

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA VIDA
FARMÁCIA**

Isabela Spinelli

**Avaliação da influência dos fatores socioeconômicos, demográficos e
climáticos na morbimortalidade por paracoccidioidomicose no estado de São
Paulo**

Governador Valadares

2024

Isabela Spinelli

Avaliação da influência dos fatores socioeconômicos, demográficos e climáticos na morbimortalidade por paracoccidioidomicose no estado de São Paulo

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Instituto de Ciências da Vida da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Gabriella Freitas Ferreira

Governador Valadares

2024

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Spinelli, Isabela.

Avaliação da influência dos fatores socioeconômicos, demográficos e climáticos na morbimortalidade por paracoccidioomicose no estado de São Paulo. / Isabela Spinelli. -- 2024.

24 p. : il.

Orientadora: Gabriella Freitas Ferreira

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Avançado de Governador Valadares, Instituto de Ciências da Vida - ICV, 2024.

1. Micoses sistêmicas. 2. Morbidade e mortalidade. 3. Fatores socioeconômicos. 4. Clima. 5. Saúde pública. I. Ferreira, Gabriella Freitas, orient. II. Título.

Isabela Spinelli

Avaliação da influência dos fatores socioeconômicos, demográficos e climáticos na morbimortalidade por paracoccidioidomicose no estado de São Paulo

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Instituto de Ciências da Vida da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Aprovada em (dia) de (mês) de (ano)

BANCA EXAMINADORA

Prof. Gabriella Freitas Ferreira - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Lélia Cápua Nunes
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Luciana Souza Guzzo Costa
Universidade Federal de Juiz de Fora

Dedico este trabalho aos meus pais, família e amigos que sempre me apoiaram e incentivaram para que o sonho do curso superior fosse realizado.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por estar sempre me abençoando e guiando.

Agradeço também aos meus pais, Ione e Wagner, por serem meus maiores incentivadores, por fazerem tudo que estavam ao alcance para que o curso superior fosse realizado. Agradeço pelos sorrisos e choros compartilhados e pelas palavras de apoio em momentos de dificuldade durante a jornada. Deixo também meu agradecimento a minha família e aos amigos que estiveram ao meu lado.

Agradeço à minha orientadora Prof. Gabriella Freitas Ferreira pela oportunidade de ser inserida na iniciação científica já no 3º período e por me manter em seus projetos ao longo do curso. Obrigado pela orientação e conversas.

RESUMO

A paracoccidiodomicose (PCM) é uma micose endêmica na América Latina, presente em regiões de vulnerabilidades sociais. É uma doença com significativo impacto na saúde pública, pois representa a oitava causa de morte por doenças infecciosas e parasitárias no Brasil. Dentro desse contexto, o estado de São Paulo (SP) se destaca como a unidade federativa com maior quantidade de casos. Assim, o objetivo desse trabalho consistiu em verificar se as taxas de internação e de mortalidade por PCM em SP sofreram influência antrópica e climática entre os anos de 2006 a 2020. Através de bancos de dados secundários de abrangência nacional, informações sanitárias (número de internações e óbitos por PCM), socioeconômicas, demográficas e climáticas foram coletadas e analisadas através de testes de correlação de Spearman e de regressão múltipla. Através da análise de correlação verificou-se que as variáveis sociais impactaram de maneira significativa nas morbimortalidade de PCM, com destaque para o acesso ao SUS. Morar em pequenos centros urbanos, com menor acesso aos serviços de saúde parece ser um importante preditor para PCM. Em relação às demais variáveis, foram encontradas correlações positivas fracas para produção de algumas culturas e para temperatura. A precipitação se correlacionou fracamente e de maneira negativa com as hospitalizações e com os óbitos. O modelo de regressão múltipla reforçou a influência do acesso ao SUS, da temperatura e das variáveis sociodemográficas no contexto epidemiológico da PCM. Nossos resultados indicam que as internações e óbitos por PCM representam um importante indicador de vulnerabilidade social em São Paulo. Assim, nosso estudo reforça a importância de medidas para mitigar o impacto social e ambiental desta doença, especialmente em municípios de baixo nível socioeconômico.

Palavras-chave: Paracoccidiodomicose, Morbidade, Mortalidade, Clima, Fatores socioeconômicos, Saúde pública.

ABSTRACT

Paracoccidioidomycosis (PCM) is an endemic fungal disease in Latin America that occurs in socially disadvantaged regions. It is a disease with a significant impact on public health, as it is the eighth cause of death from infectious and parasitic diseases in Brazil. In this context, the state of São Paulo (SP) stands out as the federative unit with the highest number of cases. Therefore, the aim of this work was to verify whether hospitalization and mortality rates due to PCM in SP between the years 2006 and 2020 are under anthropogenic and climatic influence. Health information (number of hospitalizations and deaths due to PCM), socioeconomic, demographic and climatic conditions were collected via national secondary databases and analyzed using Spearman correlation and multiple regression tests. The correlation analysis revealed that social variables have a significant impact on PCM morbidity and mortality, with access to public health services being the most important. Living in small urban centers with less access to health services appears to be an important predictor of PCM. In terms of the other variables, weak positive correlations were found for the production of some crops and for temperature. Rainfall was weakly and negatively correlated with hospitalizations and deaths. The multiple regression model strengthened the influence of access to SUS, temperature and socio-demographic variables in the epidemiological context of PCM. Our results suggest that hospitalizations and deaths due to PCM are an important indicator of social vulnerability in São Paulo. Therefore, our study emphasizes the importance of interventions to mitigate the social and environmental impact of this disease, especially in municipalities with low socioeconomic levels.

Keywords: Paracoccidioidomycosis, Morbidity, Mortality, Climate, Socioeconomic factors, Public health.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	– Localização da área de estudo. Estado de São Paulo, Brasil.....	17
Figura 2	– Distribuição dos dados no Estado de São Paulo.....	20

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Análise descritiva dos dados avaliados na pesquisa.....	20
Tabela 2	– Correlações socioeconômicas e agrícolas com taxa de internação (TI) e taxa de mortalidade (TM) por PCM.....	21
Tabela 3	– Correlações de Spearman entre variáveis climáticas e taxas de internação (TI) e mortalidade (TM) por 100.000 habitantes por PCM.....	21
Tabela 4	– Resumo das análises de regressão múltipla para as taxas de internação (TI) e taxa de mortalidade (TM) por PCM no estado de SP.....	22

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	METODOLOGIA.....	16
2.1	ÁREA DE ESTUDO.....	16
2.2	COLETA DE DADOS SECUNDÁRIOS.....	17
2.3	ANÁLISE DE DADOS.....	18
3	RESULTADOS.....	19
4	DISCUSSÃO.....	23
5	CONCLUSÃO	26
	AGRADECIMENTOS.....	26
	REFERÊNCIAS	27

Avaliação da influência dos fatores socioeconômicos, demográficos e climáticos na morbimortalidade por paracoccidiodomicose no estado de São Paulo

Isabela Spinelli

Graduanda em Farmácia pela Universidade Federal de Juiz de Fora - Campus Governador Valadares
bel_spinelli@hotmail.com

Gabriella Freitas Ferreira

Graduação em Farmácia pela Universidade Vale do Rio Doce (2006), mestrado em Ciências Biológicas (Imunopatologia das doenças infecto-parasitárias) pela Universidade Vale do Rio Doce (2009) e doutorado em Ciências Biológicas (Microbiologia) pela Universidade Federal de Minas Gerais (2015), com residência pós-doutoral em Microbiologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (2015-2017). Atualmente é professora do departamento de Farmácia da Universidade Federal de Juiz de Fora - Campus Governador Valadares, e atua no Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Bioquímica e Biologia Molecular (PMBqBM).
gabriella.freitas@ufjf.br

Leandro Roberto de Macedo

Graduado em Matemática, mestre e doutor em Estatística Aplicada e Biometria pela Universidade Federal de Viçosa. Professor adjunto do Departamento de Economia da Universidade Federal de Juiz de Fora, campus Governador Valadares. Tem experiência na área de inferência bayesiana, meta-análise e métodos estatísticos aplicados à área da saúde e às ciências sociais.
leandro.macedo@ufjf.br

Resumo: A paracoccidiodomicose (PCM) é uma importante micose sistêmica endêmica na América Latina que apesar de se enquadrar nos critérios da OMS ainda não se encontra no portfólio de doenças negligenciadas. Representando a oitava causa de morte por doenças infecciosas e parasitárias no Brasil, a depender de contextos geográficos, sociais e econômicos, a PCM pode ser um grave problema de saúde pública. Por esse motivo, objetiva-se verificar se as taxas de internação e de mortalidade por PCM no estado de São Paulo são influenciadas por fatores socioeconômicos, demográficos e climáticos durante o período de 2006 a 2020. Através da análise de correlação e regressão múltipla dos dados oriundos de bancos de dados de abrangência nacional verificou-se a influência de algumas variáveis sobre as taxas de PCM, sendo: densidade demográfica (DD), índice de desenvolvimento humano municipal (IDHM), acesso ao SUS, produção de café e cana-de-açúcar, esgoto sanitário adequado, precipitação total, temperatura média e velocidade média do vento. Entre os resultados encontrados, obteve-se correlações negativas moderadas entre a taxa de internação (TI) e IDHM, DD e acesso ao SUS; negativa fraca para esgotamento sanitário, e correlações positivas fracas para produção de café e de cana-de-açúcar. As correlações entre a taxa de mortalidade (TM) se apresentaram negativas moderadas para IDHM e DD; forte para acesso ao SUS e positiva fraca para produção de café. Com relação às variáveis climáticas observamos correlação positiva fraca entre a média da temperatura e ambas as taxas e negativa fraca entre a média da precipitação e TI e TM. O modelo de regressão múltipla reforçou a influência do acesso ao SUS, da temperatura e de algumas variáveis sociodemográficas. O trabalho permitiu a compreensão da complexidade da dinâmica da prevalência da PCM e possibilitou concluir que a taxa de internação e mortalidade por PCM no estado de São Paulo é influenciada por fatores socioeconômicos, demográficos e climáticos no período de estudo analisado.

Palavras-chave: Micoses sistêmicas, Morbidade, Mortalidade, Clima, Fatores socioeconômicos, Saúde pública.

Assessment of the influence of socioeconomic, demographic and climatic factors on morbidity and mortality due to paracoccidioidomycosis in the state of São Paulo.

Abstract: Paracoccidioidomycosis (PCM) is an important systemic mycosis endemic in Latin America that, despite having been included in the WHO criteria, is not yet included in the portfolio of neglected diseases. Representing the eighth cause of death from infectious and parasitic diseases in Brazil, depending on geographic, social and economic contexts, PCM can be a serious public health problem. For this reason, we objectively verify whether internationalization and mortality rates due to PCM in the state of São Paulo are influenced by socioeconomic, demographic and climatic factors during the period from 2006 to 2020. Through confirmation analysis and multiple regression of data from nationwide databases obtain the influence of some variations on PCM rates, namely: demographic density (DD), municipal human development index (IDHM), access to SUS, coffee and sugar cane production - sugar, adequate sanitary sewage, total selection, average temperature and average wind speed. Among the results found, moderate correlations were obtained between the internationalization rate (IT) and IDHM, DD and access to the SUS; negative failure for sewage, and positive correlations failure for coffee and sugar cane production. Correlations between mortality rate (MR) are moderately moderate for MHDI and DD; strong for access to SUS and positive failure for coffee production. Regarding climate variations, we observed positive gaps between the mean temperature and both rates and weak negative gaps between the mean variation and TI and TM. The increasing regression model reinforced the influence of access to the SUS, temperature and some sociodemographic variables. The work allowed us to understand the complexity of the dynamics of PCM prevalence and made it possible to conclude that the internationalization and mortality rate from PCM in the state of São Paulo is influenced by socioeconomic, demographic and climatic factors during the study period investigated.

Keywords: Systemic mycoses, Morbidity, Mortality, Climate, Socioeconomic factors, Public health.

Evaluación de la influencia de factores socioeconómicos, demográficos y climáticos sobre la morbilidad y mortalidad por paracoccidioidomycosis en el estado de São Paulo.

Resumen: La paracoccidioidomycosis (PCM) es una importante micosis sistémica endémica de América Latina que, a pesar de haber sido incluida en los criterios de la OMS, aún no está incluida en el portafolio de enfermedades desatendidas. Representando la octava causa de muerte por enfermedades infecciosas y parasitarias en Brasil, dependiendo del contexto geográfico, social y económico, la PCM puede representar un grave problema de salud pública. Por esta razón, verificamos objetivamente si las tasas de internacionalización y mortalidad por PCM en el estado de São Paulo están influenciadas por factores socioeconómicos, demográficos y climáticos durante el período de 2006 a 2020. A través de análisis de confirmación y regresión múltiple de datos de bases de datos a nivel nacional obtenemos la influencia de algunas variaciones en las tasas de PCM, a saber: densidad

demográfica (DD), índice de desarrollo humano municipal (IDHM), acceso al SUS, producción de café y caña de azúcar - azúcar, alcantarillado sanitario adecuado, selección total, temperatura media y velocidad media del viento. Entre los resultados encontrados, se obtuvieron correlaciones moderadas entre la tasa de internacionalización (TI) y el IDHM, DD y el acceso al SUS; fracaso negativo para las aguas residuales y correlaciones positivas fracasadas para la producción de café y caña de azúcar. Las correlaciones entre la tasa de mortalidad (TM) son moderadamente moderadas para el IDHM y el DD; fuerte para el acceso al SUS y fracaso positivo para la producción de café. En cuanto a las variaciones climáticas, observamos brechas positivas entre la temperatura media y ambas tasas y brechas negativas débiles entre la variación media y TI y TM. El modelo de regresión creciente reforzó la influencia del acceso al SUS, la temperatura y algunas variables sociodemográficas. El trabajo permitió comprender la complejidad de la dinámica de la prevalencia de PCM y concluyó que la internacionalización y la tasa de mortalidad por PCM en el estado de São Paulo está influenciada por factores socioeconómicos, demográficos y climáticos durante el período de estudio investigado.

Palabras clave: Micosis sistémicas, Morbilidad, Mortalidad, Clima, Factores socioeconómicos, Salud pública.

1 INTRODUÇÃO

A paracoccidioidomicose (PCM) é uma importante micose sistêmica endêmica na América Latina (HAHN et al., 2022) causada pelo fungo termodimórfico das espécies *Paracoccidioides brasilienses* e *Paracoccidioides lutzii*. A infecção por PCM é adquirida pela via respiratória por meio da inalação de conídios fúngicos suspensos no ar. Devido ao seu dimorfismo, o fungo se apresenta como células leveduriforme multibrotantes na temperatura de 37°C. Essas leveduras desencadeiam a infecção em homens e animais, sendo raros os casos de doença neste último grupo (KIOSHIMA et al., 2021; SHIKANAI-YASUDA et al., 2018).

As pessoas acometidas pela PCM podem apresentar a forma aguda/subaguda (juvenil) e a forma crônica. A forma aguda/subaguda é caracterizada por lesões cutâneas disseminadas, linfadenomegalia, hepatoesplenomegalia, sintomas digestivos, envolvimento osteoarticular e, raramente, comprometimento pulmonar. Interessante ressaltar que essa forma é indicativa de área endêmica, visto que o indivíduo manifesta sinais e sintomas algumas semanas ou meses após a infecção. Já a forma crônica é responsável pela maioria dos casos de PCM (74 a 96%) e atinge principalmente adultos com 30 a 60 anos de idade. Nessa forma clínica, as manifestações clínicas ocorrem meses a anos após a infecção, sendo as mais comuns: comprometimento pulmonar (90% dos pacientes), lesões cutâneas e de mucosa das vias aerodigestivas superiores (MARTINEZ, 2015; SHIKANAI-YASUDA et al., 2018).

A PCM é frequente na América do Sul, sendo o Brasil responsável por 80% dos casos. Essa micose consiste na oitava causa mais importante de mortalidade por doenças infecciosas crônicas no Brasil (DE OLIVEIRA et al., 2015). O estado de São Paulo (SP), área de estudo dessa pesquisa, é uma área de alta incidência de PCM, sendo a unidade federativa com maior quantidade de casos. Importante ressaltar que foi em SP o primeiro relato de PCM feito por Adolpho Lutz em 1908 (LIFE, S.d; HAHN et al., 2022). Segundo o Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM do Brasil, o estado registrou 18 dos 70 casos de mortalidade pela micose em 2022, representando 25% dos casos nacionais (BRASIL, 2022).

Apesar do seu impacto na saúde pública, a PCM não integrava a lista nacional de doenças de notificação compulsória no Brasil até fevereiro de 2020 (Portaria n.º 264, de 17 de fevereiro de 2020). Esse fato explica, pelo menos parcialmente, a inexistência de dados epidemiológicos que retratem a verdadeira magnitude e transcendência da PCM em nível

nacional (MILLINGTON et al., 2018; BRASIL, [S.d.]; BRASIL, 2020). No estado de São Paulo, no entanto, a PCM só foi adicionada à lista em 2024 através da Resolução SS n° 88, de 24 de abril de 2024.

A PCM não se encontra no portfólio de doenças tropicais negligenciadas (DNT) da OMS. No entanto, é uma doença que preenche os critérios para ser considerada como tal, visto que é endêmica para comunidades empobrecidas localizadas em áreas tropicais (WHO, 2024). Segundo Griffiths, Colombo, Denning (2019), essa micose é uma importante causa de mortalidade, com morbidade significativa, que afeta predominantemente populações mais pobres dos países latino-americanos.

Além dos determinantes sociais, os fatores econômicos influenciam na incidência da PCM. Um fator de risco para a aquisição dessa doença é o manejo do solo contaminado durante práticas agrícolas. Observa-se que a maioria dos pacientes contaminados exerceram esse tipo de atividade nas duas primeiras décadas da vida (SHIKANAI-YASUDA et al., 2018).

De acordo com Costa et al. (2019), o meio ambiente pode modificar a dinâmica da ocorrência das micoses. Pesquisadores apontaram que a distribuição geográfica da PCM causada por diferentes espécies de Paracoccidioides pode estar associada a condição que cada espécie fúngica possui de produzir propágulos infectantes nas condições ambientais em que se encontram (ARANTES et al., 2016). Sendo assim, objetiva-se com esse trabalho verificar se as taxas de internação e mortalidade por paracoccidioidomicose no estado de São Paulo é influenciada por fatores demográficos, socioeconômicos e climáticos durante o período de 2006 a 2020, tendo em vista a carência de estudos que contemplam essas análises para o estado estudado.

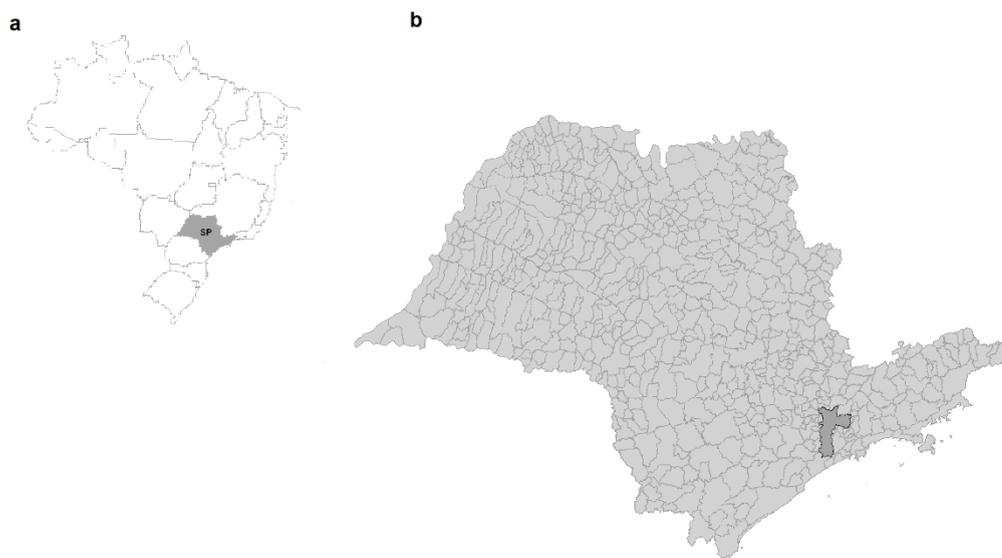
2 METODOLOGIA

2.1 Área de estudo

O Estado de São Paulo (Figura 1) está localizado na região sudeste do Brasil cobrindo uma área de 1.521,202 km². É o estado mais populoso do país com população (2022) de 44.420.459 habitantes e densidade populacional de 178,96 hab/km². Possui o segundo maior Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) no Brasil: 0,806 (IBGE, 2023; PNUD, 2022).

O clima predominante no estado é o tropical atlântico, nas áreas com proximidade ao litoral, e tropical de altitude, que prevalece no interior. A média anual da temperatura no estado é de 20° a 22° C (IBGE, 2010; NOVAIS, GALVANI, 2022).

Figura 1 - Localização da área de estudo. Estado de São Paulo, Brasil.



Localização do Estado de São Paulo com as limitações dos 645 municípios, entre eles a capital São Paulo em destaque no mapa b.

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

2.2 Coleta de dados secundários

O presente trabalho é um estudo ecológico analítico, no qual foram utilizados bancos de dados secundários de abrangência nacional relacionados aos 645 municípios paulistas, entre os anos de 2006 a 2020.

Este estudo foi baseado em dados de domínio público do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), do Departamento de Informática do SUS (DATASUS), da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo e do Instituto Nacional de Meteorologia (INMET).

Dados epidemiológicos anuais de mortalidade por PCM foram coletados através do Sistema de Informações sobre Mortalidade - DATASUS, utilizando-se óbitos por residência como critério de seleção. As causas de mortalidade são classificadas conforme a Classificação Internacional de Doença (CID), sendo B40 e B41 utilizados para blastomicose e paracoccidiodomicose, respectivamente. Por meio da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo obteve-se o número de internações mensais causadas pelo fungo em estudo, limitado a casos ocorridos no município de residência. No sistema de tabulação de dados, os códigos referentes à paracoccidiodomicose (B41) e blastomicose (B40) estavam agrupados no sistema de categoria CID 10 - 3 dígitos com dados mensais disponíveis, mas durante a coleta agrupou-se os meses para obter dados anuais, ou seja, selecionou-se os 12 meses do respectivo ano de interesse para obtenção do dado anual. Os códigos B40 e B41 foram agrupados, pois a designação “paracoccidiodomicose” para a blastomicose sul-americana foi aceita em 1971 em Medellín, Colômbia, durante o Encontro Internacional de Paracoccidiodomicose (PRADO et al., 2009).

As variáveis socioeconômicas e demográficas municipais foram coletadas no Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) sendo: população estimada, densidade demográfica (habitantes/km²), índice de desenvolvimento humano municipal (IDHM), número de estabelecimentos de saúde, indicado nesta pesquisa como “acesso ao SUS”, % de esgotamento sanitário adequado e área de café e cana-de-açúcar colhida ou cultivada em

hectares (ha) de 2006 a 2020. Todos esses dados foram coletados entre janeiro de 2021 a dezembro de 2022.

Coletados os dados, inicialmente calculou-se a média anual de óbitos e de internação, dividindo o número total de casos do município pelo período de estudo, ou seja, 15 anos.

$$\text{Média anual de internação} = \text{total de casos de internação do município} / 15 \text{ anos.}$$

$$\text{Média anual de óbitos} = \text{total de casos de óbitos do município} / 15 \text{ anos}$$

Calculadas as médias, baseando-se no estudo de Da Silva et al (2020), calculou-se as taxas de internação (TI) e taxa de mortalidade (TM) por 100.000 habitantes por PCM, tendo em vista análises posteriores, utilizando a seguintes fórmula:

$$\text{Taxa de internação (TI)} = \text{média anual de internação} / \text{população estimada} * 100.000$$

$$\text{Taxa de mortalidade (TM)} = \text{média anual de óbitos} / \text{população estimada} * 100.000$$

No Instituto Nacional de Meteorologia (INMET), obtivemos dados climáticos mensais das estações automáticas para precipitação total (mm); temperatura média (°C) e vento (velocidade média em m/s). Os critérios para selecionar as estações foram: 1) estações automáticas fundadas até 2006, e 2) mais próximas de cada município com raio de até 120 km.

Os dados foram manipulados para obter dados anuais, conforme fórmula a seguir.

$$\text{Média da variável climática} = \text{soma dos valores mensais (jan/06 a dez/20)} / 15 \text{ anos.}$$

Sendo assim, para cada município calculou-se a média da temperatura, da precipitação e da velocidade do vento.

Como foram utilizados apenas dados secundários disponíveis em domínio público virtual, não foi necessária a aprovação do comitê de ética, conforme estipulado nas resoluções 466/2012 e 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde e ofício nº 004 - 2019/CEP/UFJF.

2.3 Análise de dados

Foram construídos mapas utilizando a ferramenta de análise espacial GeoDa Software (Anselin, Luc, Ibnu Syabri, Youngihhn Kho, 2006) que permitiram a análise visual da área de estudo e da distribuição dos dados epidemiológicos.

Realizou-se correlações de classificação de Spearman, através do *GraphPad Prism Software 9.0* (San Diego, Califórnia, EUA). Nessa etapa, realizou-se as correlações das TI e TM com os dados socioeconômicos, demográficos e as médias climáticas. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. Os coeficientes de Spearman foram interpretados descrevendo a força da correlação em: desprezível (0,00 - 0,10), fraca (0,11 - 0,39), moderada (0,40 - 0,69), forte (0,70 - 0,89) e muito forte (0,90 - 1) (AKOGLU, 2018). A mesma intensidade de força foi considerada para os intervalos com valores negativos análogo

O software R (R Core Team (2023)) foi utilizado para encontrar estimativas dos parâmetros dos modelos de regressão múltipla com intuito de avaliar a influência conjunta das variáveis sobre a variável independente (TI e TM por 100.000 habitantes), conforme proposto

por Teixeira et al. (2012), Aquino (2020) e Rath et al (2020). Para isso selecionou-se os municípios que continham pelo menos 1 caso de internação, para a TI, e 1 óbito, para TM, e correlacionou os dados com as variáveis socioeconômicas, demográficas e climáticas previamente descritas. Dessa maneira, obteve-se dois modelos de regressão, um para a taxa de mortalidade e outro para a taxa de internação. Para os coeficientes de regressão foi considerado significativo valores de $p < 0,05$ e a interpretação do coeficiente de determinação R^2 que varia no intervalo de 0 a 1, quanto maior o seu valor, mais explicativo será o modelo proposto.

Para avaliar a influência da produção de cana-de-açúcar e café sobre a prevalência de casos optou-se por um modelo qualitativo. Dessa maneira municípios com produção diferente de zero foram classificados como “1” e aqueles com produção nula como “0”. As análises no software R sucederam considerando apenas se havia ou não produção agrícola nos municípios paulistas e como essa atividade influenciava na ocorrência de PCM.

3 RESULTADOS

Análise descritiva dos dados e mapas.

Inicialmente realizou-se uma análise exploratória dos dados, onde foi possível obter um panorama das variáveis utilizadas na pesquisa (Tabela 1). A avaliação desses dados permitiu a caracterização da área de estudo. As internações por PCM variaram de 0 a 38,51 por 100.000 habitantes com média de 0,77, enquanto os óbitos variam de 0 a 2 por 100.000 habitantes e média de 0,13 casos. Nas variáveis socioeconômicas também observou-se variações entre os valores mínimos e máximos demonstrando desigualdades socioeconômicas entre os municípios paulistas. O mesmo foi visualizado para variáveis climáticas e para produção agrícola, uma vez que alguns municípios não tinham como característica a produção de cana-de-açúcar ou café enquanto outros tinham grandes áreas de cultivo.

Tabela 1 – Análise descritiva dos dados avaliados na pesquisa.

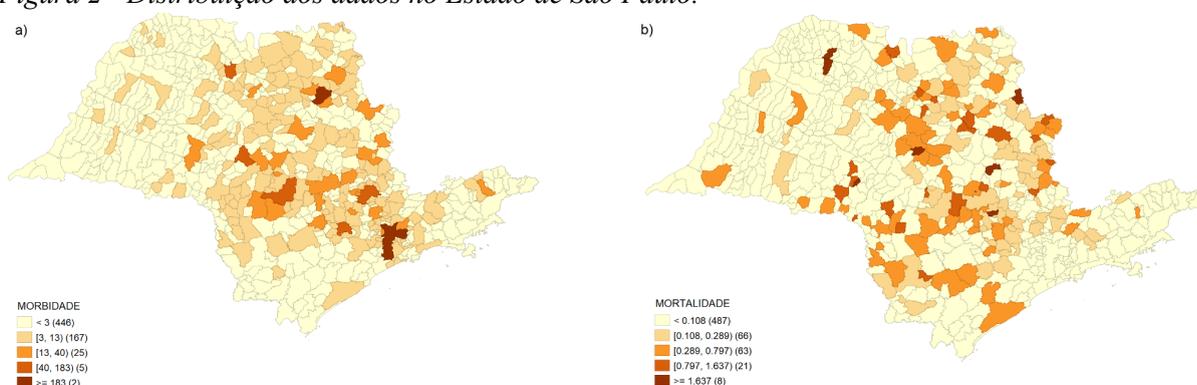
Variável	Mínimo	1° Qu.	Mediana	Média	3° Qu.	Máximo	NA's
Taxa de internação por 100.000 habitantes	0	0	0,19	0,77	0,91	38,51	-
Taxa de mortalidade por 100.000 habitantes	0	0	0	0,13	0,10	2,16	-
Densidade Demográfica (habitantes/Km ²)	3,73	19,69	38,87	302,13	109,81	12519,10	-
IDHM	0,64	0,72	0,74	0,74	0,76	0,86	-
Acesso ao SUS	1,00	2,00	5,00	11,22	12,00	678,00	-
Esgotamento Sanitário (%)	25,70	79,60	88,80	84,78	94,80	100,00	-
Média da Precipitação (mm)	21,79	97,05	111,25	110,71	120,57	185,91	-
Média da Temperatura (°C)	14,91	20,97	21,89	21,94	23,37	24,26	-

<i>Média da Velocidade do Vento (m/s)</i>	0,73	1,62	1,89	1,86	2,18	21,79	-
<i>Média Cana-de-açúcar (ha)</i>	0,0	253,80	4440,80	8155,80	10921,10	99071,40	17
<i>Média Café (ha)</i>	0,0	0,20	18,97	318,42	123,02	11166,70	17
Total de municípios:	645						

1° Qu: primeiro quartil; 3° Qu: terceiro quartil; NA's: valores ausentes.
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Associada a essa análise, a construção de mapas (Figura 2) permitiu observar visualmente como os casos de PCM se distribuem pelo território paulista e os municípios com maior concentração de internação e de óbitos. Observou-se a inexistência de um padrão na distribuição dos casos de internação e óbito por região no estado.

Figura 2 - Distribuição dos dados no Estado de São Paulo.



Distribuição das internações (a) e óbitos (b) por PCM no estado paulista.
Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Análise de correlação de Spearman

Com o intuito de avaliar a influência das variáveis sociodemográficas e econômicas na TI e na TM, correlações de Spearman foram realizadas (Tabela 2). Nossos resultados mostraram correlações significativas negativas moderadas para IDHM e para densidade demográfica tanto para TI como para TM. Para esgotamento sanitário, foram obtidas correlações significativas fracas em todas análises realizadas. É importante ressaltar que o acesso ao SUS foi a variável que mais influenciou na TI e na TM por PCM, visto que o coeficiente de correlação foi -0,6458 e -0,7933, respectivamente.

Analisamos também a influência da produção de café e cana-de-açúcar (expressa em área colhida ou cultivada em hectares) nas frequências de hospitalizações e óbitos, tendo em vista a conhecida relação entre a ocorrência de casos e a prática dessas atividades de manejo do solo (KAMIKAWA et al., 2012; SHIKANAI-YASUDA et al., 2018). As correlações significativas encontradas foram fracas, com exceção da correlação entre produção de cana-de-açúcar e TM que não foi significativa. (Tabela 2).

Tabela 2 - Correlações socioeconômicas e agrícolas com taxa de internação (TI) e taxa de mortalidade (TM) por PCM.

Variáveis	<i>p-valor</i>	<i>r</i>	<i>p-valor</i>	<i>r</i>
	<i>Taxa de Internação (TI)</i>		<i>Taxa de Mortalidade (TM)</i>	
IDHM	< 0,0001	-0,4366***	< 0,0001	-0,5354***
Densidade Demográfica	< 0,0001	-0,4548***	< 0,0001	-0,5863***
Acesso ao SUS	< 0,0001	-0,6458***	< 0,0001	-0,7933****
Esgotamento Sanitário	0,0193	-0,1221**	0,0023	-0,2089**
Produção de cana-de-açúcar	0,0099	0,1372**	0,5429	0,04306
Produção de café	0,0006	0,1807**	0,0025	0,2115**

r: Coeficiente de correlação linear; IDHM: Índice de Desenvolvimento Humano Municipal; Valores estatisticamente significantes ($p < 0,05$);*: força de correlação desprezível **: correlação fraca; ***: correlação moderada; ****: correlação forte.

Fonte: Elaborada pelo autor (2024).

Para verificar a influência de variáveis climáticas na ocorrência de internações e óbitos por PCM, foram realizadas correlações de Spearman utilizando valores médios de precipitação, temperatura e velocidade do vento (Tabela 3). Nossos resultados mostraram que a precipitação e a temperatura influenciam fracamente as duas taxas avaliadas. Para a velocidade média do vento não foram encontradas correlações significativas.

Tabela 3 - Correlações de Spearman entre variáveis climáticas e taxas de internação (TI) e mortalidade (TM) por 100.000 habitantes por PCM.

Variáveis	<i>p-valor</i>	<i>r</i>	<i>p-valor</i>	<i>r</i>
	<i>Taxa de Internação (TI)</i>		<i>Taxa de Mortalidade (TM)</i>	
Média da Precipitação (mm)	< 0,0001	-0,3650**	< 0,0001	-0,3180**

Média da Temperatura (°C)	< 0,0001	0,2510**	0,0002	0,2578**
Média da Velocidade do Vento (m/s)	0,3811	-0,0458	0,1456	-0,1008

r: Coeficiente de correlação linear; Valores estatisticamente significantes (p<0,05); *: força de correlação desprezível **: correlação fraca; ***: correlação moderada; ****: correlação forte.

Fonte: Elaborada pelo autor (2024).

Análises de regressão

As análises de regressão múltipla estão mostradas na Tabela 4. Corroborando com as correlações de Spearman, encontramos que os determinantes sociais e fatores climáticos influenciam na morbidade e mortalidade por PCM..

Para a taxa de internação, observamos associações negativas quando analisamos o esgotamento sanitário e o acesso ao SUS. Já para a taxa de mortalidade, observamos associações negativas quando analisamos a densidade demográfica, o IDHM e o acesso ao SUS. Em relação ao clima, a temperatura associou-se positivamente em ambas as variáveis dependentes reforçando a influência desse fator climático na ocorrência preditiva de casos de PCM na área de estudo em questão.

Tabela 4 - Resumo das análises de regressão múltipla para a taxas de internação (TI) e taxa de mortalidade (TM) por PCM no estado de SP.

Variáveis	Coefficiente	SE	CI	p-valor
<i>Taxa de internação - R2= 0.08178</i>				
Constante	-0,429	1,808	(-3,984 ; 3,127)	0,81277
Acesso ao SUS	-0,022	0.008	(-0,038 ; -0,007)	0,00525 **
Esgotamento Sanitário (%)	- 0,035	0.012	(-0,059 ; -0,012)	0,00326 **
Média da Temperatura (°C)	0,240	0.082	(0,079 ; 0,401)	0,00352 **
<i>Taxa de mortalidade - R2= 0,2494</i>				
Constante	1,452	0,713	(0,046 ; 2,857)	0,0429 *
Densidade Demográfica (habitantes/ Km²)	-3,79e-05	1,9e-05	(-7,54e-05 ; -4,99e-07)	0,0470 *
IDHM	-2,196	0,908	(-3,986 ; -0,405)	0,0165 *
Acesso ao SUS	-6,24e-03	1,52e-03	(-9,24e-03 ; -3,24e-03)	6,11e-05 ***
Média da Temperatura (°C)	0,034	0,017	(1,92e-04 ; 0,067)	0,0487 *

R²: Coeficiente de determinação; CI: Intervalo de confiança; SE: *standard error* (erro padrão); IDHM: Índice de Desenvolvimento Humano Municipal; *p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.

Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

4 DISCUSSÃO

A prevalência da PCM varia dependendo da área geográfica em que ocorre. Estima-se que nas regiões Sul e Sudeste (áreas endêmicas para PCM), a incidência varia de 1 a 4 casos por 100.000 habitantes (PEÇANHA et al., 2022). Pesquisadores encontraram um coeficiente de admissão hospitalar de 0,55 casos por 100.000 habitantes para PCM quando analisaram dados do DATASUS de pacientes residentes no estado de São Paulo entre 1998 a 2006 (COUTINHO et al., 2015). Nossos resultados apontaram dados semelhantes, com uma taxa de 0,77 internações por 100.00 habitantes. Importante ressaltar que a prevalência da PCM no provávelmente é bem superior a esses valores encontrados, visto que a maioria dos pacientes é tratada de maneira ambulatorial (COUTINHO et al., 2015).

Já para mortalidade, encontramos uma taxa de 0,13 óbitos a cada 100.000 habitantes. Outros trabalhos realizados com dados secundários em períodos distintos obtiveram coeficientes anuais de óbitos de 0,22 (dados analisados entre 1980 - 1995) e 0,26 (dados analisados entre 1995 - 2005) por 100.000 habitantes no estado de São Paulo (SANTO, 2008). Interessante notar que os dois trabalhos verificaram um declínio progressivo dos números de óbitos ao longo dos anos, o que pode explicar a menor taxa encontrada em nosso estudo.

A análise descritiva dos dados socioeconômicos e demográficos mostrou que o estado de São Paulo é bastante heterogêneo. Apesar de ocupar a segunda posição entre os estados brasileiros com maior IDH, São Paulo apresenta desigualdades entre os municípios que não podem ser ignoradas, além de especificidades com relação às atividades econômicas e aos aspectos climáticos (PNUD, 2022). Quando analisamos as taxas de internação e de mortalidade entre os municípios, também encontramos uma variação considerável. Em relação às hospitalizações, verificamos que há cidades sem casos e cidades com mais de 30 internações a cada 100.000 habitantes anuais. Na tentativa de verificar havia aglomerações de municípios com altas taxas de PCM, realizamos a análise exploratória espacial (VIEIRA, 2009). Não visualizamos a presença de *clusters* no estado. Esses dados corroboram a hipótese da complexa influência dos fatores sociais, econômicos e climáticos na distribuição dos casos de PCM.

As análises de correlação são utilizadas para encontrar a relação entre variáveis e medir sua intensidade. Dessa maneira, baseia-se na distribuição de probabilidades de eventos e mede o grau de relacionamento entre um evento e sua repetição ou resultado. É importante ressaltar que apesar de um alto coeficiente de correlação estatisticamente significativo, a correlação pode não implicar em relação de causa e efeito, mas sim de tendência quanto a variação conjunta. Em contrapartida, a análise de regressão linear possui a capacidade de equacionar o comportamento passado das variáveis estudadas e estimar como será o comportamento no futuro. Existe, portanto, uma relação de justificativa na variação de uma variável em relação a outra. Sendo assim, é possível a tomada de decisões baseada na existência de relações entre variáveis (COELHO-BARROS et al., 2008; NETO, 2006; VIRGILLITO, 2017).

Considerando essas informações, observamos nesse estudo correlações fracas relacionadas à produção de cana-de-açúcar e café para ambas as taxas analisadas. Apesar de muitos trabalhos mostrarem uma relação direta dos casos de PCM com as atividades agrícolas

e manejo do solo, tendo em vista que o agente etiológico é encontrado em solos contaminados com detritos vegetais como café e cana-de-açúcar, nosso estudo mostrou que outros fatores podem ter maior influência no número de casos por PCM no estado de São Paulo (TIRADO-SÁNCHEZ; GONZÁLEZ; BONIFAZ, 2020).

A literatura evidencia que a dinâmica da paracoccidiodomicose tem sido alterada com as novas mudanças espaciais nas cidades. Inicialmente os casos estavam atrelados a expansão da agricultura, especialmente a cafeicultura em algumas regiões devido ao tipo de cultivo aparentemente envolver maior risco de inalação de conídios de *Paracoccidioides* spp. Entretanto, notou-se mudanças epidemiológicas associadas às mudanças nas práticas agrícolas, como a mecanização do trabalho agrícola e à crescente urbanização da população com construção de grandes obras que envolvem escavação de solo, fluxo de pessoas e impacto ambiental permanente (MARTINEZ, 2015; MARTINEZ, 2017).

As consequências dessas alterações geoespaciais podem ser associadas às correlações moderadas dos fatores socioeconômicos e demográficos sobre a taxa de internação e a taxa de mortalidade por PCM. Tais correlações corroboraram os dados já encontrados na literatura, os quais demonstram que os fatores sociais, econômicos e ocupacionais influenciam na ocorrência de PCM (NARGESI; BONGOMIN; HEDAYATI, 2021). Fatores externos como o acesso aos serviços de saúde, preventivos ou terapêuticos, assim como fatores adicionais, como condições ocupacionais e variações climáticas, influenciam a incidência de micoses (COSTA et al., 2019).

O acesso à SUS, variável com força de correlação moderada e negativa para ambas as taxas neste estudo, cuja influência foi reforçada pelas estimativas dos parâmetros do modelo de regressão ajustado, tem sido discutida por autores que tratam da dificuldade de diagnóstico correto e diferencial para a PCM. Ainda segundo Costa et al (2019), é provável que os dados epidemiológicos atualmente disponíveis não reflitam a realidade porque podem não ser realizados diagnósticos corretos considerando os entraves ao acesso aos serviços de saúde. Em estudo descritivo das internações hospitalares por PCM no Brasil entre janeiro de 1998 e dezembro de 2006, realizado por Coutinho et al (2015), revelou que existem deficiências importantes na rede brasileira de hospitais capazes de diagnosticar e tratar a PCM.

Tirado-Sánchez; González; Bonifaz (2020), trazem a necessidade de desenvolvimento de novas técnicas de diagnóstico para as micoses, como novos biomarcadores, ou técnicas imuno-histoquímicas que permitam identificar antígenos específicos em micoses endêmicas. Necessidade anteriormente descrita por Griffiths; Colombo; Denning (2019), que também reforçam a urgência de novos marcadores séricos de PCM e uma padronização da abordagem diagnóstica. Deve ainda coexistir a atenção com doenças, como a tuberculose pulmonar, que podem estar associadas a PCM e outras que podem ser erroneamente diagnosticadas atrasando o diagnóstico por *Paracoccidioides* spp. e influenciando na taxa de mortalidade da doença (MARTINEZ, 2017; TIRADO-SÁNCHEZ; GONZÁLEZ; BONIFAZ, 2020).

Ainda sobre o acesso ao SUS, faz-se necessário a discussão sobre as formas clínicas da PCM tendo em vista que nem todos os indivíduos que são infectados pelo fungo desenvolvem a doença. Segundo Giusiano et al. (2019), estima-se que 10 milhões de pessoas estejam infectadas com *Paracoccidioides* spp. na América Latina, das quais apenas cerca de 1% a 2% desenvolverão PCM. Dessa maneira, a discussão acerca do diagnóstico da doença precisa considerar os raros casos com diagnóstico clínico da infecção fúngica no período em que ocorreu a infecção. Na fase aguda da doença o diagnóstico fica mais facilitado, uma vez que o paciente apresenta sinais e sintomas que sugerem a PCM. Sendo assim, o perfil

epidemiológico se altera quando os casos não conseguem ser identificados mais próximos da infecção. Na fase crônica o diagnóstico acaba por ser tardio se levado em consideração o período em que ocorreu a exposição e infecção pelo fungo (MARTINEZ, 2015). Dessa forma, é importante planejar e pensar em estratégias de identificação mais eficientes e mais rápidas da infecção e de tratamento correto objetivando a redução das taxas de mortalidade e de internação, tendo em vista a relação significativa negativa obtida nos modelos de regressão múltipla deste estudo que permite esse planejamento.

Sobre o fator climático, observamos correlações, positivas para temperatura e negativa para precipitação, apesar de fracas com as taxas de mortalidade e de internação, indicando a necessidade de mais estudos para compreender a influência dessa variável na ocorrência de PCM na área de estudo analisada. *Paracoccidioides* spp. no ambiente natural, supostamente em sua forma micelial, tem sido associado a regiões úmidas, pluviosidade média a alta, temperaturas amenas e presença de rios e florestas (MARTINEZ, 2017). Fabris et al. (2024) destaca a importância das variáveis ambientais em influenciar a biologia do fungo. Essas variáveis influenciam sua sobrevivência no solo, suas vantagens competitivas, sua capacidade de produzir conídios e as condições que favorecem o aumento da infecção em humanos.

Pensando no processo de infecção, e no desenvolvimento da doença, temperaturas mais altas podem favorecer a infecção segundo Arantes et al. (2016). Em um mapeamento ambiental de *Paracoccidioides* spp. no Brasil, realizado pelo autor e colaboradores, foi descrita a influência da umidade, temperatura e precipitação sobre o desenvolvimento do fungo. Observou-se que tanto o crescimento quanto a dispersão desse patógeno são influenciados pelo clima e que, enquanto altos níveis de umidade aumentam o crescimento e a manutenção de fungos no solo, um breve período de seca e a camada mais superficial do solo mais seca, tornam a dispersão de aerossóis mais fácil e intensa. Dessa maneira, temperaturas mais altas posteriores à ocorrência de períodos chuvosos podem aumentar o número de casos por PCM e podem justificar a correlação predominante da temperatura no nosso estudo, corroborada pela influência também observada na análise de regressão múltipla, cuja variável associou-se positivamente com a taxa de internação e com a taxa de mortalidade por PCM. Como o banco de dados climático utilizado nesta pesquisa não fornece dados de umidade relativa do ar, através das estações automáticas, não foi possível analisar a influência dessa variável sobre a PCM no estado de São Paulo.

Para outras micoses com disseminação também por esporos, como a aspergilose, estudos mostram a influência da variável temperatura e precipitação. Na revisão feita por Panackal (2011), a temperatura correlacionou-se positivamente com o desenvolvimento de esporos. Em um dos estudos analisados nessa revisão, a contagem de esporos da aspergilose aumentou com o aumento da temperatura, demonstrando a importância desse fator para a dispersão dos esporos, mas a correlação com a precipitação foi fraca. Barrozo et al. (2010), descreveu que aglomerados de PCM ocorreram em áreas onde o armazenamento de água no solo e a umidade absoluta do ar eram atipicamente altos no ano anterior à identificação da doença. O armazenamento de água no solo correspondia a água que era mantida no solo após o cálculo dos ganhos anuais de água com a precipitação e perda por evapotranspiração. Dessa maneira, a correlação negativa da precipitação no nosso estudo pode estar associada ao período entre o diagnóstico da doença e o momento da infecção, mas é necessário mais análises para compreender melhor a influência dessa variável sobre as taxas de internação e mortalidade por PCM. Além do mais, nosso estudo é do tipo ecológico, que correlaciona a ocorrência de internações e de óbitos por PCM com agregados de indivíduos (coletividade). Dessa forma, associa-se ao trabalho, como uma limitação inerente ao estudo, a falácia

ecológica, ou seja, é possível que uma associação observada entre agregados não signifique o mesmo em nível de indivíduos.

Na análise da influência do clima sobre a incidência de PCM em um município paulista realizada por Barrozo (2009), observou-se que a precipitação não se correlacionou significativamente com a incidência de casos, mas o autor ressalta importância do sistema ambiental como um todo e não apenas da precipitação. Ainda nesse estudo, as análises se mostraram mais sensíveis a variações do Índice de Oscilação Sul (SOI), sendo essa variável a que explicava melhor a incidência de PCM no município. O autor traz ainda uma limitação em se fazer estudos baseados na flutuações na incidência e o clima devido a presença do que ele denomina “ruído” relacionado à incerteza na obtenção da data precisa da infecção/exposição.

Outros autores também mostram a importância do clima nos casos de hospitalizações de micoses. Apesar de analisarem várias micoses simultaneamente, Silva et al. (2019) e Nazareth et al. (2023), acharam correlações significativas entre os fatores climáticos e hospitalizações por micoses, deixando marcado a influência dos fatores climáticos na ocorrência de doenças fúngicas, cada qual com suas especificidades relacionadas com desenvolvimento fúngico, processo de dispersão, infecção e ocorrência da doença. O nosso estudo mostrou que essa influência não é ausente para a PCM.

Observamos no nosso estudo correlações negativas moderadas entre a taxa de internação (TI) e IDHM, DD e acesso ao SUS; negativa fraca para esgotamento sanitário, e correlações positivas fracas para produção de café e de cana-de-açúcar. As correlações entre a taxa de mortalidade (TM) se apresentaram negativas moderadas para IDHM e DD; forte para acesso ao SUS e positiva fraca para produção de café. Com relação às variáveis climáticas observamos correlações positivas fracas entre a média da temperatura e a TI e TM, e negativa fraca entre a média da precipitação e as duas taxas analisadas. O modelo de regressão múltipla reforçou a influência de algumas variáveis ao mostrar associações negativas entre TI e TM com acesso ao SUS associação positiva para média da temperatura com ambas as taxas, além de associação negativa entre TM e IDHM e DD e associação também negativa para TI e esgotamento sanitário.

5 CONCLUSÃO

A dinâmica das micoses é influenciada por interações complexas entre fatores sociais, demográficos, econômicos e climáticos. Por meio deste trabalho compreendemos essa complexidade e concluímos que as taxas de mortalidade e internação por PCM no estado de São Paulo é influenciada por fatores socioeconômicos, demográficos e climáticos, com destaque para IDHM, DD, esgotamento sanitário, produção de café, acesso ao SUS e temperatura média, variáveis essas cuja influência foi reafirmada nos modelos de regressão múltipla.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer à Universidade Federal de Juiz de Fora pelo apoio (49135 BIC/UFJF, 51373 BIC/UFJF) e à FAPEMIG pelo suporte financeiro (Chamada 01/2018 - Demanda Universal: Projeto APQ 00265/18).

REFERÊNCIAS

- AKOGLU, H. **User's guide to correlation coefficients**. Turk J Emerg Med, 18(3), 91-93, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tjem.2018.08.001>. Acesso em 24 Mai. 2024.
- ANSELIN, LUC, IBNU SYABRI E YOUNGIHN KHO (2006). **GeoDa: Uma Introdução à Análise de Dados Espaciais**. Análise Geográfica 38 (1), 5-22. Disponível em: [GeoDa no Github \(geodacenter.github.io\)](#). Acesso em 09 fev. 2023.
- AQUINO, Davi Santiago. **Influência do acesso a saneamento básico na incidência e na mortalidade por COVID-19: análise de regressão linear múltipla nos estados brasileiros**. Revista Thema, V. 18, P. 319-331, 2020. Disponível em: [Vista do Influência do acesso a saneamento básico na incidência e na mortalidade por COVID-19 \(ifsul.edu.br\)](#). Acesso em 18 Jul. 2024.
- ARANTES, Thales Domingos et al. **Environmental Mapping of Paracoccidioides spp. in Brazil Reveals New Clues into Genetic Diversity, Biogeography and Wild Host Association**. PLOS Neglected Tropical Diseases v. 10, n. 4, p. e0004606 , 5 abr. 2016. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0004606>>. Acesso em: 19 junho 2022.
- BARROZO, Ligia Vizeu et al. **Climate and acute/subacute paracoccidioidomycosis in a hyper-endemic area in Brazil**. International Journal of Epidemiology, vol. 38 (6), p. 1642 – 1649, 2009.
- BARROZO, Ligia Vizeu et al. **First Description of a Cluster of Acute/Subacute Paracoccidioidomycosis Cases and Its Association with a Climatic Anomaly**. PLOS Neglected Tropical Diseases, ed. 3(4), 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Paracoccidioidomicose: causas, sintomas, tratamento e controle**. Brasília, s.d. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/paracoccidioidomicose>. Acesso em: 03 mai. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Datasus. **Sistema de Informação sobre Mortalidade - SIM**. 2022. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sim/cnv/obt10sp.def>. Acesso em: 16 maio 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria n.º 264, de 17 de fevereiro de 2020**. Altera a Portaria de Consolidação nº 4/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para incluir a doença de Chagas crônica, na Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional. Diário Oficial da União, Brasília, DF, de 19 de fevereiro de 2020. Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=19/02/2020&jornal=515&pagina=97&totalArquivos=170>>. Acesso em 15 out. 2022

COELHO-BARROS, Emílio Augusto. **Métodos de estimação em regressão linear múltipla: aplicação a dados clínicos**. Revista Colombiana de Estadística, vol.31 (1), p. 111 a 129, 2008. Disponível em: [v31n1CoelhoEtAl3.dvi \(scielo.org.co\)](https://doi.org/10.15446/rce.v31n1.coelhoetAl3). Acesso em 05 jun. 2024

COSTA, Marliete Carvalho et al. **Social, environmental and microbiologic aspects of endemic mycoses in Brazil**. New Microbes and New Infections v. 29, p. 100496 , 2019.

COUTINHO, Ziadir Francisco, et al. **Morbimortalidade por paracoccidioidomicose no Brasil: 1998-2006**. PhD Thesis, 2015.

DA SILVA, Leticia Chagas et al. **Hospitalisations for mycoses as an indicator of socioenvironmental vulnerability in the Brazilian Amazon-Savanna transition region**. Mycoses, 63(2), 151-161, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/myc.13036>. Acesso em 22 julho 2023.

DE OLIVEIRA, Haroldo C. et al. **Paracoccidioides-host interaction: An overview on recent advances in the paracoccidioidomycosis**. Frontiers in Microbiology. [S.l.]: Frontiers Research Foundation, 2015.

FABRIS, Larissa Rodrigues et al. **The Effect of Geoclimatic Factors on the Distribution of Paracoccidioidomycosis in Mato Grosso do Sul, Brazil**. Journal of Fungi, vol. 10 (1), 2024.

GIUSIANO, Gustavo et al. **Emergence of acute/subacute infant-juvenile paracoccidioidomycosis in Northeast Argentina: Effect of climatic and anthropogenic changes?**. Medical Mycology, vol. 57 (1), p. 30-37, 2019.

GRIFFITHS, Joshua; COLOMBO, Arnaldo Lopes; DENNING, David W. **The case for paracoccidioidomycosis to be accepted as a neglected tropical (fungal) disease**. PLOS Neglected Tropical Diseases v. 13, n. 5, p. e0007195 , 16 maio 2019. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0007195>>. Acesso em: 16 junho 2022.

HAHN, Rosane Christine et al. **“Paracoccidioidomycosis: Current Status and Future Trends”**. Clinical microbiology reviews, vol. 35(4), 2022. Disponível em: [Paracoccidioidomycosis: Current Status and Future Trends - PMC \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35411111/). Acesso em 17 mar. 2024.

IBGE. **Censo demográfico 2010: características da população e dos domicílios: resultados do universo**. Rio de Janeiro, 2010.

IBGE. **Censo demográfico 2022: população e domicílios: resultados do universo**. Rio de Janeiro, 2023.

KAMIKAWA, CM et al. **Retrospective seroepidemiological analysis of patients with suspicion of paracoccidioidomycosis in São Paulo State, Brazil**. The Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases, vol. 18(3), p. 264–271, 2012.

KIOSHIMA, Erika Seki et al. One Century of Study: What We Learned about Paracoccidioides and How This Pathogen Contributed to Advances in Antifungal Therapy. *Journal of Fungi*, vol. 7 (2), p. 106, 2021.

LIFE (ed.). **Paracoccidioidomycosis**. Disponível em: <https://es.fungaleducation.org/micosis-endemicas/>. Acesso em: 29 maio 2024.

MARTINEZ, Roberto. **Epidemiologia da paracoccidioidomicose**. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo* v. 57, p. 11–20 , 1 set. 2015.

MARTINEZ, Roberto. **New Trends in Paracoccidioidomycosis Epidemiology**. *Journal of Fungi*, vol. 3 (1), 2017.

MILLINGTON, Maria Adelaide et al. **Paracoccidioidomicose: abordagem histórica e perspectivas de implantação da vigilância e controle**. *Epidemiologia e serviços de saúde : revista do Sistema Único de Saúde do Brasil* v. 27, n. spe, p. e0500002 , 16 ago. 2018. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742018000500003. Acesso em: 22 maio 2022.

NARGESI, Sanaz.; BONGOMIN, Félix; HEDAYATI, Mohammad T. **The impact of COVID-19 pandemic on AIDS-related mycoses and fungal neglected tropical diseases: Why should we worry?** *PLoS Negl Trop Dis*, 15, n. 2, p. e0009092, 02 2021.

NAZARETH, Ronaldo Aquino Dusi de et al. **Multiple causations of hospitalizations due to mycoses in a Brazilian region: from anthropogenic to climate factors**. *Research, Society and Development*, vol. 12 (1), 2023.

NETO, Pedro Luiz de Oliveira C. **Estatística**. São Paulo: Editora Blucher, 2006. E-book. ISBN 9788521215226. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788521215226/>. Acesso em: 5 jun. 2024.

NOVAIS, Giuliano Tostes; GALVANI, Emerson. **Uma tipologia de classificação climática aplicada ao estado de São Paulo**. *Geography Department University of São Paulo*, vol. 42, 2022.

PANACKAL, Anil A. **Global Climate Change and Infectious Diseases: Invasive Mycoses**. *Journal of Earth Science & Climatic Change*, ed.7, vol. 2, 2011. Disponível em: [Mudanças Climáticas Globais e Doenças Infeciosas: Micoses Invasivas \(omicsonline.org\)](https://www.omicsonline.org/Mudancas-Climaticas-Globais-e-Doencas-Infeciosas-Micoses-Invasivas-omicsonline.org). Acesso em 22 Jul. 2024.

PEÇANHA, Paulo Mendes et al. **Paracoccidioidomycosis: What We Know and What Is New in Epidemiology, Diagnosis, and Treatment**. *Journal of Fungi*, vol. 8 (10), 2022.

PNUD. **Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil (2021)**. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento, 2022. Disponível em: <http://www.atlasbrasil.org.br/ranking>. Acesso em 5 de maio de 2023.

PRADO, Marli et al. **Mortality due to systemic mycoses as a primary cause of death or in association with AIDS in Brazil: a review from 1996 to 2006**. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, [s.l.], v. 104, n. 3, p.513-521, maio 2009.

R Core Team (2023). **_R: A Language and Environment for Statistical Computing**. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Disponível em: <https://www.R-project.org/>. Acesso em 23 maio 2024.

RATH, Smita et al. **Prediction of new active cases of coronavirus disease (COVID-19) pandemic using multiple linear regression model**. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 14 (5), p.1467-1474, 2020. Disponível em: [Previsão de novos casos ativos da pandemia da doença do coronavírus \(COVID-19\) usando modelo de regressão linear múltipla - ScienceDirect](#). Acesso em 17 Jul. 2024.

SANTO, Augusto Hasiak. **Tendência da mortalidade relacionada à paracoccidiodomicose, Estado de São Paulo, Brasil, 1985 a 2005: estudo usando causas múltiplas de morte**. Rev Panam Salud Publica, vol. 23(5), p. 313–324, 2008.

SHIKANAI-YASUDA, Maria Aparecida et al. **II Consenso Brasileiro em Paracoccidiodomicose - 2017**. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 27, 2018.

SILVA, Fabrício Brito et al. **Climate drivers of hospitalizations for mycoses in Brazil**. Scientific Reports, vol. 9 (1), 2019.

TEIXEIRA, Júlio César et al. **Associação entre cobertura por serviços de saneamento e indicadores epidemiológicos nos países da América Latina: estudo com dados secundários**. Rev Panam Salud Publica, 32(6), 2012. Disponível em: scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/rpsp/v32n6/a05v32n6.pdf. Acesso em: 17 Jul. 2024.

TIRADO-SÁNCHEZ, Andrés; GONZÁLEZ, Glória M.; BONIFAZ, Alexandro. **Endemic mycoses: epidemiology and diagnostic strategies**. Expert Rev Anti Infect Ther, 18(11):1105-1117, 2020. Disponível em: [Micose endêmicas: epidemiologia e estratégias diagnósticas - PubMed \(nih.gov\)](#). Acesso em: 26 jul. 2023.

VIEIRA, Rodrigo de Souza . **Crescimento econômico no estado de São Paulo: uma análise espacial**. São Paulo: Editora UNESP, São Paulo: Cultura Acadêmica, p. 103, 2009.

VIRGILLITO, Salvatore B. **Estatística Aplicada**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2017. E-book. ISBN 9788547214753. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788547214753/>. Acesso em: 05 jun. 2024.

WHO. **Neglected tropical diseases.** World Health Organization, 2024. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/neglected-tropical-diseases#tab=tab_2. Acesso em 19 mar 2024.