.

Chama a atenção que tenha sido observado um aglomerado de casos de FM durante os anos de 2008 a 2012 na RMSP onde o vetor é o carrapato *A. aureolatum*. Isso pode estar

relacionado ao aumento da sensibilidade da vigilância epidemiológica para a FM no período, promovida pelos municípios da região (30).

Para a área de ocorrência de *A. sculptum* foi observado um aglomerado de casos na RMC no período de ocorrência da importante crise hídrica (2014 e 2015), que potencialmente teria interferido na natalidade de capivaras pelas condições desfavoráveis e que o ciclo de reprodução de *A. sculptum* teria sido afetado. Sabe-se que a incidência da doença teve aparente decréscimo a partir de 2015 (31), mas os presentes resultados demonstram que não houve alteração dos aglomerados de casos no território do estado de São Paulo. A região do médio Paranapanema também apresentou aglomerado de ocorrência no período, corroborando o estudo de POLO et al. (26), que correlaciona a expansão da FM para o oeste do estado.

Ressalte-se que a ocorrência de aglomerado temporal na RMC entre 2010 e 2012, acompanha o aumento da incidência da FM no estado relacionado à transmissão por *A. sculptum* (31). Essa tendência pode estar associada ao aumento de empreendimentos imobiliários com presença de coleções hídricas na região, refletindo a expansão do território urbano e acentuando a tendência de urbanização da doença observada na varredura espaço-temporal, provavelmente devido à expansão da ocupação de capivaras em áreas urbanas nas regiões onde o vetor é o carrapato *A. sculptum* (5). Enquanto nas áreas onde o vetor é o carrapato *A. aureolatum*, o primeiro resultado analisado de nosso estudo pode ser explicado pelo aumento de áreas degradadas e de área de borda (10).

A tendência espaço-temporal ter demonstrado que as regiões de Sorocaba e Arujá foram as novas áreas do estado com ocorrência endêmica, indica incremento na incidência da doença. Como ambas as áreas têm o carrapato *A. sculptum* como principal vetor, essa tendência pode estar associada ao aumento de ocorrência de populações de capivaras em ambientes urbanos e periurbanos nestas regiões.

Por outro lado, nenhuma nova área endêmica associada ao carrapato *A. aureolatum* foi identificada no período.

O presente estudo demonstra que a análise espaço-temporal é mais informativa quanto ao risco real quando comparada à análise espacial isolada.

Merece destaque que o delineamento ecológico apresentado nas análises espaciais, permitiu evidenciar a distribuição da doença no espaço. Além disso, a utilização das análises de varredura espacial, espaço-temporal e de variação espacial nas tendências temporais possibilitou a detecção de aglomerados geográficos de alto risco de FM em humanos segundo tipo de situação do setor e tipo de carrapato-vetor. Com isso, foi ampliado o embasamento científico para a estruturação de ações em saúde coletiva melhor direcionadas para as diferentes áreas do estado.

Foi uma limitação do estudo a exclusão de mais de um quarto dos casos pela não determinação do LPI, potencialmente impactando na real análise das áreas de risco de transmissão. Outra limitação foi a ausência de dados censitários atualizados pelo adiamento do Censo 2020, obrigando ao uso de base populacional coletada há mais de dez anos.

A vigilância epidemiológica municipal por já ter classificado as áreas de transmissão, muitas vezes não realizava investigações acarológicas de novos casos com LPI nessas áreas e não buscava a atual distribuição e caracterização das espécies de carrapato-vetor. Com isso, para alguns municípios, o LPI não foi investigado de forma oportuna, devido se tratar de área conhecida para a doença.

Como conclusão, verificamos neste momento, que no estado de São Paulo foi identificado comportamento predominantemente urbano para as três espécies de carrapato-vetor estudadas, para o que pode ter colaborado características da atual expansão imobiliária; e maior contato de cães domésticos com áreas degradadas de Mata Atlântica, em áreas de ocorrência de *A. aureolatum* e *A. ovale*. Nossos achados corroboraram a distribuição espacial

previamente descrita dos vetores responsáveis pela transmissão no território estadual. Foram identificadas duas novas áreas potenciais de ocorrência da FM, ambas associadas a *A. sculptum* e à presença de capivaras.

Sobre o Autor

MSc Xavier é doutoranda pela Universidade de São Paulo, Programa de Pós-graduação em Saúde Pública. Seus interesses de pesquisa incluem Epidemiologia das Doenças Infecciosas, em particular doenças transmitidas por vetores de importância na saúde pública.

REFERENCIAS

1. Szabó MPJ, Pinter A, Labruna MB. Ecology, biology and distribution of spotted-fever tick vectors in Brazil. *Front Cell Infect Microbiol.* 2013;3(27):1–9.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2013.00027>
2. Durães LS, Bitencourth K, Ramalho FR, Nogueira MC, Nunes E de C, Gazêta GS. Biodiversity of Potential Vectors of Rickettsiae and Epidemiological Mosaic of Spotted Fever in the State of Paraná, Brazil. *Front Public Heal.* 2021;9(577789):1–21.
<https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.577789>
3. Labruna MB. Ecology of rickettsia in South America. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1166:156–66. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04516.x>
4. Szabó MPJ, Nieri-Bastos FA, Spolidorio MG, Martins TF, Barbieri AM, Labruna MB. In vitro isolation from *Amblyomma ovale* (Acari: Ixodidae) and ecological aspects of the Atlantic rainforest *Rickettsia*, the causative agent of a novel spotted fever rickettsiosis in Brazil. *Parasitology.* 2013;140(6):719–28.
<https://doi.org/10.1017/S0031182012002065>
5. Nasser JT, Lana RC, Silva CM dos S, Lourenço RW, e Silva DC da C, Donalísio MR.

- Urbanização da febre maculosa brasileira em município da região Sudeste: Epidemiologia e distribuição espacial. *Rev Bras Epidemiol.* 2015;18(2):299–312.
<https://doi.org/10.1590/1980-5497201500020002>
6. Souza CE, Pinter A, Donalisio MR. Risk factors associated with the transmission of Brazilian spotted fever in the Piracicaba river basin, State of São Paulo, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48(1):11–7. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0281-2014>
 7. Horta MC, Moraes-Filho J, Casagrande RA, Saito TB, Rosa SC, Ogrzewalska M, et al. Experimental infection of opossums *Didelphis aurita* by *Rickettsia rickettsii* and evaluation of the transmission of the infection to ticks *Amblyomma cajennense*. *Vector-Borne Zoonotic Dis.* 2009;9(1):109–17. <https://doi.org/10.1089/vbz.2008.0114>
 8. Souza CE, Moraes-Filho J, Ogrzewalska M, Uchoa FC, Horta MC, Souza SSL, et al. Experimental infection of capybaras *Hydrochoerus hydrochaeris* by *Rickettsia rickettsii* and evaluation of the transmission of the infection to ticks *Amblyomma cajennense*. *Vet Parasitol.* 2009;161(1–2):116–21.
<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2008.12.010>
 9. Ogrzewalska M, Saraiva DG, Moraes-Filho J, Martins TF, Costa FB, Pinter A, et al. Epidemiology of Brazilian spotted fever in the Atlantic Forest, state of São Paulo, Brazil. *Parasitology.* 2012;139(10):1283–300.
<https://doi.org/10.1017/S0031182012000546>
 10. Scinachi CA, Takeda GACG, Mucci LF, Pinter A. Association of the occurrence of Brazilian spotted fever and Atlantic rain forest fragmentation in the São Paulo metropolitan region, Brazil. *Acta Trop.* 2017;166:225–33.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.11.025>
 11. São Paulo (Estado). Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof Alexandre Vranjac”. Dados estatísticos- Febre Maculosa. Centro

- de Vigilância Epidemiológica. [updated 2022 Jan 20]. Available from:
https://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-por-vetores-e-zoonoses/dados/fmaculosa/fmaculosa_dados.pdf
12. de Oliveira SV, Pereira SVC, Silva PMRB e, Pereira JM, Gomes V, Amorim M, et al. Vigilância de ambientes da febre maculosa brasileira e outras riquetsioses: a etapa inicial de uma proposta para a formação de rede. *Rev Pan-Amazônica Saúde*. 2015;6(1):67–71. <https://doi.org/10.5123/s2176-62232015000300009>
 13. Ibge. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Cidades@. São Paulo. [updated 2022 Fev 01]. Available from:
<http://www.cidades.ibge.gov.br/xtras/uf.php?lang=&coduf=35&search=sao-paulo>
 14. São Paulo (Estado). Plano de desenvolvimento urbano integrado. Região Metropolitana de Campinas (RMC) [updated 2022 Abr 10]. Available from:
https://rmc.pdui.sp.gov.br/?page_id=127
 15. Brasil. Ministério de Estado da Saúde. Portaria Nº 1.882, de 18 de dezembro de 1997. Estabelece o Piso da Atenção Básica – PAB e sua composição. Ministério de Estado da Saúde. 1998. p. 4–5. [cited 2022 Jan 27]. Available from:
http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/CIB/LEGIS/PortGM1882_18Dezembro_1997.pdf
 16. Pellini ACG, Chiaravalloti-Neto F, Zanetta DMT. Aids em homens no município de São Paulo, 1980–2012: análise espacial e espaço-temporal. *Rev Saude Publica*. 2020;54(96): p. 1–14. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054001815>
 17. Nigussie TZ, Zewotir TT, Muluneh EK. Detection of temporal, spatial and spatiotemporal clustering of malaria incidence in northwest Ethiopia, 2012–2020. *Sci Rep*. 2022;12(3635):1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07713-3>

18. Omodior O, Kianersi S, Luetke M. Spatial Clusters and Non-spatial Predictors of Tick-Borne Disease Diagnosis in Indiana. *J Community Health*. 2019;44(6):1111–9. <https://doi.org/10.1007/s10900-019-00691-0>
19. Omodior O. A space-time permutation scan statistic for evaluating county-level tickborne disease clusters in Indiana, 2009-2016. *Heal Secur*. 2021;19(1):108–15. <https://doi.org/10.1089/hs.2019.0159>
20. Fu W, Bonnet C, Figoni J, Septfons A, Métras R. Exploratory space-time analyses of reported lyme borreliosis cases in France, 2016-2019. *Pathogens*. 2021;10(4):1–13. <https://doi.org/10.3390/pathogens10040444>
21. Pinter A, Costa CS, Holcman MM, Camara M, Leite RM. A Febre Maculosa Brasileira na Região Metropolitana de São Paulo. *Bol Epidemiológico Paul*. 2016;13(151):1-58
22. Luz HR, Costa FB, Benatti HR, Ramos VN, Serpa MC de A, Martins TF, et al. Epidemiology of capybara-associated Brazilian spotted fever. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(9):e0007734. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007734>
23. Labruna MB, Ogrzewalska M, Soares JF, Martins TF, Soares HS, Moraes-Filho J, et al. Experimental Infection of *Amblyomma aureolatum* Ticks with *Rickettsia rickettsii*. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(5):829–34. <https://doi.org/10.3201/eid1705.101524>
24. Krawczak FS, Nieri-Bastos FA, Nunes FP, Soares JF, Moraes-Filho J, Labruna MB. Rickettsial infection in *Amblyomma cajennense* ticks and capybaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*) in a Brazilian spotted fever-endemic area. *Parasites and Vectors*. 2014;7(1):1–7. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-7>
25. Labruna MB, Krawczak FS, Gerardi M, Binder LC, Barbieri ARM, Paz GF, et al. Isolation of *Rickettsia rickettsii* from the tick *Amblyomma sculptum* from a Brazilian spotted fever-endemic area in the Pampulha Lake region, southeastern Brazil. *Vet Parasitol Reg Stud Reports*. 2017;8:82–5. <https://doi.org/10.1016/j.vprsr.2017.02.007>

26. Polo G, Mera Acosta C, Labruna MB, Ferreira F. Transmission dynamics and control of *Rickettsia rickettsii* in populations of *Hydrochoerus hydrochaeris* and *Amblyomma sculptum*. PLoS Negl Trop Dis. 2017;11(6):e0005613.
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005613>
27. Polo G, Mera Acosta C, Labruna MB, Ferreira F, Brockmann D. Hosts mobility and spatial spread of *Rickettsia rickettsii*. PLoS Comput Biol. 2018;14(12):e1006636.
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006636>
28. Passos Nunes FB, Da Silva SC, Cieto AD, Labruna MB. The Dynamics of Ticks and Capybaras in a Residential Park Area in Southeastern Brazil: Implications for the Risk of *Rickettsia rickettsii* Infection. Vector-Borne Zoonotic Dis. 2019;19(10):711–6.
<https://doi.org/10.1089/vbz.2019.2479>
29. Binder LC, Ramírez-Hernández A, Serpa MC de A, Moraes-Filho J, Pinter A, Scinachi CA, et al. Domestic dogs as amplifying hosts of *Rickettsia rickettsii* for *Amblyomma aureolatum* ticks. Ticks Tick Borne Dis. 2021;12(6):1–8.
<https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2021.101824>
30. Pinter A, França AC, Souza CE de, Sabbo C, Nascimento EMM do, Santos FCP dos, et al. Febre maculosa brasileira. Vol. 8, Suplemento BEPA. São Paulo; 2011. 31 p.
31. Xavier DR, Albuquerque MP de, Menezes F dos S, Sousa-Carmo S von T de, Pinter A. Brazilian spotted fever temporal and spatial analysis by tick-vector in São Paulo State. Rev Saude Publica. Forthcoming 2022.

Figuras

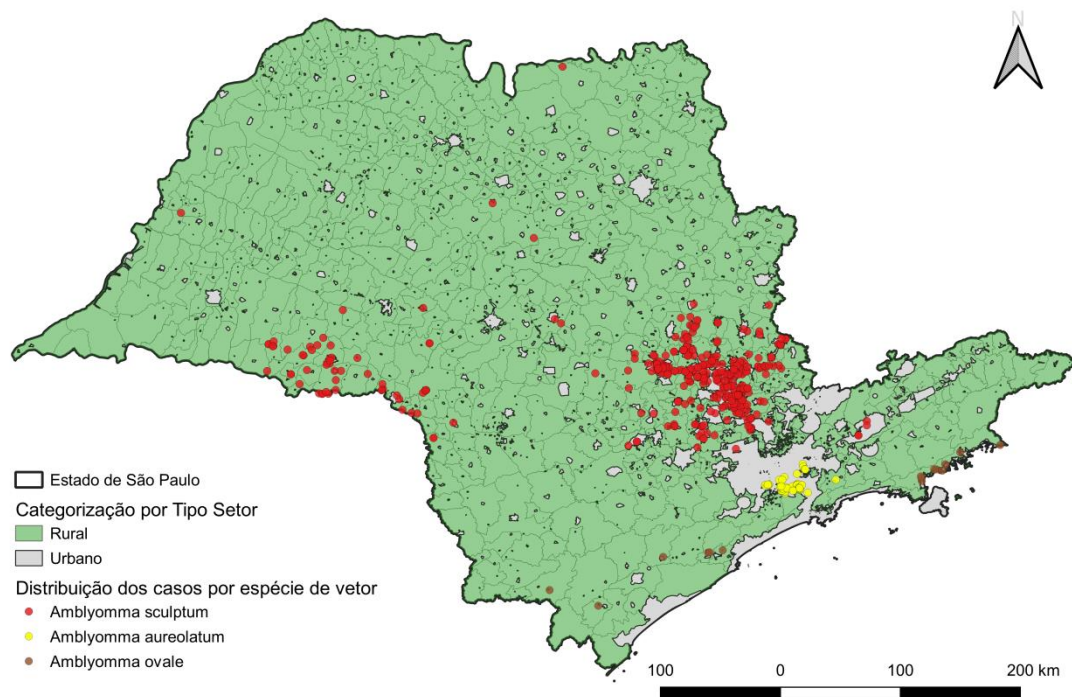


Figura 1. Mapa do estado de São Paulo, segundo áreas de distribuição dos casos humanos de febre maculosa por espécie de carrapato-vetor e por tipo de situação do setor (rural ou urbano).

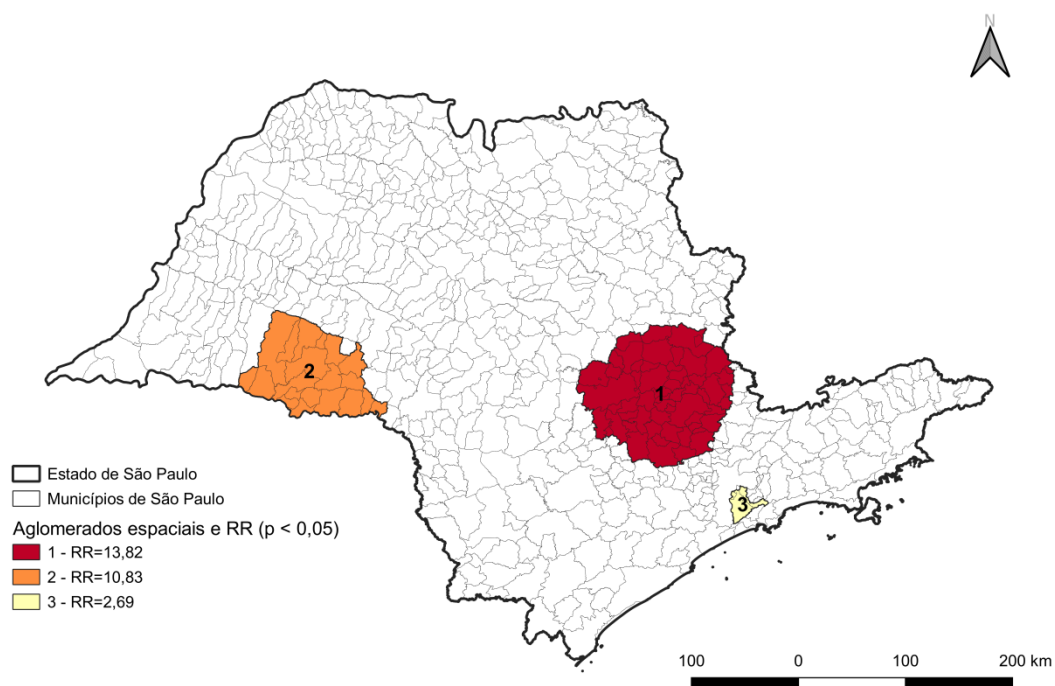


Figura 2. Mapa dos aglomerados puramente espaciais com altas taxas de casos confirmados de febre maculosa segundo risco relativo (RR) no estado de São Paulo, de 2007 a 2017.

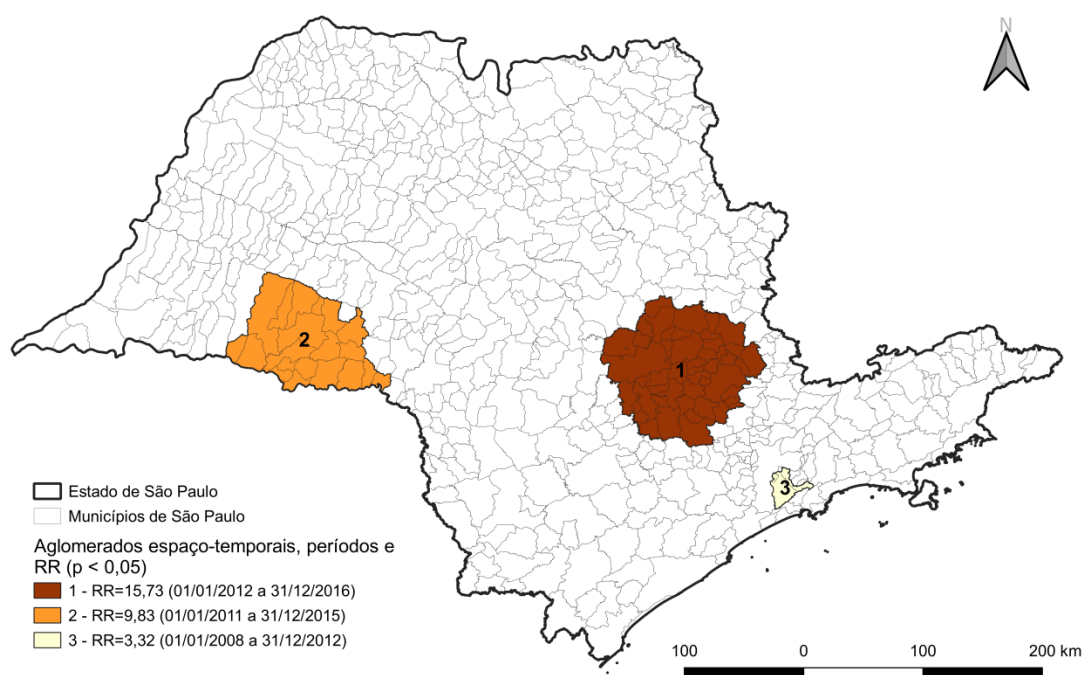


Figura 3. Mapa dos aglomerados espaço-temporais com altas taxas de casos confirmados de febre maculosa, segundo risco relativo (RR), no estado de São Paulo, de 2007 a 2017.

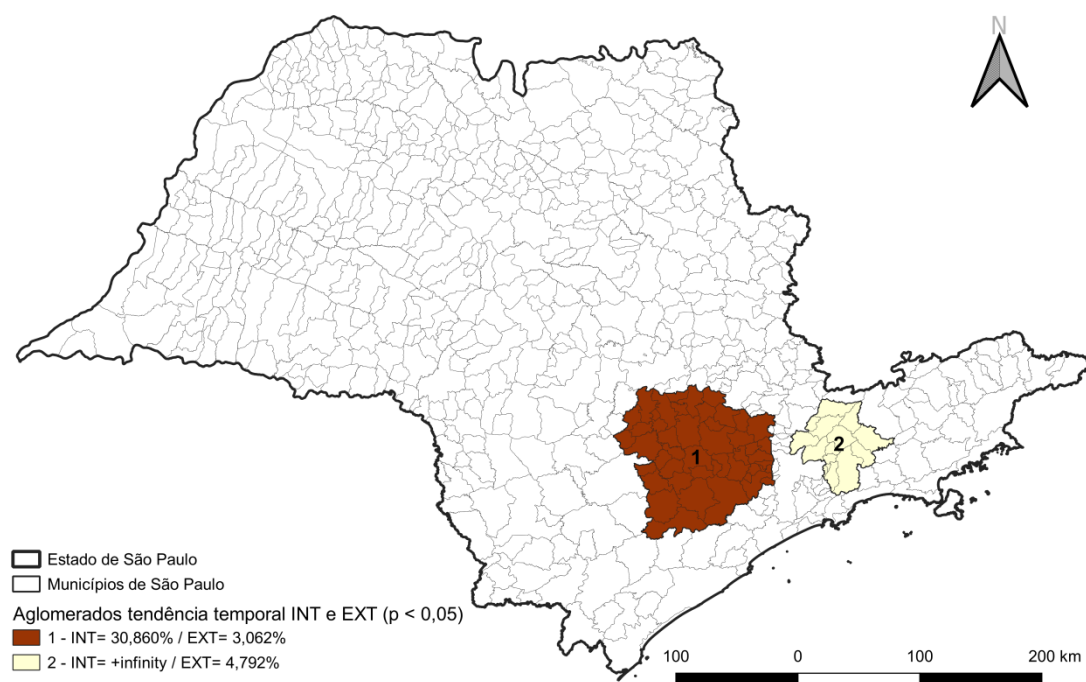


Figura 4. Mapa dos aglomerados de variação espacial nas tendências temporais com altas tendências de casos confirmados de febre maculosa, segundo risco relativo (RR), no estado de São Paulo, de 2007 a 2017.

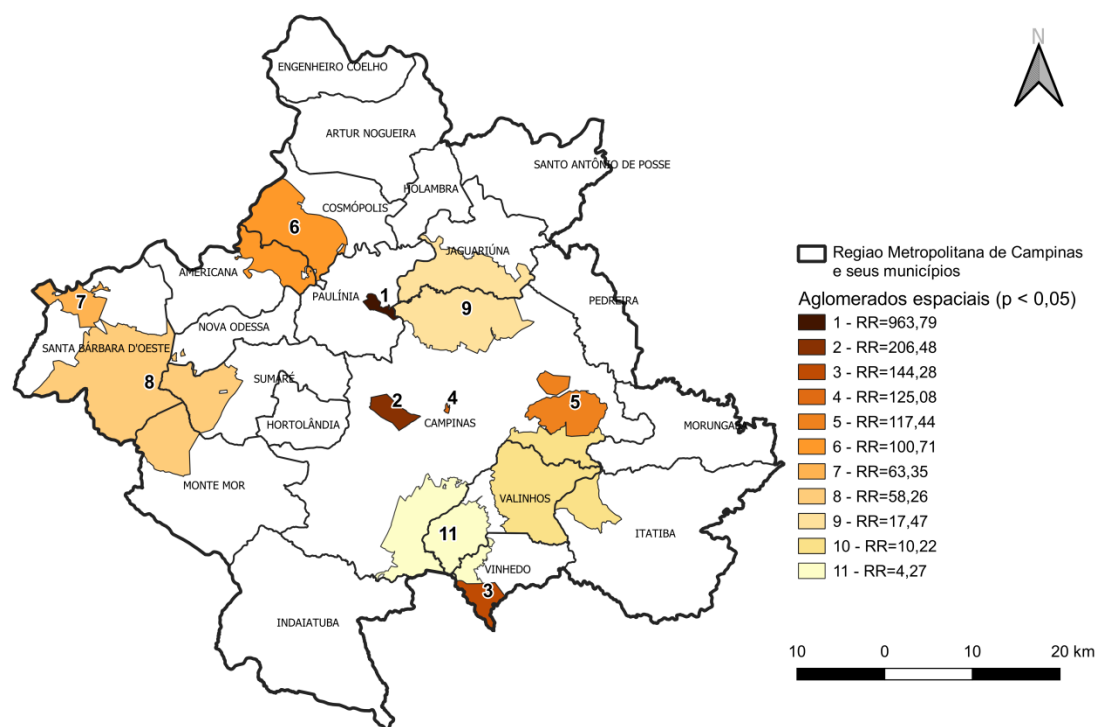


Figura 5. Mapa dos aglomerados puramente espaciais com altas taxas de casos confirmados de febre maculosa, segundo risco relativo (RR) na Região Metropolitana de Campinas, de 2007 a 2017.

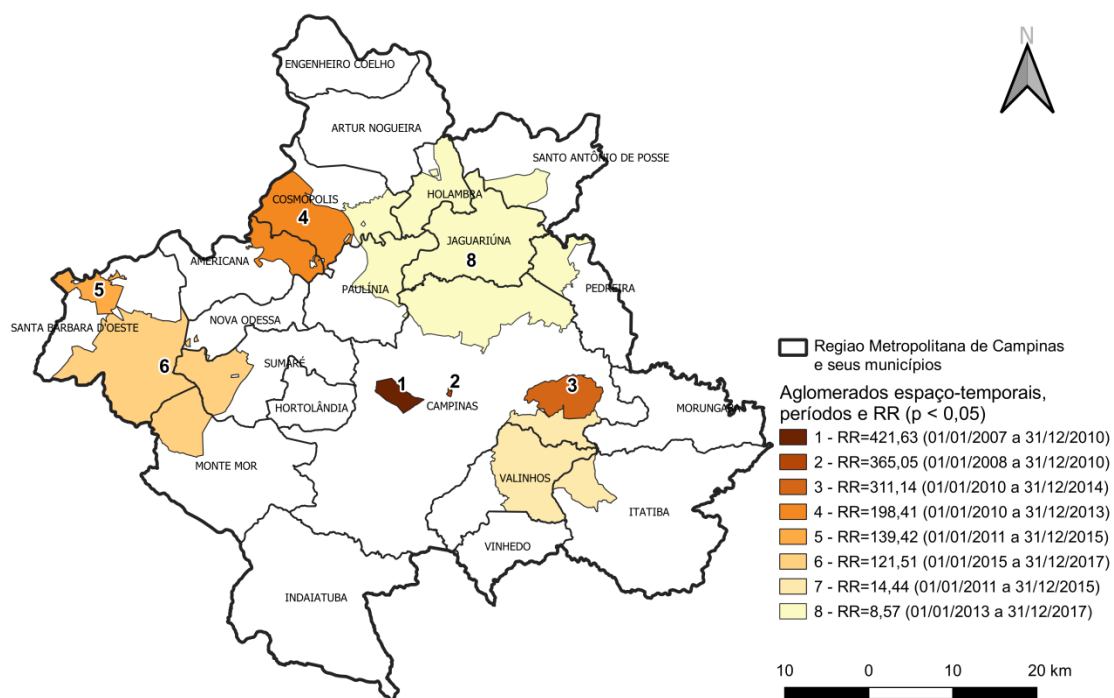


Figura 6. Mapa dos aglomerados espaço-temporais com altas taxas de casos confirmados de febre maculosa, segundo risco relativo (RR) na Região Metropolitana de Campinas, de 2007 a 2017.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo, pela primeira vez, favoreceu o conhecimento regionalizado para o estado de São Paulo sobre o perfil de qualidade dos dados do sistema de informação de febre maculosa. Nossos resultados poderão servir como subsídios para a análise situacional pelas autoridades em saúde pública, com eventual reflexo nos indicadores de saúde relacionados. As informações aqui demonstradas permitirão melhor alocação de recursos nas áreas da vigilância, na capacitação de profissionais da saúde e na adoção de políticas em saúde regionalizadas com objetivo de incrementar a qualidade da informação.

A análise da série histórica permitiu evidenciar que a incidência e mortalidade por FM foram marcadamente diferentes de acordo com a espécie do carrapato-vetor, apontando para uma maior taxa de letalidade quando o carrapato *A. aureolatum* foi implicado na transmissão. Quase a totalidade dos casos notificados foram internados em estabelecimento de saúde próximos ao LPI, reforçando a necessidade de ações educativas regionalizadas e diferenciadas tanto para os profissionais de saúde quanto para a população em geral, com base na epidemiologia local.

Foi observado, para o estado de São Paulo, um comportamento predominantemente urbano para ocorrência de FM para as três espécies de carrapato-vetor estudadas. Esse perfil epidemiológico pode estar associado a características da atual expansão imobiliária em áreas periurbanas e rurais, causando um maior contato de cães domésticos com áreas de Mata Atlântica e aproximando as pessoas de áreas de ocorrência de capivaras.

Nossos achados corroboraram a distribuição espacial previamente descrita dos vetores responsáveis pela transmissão no território estadual. Entretanto, o presente estudo identificou duas novas áreas (Arujá e Sorocaba) com tendência de incremento na incidência FM, ambas associadas ao carrapato-vetor *A. sculptum* e à presença de capivaras.

Futuros estudos mostram-se necessários para o melhor entendimento das relações de componentes de território e de paisagem, além de associação da ocorrência de FM para cada uma das espécies de carrapato-vetor.

8 REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA, A. T. S. et al. Life cycle of female ticks of *Amblyomma cooperi* Nuttal & Warburton, 1908 (Acari: Ixodidae) under laboratory conditions. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 53, n. 3, p. 316–320, 2001.
2. ANGERAMI, R. N. et al. Brazilian spotted fever: A case series from an endemic area in southeastern Brazil. Clinical aspects. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1078, p. 252–254, 2006.
3. ANGERAMI, R. N. et al. Features of Brazilian spotted fever in two different endemic areas in Brazil. **Ticks and Tick-borne Diseases**, v. 3, n. 5–6, p. 346–348, 2012.
4. ARAÚJO, R. P. de et al. Febre maculosa no Brasil: estudo da mortalidade para a vigilância epidemiológica. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 24, n. 3, p. 339–346, 2016.
5. AZAD, A. F.; BEARD, C. B. Rickettsial pathogens and their arthropod vectors. **Emerging Infectious Diseases**, v. 4, n. 2, p. 179–186, 1998.
6. BARBIERI, A. R. M. et al. Epidemiology of *Rickettsia* sp. strain Atlantic rainforest in a spotted fever-endemic area of southern Brazil. **Ticks and Tick-borne Diseases**, v. 5, n. 6, p. 848–853, 2014.
7. BARBIERI, J. M. et al. Altitudinal Assessment of *Amblyomma aureolatum* and *Amblyomma ovale* (Acari: Ixodidae), Vectors of Spotted Fever Group Rickettsiosis in the State of São Paulo, Brazil. **Journal of Medical Entomology**, v. 52, n. 5, p. 1170–1174, 2015.
8. BARROS-BATTESTI, D. M. et al. **Carrapatos de importância Médico-Veterinária da região Neotropical: um guia ilustrado para identificação de espécies**. São Paulo: Vox-ICTTD-3, Butantan, 2006.
9. BRASIL. Ministério de Estado da Saúde. **Portaria No 1.882, de 18 de dezembro de 1997. Estabelece o Piso da Atenção Básica – PAB e sua composição**. Disponível em: <http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/CIB/LEGIS/PortGM1882_18Dezembro_1997.pdf>. Acesso em: 20 abr 2021.
10. BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 1943, de 18 de outubro de 2001**. Define a relação de doenças de notificação compulsória para todo território nacional. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, v. 10, n. 1, p. 35. Disponível em: <http://www.funasa.gov.br/site/wp-content/files_mf/Pm_1943_2001.pdf>. Acesso em: 26 nov. 2020.
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica**. 6. ed. Ministério da Saúde: São Paulo. 2005.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. GT-Sinan/CGDT. **Nota técnica para Orientação de como calcular os Indicadores de Acompanhamento do Sinan**. 2009.
13. BRASIL. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso**. 8. ed. rev ed. 2010.
14. BROUQUI, P. et al. Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 10, n. 12, p. 1108–1132, 2004.
15. BURGDORFER, W.; BRINTON, L. P. Mechanisms of Transovarial Infection of Spotted Fever Rickettsiae in Ticks. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 266, n. 1, p. 61–72, 1975.

16. BURGDORFER, W.; VARMA, M. G. Trans-stadial and transovarial development of disease agents in arthropods. **Annual review of entomology**, v. 12, n. March, p. 347–376, 1967.
17. CARVALHO, M. S.; SOUZA-SANTOS, R. Análise de dados espaciais em saúde pública: métodos, problemas, perspectivas. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, n. 2, p. 361–378, 2005.
18. DA PAIXÃO SEVÁ, A. et al. A human case of spotted fever caused by *Rickettsia parkeri* strain Atlantic rainforest and its association to the tick *Amblyomma ovale*. **Parasites and Vectors**, v. 12, n. 1, p. 1–5, 2019.
19. DE ALMEIDA, R. F. C. et al. Ixodid fauna and zoonotic agents in ticks from dogs: First report of *Rickettsia rickettsii* in *Rhipicephalus sanguineus* in the state of Mato Grosso do Sul, mid-western Brazil. **Experimental and Applied Acarology**, v. 60, n. 1, p. 63–72, 2013.
20. DE LEMOS, E. R. S. et al. Primary Isolation of Spotted Fever Group Rickettsiae from *Amblyomma cooperi* Collected from *Hydrochaeris hydrochaeris* in Brazil. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 91, n. 3, p. 273–275, 1996.
21. DE LEMOS, E. R. S. et al. Spotted fever in Brazil: A seroepidemiological study and description of clinical cases in an endemic area in the state of São Paulo. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 65, n. 4, p. 329–334, 2001.
22. DE OLIVEIRA, S. V. et al. Vigilância de ambientes da febre maculosa brasileira e outras riquetsioses: a etapa inicial de uma proposta para a formação de rede. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 6, n. 1, p. 67–71, 2015.
23. DE OLIVEIRA, S. V. et al. A fatal case of Brazilian spotted fever in a non-endemic area in Brazil: The importance of having health professionals who understand the disease and its areas of transmission. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. 5, p. 653–655, 2016a.
24. DE OLIVEIRA, S. V. et al. An update on the epidemiological situation of spotted fever in Brazil. **Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, v. 22, n. 22, p. 1–8, 2016b.
25. DE OLIVEIRA, S. V. et al. Predictive Factors for Fatal Tick-Borne Spotted Fever in Brazil. **Zoonoses and Public Health**, v. 64, n. 7, p. e44–e50, 2017.
26. DEL FIOLE, F. de S. et al. A febre maculosa no Brasil. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 27, n. 6, p. 461–466, 2010.
27. DUMLER, J. S.; WALKER, D. H. Rocky Mountain Spotted Fever — Changing Ecology and Persisting Virulence. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 6, p. 551–553, 2005.
28. ESTRADA-PEÑA, A. et al. *Amblyomma dubitatum* neumann: Description of nymph and redescription of adults, together with the description of the immature stages of A. Triste Koch. **Acarologia**, v. 42, n. 4, p. 323–333, 2002.
29. FACCINI-MARTÍNEZ, Á. A. et al. Febre Maculosa por *Rickettsia parkeri* no Brasil: condutas de vigilância epidemiológica, diagnóstico e tratamento. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 6, n. 3, p. 299–312, 2018.
30. FERRAZ, K. M. P. M. B. et al. Distribution of capybaras in an agroecosystem, Southeastern Brazil, based on ecological niche modeling. **Journal of Mammalogy**, v. 90,

- n. 1, p. 189–194, 2009.
31. FERRAZ, K. M. P. M. de B. et al. Capybara (*Hydrochoerus hydrochaeris*) distribution in agroecosystems: A cross-scale habitat analysis. **Journal of Biogeography**, v. 34, n. 2, p. 223–230, 2007.
 32. FIGUEIREDO, L. T. M. et al. Report on ticks collected in the Southeast and Mid-West regions of Brazil: analyzing the potential transmission of tick-borne pathogens to man - Relato sobre carrapatos coletados no Sudoeste e no Centro-oeste do Brasil analisando a potencial transmiss. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 32, n. 6, p. 613–619, 1999.
 33. FRIEDHOFF, K. T. Interaction between parasite and tick vector. **International Journal for Parasitology**, v. 20, n. 4, p. 525–535, 1990.
 34. FUNDAÇÃO SEADE. **Perfil da Região Metropolitana de São Paulo. Informações dos Municípios Paulistas**. Disponível em: <<http://www.imp.seade.gov.br/frontend/#/tabelas>>. Acesso em: 11 maio. 2022.
 35. GERMAN, R. R. et al. **Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the Guidelines Working Group. Recommendations and Reports**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5013a1.htm>>. Acesso em: 26 nov. 2020.
 36. GRASPERGE, B. J. et al. *Rickettsia parkeri* infection in domestic dogs, Southern Louisiana, USA, 2011. **Emerging Infectious Diseases**, v. 18, n. 6, p. 995–997, 2012.
 37. GRECA, H. et al. Brazilian Spotted Fever: a reemergent zoonosis. **Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, v. 14, n. 1, p. 3–18, 2008.
 38. GUEDES, E. et al. Rickettsia species infecting *Amblyomma* ticks from an area endemic for Brazilian spotted fever in Brazil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 20, n. 4, p. 308–311, 2011.
 39. GUGLIELMONE, A. A. et al. *Amblyomma aureolatum* (Pallas, 1772) and *Amblyomma ovale* Koch, 1844 (Acari: Ixodidae): Hosts, distribution and 16S rDNA sequences. **Veterinary Parasitology**, v. 113, n. 3–4, p. 273–288, 2003.
 40. HOOGSTRAAL, H. Ticks in relation to human diseases caused by Rickettsia species. **Annual review of entomology**, v. 12, p. 377–420, 1967.
 41. HORTA, M. C. et al. Prevalence of antibodies to spotted fever group rickettsiae in humans and domestic animals in a Brazilian spotted fever-endemic area in the state of São Paulo, Brazil: Serologic evidence for infection by *Rickettsia rickettsii* and another spotted fever gro. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 71, n. 1, p. 93–97, 2004.
 42. HORTA, M. C. et al. Rickettsia infection in five areas of the state of São Paulo, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 102, n. 7, p. 793–801, 2007.
 43. HORTA, M. C. et al. Experimental infection of opossums *Didelphis aurita* by *Rickettsia rickettsii* and evaluation of the transmission of the infection to ticks *Amblyomma cajennense*. **Vector-Borne and Zoonotic Diseases**, v. 9, n. 1, p. 109–117, 2009.
 44. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Cidades@. São Paulo**. Disponível em: <<http://www.cidades.ibge.gov.br/xtras/uf.php?lang=&coduf=35&search=sao-paulo>>. Acesso em: 23 abr. 2020.

45. KATZ, G. et al. Situação epidemiológica e importância da febre maculosa no Estado de São Paulo. **Boletim Epidemiológico Paulista**, v. 6, n. 69, p. 4–13, 2009.
46. KRAWCZAK, F. S. et al. Rickettsial infection in *Amblyomma cajennense* ticks and capybaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*) in a Brazilian spotted fever-endemic area. **Parasites and Vectors**, v. 7, n. 1, p. 1–7, 2014.
47. LABRUNA, M. B. et al. Some records on host questing behavior of *Amblyomma cajennense* (Acari: Ixodidae) larvae. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 11, n. 2, p. 91–93, 2002a.
48. LABRUNA, M. B. et al. Seasonal dynamics of ticks (Acari: Ixodidae) on horses in the state of São Paulo, Brazil. **Veterinary Parasitology**, v. 105, n. 1, p. 65–77, 2002b.
49. LABRUNA, M. B. et al. Larval Behavioral Diapause Regulates Life Cycle of *Amblyomma cajennense* (Acari: Ixodidae) in Southeast Brazil. **Journal of Medical Entomology**, v. 40, n. 2, p. 170–178, 2003.
50. LABRUNA, M. B. et al. Rickettsia Species Infecting *Amblyomma cooperi* Ticks from an Area in the State of São Paulo, Brazil, Where Brazilian Spotted Fever Is Endemic. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 42, n. 1, p. 90–98, 2004.
51. LABRUNA, M. B. et al. Human parasitism by the capybara tick, *Amblyomma dubitatum* (Acari: Ixodidae). **Entomological News**, v. 118, n. 1, p. 77–80, 2007.
52. LABRUNA, M. B. Ecology of rickettsia in South America. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1166, p. 156–166, 2009.
53. LABRUNA, M. B. et al. Rock Mountain Spotted Fever in Dogs, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 15, n. 3, p. 458–460, 2009.
54. LABRUNA, M. B. et al. Experimental Infection of *Amblyomma aureolatum* Ticks with *Rickettsia rickettsii*. **Emerging Infectious Diseases**, v. 17, n. 5, p. 829–834, 2011a.
55. LABRUNA, M. B. et al. Rickettsioses in Latin America, Caribbean, Spain and Portugal. **Revista MVZ Córdoba**, v. 16, n. 2, p. 2435–2457, 2011b.
56. LABRUNA, M. B. et al. Isolation of *Rickettsia rickettsii* from the tick *Amblyomma sculptum* from a Brazilian spotted fever-endemic area in the Pampulha Lake region, southeastern Brazil. **Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports**, v. 8, p. 82–85, 2017.
57. LACERDA, A. C. R. et al. Domestic dogs as an edge effect in the Brasília national park, Brazil: Interactions with native mammals. **Animal Conservation**, v. 12, n. 5, p. 477–487, 2009.
58. LATORRE, M. DO R. D. DE O.; CARDOSO, M. R. A. Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre os aspectos metodológicos. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 4, n. 3, p. 145–152, 2001.
59. LONDOÑO, A. F. et al. Infection of *Amblyomma ovale* by *Rickettsia* sp. strain Atlantic rainforest, Colombia. **Ticks and Tick-borne Diseases**, v. 5, n. 6, p. 672–675, 2014.
60. LOPES, C. M. L. et al. Host Specificity of *Amblyomma cajennense* (Fabricius, 1787) (Acari: Ixodidae) with Comments on the Drop-off Rhythm. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 93, n. 3, p. 347–351, 1998.
61. LOPES, M. G. et al. Ticks and rickettsiae from wildlife in Belize, Central America. **Parasites and Vectors**, v. 9, n. 1, p. 1–7, 2016.

62. MAGALHÃES, G. B. O Uso Do Geoprocessamento E Da Estatística Nos Estudos Ecológicos Em Epidemiologia: O Caso Da Dengue Em 2008 Na Região Metropolitana De Fortaleza. **Hygeia**, v. 8, n. 15, p. 63–77, 2012.
63. MARTINS, T. F. et al. Nymphs of the genus *Amblyomma* (Acari: Ixodidae) of Brazil: Descriptions, redescrptions, and identification key. **Ticks and Tick-borne Diseases**, v. 1, n. 2, p. 75–99, 2010.
64. MEDRONHO, R. de A. et al. Análise espacial da soroprevalência da hepatite A em crianças de uma região carente de Duque de Caxias, RJ, Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 6, n. 4, p. 328–334, 2003.
65. MONDINI, A. et al. Spatial analysis of dengue transmission in a medium-sized city in Brazil. **Revista de Saude Publica**, v. 39, n. 3, p. 444–451, 2005.
66. MONJE, L. D. et al. Molecular detection of the human pathogenic *Rickettsia* sp. strain Atlantic rainforest in *Amblyomma dubitatum* ticks from Argentina. **Vector-Borne and Zoonotic Diseases**, v. 15, n. 2, p. 167–169, 2015.
67. MORAES-FILHO, J. et al. New epidemiological data on Brazilian spotted fever in an endemic area of the state of São Paulo, Brazil. **Vector-Borne and Zoonotic Diseases**, v. 9, n. 1, p. 73–78, 2009.
68. MYERS, T. et al. Detecting *Rickettsia parkeri* infection from eschar swab specimens. **Emerging Infectious Diseases**, v. 19, n. 5, p. 778–780, 2013.
69. NASSER, J. T. et al. Urbanização da febre maculosa brasileira em município da região Sudeste: Epidemiologia e distribuição espacial. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 18, n. 2, p. 299–312, 2015.
70. NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Annual Percent Change (APC) and Confidence Interval**. Disponível em: <<https://surveillance.cancer.gov/help/joinpoint/setting-parameters/method-and-parameters-tab/apc-aapc-tau-confidence-intervals/estimate-average-percent-change-apc-and-confidence-interval>>. Acesso em: 11 maio. 2022.
71. NIERI-BASTOS, F. A. et al. Phylogenetic evidence for the existence of multiple strains of *Rickettsia parkeri* in the New World. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 84, n. 8, p. 1–9, 2018.
72. NIGUSSIE, T. Z. et al. Detection of temporal, spatial and spatiotemporal clustering of malaria incidence in northwest Ethiopia, 2012–2020. **Scientific Reports**, v. 12, n. 3635, p. 1–11, 2022.
73. OGRZEWALSKA, M. et al. Epidemiology of Brazilian spotted fever in the Atlantic Forest, state of São Paulo, Brazil. **Parasitology**, v. 139, n. 10, p. 1283–1300, 2012.
74. OMODIOR, O. A space-time permutation scan statistic for evaluating county-level tickborne disease clusters in Indiana, 2009–2016. **Health Security**, v. 19, n. 1, p. 108–115, 2021.
75. OMODIOR, O. et al. Spatial Clusters and Non-spatial Predictors of Tick-Borne Disease Diagnosis in Indiana. **Journal of Community Health**, v. 44, n. 6, p. 1111–1119, 2019.
76. PADDOCK, C. D. et al. *Rickettsia parkeri*: A newly recognized cause of spotted fever rickettsiosis in the United States. **Infectious Diseases in Clinical Practice**, v. 38, p. 805–811, 2004.
77. PADDOCK, C. D. et al. *Rickettsia parkeri* rickettsiosis and its clinical distinction from Rocky Mountain spotted fever. **Clinical Infectious Diseases**, v. 47, n. 9, p. 1188–1196,

- 2008.
78. PARKER, R. R. et al. Observations on an infectious agent from *Amblyomma maculatum*. **Public Health Reports**, v. 54, n. 32, p. 1482–1484, 1939.
 79. PAROLA, P. et al. Update on tick-borne rickettsioses around the world: A geographic approach. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 26, n. 4, p. 657–702, 2013.
 80. PASSOS NUNES, F. B. et al. The Dynamics of Ticks and Capybaras in a Residential Park Area in Southeastern Brazil: Implications for the Risk of *Rickettsia rickettsii* Infection. **Vector-Borne and Zoonotic Diseases**, v. 19, n. 10, p. 711–716, 2019.
 81. PELLINI, A. C. G. et al. Aids em homens no município de São Paulo, 1980–2012: análise espacial e espaço-temporal. **Revista de Saúde Pública**, v. 54, n. 96, p. 1–14, 2020.
 82. PINTER, A. et al. Study of the seasonal dynamics, life cycle, and host specificity of *Amblyomma aureolatum* (Acari: Ixodidae). **Journal of Medical Entomology**, v. 41, n. 3, p. 324–332, 2004.
 83. PINTER, A. et al. Serosurvey of *Rickettsia* spp. in dogs and humans from an endemic area for Brazilian spotted fever in the State of São Paulo, Brazil. **Cadernos de Saude Publica**, v. 24, n. 2, p. 247–252, 2008.
 84. PINTER, A. et al. Febre maculosa brasileira. **Bepa Suplemento**, v. 8, n.1, 2011.
 85. PINTER, A. et al. A Febre Maculosa Brasileira na Região Metropolitana de São Paulo. **Bepa - Boletim Epidemiológico Paulista**, v. 13, n. 151, p. 1–58, 2016.
 86. PINTER, A. et al. Informe técnico sobre Febre Maculosa. **Bepa - Boletim Epidemiológico Paulista**, v. 18, n. 213, p. 54–78, 2021.
 87. PINTER, A.; LABRUNA, M. B. Isolation of *Rickettsia rickettsii* and *Rickettsia bellii* in cell culture from the tick *Amblyomma aureolatum* in Brazil. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1078, p. 523–529, 2006.
 88. PIRANDA, E. M. et al. Experimental infection of dogs with a Brazilian strain of *Rickettsia rickettsii*: Clinical and laboratory findings. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 103, n. 7, p. 696–701, 2008.
 89. PIRANDA, E. M. et al. Experimental infection of *Rhipicephalus sanguineus* ticks with the bacterium *Rickettsia rickettsii*, using experimentally infected dogs. **Vector-Borne and Zoonotic Diseases**, v. 11, n. 1, p. 29–36, 2011.
 90. PIZA, J. T. Considerações epidemiológicas e clínicas sobre o tifo exantemático de São Paulo. In: PIZA, J. T.; MEYER, J. R.; SALLES-GOMES, L. (Ed.). São Paulo: Sociedade Imprensa Paulista, 1932.
 91. POLO, G. et al. Transmission dynamics and control of *Rickettsia rickettsii* in populations of *Hydrochoerus hydrochaeris* and *Amblyomma sculptum*. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 6, p. e0005613, 2017.
 92. POLO, G. et al. Hosts mobility and spatial spread of *Rickettsia rickettsii*. **PLoS Computational Biology**, v. 14, n. 12, p. e1006636, 2018.
 93. PRATA, J. A. C. et al. Antibodies for *Rickettsia* spp. In patients with negative serology for dengue virus, leptospirosis, and meningococcal disease in municipalities of São Paulo state, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. 5, p. 567–571, 2016.
 94. RAOULT, D.; ROUX, V. Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious

- diseases. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 10, n. 4, p. 694–719, 1997.
95. RODRIGUES, M. et al. Manejo de população problema através de método contraceptivo cirúrgico em grupos de capivaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*). **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v. 41, n. 4, p. 710–715, 2017.
 96. SABATINI, G. S. et al. Survey of ticks (Acari: Ixodidae) and their *Rickettsia* in an Atlantic rain forest reserve in the state of so Paulo, Brazil. **Journal of Medical Entomology**, v. 47, n. 5, p. 913–916, 2010.
 97. SANGIONI, L. A. et al. Rickettsial infection in animals and Brazilian spotted fever endemicity. **Emerging Infectious Diseases**, v. 11, n. 2, p. 265–270, 2005.
 98. SANGIONI, L. A. et al. Rickettsial infection in Cerro Largo, state of Rio Grande do Sul, Brazil. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 63, n. 2, p. 511–514, 2011.
 99. SÃO PAULO (ESTADO). **Decreto nº 40.083, de 15 de maio de 1995**. Organiza as Direções Regionais de Saúde, extingue 41 (quarenta e um) Escritórios Regionais de Saúde e dá providências correlatas. Disponível em: <<https://www.al.sp.gov.br/norma/11490>>.
 100. SÃO PAULO (ESTADO). Secretaria de Estado da Saúde. Superintendência de Controle de Endemias - SUCEN. **Manual de Vigilância Acarológica**.
 101. SÃO PAULO (ESTADO). **Resolução conjunta SMA/SUCEN nº 01, de 24 de março de 2016**. 2016.
 102. SÃO PAULO (ESTADO). Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof Alexandre Vranjac”. **Dados estatísticos- Febre Maculosa**. Disponível em: <https://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-por-vetores-e-zoonoses/dados/fmaculosa/fmaculosa_dados.pdf>. Acesso em 10 dez 2021.
 103. SÃO PAULO (ESTADO). **Plano de desenvolvimento urbano integrado. Região Metropolitana de Campinas (RMC)**. Disponível em: <https://rmc.pdui.sp.gov.br/?page_id=127>. Acesso em: 21 maio. 2022.
 104. SCINACHI, C. A. et al. Association of the occurrence of Brazilian Spotted Fever and Atlantic Rain Forest fragmentation in the São Paulo Metropolitan Region, Brazil. **Acta Tropica**, v. 166, p. 225–233, 2017.
 105. SEGI, M. **Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950–57)**. Sendai, Japan: Department of Public Health, Tohoku University School of Medicine, 1960.
 106. SILVA, A. B. et al. *Rickettsia rickettsii* infecting *Rhipicephalus sanguineus sensu lato* (Latreille 1806), in high altitude atlantic forest fragments, Ceara State, Brazil. **Acta Tropica**, v. 173, p. 30–33, 2017.
 107. SILVEIRA, I. et al. *Rickettsia parkeri* in Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 13, n. 7, p. 1111–1113, 2007.
 108. SOARES, J. F. et al. Experimental infection of the tick *Amblyomma cajennense*, Cayenne tick, with *Rickettsia rickettsii*, the agent of Rocky Mountain spotted fever. **Medical and Veterinary Entomology**, v. 26, n. 2, p. 139–151, 2012.
 109. SOUZA, C. E. et al. Experimental infection of capybaras *Hydrochoerus hydrochaeris* by *Rickettsia rickettsii* and evaluation of the transmission of the infection to ticks *Amblyomma cajennense*. **Veterinary Parasitology**, v. 161, n. 1–2, p. 116–121, 2009.

110. SOUZA, C. E. et al. Risk factors associated with the transmission of Brazilian spotted fever in the Piracicaba river basin, State of São Paulo, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 48, n. 1, p. 11–17, 2015.
111. SOUZA, S. S. A. L. de et al. Dinâmica sazonal de carrapatos (Acari: Ixodidae) na mata ciliar de uma área endêmica para febre maculosa na região de Campinas, São Paulo, Brasil. **Ciencia Rural**, v. 36, n. 3, p. 887–891, 2006.
112. SPOLIDORIO, M. G. et al. Novel spotted fever group rickettsiosis, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 16, n. 3, p. 521–523, 2010.
113. SZABÓ, M. P. J. et al. Species diversity and seasonality of free-living ticks (Acari: Ixodidae) in the natural habitat of wild Marsh deer (*Blastocerus dichotomus*) in Southeastern Brazil. **Veterinary Parasitology**, v. 143, n. 2, p. 147–154, 2007.
114. SZABÓ, M. P. J. et al. Ticks biting humans in the Brazilian savannah: Attachment sites and exposure risk in relation to species, life stage and season. **Ticks and Tick-borne Diseases**, v. 11, n. 2, p. 101328, 2020.
115. SZABÓ, M. P. J. et al. Ecology, biology and distribution of spotted-fever tick vectors in Brazil. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 3, n. 27, p. 1–9, 2013.
116. WECK, B. et al. *Rickettsia parkeri* in *Amblyomma dubitatum* ticks in a spotted fever focus from the Brazilian Pampa. **Acta Tropica**, v. 171, p. 182–185, 2017.
117. WHO. World Health Organization. **Communicable disease surveillance and response systems. A guide to planning**. Disponível em: <https://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/WHO_CDS_EPR_LYO_2006_1.pdf>. Acesso em: 26 nov. 2020.

ANEXO A – CURRÍCULO LATTES ORIENTADOR



Adriano Pinter dos Santos

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/8887336916442663>

ID Lattes: **8887336916442663**

Última atualização do currículo em 07/05/2022

Possui graduação em Medicina Veterinária e Zootecnia pela Universidade de São Paulo (2000), mestrado em Epidemiologia Experimental Aplicada Às Zoonoses pela Universidade de São Paulo (2003) e doutorado em Epidemiologia Experimental Aplicada Às Zoonoses pela Universidade de São Paulo (2007). Atualmente é pesquisador científico V da Superintendência de Controle de Endemias. Tem experiência na área de Parasitologia, com ênfase em ixodideologia e epidemiologia da febre maculosa brasileira, atuando principalmente nos seguintes temas: amblyomma cajennense, amblyomma aureolatum, rickettsia rickettsii, biologia molecular e ecologia de doenças transmitidas por carrapatos (**Texto informado pelo autor**)

Identificação

Nome Adriano Pinter dos Santos

Nome em citações bibliográficas PINTER, ADRIANO;PINTER, A.;PINTÉR, ADRIANO

Lattes iD <http://lattes.cnpq.br/8887336916442663>




Endereço

Endereço Profissional Instituto Pasteur.
Av Paula Souza, 166
Centro
01027000 - São Paulo, SP - Brasil
Telefone: (11) 33111177
Fax: (11) 33111194

Formação acadêmica/titulação

2003 - 2007 Doutorado em Epidemiologia Experimental Aplicada Às Zoonoses (Conceito CAPES 6).
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
Título: Aspectos Ecológicos da Febre Maculosa em uma área endêmica do Estado de São Paulo., Ano de obtenção: 2007.
Orientador: Marcelo Bahia Labruna.
Bolsista do(a): Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP, Brasil.

ANEXO B – CURRÍCULO LATTES DOUTORANDA

	Daniele Rosa Xavier Endereço para acessar este CV: http://lattes.cnpq.br/2840585751154058 ID Lattes: 2840585751154058 Última atualização do currículo em 01/12/2021
Possui graduação em MEDICINA VETERINÁRIA pela Universidade Estadual do Maranhão (2009), atuando principalmente nos seguintes temas: análise microbiológica dos alimentos, patologia clínica veterinária, clínica médica e terapêutica de pequenos animais e silvestres. (Texto informado pelo autor)	
Identificação	
Nome Daniele Rosa Xavier	
Nome em citações bibliográficas XAVIER, D. R.;XAVIER, DANIELE ROSA	
Lattes ID  http://lattes.cnpq.br/2840585751154058	
Endereço	
Endereço Profissional Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública. Avenida Doutor Arnaldo - de 601/602 ao fim Sumaré 01255000 - São Paulo, SP - Brasil Telefone: (11) 30617790 URL da Homepage: www.usp.br	
Formação acadêmica/titulação	
2017 Doutorado em andamento em Saúde Pública (Conceito CAPES 6). Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Título: AVALIAÇÃO ESPACIAL DE CASOS HUMANOS DE FEBRE MACULOSA BRASILEIRA NO ESTADO DE SÃO PAULO ENTRE OS ANOS DE 2007 E 2017, Orientador:  Adriano Pinter dos Santos.	

ANEXO C – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

USP - FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FSP/USP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO ESPACIAL DE CASOS HUMANOS DE FEBRE MACULOSA BRASILEIRA NO ESTADO DE SÃO PAULO ENTRE OS ANOS DE 2007 E 2017

Pesquisador: DANIELE ROSA XAVIER

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 97917318.0.0000.5421

Instituição Proponente: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - FSP/USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.961.082

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo descritivo longitudinal retrospectivo, com análise espacial, com a finalidade de identificar os principais fatores associados à transmissão de Febre Maculosa entre os casos suspeitos notificados registrados no SINAN no período de 2007 a 2017. Além disso, serão coletadas informações sobre os locais prováveis de infecção investigados pela equipe da Superintendência de Controle de Endemias (SUCEN) para descrever as características ambientais dos pontos suspeitos de transmissão. Serão usados dados secundários.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo da pesquisa é o de analisar as variáveis sociodemográficas, epidemiológicas e ambientais associadas à transmissão de Febre Maculosa Brasileira em regiões de alta atividade da doença no Estado de São Paulo no período de 2007 a 2017, utilizando técnicas de análise espacial

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Estudo com base de dados secundários.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto bem detalhado, sem questões éticas envolvidas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Propõe dispensa do TCLE.

Apresenta autorização da SUCEN para o uso dos bancos de dados.

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

USP - FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FSP/USP



Continuação do Parecer: 2.961.082

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_989330.pdf	03/09/2018 13:14:24		Aceito
Outros	Declaracao.pdf	03/09/2018 13:12:06	DANIELE ROSA XAVIER	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.pdf	03/09/2018 13:08:34	DANIELE ROSA XAVIER	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Daniele_Plataforma_Brasil.pdf	25/05/2018 15:14:28	DANIELE ROSA XAVIER	Aceito
Folha de Rosto	plataforma.pdf	25/05/2018 15:10:10	DANIELE ROSA XAVIER	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 15 de Outubro de 2018

Assinado por:
José Leopoldo Ferreira Antunes
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 01.246-904
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3061-7779 **Fax:** (11)3061-7779 **E-mail:** coep@fsp.usp.br