

MAPEANDO A LEISHMANIOSE VISCERAL E TEGUMENTAR AMERICANA EM BIRIGUI-SP: UMA ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA RETROSPECTIVA E GEOESPACIAL

Recebido em: 10/05/2023

Aceito em: 14/06/2023

DOI: 10.25110/arqsaude.v27i6.2023-036

Nathan Bardini Anhê¹
Miriam Daiane de Oliveira²
Mitzy Stephanny Machado³
Ana Julia Silva Rodrigues Carvalho-Leite⁴
Juliano Yasuo Oda⁵
André Valério da Silva⁶
Alex Martins Machado⁷
Aline Rafaela da Silva Rodrigues Machado⁸

RESUMO: A leishmaniose é uma doença tropical infecciosa negligenciada com dois espectros clínicos, a Leishmaniose Visceral (LV) e a Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA). O objetivo foi determinar a evolução epidemiológica e a distribuição espacial de LV e LTA em Birigui/SP, entre 2010 a 2020. Foi realizado um estudo retrospectivo e observacional, de LV e LTA registrados pelo Serviço de Vigilância Epidemiológica e os endereços foram utilizados para a análise espacial e distribuição dos casos dentro do município. Identificaram-se 233 casos de LV, com maior número em 2012 (15,45%) e 14 óbitos por LV (letalidade de 6,0%), com predomínio de indivíduos do sexo masculino (60,1%), brancos (71,7%), com idades entre 40 e 59 anos (28,8%), ensino médio completo (8,58%) e alta taxa de cura (65,7%) após tratamento. Verificou-se 25 casos de LTA sendo 2015 o ano com maior número de casos (22,2%) e com predomínio em homens (63%), maiores de 60 anos (44,4%), brancos (92,6%) e com ensino fundamental incompleto (18,5%). A manifestação clínica mais observada foi a forma cutânea (59,3%) com mais de 77% de cura após tratamento. Padrões significativos de agregação espacial foram detectados e áreas de cluster acumulam-se na região oriente

¹ Graduando em Medicina. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS).

E-mail: n.banhe@hotmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0624-4474>

² Graduada em Medicina. Universidade Federal de Uberaba (UFU).

E-mail: mirianoliver2006@hotmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4338-5735>

³ Graduanda em Farmácia. Universidade Federal de São João Del-Rei (UFSJ).

E-mail: miih.stephanny.machado@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2144-819X>

⁴ Graduanda em Medicina. Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE).

E-mail: anajuliasr99@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1561-9136>

⁵ Doutor em Patologia Experimental. Universidade Estadual de Londrina (UEL).

E-mail: juliano.yasuo@ufms.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2233-8291>

⁶ Doutor em Biologia Geral e Aplicada pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP). Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS).

E-mail: andre.valerio@ufms.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0309-5394>

⁷ Doutor em Imunologia Básica e Aplicada Bioagentes Patogênicos pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS).

E-mail: alex.machado@ufms.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6118-2042>

⁸ Doutora em Investigação Biomédica pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS).

E-mail: aline.r.machado@ufms.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2977-075X>

do município de Birigui, com maior frequência em bairros mais periféricos. Conclui-se que, apesar de ser observada uma leve diminuição nos casos de LV e LTA, reforça-se a necessidade do monitoramento frequente, principalmente nas regiões com maior número de casos.

PALAVRAS-CHAVE: Flebotomíneos; Epidemiologia; Leishmaniose Tegumentar Americana; Leishmaniose Visceral.

MAPPING AMERICAN VISCERAL AND TEGUMENTARY LEISHMANIASIS IN BIRIGUI-SP: A RETROSPECTIVE AND GEOSPATIAL EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS

ABSTRACT: Leishmaniasis is a neglected tropical infectious disease with two clinical spectrums, Visceral Leishmaniasis (VL) and American Cutaneous Leishmaniasis (ACL). The objective was to determine the epidemiological evolution and spatial distribution of VL and ATL in Birigui/SP, between 2010 and 2020. spatial analysis and distribution of cases within the municipality. A total of 233 cases of VL were identified, with the highest number in 2012 (15.45%) and 14 deaths from VL (6.0% mortality), with a predominance of males (60.1%), whites (71.7%), aged between 40 and 59 years (28.8%), complete high school (8.58%) and high cure rate (65.7%) after treatment. There were 25 cases of ACL, with 2015 being the year with the highest number of cases (22.2%) and with a predominance of men (63%), over 60 years old (44.4%), white (92.6%) and with incomplete primary education (18.5%). The most observed clinical manifestation was the cutaneous form (59.3%) with more than 77% of cure after treatment. Significant patterns of spatial aggregation were detected, and cluster areas accumulated in the eastern region of the municipality of Birigui, with greater frequency in more peripheral neighborhoods. It is concluded that, despite a slight decrease in cases of VL and ATL, the need for frequent monitoring is reinforced, especially in regions with a higher number of cases.

KEYWORDS: Sandflies; Epidemiology; American Cutaneous Leishmaniasis; Visceral Leishmaniasis.

MAPEO DE LA LEISHMANIASIS VISCERAL Y TEGUMENTARIA AMERICANA EN BIRIGUI-SP: UN ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO RETROSPECTIVO Y GEOESPACIAL

RESUMEN: La leishmaniasis es una enfermedad infecciosa tropical desatendida con dos espectros clínicos, la leishmaniasis visceral (LV) y la leishmaniasis cutánea americana (LCA). El objetivo fue determinar la evolución epidemiológica y distribución espacial de la LV y LCA en Birigui/SP, entre 2010 y 2020. análisis espacial y distribución de los casos dentro del municipio. Fueron identificados 233 casos de LV, con el mayor número en 2012 (15,45%) y 14 muertes por LV (6,0% de mortalidad), con predominio del sexo masculino (60,1%), raza blanca (71,7%), edad entre 40 y 59 años (28,8%), enseñanza media completa (8,58%) y alta tasa de cura (65,7%) después del tratamiento. Hubo 25 casos de LCA, siendo 2015 el año con mayor número de casos (22,2%) y con predominio de hombres (63%), mayores de 60 años (44,4%), blancos (92,6%) y con estudios primarios incompletos (18,5%). La manifestación clínica más observada fue la forma cutánea (59,3%) con más del 77% de curación tras el tratamiento. Se detectaron patrones significativos de agregación espacial, acumulándose áreas de conglomerados en la región este del municipio de Birigui, con mayor frecuencia en barrios más periféricos. Se concluye que, a pesar de una leve disminución de los casos de LV y ATL, se refuerza la

necesidad de monitoreo frecuente, especialmente en las regiones con mayor número de casos.

PALABRAS CLAVE: Tábanos; Epidemiología; Leishmaniasis Cutânea Americana; Leishmaniasis Visceral.

1. INTRODUÇÃO

A leishmaniose constitui uma série de doenças causadas por protozoários intracelulares obrigatórios da família *Trypanosomatidae* e gênero *Leishmania* que podem causar manifestações clínicas cutâneas, mucocutâneas e viscerais, sendo encontrado em mais de 90 países da Ásia, África e América (Central e do Sul) (KEVRIC *et al.*, 2015; BURZA *et al.*, 2018). Tais doenças podem levar a desfechos distintos, sendo estes dependentes tanto do estado imunológico da pessoa afetada quanto do protozoário que causa a patologia (TORRES-GUERRERO *et al.*, 2017).

Existem dois tipos mais importantes de leishmaniose em humanos: a Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) (cutânea – cutâneo-mucosa) caracterizada por lesões papulares no local da inoculação ou de forma difusa com múltiplas pápulas e/ou nódulos não ulcerados, podendo ou não apresentar manifestações em regiões de mucosa (frequentemente após as manifestações cutâneas) e a Leishmaniose Visceral (LV), que é caracterizada por clínicas sistêmicas com hepatoesplenomegalia e linfonodomegalia, sendo essa última a forma mais grave (HANDLER *et al.*, 2015; BURZA *et al.*, 2018; MARIZ *et al.*, 2019; MANN *et al.*, 2021).

Trata-se de uma doença vetorial, transmitida por mosquitos flebotomíneos (gênero *Diptera*, Família *Psychodidae*, subdivididos *Phlebotomus* no velho mundo e *Lutzomyia* no novo mundo) os quais são encontrados em regiões tropicais e subtropicais, sendo classificada pela OMS como uma das sete doenças tropicais negligenciadas mais importantes do mundo, com cerca de 1,5 milhões de casos atualmente, nas suas diferentes formas clínicas. Nos últimos anos, os casos mundiais de LV apresentaram uma diminuição significativa, com uma redução de mais de 75% no número anual de casos, entretanto, segundo a OMS, mas de 95% dos casos que ainda ocorrem principalmente em países como Brasil, China, Etiópia, Índia, Quênia, Nepal, Somália e Sudão, sendo a pobreza, migração populacional, desnutrição, falta de higiene e um estado imunocomprometido os principais fatores de risco para a leishmaniose (INCEBOZ, 2019; MANN *et al.*, 2021)

Segundo o relatório epidemiológico de leishmaniose nas Américas, produzido pela Organização Pan-Americana de Saúde em 2020, o Brasil é responsável por cerca de 97% dos casos de leishmaniose notificados na América Latina, e atualmente o país possui notificação de casos de LV em 23 dos seus estados. O estado de São Paulo destaca-se pelo alto número de casos, com mais de 3,3 mil casos confirmados entre 1999 e 2019, principalmente no extremo oeste do estado (CVE, 2023).

Apesar do vetor *Lutzomyia longipalpis* ter sido identificado no estado de São Paulo no ano de 1997, somente no ano de 1999 foram identificados os primeiros casos humanos de LV, estando presente em 2023, em 87 de 645 (13,5%) dos municípios paulistas. Estudos epidemiológicos retrospectivos evidenciam que a LV possivelmente chegou ao Brasil vindo da Bolívia através do estado de Mato Grosso do Sul, expandindo-se por todo o estado e posteriormente difundindo-se para o estado de São Paulo através da ferrovia Novoeste (1909-1952) e da rodovia Marechal Rondon (1980) e construção de dutos no ano de 1998. Dessa forma, a LV foi encontrada no estado de São Paulo, pela primeira vez, na região de Araçatuba - SP, que abriga estas obras, onde, até os dias de hoje, observa-se um alto número de casos (25% dos casos ocorridos entre os anos de 2017 e 2023 no estado) (CARDIM *et al.*, 2013; CARVALHO, 2020; CVE 2023).

O município de Birigui, pertencente à região de Araçatuba, foi fortemente impactado por estas obras, possibilitando o desenvolvimento da cidade de Birigui e transporte de trabalhadores pela região. Entretanto, o município também foi afetado com a presença abundante de flebotomíneos e casos de Leishmaniose (LTA e LV), sendo que o nome da cidade é proveniente da língua indígena Tupi-Guarani e tem como significado “mosca pequena”, referindo-se ao mosquito vetor da Leishmaniose. Além da importância histórica do vetor da Leishmaniose, há também o quadro atual da doença na cidade que possui grande transmissão dessa moléstia mesmo em áreas já urbanizadas (VIEIRA *et al.*, 2014; CVE 2023).

Devido a isso, e com o propósito de entender a evolução epidemiológica bem como a distribuição espacial dos casos no município auxiliando na tomada de decisões por parte dos órgãos de saúde de município, foi realizado uma avaliação epidemiológica retrospectiva de 11 anos (2010 a 2020), através dados fornecidos pela vigilância epidemiológica para identificar e monitorar as áreas com maiores taxas de LV e LTA e os fatores que contribuem para a presença e circulação dessas doenças e vetores no município.

2. METODOLOGIA

O município de Birigui está localizado no noroeste do estado de São Paulo (latitude 21° 17' 19" sul e longitude 50° 20' 24" oeste) com uma população aproximada de 126.094 habitantes e uma área de 530,031 km². O município possui clima tropical típico com invernos secos e verões chuvosos, com temperatura média anual de 23,9°C variando entre 15,3 e 31,2°C.

Para avaliar o quadro epidemiológico dos casos de leishmaniose (LTA e LV) no município, foram obtidos os dados completos de todos os casos confirmados da doença entre os anos de 2010 e 2020, junto a Secretaria de Vigilância Epidemiológica do município de Birigui. Previamente, o projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa humana da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS (n° 28377919.5.0000.0021). Em posse dos dados completos, estes foram tabulados e analisados sob diversos parâmetros, como número de casos anuais, número de óbitos, risco anual e dados sociodemográficos.

Além disso, os endereços dos casos de LV e LTA, foram utilizados para obtenção de coordenadas geográficas, para análise espacial e distribuição dos casos dentro do município. Casos de regiões rurais ou de outros municípios que foram confirmados em Birigui-SP, bem como de casos múltiplos, foram excluídos da análise espacial. Para identificar as áreas quentes de infecção por LV e LTA, utilizamos os mapas de densidade de Kernel, que é uma técnica de análise espacial que leva em conta a localização de pontos (casos) em relação com outros. Para isto, as coordenadas foram plotadas sobre o mapa do município, sendo posteriormente utilizada a função geração de mapas de calor (Kernel) utilizando o programa QGis 3.30. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software GraphPad Prism 9.5.1 (San Diego, CA, EUA).

Finalmente, após conhecermos a distribuição dos casos no município, e as regiões (Bairros) com maior número de casos, foi elaborado um questionário a ser respondido por 47 agentes comunitário de epidemiologia (ACEs), para avaliar dentro do ponto de vista destes profissionais, fatores que estes observavam nestes bairros que poderiam contribuir para a proliferação dos vetores, bem como, sobre medidas tomadas a combate dos flebotomíneos.

3. RESULTADOS

A análise epidemiológica retrospectiva no município de Birigui, evidenciou que no período de 2010 a 2020 foram confirmados 233 casos de LV, com maior número de casos no ano de 2012 (36/233 – 15,45%) apresentando diferença significativa somente quando comparado aos anos de 2016 ($p = 0,039$) e 2020 ($p = 0,049$). Neste mesmo período foram observados 14 óbitos por LV, atingindo uma letalidade de 6,0% para o período. No ano de 2011, foi confirmado o maior número de óbitos (5), seguido pelo ano de 2010 e 2012 com 3 óbitos em ambos (Figura 1A).

Quando analisado o risco de casos/óbito do período, tomando como base o ano com maior número de óbitos (2011), observamos que o risco diminui nos anos seguintes: 2012 (*Risk ratio* (RR): 0,1722; IC95%: 0,0191 – 1,5545; $p = 0,1171$); 2013 (RR: 0,62; IC95%: 0,136 – 2,8259; $p = 0,5368$); 2014 (RR: 0,31; IC95%: 0,0337 – 2,8527; $p = 0,3010$); 2015 (RR: 0,1273; IC95%: 0,0067 – 2,4201; $p = 0,1701$); 2016 (RR: 0,5207; IC95%: 0,0251 – 10,814; $p = 0,6732$); 2017 (RR: 0,2952; IC95%: 0,0321 – 2,7112; $p = 0,2809$); 2018 (RR: 0,1548; IC95%: 0,008 – 2,9618; $p = 0,2154$); 2019 (RR: 0,11; IC95%: 0,0062 – 2,2173; $p = 0,1528$); 2020 (RR: 0,249; IC95%: 0,0127 – 4,8674; $p = 0,3594$) e é ligeiramente maior quando analisado o ano anterior, 2010 (RR: 1,24; IC95%: 0,261 – 5,891; $p = 0,7868$).

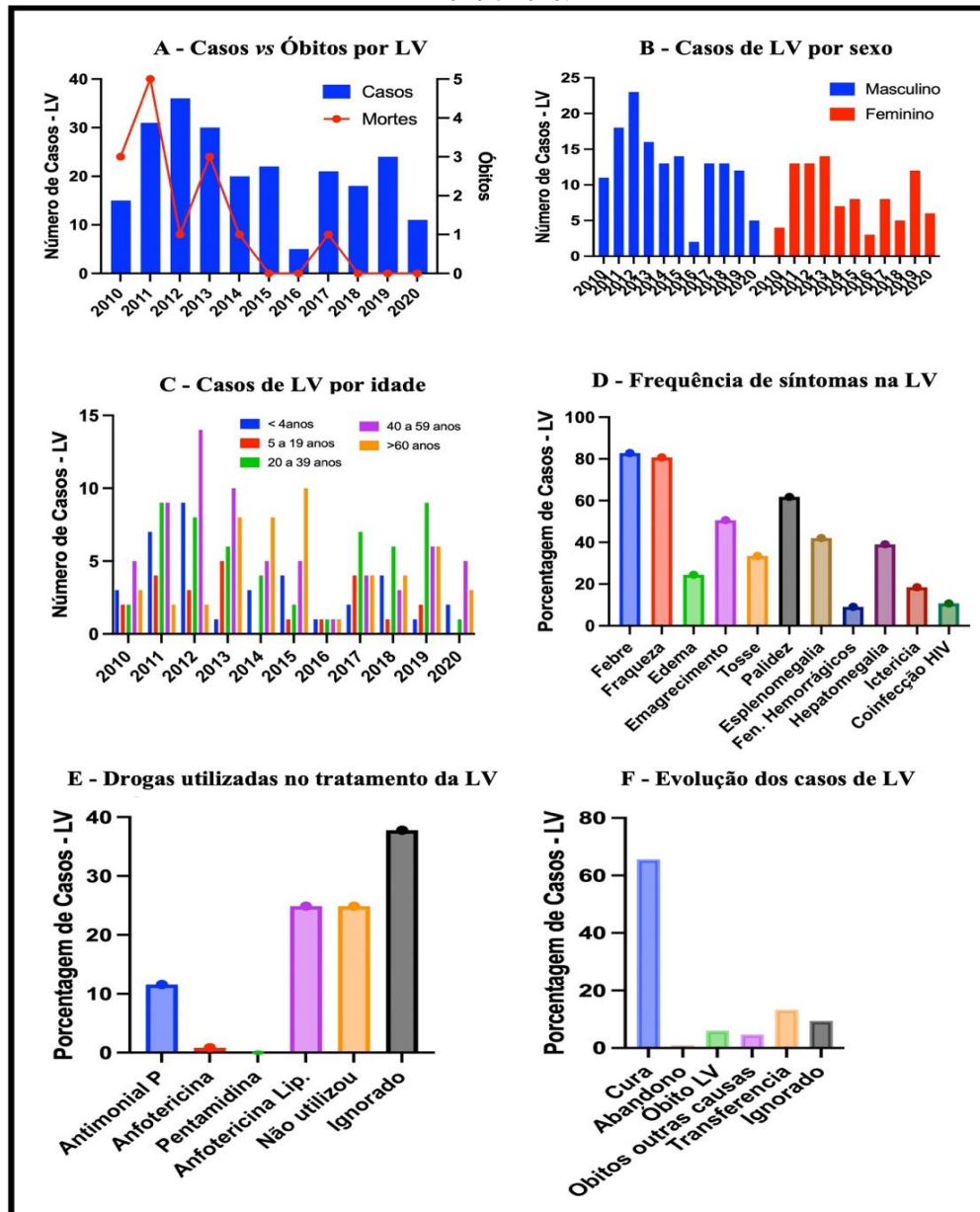
Observou-se um predomínio de casos no sexo masculino, com 140 casos (60,1%) contra 93 casos no sexo feminino (39,9%) sendo estatisticamente significativo ($p = 0,0035$) (Figura 1B). Ainda, o maior número de casos foi observado em indivíduos com idades entre 40 e 59 anos (28,8% - $p = 0,021$) seguida por indivíduos entre 20 e 39 anos e maiores de 60 anos (23,6 e 21,9% respectivamente). Vale destacar que 16,3% (38) dos casos de LV ocorreram em crianças menores de 4 anos (Figura 1C).

Quando avaliado o tópico etnia observou-se um predomínio de indivíduos brancos (167/233 – 71,7% - $p < 0,0001$) em todo o período analisado. Já, tratando-se de escolaridade, foi observado uma maior porcentagem de indivíduos com ensino médio completo (8,58%), entretanto, destaca-se o alto número de fichas não preenchidas ou ignoradas para esse dado (42,05%).

Avaliando a sintomatologia dos casos de LV, observou-se que os sintomas mais frequentes foram: febre (82,8%), fraqueza (80,7%), palidez (61,8%), emagrecimento (50,6%), esplenomegalia (42,1%) e hepatomegalia (39,1%). Interessantemente, 25/233 casos apresentavam coinfeção com HIV (10,7%) (Figura 1D). A anfotericina B, foi a

droga mais utilizada para o tratamento dos casos de LV (24,9%), entretanto observou-se um alto número de casos em que não consta a droga utilizada para o tratamento (37,8%) (Figura 1E). Ainda, um alto número de pacientes 153/233 (65,7%) evoluíram para a cura ($p < 0,005$), sendo que somente 14/233 (6%) e 2/233 (0,9%) foram a óbito por LV ou abandonou o tratamento, respectivamente (Figura 1F).

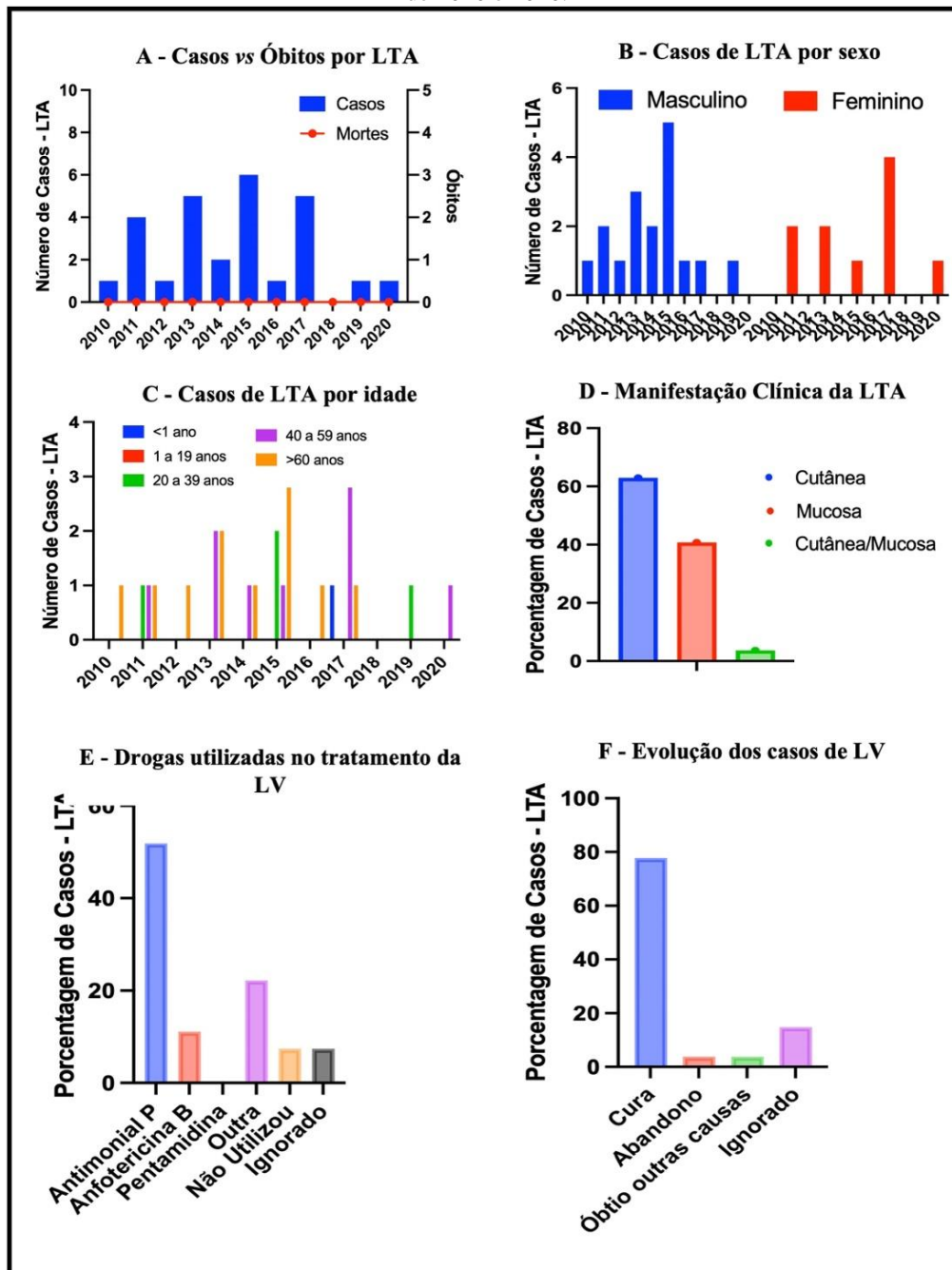
Figura 1. Análise Epidemiológica dos casos de Leishmaniose Visceral em Birigui-SP, entre os anos de 2010 e 2020.



Quando analisados os casos de LTA observa-se um número bem menor comparado a LV, sendo 25 casos de LTA e 233 de LV. O ano de 2015 apresentou o maior número de casos (6/27 – 22,2%) seguido pelos anos de 2013 e 2017 (5/27 – 18,5% cada

um), porém sem significância estatística ($p > 0,005$). Não foram observados óbitos por LTA, sendo o único óbito registrado, por causa externa da doença, não sendo possível o cálculo de risco casos/óbito (Figura 2A).

Figura 2. Análise Epidemiológica dos casos de Leishmaniose Tegumentar em Birigui-SP, entre os anos de 2010 e 2020.



Dentre os casos, foi observado novamente um predomínio de casos em homens (17/27 – 63%) ($p = 0,259$) e em pessoas maiores de 60 anos (12/27 – 44,4%) ($p = 0,001$), seguida por indivíduos entre 40 e 59 anos (10/27 – 37%) (Figuras 2B e 2C). Houve

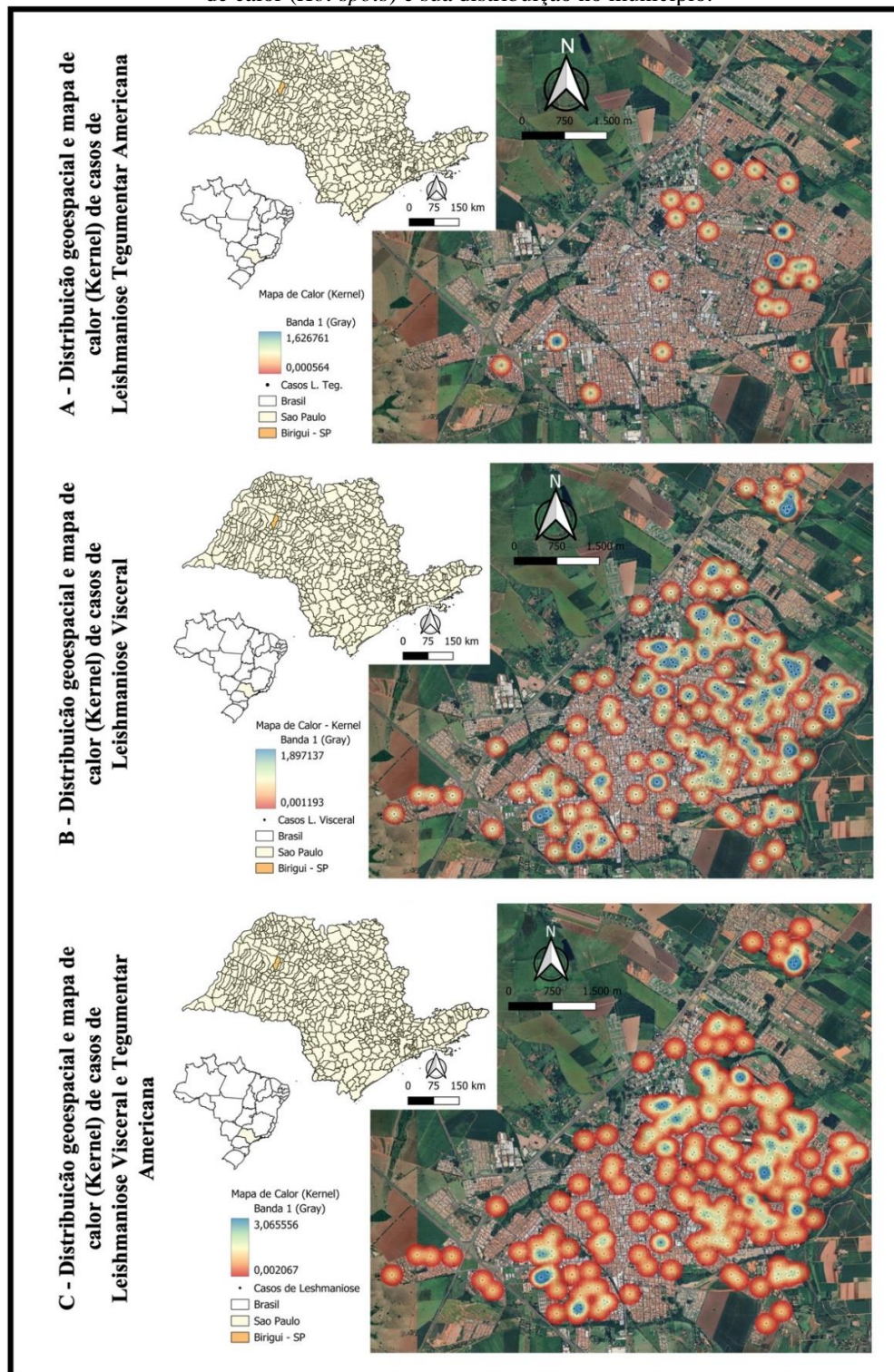
predomínio de indivíduos de raça/etnia branca (25/27 – 92,6%) ($p < 0,005$) com ensino fundamental incompleto (5/27 – 18,5%).

A manifestação clínica mais observada foi a forma cutânea (16/27 – 59,3%), seguida pela forma mucosa (10/27 – 37%) e cutaneomucosa (1/27 – 3,7%) da LTA. Entre as drogas utilizadas para o tratamento, cerca de 52% utilizaram antimonial pentavalente, levando a mais de 77% a cura e somente 3,7% de abandono (Figura 2D; 2E e 2F).

Após obtenção das coordenadas de cada caso, os casos de LTA foram plotados no mapa do município e analisadas as regiões quentes (*hot spots*) através de análise de Kernel. Observou-se um predomínio de casos na região norte e leste da cidade. Os casos foram mais frequentes do bairro de Monte Líbano (4/27 – 14,8%) e COABIII (3/27 – 11,1%) (Figura 3A). Já, quando avaliado os casos de LV e determinação de *hot spots* observa-se que a região oriente do município possui maior intensidade de casos, com distribuição por toda a região (Figura 3B). Os bairros com maior frequência de casos foram: Quemil (18/233 – 7,7%), João Crevelaro (8/233 – 3,4%), São Brás (8/233 – 3,4%), Toselar (8/233 – 3,4%), Portal da Pérola (7/233 – 3,0%), Monte Líbano (6/233 – 2,6%), Jardim Popi (5/233 – 2,1%), Recanto dos Pássaros (5/233 – 2,1%), Residencial Alvorada (5/233 – 2,1%), Cidade Jardim (4/233 – 1,7%), Silvares (4/233 – 1,7%), Teresa Maria Barbieri (4/233 – 1,7%), e Vila Bandeirantes (4/233 – 1,7%). Quando plotados os casos de LTA e LV em conjunto, e analisados os *hot spots*, observamos ainda uma maior intensidade na região oriente do município com distribuição por toda região (Figura 3C).

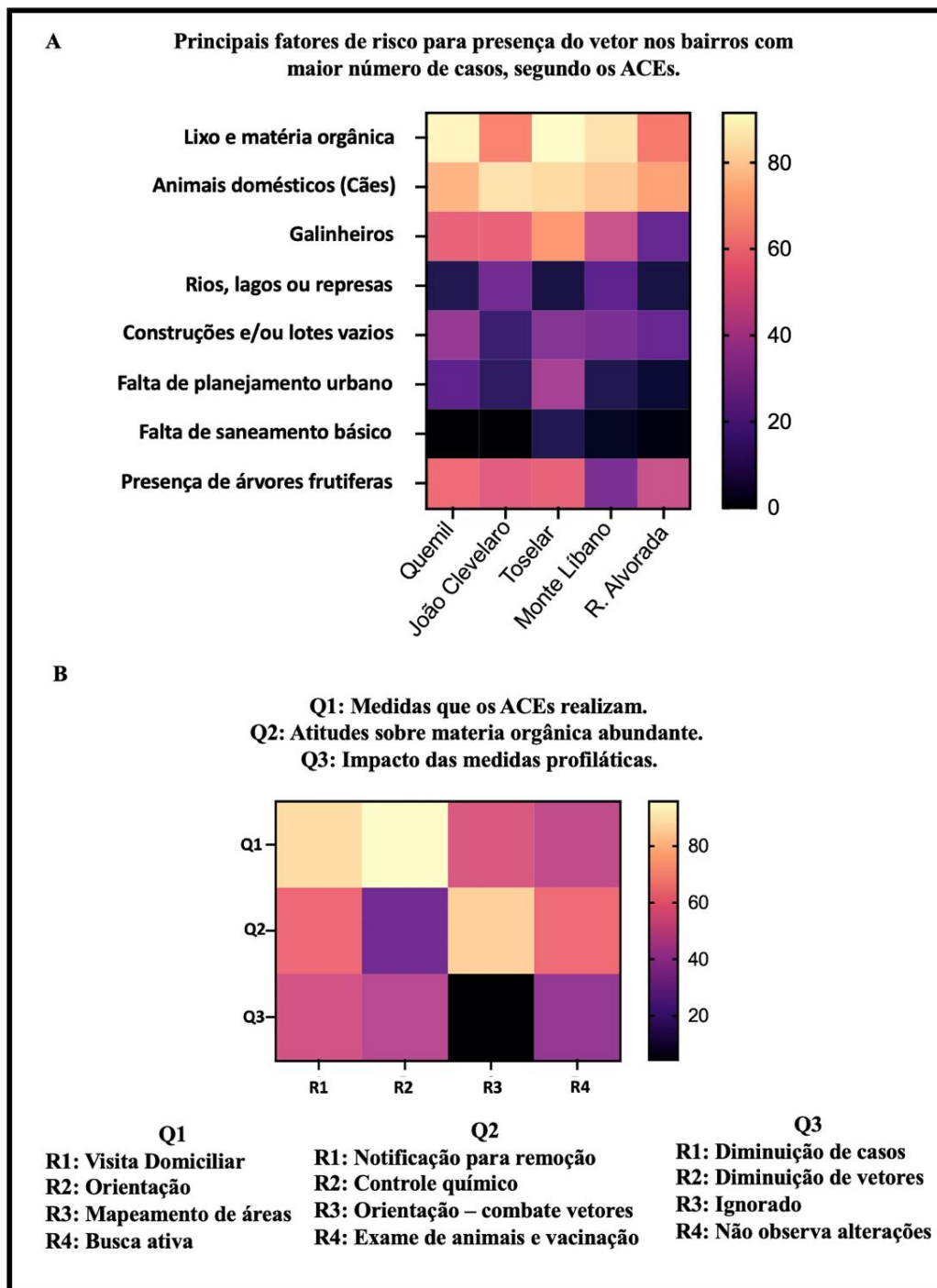
Na entrevista aos ACEs, sobre os bairros com maior número de áreas quentes foi questionado sobre os fatores de risco para presença do vetor nesses bairros. Os ACEs apontaram que a presença de lixo, animais domésticos, galinheiros, e em menor grau, presença de árvores frutíferas, podem gerar matéria orgânica que pode contribuir na reprodução dos flebotomíneos (Figura 4A). Quando questionados sobre medidas que são realizadas por estes para controle de casos, a orientação e visita domiciliar foram as respostas mais citadas (95,7% e 87,2% respectivamente). Já, quando questionados sobre as atitudes a serem tomadas quando há detecção de acúmulo de matéria orgânica, as respostas mais frequentes foram novamente a orientação (85,1%), seguida por notificação e exames/vacinação de animais (61,7%).

Figura 3. Análise geoespacial dos casos de LV e LTA no município de Birigui – SP, mostrando as áreas de calor (*Hot spots*) e sua distribuição no município.



Finalmente, quando questionados sobre o impacto das medidas profiláticas, os ACEs responderam haver impacto na diminuição de casos (53,2%) e diminuição de vetores (46,8%). Interessantemente, cerca de 38% acreditam que as medidas profiláticas não promovem alteração no quadro (Figura 4B).

Figura 4. Análise das respostas apresentadas pelos ACEs sobre os bairros com maior índice de casos e medidas tomadas para controle da doença e do vetor.



4. DISCUSSÃO

Mundialmente, o número estimado de novos casos de leishmaniose vem diminuindo. Estima-se cerca de 50 a 90 mil casos de LV e cerca de 1 milhão de casos de LTA anualmente, que são valores menores que as estimativas anteriores da OMS, que estimava cerca de 400 mil casos de LV e 1,2 milhões de casos de LTA anualmente (WHO,

2023). Apesar da boa notícia, o Brasil é responsável por mais de 90% dos casos mundiais de LV bem como de altos índices de LTA. A região de Araçatuba, onde o município de Birigui fica localizado, foi uma das principais regiões afetadas pelo ingresso da leishmaniose no estado de São Paulo (1999), sendo que, até os dias de hoje, sofre com grande número de casos de LV (CARDIM *et al.*, 2013; CVE 2023).

No período avaliado observou-se um ligeiro aumento do número de casos entre 2010 e 2012 (maior número de casos), seguida de uma leve diminuição dos casos de LV no município. Quando avaliado os casos de LTA observa-se uma oscilação no número de casos, com ligeiros aumentos e diminuições, entretanto a partir de 2018, o número de casos de LTA no município foi significativamente diminuído. Em um estudo retrospectivo realizado em Três Lagoas - MS, avaliando os casos de LV entre 2007 e 2021, observou-se também uma lenta, mas progressiva diminuição dos casos de LV corroborando a estes achados (CARVALHO *et al.*, 2021). Entretanto, em um estudo avaliando as notificações de casos de LV no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) entre 2007 e 2018 em todo o Brasil, observou-se que os casos de LV permaneceram estáveis, com ligeiro aumento nos anos de 2008 e 2017 (CARVALHO *et al.*, 2022).

Quando analisado o número de óbitos por LV, observou-se uma acentuada queda a partir de 2013, com somente 2 óbitos ocorridos, sendo 1 no ano de 2014 e outro no ano de 2017. Entre os casos de LTA, não foi observado nenhum óbito no período. Quando avaliada a letalidade entre os casos de LV, ela variou entre 0 (2015; 2016; 2018; 2019; 2020) a 20% (2010), com total para o período de 6,0% de letalidade. O índice médio para o período é ligeiramente menor que a média observada no país, entre os anos de 2007 e 2018 que foi maior que 8%, entretanto a letalidade observada no ano de 2010, foi muito superior, equiparando-se às regiões com maior letalidade por LV no país (CARVALHO *et al.*, 2022).

Tomando como base o ano com maior número de óbitos (2011), observamos que o risco de óbito por LV diminuiu consideravelmente nos anos seguintes ($RR < 1$). Sundar e Singh (2018) atribuem um menor risco de morte por LV ao desenvolvimento de tecnologias mais sensíveis de diagnóstico imunológicos e moleculares, permitindo um diagnóstico precoce e tratamento adequado rapidamente. Entretanto, um estudo realizado no Brasil, destaca que ainda existe dificuldade de acesso e demora no diagnóstico principalmente em pessoas vulneráveis, sendo encontrado maior associação entre taxas

de letalidade de LV e municípios com maior proporção de indivíduos vulneráveis ou com maior incidência de HIV/AIDS (DONATO *et al.*, 2020). Cota et al (2020), em outro estudo no Brasil, mostra as desigualdades da letalidade da LV no país, tornando-o aquele com a maior taxa de letalidade por LV no mundo. Os autores destacam que apesar da melhoria na abordagem da LV alcançadas nos últimos anos (diagnósticos e tratamentos mais eficientes), alguns fatores alheios ao quadro clínico podem relacionar-se diretamente a letalidade por LV, sendo estes: baixo conhecimento dos indivíduos sobre a doença (atrasando a procura por diagnóstico e tratamento), indisponibilidade de leitos e profissionais de saúde e precariedade do sistema de saúde em diferentes regiões do país.

Observou-se similaridade entre a distribuição de casos de LV no município comparado a uma análise de LV no país entre 2007 e 2018, com maior frequência em homens sendo 60,1% de homens com LV neste estudo, frente a 63,5% no país. Em um estudo realizado no estado de Goiás, no mesmo período, foi observado também um predomínio em homens (66,23%) (OLIVEIRA *et al.*, 2023). Quando avaliados outros parâmetros, observou-se que indivíduos mais afetados pela LV no município forma pessoas entre 40 e 59 anos (28,8%) seguida por indivíduos de 20 a 39 anos (23,6%), diferente do observado nacionalmente, onde o maior número de casos ocorreram em crianças menores de 4 anos (35,5%) (CARVALHO *et al.*, 2022). Estudos demonstram que o aumento de áreas endêmicas, características nutricionais, imunológicas e sociodemográficas associadas à maior exposição de crianças aos vetores, podem contribuir para o alto número de casos nesta população (LIMA *et al.*, 2018; BRAZ *et al.*, 2021). Quando analisados os dados de LTA, observou-se também maior frequência de casos em homens (63%) e idade superior a 60 anos (40,74%), com somente uma criança menor de 1 ano afetada pela LTA.

Outra diferença observada entre o município e os dados nacionais foi quando a etnia, onde 83,8% dos indivíduos com LV no Brasil não eram brancos, contrastando com 28,3% deste estudo. Acreditamos que essa diferença seja explicada pela distribuição populacional do município que, segundo o IBGE possui cerca de 78.2% de sua população declarada branca. Apesar de muitos trabalhos associarem baixos níveis de escolaridade e casos/óbitos por LV (78,6% dos casos nacionais possuem menos de 8 anos de estudo) (CARVALHO *et al.*, 2022), não foi possível avaliar corretamente este parâmetro, já que um elevado número de notificações não possuía informação sobre escolaridade (42,05%). Este fenômeno também foi observado em estudo de Carvalho (2021), em Três Lagoas -

MS, onde cerca de 46,7% dos casos não apresentavam esta informação e no estudo de Pinto (2020) em Minas Gerais, que observou que mais de 50% das notificações não possuíam tal informação.

Quando avaliado os casos de LTA, observou-se um predomínio da forma cutânea (59,3%) seguida pela forma mucosa (37%) e somente um caso da forma cutânea-mucosa (3,7%). Em um estudo realizado no município de Três Lagoas - MS, avaliando casos de LTA, também se observou um predomínio da forma cutânea com 76,9% dos casos (FERREIRA et al., 2021). Quanto às manifestações clínicas observadas nos casos de LV, observou-se que a febre, fraqueza, palidez, emagrecimento espleno/hepatomegalia foram os sintomas mais frequentes e semelhantes aos encontrados em outros estudos (CARVALHO *et al.*, 2022; CARVALHO *et al.*, 2021; MANN *et al.*, 2021). Foi observado que 10,7% dos casos de LV no município possuíam coinfeção com HIV, sendo segundo Souza-Gomes (2017) um importante fator de aumento de transmissão e letalidade devido ao comprometimento do sistema imune e dificuldade de resposta ao tratamento.

A anfotericina B lipossomal foi utilizada pela primeira vez em 1990 no tratamento de LV multirresistente, tornando-se a droga mais utilizada em regiões endêmicas. A droga possui alta eficácia (taxas de cura > 90%) e um bom perfil de segurança com baixa toxicidade (MONZOTE, 2009). Em 2006 foi introduzido como tratamento tanto para pacientes com LV imunocompetentes como portadores de HIV que estavam gravemente doentes (TAMIRU *et al.*, 2016). Em nosso estudo, observou-se que esta droga foi a mais amplamente utilizada (24,8%) entretanto, muitas notificações não possuíam informações referente ao tratamento (37,7%) o que impede de verificar a frequência correta do uso das diferentes drogas no tratamento da LV. No que tange a LTA, a droga mais utilizada foi o Antimonial Pentavalente (51,9%). Em ambos os casos (LV e LTA) foram observadas altas taxas de cura (65,6% e 77,7%, respectivamente) ($p < 0.005$). Interessantemente, o município possui baixas taxas de abandono do tratamento, sendo observado somente 1 caso de abandono no tratamento de LTA (3,7%).

Ao analisarmos a distribuição geoespacial dos casos de LV e LTA (independentemente ou em conjunto) no município, observamos um predomínio de casos na parte oriente da cidade, principalmente em bairros como: Quemil, João Crevelaro, São Brás, Toselar, Portal da Pérola, Monte Líbano, Jardim Popi, Recanto dos Pássaros, Residencial Alvorada, Cidade Jardim, Silves, Teresa Maria Barbieri e Vila

Bandeirantes. É importante salientar, que muitos dos bairros citados possuem córregos e riachos em suas imediações. Esta condição, aliada às altas durante todo o ano no município propicia calor e umidade que são condições favoráveis para proliferação do vetor. Em um estudo realizado na Turquia, observou-se sazonalidade na detecção e captura de mosquitos vetores, com maior presença destes em períodos de maior temperatura e umidade (PEKAGIRBAS et al., 2021). Estudos realizados no Brasil também apontam relação entre a extensa proliferação de mosquitos vetores e bacias hidrográficas, sendo que estes corpos hídricos podem modificar as áreas em seu redor bem como o ambiente, gerando condições favoráveis à proliferação do vetor (MELANDRI *et al.*, 2015; GOMES *et al.*, 2010). Reis (2019), em um estudo feito no estado de Tocantins, no norte do país, evidenciou a relação entre climática que aumenta a incidência de LV sendo a quantidade de precipitação anual, umidade, temperatura noturna e vegetação. Além disso, é bem sabido que as condições socioeconômicas também têm um papel fundamental no aumento de casos de LV, já que a pobreza induz desigualdades na saúde e moradia, níveis mais baixos de educação e qualificação ocupacional levando a menor renda e a uma população menos saudável do que aqueles que com níveis socioeconômicos maiores (FERNANDES *et al.*, 2017; ALVAR *et al.*, 2006).

É importante salientar a visão dos ACEs sobre fatores de risco nos bairros para a presença de vetores. Observa-se que eles se referem a presença de matéria orgânica, animais domésticos (cães) e galinheiros como sendo os principais fatores de risco, entretanto poucos sabem, e mencionam a presença de rios, riachos e lagos como fatores importantes de risco. Interessantemente alguns ACEs acreditam que as medidas profiláticas podem não ser efetivas para o combate da leishmaniose e dos vetores.

Finalmente, observamos que apesar de ser observada uma leve diminuição nos casos de LV e LTA reforça-se a necessidade do monitoramento frequente, a notificação dos casos e o preenchimento completo da ficha de notificação, que permite entender melhor a relação das doenças com os fatores sociodemográficos e mapear as regiões com maior número de casos, permitindo a realização de medidas socioeducativas e profiláticas, bem como a procura ativa de casos e acompanhamento de pacientes.

5. CONCLUSÃO

Este estudo epidemiológico retrospectivo dos casos de LV e LTA no município de Birigui - SP demonstrou que o número de casos apresentou uma leve diminuição durante o período de 2010 a 2020. A maior frequência de casos na cidade ocorreu em homens, maiores de 40 anos e brancos. O município apresentou altas taxas de cura para ambas as doenças, com diminuição do número de óbitos durante o período. Padrões significativos de agregação espacial foram detectados, o que também revelou que as áreas de cluster acumulam-se na região oriente, com maior frequência em bairros mais periféricos do município.

É importante ressaltar que este tipo de estudos retrospectivos e geoespaciais, permitem conhecer a realidade de casos de uma doença em uma região determinada, permitindo conhecer a evolução da doença, as características sociodemográficas associadas e a distribuição dos casos dentro do município. Este conhecimento pode ser aplicado na prática permitindo direcionar melhor as ações de controle e combate do vetor, bem como o rastreamento, diagnóstico e tratamento dos doentes.

Este estudo apresenta algumas limitações no que tange a disponibilidade dos dados nas plataformas coletadas, sendo que em alguns casos, dados não foram preenchidos corretamente nas fichas, ou foram deixados em branco. Estudos adicionais estratificados por tipo epidemiológico de LV, de incidência e competência vetorial e caracterização molecular dos parasitas podem auxiliar no melhor entendimento da dinâmica da doença em Birigui - SP, permitindo criar melhores estratégias na tentativa de erradicação do vetor, e, por consequência, desta patologia no município.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, campus de Três Lagoas - MS, a Pró-reitoria de Pesquisa e Pós-graduação (PROPP) pelo Programa Institucional de Iniciação Científica (PIBIC - edital 035/2021).

REFERÊNCIAS

- ALVAR, J., YACTAYO, S., BERN, C. Leishmaniasis and poverty. **Trends Parasitology** v. 22, n. 12, p. 552–557, 2006.
- BRAZ, B. M. A., et al. Demographic and spatial study of visceral leishmaniasis in the state of Alagoas, Brazil, during 2007-2018. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, n. 1, p. e06102020, 2021.
- BURZA, S., CROFT, S.L., BOELAERT, M. Leishmaniose. **Lancet**, v. 392, n. 1, p. 951-970, 2018.
- CARDIM, M. F. M. *et al.* Introdução e expansão da Leishmaniose visceral americana em humanos no estado de São Paulo, 1999-2011. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. 4, p. 691-700, 2013.
- CARVALHO, A. G. de. Hyperendemicity, heterogeneity and spatial overlap of leprosy and cutaneous leishmaniasis in the southern Amazon region of Brazil. **Geospatial health**, v. 15, n. 2, 2020.
- CARVALHO, G.B.A., *et al.* Epidemiological characterization and spatial distribution of visceral leishmaniasis cases in Tres Lagoas - MS, Brazil in the period of 2007 - 2021. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 16, p. e72101623258, 2021.
- CARVALHO, L.S., *et al.* Lethality among individuals infected with visceral leishmaniasis in Brazil: a retrospective study (2007–2018). **Parasitology Research**, v. 121, n. 1, p. 725–736, 2022.
- COTA, G., *et al.* Inequalities of visceral leishmaniasis case-fatality in Brazil: A multilevel modeling considering space, time, individual and contextual factors. **Plos Neglected Tropical Disease**, v. 15, n. 7, p. e0009567, 2021.
- Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". **Leishmaniose visceral**. Available from: <http://www.saude.sp.gov.br/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica-prof.-alexandre-vranjac/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-por-vetores-e-zoonoses/agrivos/leishmaniose-visceral/>.
- DONATO, L. E., *et al.* Visceral leishmaniasis lethality in Brazil: an exploratory analysis of associated demographic and socioeconomic factors. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 11, n. 53, p. e20200007, 2020.
- FERNANDES, W. S., *et al.* Sandfly fauna (*Diptera: Psychodidae*) in an urban area, Central-West of Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical São Paulo**. v. 24, n. 59, p. e54, 2017.
- FERREIRA, C. G. X., *et al.* Avaliação retrospectiva dos casos confirmados de Leishmaniose Tegumentar Americana em Tres Lagoas - MS no período de 2007 a 2019. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 2, p. 13535–13550, 2021.
- GOMES, A. C., *et al.* Effects of flooding of the River Paraná on the temporal activity of *Anopheles (Nyssorhynchus) darlingi* Root (*Diptera: Culicidae*), at the border state of Mato Grosso do Sul and São Paulo, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 5, p. 516–522, 2010.

HANDLER, M. Z., *et al.* Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 73, n. 6, p. 897-908, 2015.

INCEBOZ, T. Epidemiology and Ecology of Leishmaniasis. **Current Topics in Neglected Tropical Diseases**. IntechOpen; 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.86359>

KEVRIC, I., CAPPEL, M. A., KEELING, J. H. New World and Old World Leishmania Infections: A Practical Review. **Dermatology Clinics**, v. 33, n. 3, p. 579-93, 2015.

MONZOTE, L. Current treatment of leishmaniasis; a review. **Open Journal of Antimicrobial Agents**. v. 1, p. 9–19, 2009.

LIMA, I.D., *et al.* Changing demographics of visceral leishmaniasis in northeast Brazil: lessons for the future. **PLoS Neglected Tropical Disease**, v. 12, p. e0006164, 2018.

MANN, S., *et al.* A Review of Leishmaniasis: Current Knowledge and Future Directions. **Current Tropical of Medicine Reports**, v. 8, n. 2, p. 121-132, 2021.

MARIZ, B. A. L. A. *et al.* Diffuse cutaneous leishmaniasis with oral involvement in a patient of Northern Mexico. **Tropical Doctor**, v. 49, n. 4, p. 303-306, 2019.

MELANDRI, V., ALENCAR, J., GUIMARÃES, A. E. The influence of the area of the Serra da Mesa Hydroelectric Plant, State of Goiás, on the frequency and diversity of anophelines (*Diptera: Culicidae*): a study on the effect of a reservoir. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 48, p. 1, p. 33–8, 2015.

OLIVEIRA, A. *et al.* Estudo epidemiológico descritivo dos casos notificados de Leishmaniose visceral no estado de Goiás no período de 2011 a 2020. **Arquivos de Ciência da Saúde da UNIPAR**. v. 27, n. 2, p. 917-930, 2023.

PEKAĞIRBAŞ, M. *et al.* Investigation of Phlebotominae (Diptera: Psychodidae) Fauna, Seasonal Dynamics, and Natural Leishmania spp. Infection in Muğla, Southwest of Turkey. **Acta tropica**. v. 216, p. 105827, 2021.

PINTO, M. O. K. M. *et al.* Profile of American tegumentary leishmaniasis in transmission areas in the state of Minas Gerais, Brazil, from 2007 to 2017. **BMC infectious diseases**, v. 20, n. 1, p. 163, 2020.

REIS, L. L. D., *et al.* Visceral leishmaniasis and its relationship with climate and environmental factors in the State of Tocantins, Brazil, from 2007 to 2014. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, n. 1, p. e00047018, 2019.

SUNDAR, S., SINGH, O. P. Molecular Diagnosis of Visceral Leishmaniasis. **Molecular Diagnostic and Therapies**, v. 22, p. 443–457, 2018.

TAMIRU, A., *et al.* Safety and efficacy of liposomal amphotericin B for treatment of complicated visceral leishmaniasis in patients without HIV, North-West Ethiopia. **BMC Infect Disease**, v. 16, n. 1, p. 548, 2016.

TORRES-GUERRERO, E. *et al.* Leishmaniasis: a review. **F1000Research**, v. 6, p. 750, 2017.

VIEIRA, C. P. *et al.* Temporal, spatial and spatiotemporal analysis of the occurrence of visceral leishmaniasis in humans in the City of Birigui, State of São Paulo, from 1999 to 2012. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 47, n. 3, p. 350-358, 2014.

WHO - **World Health Organization**. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis#tab=tab_1