

Vigilância epidemiológica de doenças tropicais negligenciadas em áreas silenciosas: o caso da esporotricose zoonótica

Epidemiological surveillance of neglected tropical diseases in silent areas: the case of zoonotic sporotrichosis

Vigilancia epidemiológica de enfermedades tropicales desatendidas en zonas silenciosas: el caso de la esporotricosis zoonótica

Ligia Neves Scuarcialupi (<https://orcid.org/0000-0001-6552-2772>)¹
Gabriela Chueiri de Moraes (<https://orcid.org/0009-0000-7660-217X>)¹
Fernando Cortez Pereira (<https://orcid.org/0000-0003-4633-3882>)^{1,2}
Yasmin da Silva Alexandre (<https://orcid.org/0000-0003-0561-2455>)¹
Oswaldo Santos Baquero (<https://orcid.org/0000-0003-2695-7946>)¹

Resumo Uma prática comum na análise da distribuição espacial das doenças tropicais negligenciadas é pressupor que em áreas silenciosas (sem notificações) não há casos, o que pode reforçar, quando há subnotificação, a negligência de áreas que deveriam ser prioritárias. Como alternativa, é possível prever o número de casos em áreas silenciosas, a partir de informações epidemiológicas e de dependência espacial. Neste estudo exemplificamos essa abordagem utilizando a aproximação integrada e aninhada de Laplace, em modelos espaciais bayesianos, que relacionam a vulnerabilidade social e o número de casos notificados de esporotricose felina (zoonótica) em setores censitários (SCs) do município de Guarulhos. Além de previsões para os SCs silenciosos, atribuímos um índice de priorização a todos os SCs, resultando em um cenário epidemiológico mais problemático em comparação ao que assume a inexistência de casos nos SCs silenciosos. A fim de validar iterativamente as previsões do índice e calibrar o grau de confiança que se atribui a elas, pode-se comparar a distribuição dos índices de priorização dos SCs silenciosos com a distribuição de casos identificados mediante vigilância ativa numa amostra deles.

Palavras-chave Doenças tropicais negligenciadas, Indicador de risco, Vulnerabilidade social, Vigilância epidemiológica, Prioridades em saúde

Abstract A common practice in the analysis of the spatial distribution of neglected tropical diseases is to assume that in silent areas (no reports) there are no cases. However, when the problem is underreporting, it risks reinforcing the neglect of areas that should be a priority. Instead of this assumption, one can predict the number of cases in silent areas using epidemiologic and spatial dependence information. The present study exemplifies this approach, using the integrated nested Laplace approximation in Bayesian spatial models that relate social vulnerability and the number of reported cases of feline (zoonotic) sporotrichosis in census tracts (CTs) of the municipality of Guarulhos. In addition to predictions for silent CTs, we assigned a priority index to all CTs. The results showed a more problematic epidemiologic situation, compared to the scenario in which it is assumed that there are no cases in silent CTs. To iteratively validate the index predictions and calibrate the degree of confidence assigned to the predictions, one can compare the distribution of the priority indices of silent CTs with the distribution of cases identified through active surveillance in a sample of silent CTs.

Key words Neglected diseases, Risk index, Social vulnerability, Epidemiologic surveillance, Health priorities

Resumen Una práctica común al analizar la distribución espacial de las enfermedades tropicales desatendidas es asumir que en áreas silenciosas (sin notificaciones) no hay casos, lo que puede reforzar, cuando hay subregistro, la desatención de áreas que deberían ser prioritarias. Alternativamente, es posible predecir el número de casos en zonas silenciosas, basándose en información epidemiológica y dependencia espacial. En este estudio, ejemplificamos este enfoque utilizando el enfoque integrado y anidado de Laplace en modelos espaciales bayesianos que relacionan la vulnerabilidad social y el número de casos reportados de esporotricosis felina (zoonótica) en sectores censales (SC) en el municipio de Guarulhos. Además de las predicciones para los SC silenciosos, asignamos un índice de priorización a todos los SC, lo que resulta en un escenario epidemiológico más problemático en comparación con uno que supone que no hay casos en los SC silenciosos. Para validar iterativamente las predicciones de los índices y calibrar el grado de confianza que se les atribuye, se puede comparar la distribución de los índices de priorización de los SC silenciosos con la distribución de los casos identificados mediante vigilancia activa en una muestra de ellos.

Palabras clave Enfermedades tropicales desatendidas, Indicador de riesgo, Vulnerabilidad social, Vigilancia epidemiológica, Prioridades de salud

¹ Departamento de Medicina Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo Preventiva e Saúde Animal. Av. Prof. Orlando Marques de Paiva 87, Butantã. 05508-270 São Paulo SP Brasil. ligia.scuarcialupi@usp.br
² Centro de Controle de Zoonoses, Secretaria da Saúde do Município de Guarulhos. Guarulhos SP Brasil.

Introdução

As doenças tropicais negligenciadas (DTNs) designam um grupo de enfermidades e agravos que compartilham contextos geográficos e sociais¹. Predominam em coletivos multiespécies marginalizados de áreas tropicais e subtropicais, afetando anualmente mais de um bilhão de pessoas e um número desconhecido de outros animais em territórios empobrecidos dos continentes africano, asiático e americano^{2,3}. Diante da perspectiva de lucro insuficiente, a indústria farmacêutica pouco investe no desenvolvimento de vacinas e medicamentos para doenças que afetam, principalmente, populações com pouco poder aquisitivo, situação que é agravada pelo financiamento exíguo de outros tipos de pesquisas sobre as DTNs^{4,5}. Entretanto, o problema da negligência das doenças tropicais reside sobretudo em quem é acometido por elas, pois algumas continuam causando milhares de mortes humanas e não humanas, a despeito da existência de vacinas ou fármacos, como é o caso da raiva, que mata aproximadamente 60 mil humanos por ano⁶.

Diante desse cenário, em 2015 a Organização das Nações Unidas estabeleceu 17 Objetivos de Desenvolvimento Sustentável a serem alcançados até 2030, sendo que uma das metas do Objetivo 3 (Saúde e Bem-Estar) é justamente acabar com as epidemias das DTNs⁷. Em 2020, visando promover o desenvolvimento socioeconômico e reduzir as iniquidades em saúde, a Organização Mundial da Saúde (OMS) lançou um plano de combate às DTNs cujas propostas incluem uma abordagem integrada entre as diferentes doenças/grupos de doenças e a intensificação da participação dos governos nacionais e locais, além das comunidades, no estabelecimento de prioridades e estratégias para combater essas doenças⁸. A insuficiente participação das populações locais nessas ações é uma falha elementar. Interromper a marginalização de coletivos multiespécies, que perpetua a transmissão de doenças no Sul global, requer a consideração efetiva de quem representa os interesses desses coletivos^{6,9}. Há de se pontuar, portanto, a necessidade de mudanças estruturais, reconhecendo que as DTNs contribuem com a manutenção das desigualdades⁴.

Em âmbito nacional, seguindo o padrão de ocorrência de outras localidades, acometem desproporcionalmente populações empobrecidas de áreas rurais e periferias urbanas, em especial aquelas vivendo na região Nordeste, na região amazônica e nos territórios indígenas³.

Entre os países do hemisfério ocidental, o Brasil é o que tem a maior população acometida pelas DTNs², refletindo a situação crítica de desigualdade e pobreza presentes em um país com dimensões continentais. Entre essas doenças, a esporotricose, micose subcutânea mais prevalente e difundida do mundo, causada por fungos do complexo *Sporothrix schenckii*¹⁰, assumiu proporções epidêmicas muito particulares nas últimas duas décadas^{11,12}.

Apesar de todas as DTNs impactarem profundamente a saúde pública, as fúngicas são as mais ignoradas¹³. O micetoma foi a primeira micose incluída na lista de DTNs da OMS, o que ocorreu apenas em 2016; depois veio a inclusão da cromoblastomicose¹⁰ e de “outras micoses profundas”, incluindo a esporotricose^{8,13}. Inclusive, em março de 2023, a OMS realizou a primeira reunião global para abordar especificamente as DTNs com manifestações cutâneas, que representam metade de todas as DTNs, destacando a importância da vigilância e do mapeamento em áreas de co-endemicidade para orientar intervenções integradas de controle e gestão¹⁴. A precariedade das condições socioeconômicas e estruturais de muitas famílias faz com que elas sejam as mais afetadas pela esporotricose¹⁵, evidenciando a correlação da doença com a vulnerabilidade social¹⁶.

Até a década de 1970, a esporotricose era considerada de risco ocupacional, acometendo indivíduos que tinham contato com a terra, uma vez que é causada por fungos saprófitos, disseminados na natureza e encontrados em solos e vegetações¹⁵. Porém, a partir da década de 1990 seu perfil epidemiológico mudou¹⁷ e o aumento progressivo de casos desde então está relacionado à transmissão zoonótica, majoritariamente por gatos (*Felis catus*)¹⁸. Esses animais são hospedeiros altamente suscetíveis a esse fungo¹⁷ e, devido às suas características comportamentais, à proximidade com humanos e à capacidade de albergar uma quantidade expressiva de leveduras entre as garras, têm tido papel fundamental nesse cenário¹⁹.

Ao questionar sobre o porquê de a esporotricose zoonótica permanecer negligenciada no Brasil, Alvarez *et al.*¹⁵ realizaram uma revisão sistemática e destacaram que fatores como a progressão da doença, decorrente do diagnóstico e tratamento tardios (apesar de ter um bom prognóstico), as más condições sanitárias do país, a grande população de gatos em contato com humanos e vítimas de abandono, as complexas estratégias evolutivas adaptativas do fungo e as manifestações clínicas atípicas e mais

onerosas em termos de tratamento contribuíram para a disseminação da doença em 25 estados brasileiros. Além disso, o agente etiológico predominante no Brasil é o *S. brasiliensis*, o mais virulento do complexo^{12,20}, com uma sofisticada interação patógeno-hospedeiro-ambiente¹⁷ e exclusivo da América do Sul¹⁹. Desde 1907, quando foi descrita no Brasil¹⁷, até 2020, foram relatados na literatura nacional 10.400 casos de esporotricose em humanos e 8.538 em animais (mais de 90% gatos)¹⁹. No entanto, devido ao caráter negligenciado¹¹, estima-se que esses números sejam subestimados.

O genótipo das cepas de *S. brasiliensis* do Rio de Janeiro, estado endêmico para a micose e onde ocorreram os primeiros surtos no Brasil, é o mesmo encontrado em cepas do Paraná, Minas Gerais e São Paulo, o que poderia sugerir, pela proximidade, a disseminação dessa espécie a partir do Rio de Janeiro¹². Essa hipótese é apoiada pelo estudo de Carvalho *et al.*²⁰, que, analisando a diversidade genética, a estrutura populacional e os diferentes genótipos em uma vasta coleção de isolados de *Sporothrix*, abrangendo as principais áreas endêmicas em âmbito nacional e internacional, identificou o estado do Rio de Janeiro como o centro de origem mais provável da disseminação de *S. brasiliensis* pelo país, tanto para os estados que com ele fazem fronteira quanto para o Nordeste brasileiro. Em relação ao estado de São Paulo, o primeiro caso de esporotricose zoonótica é datado dos anos 1950²¹, mas foi em 2010 que a doença tomou proporções epidêmicas, com registros pelo Centro de Controle de Zoonoses de São Paulo¹⁷. O município de Guarulhos, contíguo à capital paulista, fica na confluência das rodovias que ligam São Paulo ao Rio de Janeiro e abriga o maior aeroporto da América Latina¹⁶, o que determina um intenso tráfego de pessoas e, concomitantemente, de animais, podendo favorecer a transmissão de doenças infecciosas. O *S. brasiliensis* também é o agente etiológico envolvido nos surtos de esporotricose nesse município²², que teve aumento expressivo de casos a partir do primeiro relato, em 2011¹⁶, culminando com a exigência de notificação compulsória dos casos de esporotricose humana a partir de 2016²³.

O primeiro caso registrado em Guarulhos aconteceu em uma favela, onde ações preventivas de saúde tradicionalmente prescritas são desafiadoras, e já existem evidências de que há relação entre vulnerabilidade social e maior prevalência dessa doença^{15-17,19}. Esse município apresenta diversas áreas de média/alta vulnerabilidade social e o estudo conduzido por Scuar-

cialupi *et al.*¹⁶ constatou que muitas áreas com alta vulnerabilidade social, próximas de outras áreas com excesso de notificações, não tinham casos registrados. A ausência ou ocorrência de poucos casos em supostas áreas de risco pode indicar que o risco não é real, mas também falhas de detecção, que podem ser melhoradas por meio da¹³ vigilância baseada no risco que determinada área geográfica apresenta para a ocorrência da doença. A vigilância é basilar no controle e eliminação das DTNs², e esse tipo de abordagem permite utilizar recursos humanos e materiais de forma mais eficiente²⁴.

No caso de Guarulhos, a vigilância da esporotricose animal é realizada pelo Centro de Controle de Zoonoses (CCZG), que exerce múltiplas tarefas e enfrenta o desafio de atender o município inteiro com recursos materiais e pessoais limitados¹⁶. As áreas silenciosas podem conter importantes focos de disseminação da doença e a detecção de tais focos é crucial para o diagnóstico precoce e a interrupção da cadeia de transmissão. Portanto, a vigilância ativa deve priorizar o atendimento das localidades com maior risco, considerando a possível existência de áreas silenciosas em decorrência de falhas na detecção.

Diante do exposto, o presente estudo oferece um método de priorização de áreas para auxiliar a vigilância epidemiológica baseada em risco. Em vez de se assumir que a quantidade de casos é igual a zero, ela foi predita utilizando informações epidemiológicas e contextuais disponíveis. O método, aplicável a diversas DTNs, é exemplificado com dados de vulnerabilidade social e de esporotricose felina do município de Guarulhos.

Métodos

Trata-se de um estudo de modelagem ecológica realizado no município de Guarulhos, Região Metropolitana do estado de São Paulo, Brasil. Essa cidade, com população estimada em 1.379.182 pessoas (segunda maior do estado) em 2019, faz fronteira com os municípios de Mairiporã, Nazaré Paulista, Santa Isabel, Arujá, Itaquaquecetuba e São Paulo e foi dividida territorialmente em 1.748 setores censitários (SCs)²⁵. O desfecho da modelagem foi o número de casos notificados de esporotricose felina entre 2011 e 2019 nos SCs. O índice paulista de vulnerabilidade social (IPVS) e a dependência espacial entre o número de casos de SCs vizinhos (vizinhança estabelecida pelo critério *Queen*²⁶)

foram utilizados para prever o número de casos em SCs silenciosos. A dinâmica espaço-temporal da esporotricose felina em Guarulhos foi descrita em outro estudo¹⁶, que forneceu indícios da associação entre vulnerabilidade social e a ocorrência da doença.

O IPVS é um índice que varia de 1 a 7, sendo: 1 – baixíssima, 2 – muito baixa, 3 – baixa, 4 – média, 5 – alta (urbana), 6 – muito alta (subnormais urbanas) e 7 – alta (rurais). O IPVS de Guarulhos variou entre 1 e 6, de acordo com os dados do censo de 2010²⁷.

A Secretaria da Saúde de Guarulhos forneceu os dados sobre os casos positivos de esporotricose felina, detectados pelo serviço de vigilância do CCZG, entre 2011 e 2019. Esses casos foram agregados por SC, após serem geocodificados a partir dos respectivos endereços, utilizando o *software* R e o API do Google Maps. O IPVS foi obtido na Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE) do Governo do Estado de São Paulo²⁷.

Modelos estatísticos

Sendo i ($1, \dots, n$) o indexador dos SCs, a equação geral dos modelos foi dada por:

$$\eta_i = \alpha + \zeta_i + \beta x_i,$$

em que $\eta_i = \log(E(y_i))$ é a média de um preditor linear aditivo, y_i é o número de casos observados, α é o intercepto fixo, β é o efeito do IPVS (x) e ζ_i é a combinação de um efeito espacial estruturado v_i e não estruturado v_i . Foi assumido que y_i segue uma distribuição binomial negativa com média $\theta_i E_p$, em que θ_i é a densidade relativa de casos (DRC) do SC i e T_i é a área do SC _{i} . A densidade de casos foi uma medida de incidência e *proxy* do risco de ocorrência, de modo que a DRC foi um *proxy* do risco relativo. Os IPVS 1 e 2 foram as categorias de referência para estimar os β e foram agregados porque houve apenas um caso nos SC com IPVS 1.

A definição do efeito espacial foi dada por Riebler *et al.*²⁸:

$$\zeta_i = \frac{1}{\sqrt{\tau}} (\sqrt{1 - \varphi} v_i + \sqrt{\varphi} v),$$

em que τ é a precisão marginal, v_i segue uma distribuição normal e v_i é um modelo condicional autorregressivo:

$$v_i \sim N\left(0, \frac{1}{\tau(1 - \varphi)}\right)$$

$$v_i \sim N\left(0, \frac{1}{\eta_{\delta i} \sum_{j \in \delta i} v_j, \frac{1}{\eta_{\delta i} \tau \varphi}}\right)$$

Nas equações anteriores, $\eta_{\delta i}$ é o número de vizinhos de i , e φ é a proporção da variância espacial marginal explicada por v .

Com o modelo descrito foi estimada a densidade relativa de casos (DRC _{i}), a probabilidade de excesso de densidade ED _{i} = Prob(DRC _{i} > DC), sendo DC a média da densidade de casos, e um índice de priorização (IP)²⁹:

$$IP = \frac{DRC_i ED_i}{\max(DRC_i ED_i)} 100$$

Esse IP indica a prioridade que deve ser atribuída a cada SC e o mais prioritário recebe um IP = 100. Os outros IP são relativos a esse 100. Assim, se o SC A tem um IP = 100 e o SC B tem um IP = 50, a prioridade que deve ser dada ao B equivale a 50% da prioridade que deve ser dada ao A¹⁶.

Prioris

Seguindo o princípio da parcimônia, foram usadas prioris penalizadoras da complexidade³⁰ (prioris PC). As prioris PC favorecem modelos com variância espacial = 0 ($\tau = \infty$) e com $\varphi = 1$ (sem efeito espacial estruturado). A penalização foi baseada numa taxa de decaimento constante de uma distribuição de Gumbel tipo 2, especificada mediante declarações probabilísticas. Para τ , a declaração probabilística foi

$$Prob\left(\left(\frac{1}{\sqrt{\tau}}\right) > U\right) = \alpha$$

e equivale a uma taxa de decaimento constante igual a $-\log \frac{\alpha}{U}^{28,30}$. Quanto a φ , a declaração usada foi $Prob(\varphi < U) = \alpha$. Especificamente, foram utilizadas as declarações

$$Prob\left(\left(\frac{1}{\sqrt{\tau}}\right) > \frac{0,3}{0,31}\right) = 0,01$$

e $Prob(\varphi < 0,5) = 0,7$ que pressupõem uma DRC residual (τ) menor que 2, com uma probabilidade de 0,99, e que v explica a maior parte da variação¹⁶.

Substituição de zeros por “NA”

A partir dos dados obtidos, 66,65% (1.165/1.748) dos SCs de Guarulhos foram classificados como silenciosos para a esporotricose felina, o que pode significar ausência de casos no local ou ausência de informação. Para não

supor a ausência de casos, realizaram-se predições a partir da quantidade de casos nos setores vizinhos e da vulnerabilidade social nele e nos vizinhos.

Pacotes utilizados do software R

As estatísticas foram feitas usando os seguintes pacotes do R 3.6.3: *devtools*³¹, *tidyverse*³², *lubridate*³³, *INLA*³⁴, *INLAOutputs*³⁵, *lwgeom*³⁶ e *cowplot*³⁷.

Resultados

Desde a ocorrência do primeiro relato, em 2011, houve um aumento progressivo do número de casos de esporotricose felina no município de Guarulhos, em especial a partir de 2014, quando a curva apresentou maior inclinação, indicando aumento da incidência, maior detecção ou ambos. Esse padrão de crescimento foi interrompido em 2019, quando o número de casos notificados diminuiu (Figura 1), sendo inferior até mesmo ao número de 2017. O total de casos acumulados entre 2011 e 2019 foi de 2.953.

A distribuição espacial dos casos não foi homogênea ao longo dos anos e acometeu diferentes localidades do município, tendo baixa incidência em áreas menos urbanizadas (Figura 2). Poucos SCs apresentaram elevada incidência de casos e os silenciosos para a ocorrência da doença, durante o período estudado, configuraram 66,65% do total de SCs do município.

Quando foi considerada a ausência de informações (“NA”), ao invés da ausência de casos (“zero casos”), aumentou a proporção de SCs prioritários (Figura 3). A proporção de SCs com valores de prioridade igual a zero sofreu uma redução de 64,7% (1.131/1.748) para 0,2% (3/1.748) após a mudança de abordagem. Os quantis 50%, 75% e 95% do índice de priorização foram iguais a 0, 6 e 12,8, respectivamente, nos modelos com zero casos nos SCs silenciosos; nos modelos com “NA” nos SCs silenciosos, esses quantis foram iguais a 3,3, 18,8 e 27,2. Em outras palavras, só 5% dos SCs silenciosos tiveram índice de priorização superior a 12,8 no primeiro modelo, enquanto no segundo os 5% superiores dos índices ficaram acima de 27,2%.

Houve discordância entre os SCs com maiores valores de prioridade nas duas abordagens. Entre os dez mais prioritários, com exceção do primeiro lugar, todos divergiram quanto à posição ocupada ao considerar “zero casos” e “NA”. Além disso, houve a inclusão de quatro novos SCs mais prioritários na abordagem que presume a ausência de informações, excluindo os que ocupavam as posições cinco, sete, oito e dez de prioridade quando a suposição era a de ausência de casos (Tabela 1).

Discussão

A abordagem metodológica proposta permite prever o número de ocorrências em áreas silenciosas, usando informações epidemiológicas

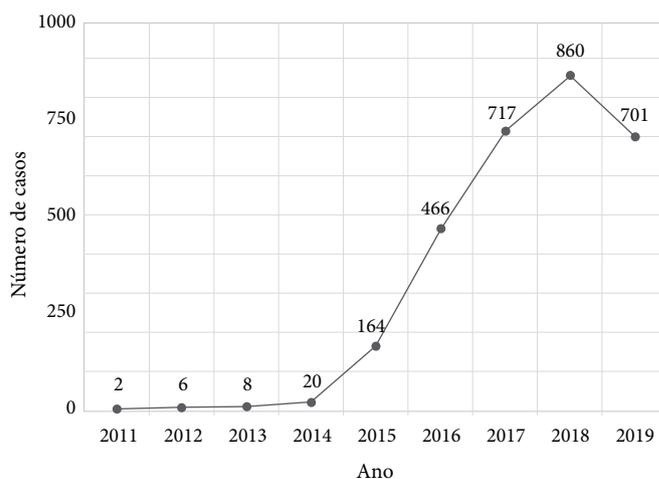


Figura 1. Número de casos relatados de esporotricose felina no município de Guarulhos, entre 2011 e 2019.

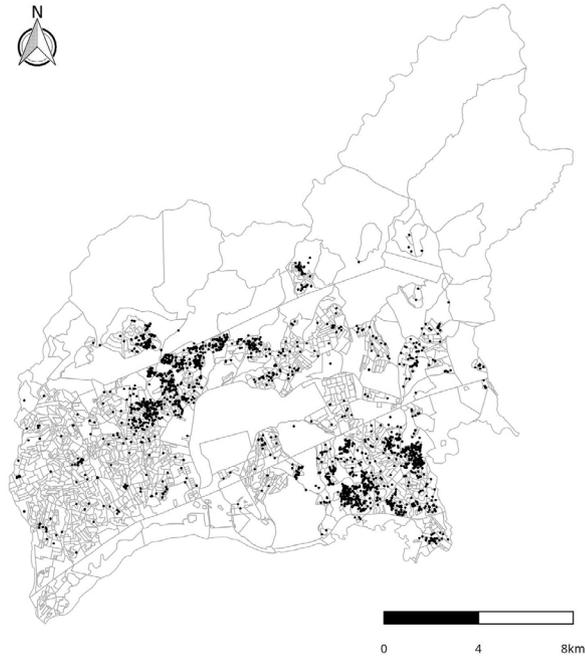


Figura 2. Distribuição espacial dos casos de esporotricose felina no município de Guarulhos, entre 2011 e 2019.

Fonte: Autores.

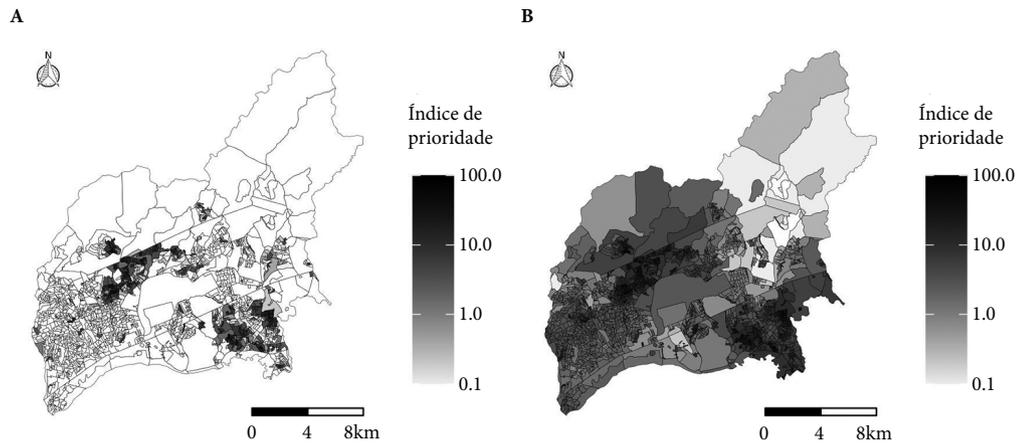


Figura 3. Índice de priorização dos setores censitários do município de Guarulhos, segundo o risco de ocorrência de esporotricose felina. A: ausência de casos nas áreas silenciosas (“zero casos”). B: ausência de informações nas áreas silenciosas (“NA”). Divisão geográfica: setores censitários.

Fonte: Autores.

e de dependência espacial, e foi exemplificada com dados de esporotricose felina e de vulnerabilidade social do município de Guarulhos. O

cenário epidemiológico predito pela abordagem difere daquele que decorre da suposição de ausência de casos em áreas silenciosas, trazendo

Tabela 1. Classificação dos dez setores censitários prioritários para ocorrência de esporotricose felina. Comparação entre ausência de casos (“zero casos”) e ausência de informações (“NA”) nas áreas silenciosas.

Posição	“Zero casos”				“NA”			
	ID do SC	Valor de prioridade	Número de casos	IPVS	ID do SC	Valor de prioridade	Número de casos	IPVS
1	964	100	50	6	964	100	50	6
2	1.163	59,8	41	6	1.186	85,1	12	6
3	1.446	53,9	8	4	1.163	65,4	41	6
4	1.186	44,4	12	6	1.066	64,5	19	6
5	1.247	39	23	5	642	63,8	0	6
6	1.263	36,7	7	6	865	62,6	20	6
7	623	35,1	14	3	1.665	61,8	8	6
8	721	34,4	26	6	1.187	61,3	3	6
9	865	32,2	20	6	1.446	60,6	8	4
10	1.273	31	5	6	1.263	59,7	7	6

ID: identificação. SC: setor censitário. IPVS: índice paulista de vulnerabilidade social.

Fonte: Autores.

implicações para a vigilância ativa e a priorização de ações de prevenção e controle.

Essa diferença está em consonância com o esperado, pois o valor predito depende da média da densidade de casos observada num SC e nos seus vizinhos. Quando um SC silencioso entra na análise com zero casos, o valor predito nele é função de uma média (efeito estruturado do modelo) influenciada por esse zero, que também afeta as previsões nos seus vizinhos. Pelo contrário, quando entra sem valor, essa média não é diminuída pelo efeito de um zero adicional. Há de se notar que na modelagem bayseiana todas as estimativas são previsões. Em função do efeito espacial estruturado (da forma como é calculada a média predita), a maioria dos SCs silenciosos passa a ter valores preditos positivos, mesmo quando se assume que há zero casos. Essa eliminação da maioria dos zeros, mais precisamente, dos extremos da distribuição observada, acontece com todos os modelos espaciais de suavização, que são comuns na epidemiologia. A distribuição predita por tais modelos, a partir de uma distribuição de contagens observada, tem menos zeros e os valores extremos são menores.

A abordagem proposta assume que a condição silenciosa é produto da subnotificação nos SCs com vizinhos não silenciosos. Apesar de ser possível a ausência de casos neles, há razões para pensar que a abordagem proposta seja mais conveniente, dado que um setor sem notificações dificilmente receberia um índice de priorização elevado se de fato não tivesse casos. Isso porque se um setor silencioso recebe um

índice alto, significa que está em meio a setores com incidência elevada, situação na qual é pouco provável que não tenha casos. O custo de se atribuir uma prioridade equivocada em tais situações, traduzido em ações de vigilância, significaria maior atenção à vizinhança de áreas epidêmicas, o que não é exatamente um problema, porque essa área sem casos, rodeada de áreas epidêmicas, facilmente pode se tornar epidêmica também. Havendo pouca probabilidade de classificar de maneira errônea as áreas silenciosas e em se tratando de erros com pouca relevância epidemiológica, as previsões sem pressupor ausência de casos melhoram a eficiência da vigilância ativa em áreas silenciosas.

A amostragem de áreas silenciosas, estratificadas de acordo com o índice de priorização, permite validar a acurácia das previsões. Se nos estratos de maior prioridade encontram-se mais casos que nos estratos de menor prioridade, tem-se evidência da correspondência entre as previsões e o observado, que pode ser descrita mediante métricas acordes com o desenho amostral e o tipo de comparação efetuada. Essa acurácia pode variar entre doenças e para uma mesma doença em lugares e momentos diferentes, razão pela qual é conveniente atualizá-la cada vez que a vigilância ativa direcionada pelas previsões produzir novos dados.

É preciso notar que, ao usar dados de área, perde-se a heterogeneidade interna às unidades de análise. As consequências disso dependem do tamanho das áreas e da dinâmica de espalhamento das doenças. Embora abordagens geoestatísticas ou de padrão de pontos não

apresentem essa desvantagem, optou-se por um modelo de áreas a fim de considerar os efeitos de covariáveis disponíveis em formato espacialmente agregado e para poder atribuir valores de prioridade a áreas definidas.

A existência de áreas silenciosas devido à subnotificação está presente na vigilância de várias zoonoses negligenciadas no Brasil, como é o caso da febre maculosa³⁸, da leishmaniose³⁹ e da hantavirose⁴⁰. Além disso, a subnotificação também acontece entre doenças não zoonóticas e não mais consideradas negligenciadas. A síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) é um exemplo, conforme aponta o estudo de Carvalho *et al.*⁴¹, que relatou uma média de 17,7% de subnotificação da coinfeção tuberculose-HIV/Aids, e de Carmo *et al.*⁴², que encontrou subnotificação de óbitos por HIV/Aids.

O caso da esporotricose zoonótica foi escolhido por ser um problema de saúde pública crescente, como salienta a Nota Técnica nº 60/2023 da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, do Ministério da Saúde⁴³. No Brasil, as infecções causadas por *S. brasiliensis* estão associadas a epizootias em felinos, com alto potencial de transmissão zoonótica¹⁵. Apesar da compulsoriedade de notificação da esporotricose humana em Guarulhos desde 2016, acredita-se que haja subnotificação em humanos e em felinos. Visto que os gatos atuam como sentinelas¹², estabelecer a obrigatoriedade da notificação da doença neles é uma medida de vigilância estratégica¹⁰, já que a prevenção da esporotricose felina é uma forma de prevenir tanto a ocorrência de casos em humanos quanto a subnotificação. Alguns estados, como Amazonas, Paraná e Rio de Janeiro, além da capital paulista, já adotaram essa medida.

Guarulhos acumulou 2.953 casos notificados entre 2011 e 2019. Houve aumento expressivo de notificações desde o primeiro relato, sobretudo a partir de 2014, interrompido no ano de 2019, que apresentou queda de 18,48% nas notificações em relação ao ano anterior. Chama a atenção que, após 2016, quando a notificação de casos humanos de esporotricose tornou-se compulsória em Guarulhos, não houve mudanças relevantes na tendência temporal do número de notificações. Por outro lado, os casos foram provenientes de diferentes áreas do município, tendo uma distribuição espacial variável ao longo do tempo. Desconhecendo-se o impacto da subnotificação, a dinâmica espaço-temporal observada deve ser interpretada com cautela. Inclusive, a própria quantidade de casos em SCs não silenciosos, utilizada para fazer a predição, pode estar subnoti-

ficada, o que levaria a uma subestimação da densidade de casos nos SCs silenciosos. A predição de casos em áreas silenciosas ajuda a entender e reduzir esse impacto, pois se a subnotificação tende a ser maior naquelas com maior índice de priorização, é porque a magnitude do risco e a subnotificação em áreas silenciosas têm uma distribuição espacial associada. Assim, concentrar os esforços de detecção nas áreas silenciosas prioritárias torna-se uma maneira mais eficiente de reduzir os efeitos da subnotificação.

Fatores como o diagnóstico incorreto e o óbito anterior ao diagnóstico podem contribuir para a subnotificação da esporotricose, no entanto, parecem ser menos relevantes. Ao contrário do que Oliveira *et al.*³⁸ relataram para a febre maculosa no Brasil, sobre espécies de riquetsias provocando sinais brandos que poderiam dificultar a captação de registros, gerando desconhecimento da real magnitude do problema, o *S. brasiliensis* costuma provocar sinais clínicos evidentes, que facilitam o diagnóstico. Além disso, a esporotricose é uma doença que tipicamente apresenta curso subagudo ou crônico⁴⁴, facilitando o estabelecimento de um diagnóstico anterior ao óbito. A subnotificação, no entanto, está sujeita ao tamanho da população de gatos não domiciliados, que é desconhecido e provavelmente expressivo. Logo, mesmo direcionando os esforços de detecção às áreas silenciosas com maior risco, a dificuldade de diagnosticar e tratar esses animais é um dos principais desafios, talvez o maior, para prevenir efetivamente a doença.

A população de gatos, que é a mais suscetível à infecção, é desconhecida em Guarulhos, de modo que seria impossível calcular a incidência cumulativa ou a densidade de incidência. Dessa forma, a incidência foi medida pela densidade de casos (número de casos por área), que não é uma medida de risco em si, mas se relaciona com ele, porque quanto maior a densidade da população de gatos, maior a probabilidade de contato entre infectados e suscetíveis. Em termos de vigilância epidemiológica, essa medida permitiu a priorização baseada na concentração espacial de casos e pode funcionar nas estimativas de risco de outras DTNs zoonóticas.

A proposta para otimizar a vigilância epidemiológica de DTNs em áreas silenciosas e vulneráveis pretende diminuir os problemas associados à subnotificação e às limitações de capacidade operacional, entretanto, não é esperado que apenas isso seja suficiente para atender às demandas dos municípios. A necessidade de ampliação das ações de vigilância, frente às limi-

tações ligadas aos serviços de saúde, determina a participação popular como uma possibilidade a ser explorada. As ações de comunidades organizadas, de forma complementar, têm contribuído na prevenção de outras doenças, servindo de referência para a vigilância comunitária da esporotricose. Em estudo-piloto realizado na Tanzânia, Madon *et al.*⁴⁵ observaram redução estatisticamente significativa da prevalência de diarreia e esquistossomose quando foi instaurado um programa que estimulava a participação da comunidade. Além disso, observaram uma melhora na conscientização sobre as intervenções oficiais, o que é um ponto favorável para o controle das DTNs.

Contudo, há de se ressaltar que a vigilância comunitária não substitui a vigilância epidemiológica exercida pelos serviços de saúde oficiais, principalmente quando se trata de comunidades marginalizadas. No caso específico da esporotricose felina, uma medida de controle preconizada é o isolamento dos animais infectados até a obtenção da cura clínica e patológica, o que pode levar meses ou até anos. Scuarcialupi *et al.*¹⁶ mostraram que, de modo geral, os locais

mais afetados pela esporotricose em Guarulhos são aqueles que apresentam maior vulnerabilidade social, onde facilmente se encontram moradias precárias, com estrutura inadequada para isolamento dos animais. Consequentemente, o controle da esporotricose, bem como de outras DTNs, será realmente efetivo quando medidas de redução de iniquidades em saúde forem colocadas em prática.

As DTNs estão relacionadas à escassez de dados⁵ e as áreas silenciosas não estão necessariamente livres da doença, ainda mais quando os coletivos multiespécies que residem nelas são marginalizados e negligenciados. Portanto, a prevenção de DTNs precisa interromper a marginalização, pois só assim seus efeitos patológicos podem ser substituídos por relações de cuidado mais-que-humanas, antagônicas à negligência^{6,9}. A priorização de áreas silenciosas baseada no risco de ocorrência de DTNs é uma forma de mitigar a negligência multifacetada que acomete alguns coletivos multiespécies e a metodologia proposta neste estudo é uma contribuição nesse sentido.

Colaboradores

LN Scuarcialupi: obtenção e análise de dados, redação e revisão do manuscrito. GC Moraes e YS Alexandre: redação e revisão do manuscrito. FC Pereira: obtenção de dados e revisão do manuscrito. OS Baquero: concepção da pesquisa, análise de dados, redação e revisão do manuscrito.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 33002010123P4.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Boletim Epidemiológico - Número Especial - Doenças Tropicais Negligenciadas [Internet]. 2021. [acessado 2023 jun 15]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2021/boletim_especial_doencas_negligenciadas.pdf/view
2. Melo GBT, Angulo-Tuesta A, Silva EN, Santos TS, Uchimura LYT, Obara MT. Evolution of research funding for neglected tropical diseases in Brazil, 2004-2020. *PLoS Negl Trop Dis* 2023; 17(3):e0011134.
3. Lindoso JAL, Lindoso AABP. Neglected tropical diseases in Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2009; 51(5):247-253.
4. Oliveira RG. Sentidos das doenças negligenciadas na agenda da saúde global: o lugar de populações e territórios. *Cien Saude Colet* 2018; 23(7):2291-2302.
5. Rosário MS, Oliveira ML, Lima CA, Vieira MA, Carneiro JA, Costa FM. Doenças tropicais negligenciadas: caracterização dos indivíduos afetados e sua distribuição espacial. *Rev Bras Pesqui Saude* 2017; 19(3):118-127.
6. Baquero OS. One Health of Peripheries: Biopolitics, Social Determination, and Field of Praxis. *Front Public Health* 2021; 9:617003.
7. Organização das Nações Unidas (ONU). Objetivos de Desenvolvimento Sustentável [Internet]. [acessado 2023 jun 15]. Disponível em: <https://brasil.un.org/pt-br/sdgs>
8. World Health Organization (WHO). Ending the neglect to attain the sustainable development goals: a road map for neglected tropical diseases 2021-2030 [Internet]. 2020. [cited 2023 jun 15]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338565>
9. Baquero OS, Benavidez Fernández MN, Acero Aguilar M. From Modern Planetary Health to Decolonial Promotion of One Health of Peripheries. *Front Public Health* 2021; 9:637897.
10. Queiroz-Telles F, Fahal AH, Falci DR, Caceres DH, Chiller T, Pasqualotto AC. Neglected endemic mycoses. *Lancet Infect Dis* 2017; 17(11):e367-e377.
11. Gremião IDF, Oliveira MME, Monteiro de Miranda LH, Saraiva Freitas DF, Pereira SA. Geographic Expansion of Sporotrichosis, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2020; 26(3):621-624.
12. Rodrigues AM, Teixeira MM, Hoog GS, Schubach TMP, Pereira SA, Fernandes GF, Bezerra LML, Felipe MS, Camargo ZP. Phylogenetic analysis reveals a high prevalence of *Sporothrix brasiliensis* in feline sporotrichosis outbreaks. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7(6):e2281.
13. Rodrigues ML, Albuquerque PC. Searching for a change: the need for increased support for public health and research on fungal diseases. *PLoS Negl Trop Dis* 2018; 12(6):e0006479.
14. World Health Organization (WHO). WHO's first global meeting on skin NTDs calls for greater efforts to address their burden [Internet]. [cited 2023 jun 15]. Available from: <https://www.who.int/news/item/31-03-2023-who-first-global-meeting-on-skin-ntds-calls-for-greater-efforts-to-address-their-burden>
15. Alvarez CM, Oliveira MME, Pires RH. Sporotrichosis: A Review of a Neglected Disease in the Last 50 Years in Brazil. *Microorganisms* 2022; 10(11):2152.
16. Scuarcialupi LN, Pereira FC, Baquero OS. Feline sporotrichosis: social vulnerability and prioritization of geographic areas in Guarulhos, SP, Brazil. *Braz J Vet Res Anim Sci* 2021; 58:e188291-e188291.
17. Montenegro H, Rodrigues AM, Dias MAG, Silva EA, Bernardi F, Camargo ZP. Feline sporotrichosis due to *Sporothrix brasiliensis*: an emerging animal infection in São Paulo, Brazil. *BMC Vet Res* 2014; 10:269.
18. Gremião IDF, Miranda LHM, Reis EG, Rodrigues AM, Pereira SA. Zoonotic Epidemic of Sporotrichosis: Cat to Human Transmission. *PLOS Pathog* 2017; 13(1):e1006077.
19. Rabello VBS, Almeida MA, Bernardes-Engemann AR, Almeida-Paes R, Macedo PM, Zancopé-Oliveira RM. The Historical Burden of Sporotrichosis in Brazil: a Systematic Review of Cases Reported from 1907 to 2020. *Braz J Microbiol* 2022; 53(1):231-244.
20. Carvalho JA, Beale MA, Hagen F, Fisher MC, Kano R, Bonifaz A, Toriello C, Negroni R, Rego RS de M, Gremião IDF, Pereira SA, Camargo ZP, Rodrigues AM. Trends in the molecular epidemiology and population genetics of emerging *Sporothrix* species. *Stud Mycol* 2021; 100:100129.
21. Rodrigues AM, Della Terra PP, Gremião ID, Pereira SA, Orofino-Costa R, Camargo ZP. The threat of emerging and re-emerging pathogenic *Sporothrix* species. *Mycopathologia* 2020; 185(5):813-842.
22. Gonsales FF. *Estudo da esporotricose em gatos domésticos no município de Guarulhos, estado de São Paulo* [Tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2018.
23. Cidade de Guarulhos. Diário Oficial [Internet]. [acessado 2023 jun 15]. Disponível em: <https://diariooficial.guarulhos.sp.gov.br/index.php?mes=7&ano=2016>
24. Stärk KD, Regula G, Hernandez J, Knopf L, Fuchs K, Morris RS, Davies P. Concepts for risk-based surveillance in the field of veterinary medicine and veterinary public health: Review of current approaches. *BMC Health Serv Res* 2006; 6(1):20.
25. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Brasil/São Paulo/Guarulhos - Panorama [Internet]. [acessado 2023 jun 15]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sp/guarulhos/panorama>
26. Jargowsky P. A Measure of Spatial Segregation: The Generalized Neighborhood Sorting Index [Internet]. 2005. [cited 2023 jun 15]. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/A-Measure-of-Spatial-Segregation-%3A-The-Generalized-Jargowsky/52a99e2c105a95ae06168aaba2fc8ce11b578fcc>
27. Governo do Estado de São Paulo. IPVS [Internet]. [acessado 2023 jun 15]. Disponível em: <http://ipvs.seade.gov.br/view/index.php>
28. Riebler A, Sørbye SH, Simpson D, Rue H. An intuitive Bayesian spatial model for disease mapping that accounts for scaling. *Stat Methods Med Res* 2016; 25(4):1145-1165.

29. Baquero OS, Machado G. Spatiotemporal dynamics and risk factors for human Leptospirosis in Brazil. *Sci Rep* 2018; 8(1):15170.
30. Simpson D, Rue H, Riebler A, Martins TG, Sørbye SH. Penalising model component complexity: a principled, practical approach to constructing priors. *Stat Sci* 2017; 32(1):1-28.
31. Wickham H, Hester J, Chang W, Bryan J, RStudio. devtools: Tools to Make Developing R Packages Easier [Internet]. 2022. [cited 2023 jun 15]. Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/devtools/index.html>
32. Wickham H, Averick M, Bryan J, Chang W, McGowan LD, François R, Grolemund G, Hayes A, Henry L, Hester J, Kuhn M, Pedersen TL, Miller E, Bache SM, Müller K, Ooms J, Robinson D, Seidel DP, Spinu V, Takahashi K, Vaughan D, Wilke C, Woo K, Yutani H. Welcome to the Tidyverse. *J Open Source Softw* 2019; 4(43):1686.
33. Grolemund G, Wickham H. Dates and Times Made Easy with lubridate. *J Stat Softw* 2011; 40(3):1-25.
34. Rue H, Martino S, Chopin N. Approximate Bayesian inference for latent Gaussian models by using integrated nested Laplace approximations. *J R Stat Soc Ser B Stat Methodol* 2009; 71(2):319-392.
35. Santos O. Process selected outputs from the "INLA" package version 1.4.11 from GitHub [Internet]. [cited 2023 jul 5]. Available from: <https://rdrr.io/github/oswaldosantos/INLAOutputs/>
36. Pebesma E, Rundel C, Teucher A, developers liblwgeom. lwgeom: Bindings to Selected "liblwgeom" Functions for Simple Features [Internet]. 2023. [cited 2023 jun 15]. Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/lwgeom/index.html>
37. Wilke CO. cowplot: Streamlined Plot Theme and Plot Annotations for "ggplot2" [Internet]. 2020. [cited 2023 jun 15]. Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/cowplot/index.html>
38. Oliveira SV, Pereira SVC, Pinna FV, Fonseca LX, Serra-Freire NM, Cardoso KM, Borsoi ABP, Amorim M, Caldas EP, Gazeta GS. Vigilância de ambientes da febre maculosa: explorando as áreas silenciosas do Brasil. *Rev Pan-Amaz Saude* 2016; 7(3):65-72.
39. Maia-Elkhoury ANS, Carmo EH, Sousa-Gomes ML, Mota E. Análise dos registros de leishmaniose visceral pelo método de captura-recaptura. *Rev Saude Publica* 2007; 41(6):931-937.
40. Nunes ML, Oliveira SV, Elkhoury MR, Fonseca LX, Pereira SVC, Caldas EP, Guimarães JCN, Rosa EST, Bonvicino CR, D'Andrea PS. Evidência de circulação de hantavírus em área silenciosa da Região Amazônica. *Rev Pan-Amaz Saude* 2015; 6(4):63-67.
41. Carvalho CN, Dourado I, Bierrenbach AL. Subnotificação da comorbidade tuberculose e aids: uma aplicação do método de linkage. *Rev Saude Publica* 2011; 45(3):548-555.
42. Carmo RA, Policena GM, Alencar GP, França EB, Bierrenbach AL. Subnotificação de óbitos por AIDS no Brasil: linkage dos registros hospitalares com dados de declaração de óbito. *Cien Saude Colet* 2021; 26(4):1299-1310.
43. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Nota Técnica nº 60/2023-CGZV/DEDT/SVSA/MS [Internet]. 2023. [acessado 2023 jun 22]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2023/nota-tecnica-no-60-2023-cgzv-dedt-svsa-ms/view>
44. Larsson CE, Gonçalves MA, Araujo VC, Dagli MLZ, Correa B, Fava Neto C. Esporotricose felina: aspectos clínicos e zoonóticos. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1989; 31(5):351-358.
45. Madon S, Malecela MN, Mashoto K, Donohue R, Mubyazi G, Michael E. The role of community participation for sustainable integrated neglected tropical diseases and water, sanitation and hygiene intervention programs: a pilot project in Tanzania. *Soc Sci Med* 2018; 202:28-37.

Artigo apresentado em 06/07/2023

Aprovado em 24/01/2024

Versão final apresentada em 26/01/2024

Editores-chefes: Maria Cecília de Souza Minayo, Romeu Gomes, Antônio Augusto Moura da Silva