Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

Estudo da expansão da Leishmaniose Visceral no estado de São Paulo e de fatores intervenientes

Agda Maria Oliveira

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

Área de Concentração: Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Francisco Chiaravalloti Neto

São Paulo
2016

Estudo da expansão da Leishmaniose Visceral no estado de São Paulo e de fatores intervenientes

Agda Maria Oliveira

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

Área de Concentração: Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Francisco Chiaravalloti Neto

São Paulo
2016

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da tese/dissertação.

AGRADECIMENTOS

A meu pai pelo incentivo e paciência.

Ao meu orientador Professor Doutor Francisco Chiaravalloti Neto, por toda ajuda e compreensão, incentivo e paciência.

A Heber Fabio por todo carinho, amor, paciência e compreensão.

Aos Professores Delsio Natal, José Maria Soares Barata e Eunice Aparecida Bianchi Galati, pelas sugestões.

Aos amigos Walter Ceretti Junior, Paulo Roberto Urbinati e Marcia Bicudo pelas sugestões e amizade.

Aos inúmeros amigos deste período: Renilda, Alessandra Pelini, Cleiton, Mamy, Antonia, Vânia Santos, Cidinha, Dalva, Eliane, Francisco Miroslav, Priscila Sábio, Fredy Galvis, Carolina Gutierrez, Rejane Figueiredo, Anderson Costa, Suely Khouri, Elizangela Junqueira e Carolina Portugal Vieira.

Às grandes amigas peruanas e suas famílias: Rosario, Yezenia e Rossana López que contribuíram muito na elaboração do projeto em momentos de alegria e tristeza, e sempre estiveram prontas a ajudar.

À querida amiga desde o período do curso de especialização em Entomologia Médica, depois no Mestrado, Maysa Tiemi Motoki, por todo apoio, carinho e amizade.

Aos Mestres Julio Fernandes, Benedito Kuchinsky, Mario Nicolini e Jurema Cury, pelo apoio e incentivo.

Aos funcionários da biblioteca da Faculdade de Saúde Pública pela paciência e boa vontade.

À Superintendência de Controle de Endemias (SUCEN), pelos dados fornecidos.

Ao Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. Alexandre Vranjac (CVE/SES/SP), pelos dados fornecidos.

À Transportadora Brasileira Gasoduto Bolívia-Brasil S/A, por meio de seu funcionário Sr. Marcos Moreno, o qual nos forneceu todas as informações necessárias para elaboração do projeto.

Ao Departamento de Estradas e Rodagem do estado de São Paulo, que por meio do Engenheiro Everson Grigoleto, nos forneceu todas as informações necessárias para elaboração do projeto.

Ao Professor Doutor Paulo Justiniano Ribeiro Junior da Universidade Federal do Paraná, pela sugestão para que utilizássemos análise de sobrevida para avaliação dos fatores associados à dispersão de *Lutzomyia longipalpis* e à expansão da leishmaniose visceral.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa de doutorado e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelos Auxílios Pesquisas (Processos 2010/20279-1 e 2014/17764-6).

E a Deus por colocar pessoas tão especiais na minha vida.

RESUMO

Oliveira AM. **Estudo da expansão da Leishmaniose Visceral no estado de São Paulo e de fatores intervenientes** [tese doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2016.

INTRODUÇÃO: Leishmaniose visceral (LV) é uma doença negligenciada que afeta milhões de pessoas no mundo e que constitui um grave problema de saúde pública. **OBJETIVOS:** Descrever no tempo e no espaço, a dispersão de *Lutzomyia longipalpis* e a expansão da LV no estado de São Paulo (SP); identificar fatores associados a estes processos. **MÉTODOS:** Foram realizados estudos descritivos, ecológicos e de análise de sobrevida. Informações sobre o vetor e os casos foram obtidas na Superintendência de Controle de Endemias e no Sistema de Informações de Agravos de Notificação para o período de 1997 a 2014. A área de estudo foi composta pelos 645 municípios de SP. Foram produzidos mapas temáticos e de fluxo e calcularam-se incidência, mortalidade e letalidade por LV em humanos (LVH). Utilizou-se a técnica de análise de sobrevida (Curvas de Kaplan-Meier e Regressão de Cox) para a identificação de fatores associados à dispersão do vetor e expansão da LV. **RESULTADOS:** Foi detectado *Lu. longipalpis* em Araçatuba em 1997, registro do primeiro caso canino (LVC) (1998) e o primeiro caso humano (LVH) autóctones (1999) em SP. Até 2014, foi detectada a presença do vetor em 173 (26,8%) municípios, LVC em 108 (16,7%) e LVH em 84 (13%). A expansão dos três fenômenos ocorreu no sentido noroeste para sudeste e se deram a velocidades constantes. Na região de São José do Rio Preto, a dispersão do vetor deu-se por vizinhança com municípios anteriormente infestados, a expansão da LV relacionou-se com os municípios sede das microrregiões e a doença ocorreu com maior intensidade nas áreas periféricas dos municípios. A presença da Rodovia Marechal Rondon e a divisa com o Mato Grosso do Sul foram fatores associados à ocorrência dos três eventos, assim como a presença da Rodovia Euclides da Cunha para presença do vetor e casos caninos, e, presença de presídios para casos humanos. **CONCLUSÕES**: A dispersão do vetor e da LV em SP iniciou-se, a partir de 1997, próximo à divisa com o estado do Mato Grosso do Sul, avançou no sentido noroeste para sudeste, na trajetória da rodovia Marechal Rondon, e ocorreu em progressão aritmética, com as sedes das microrregiões de SP tendo papel preponderante neste processo. A ocorrência autóctone de LVC e LVH iniciou-se na sequência da detecção de *Lu. longipalpis* em Araçatuba e de seu espalhamento por SP e não a partir dos locais onde anteriormente ele já estava presente. O uso da análise de sobrevida permitiu identificar fatores associados à dispersão do vetor e a expansão da LV. Os resultados deste estudo podem ser úteis para aprimorar as atividades de vigilância e controle da LV, no sentido de retardar sua expansão e/ou de mitigar seus efeitos, quando de sua ocorrência.

Palavras-chave: Leishmaniose visceral, *Lutzomyia longipalpis*, análise espacial, análise de sobrevida.

ABSTRACT

Oliveira AM. **Study the expansion of visceral leishmaniasis in São Paulo state and intervening factors** [thesis]. São Paulo (BR): Faculty of Public Health of University of São Paulo; 2016.

INTRODUCTION: Visceral leishmaniasis (VL) is a neglected disease that affects millions of people worldwide and is a serious public health problem.**OBJECTIVE:** To describe in time and space, *Lutzomyia longipalpis* dispersion and expansion of LV in São Paulo (SP) and identify factors associated with these procedures. **METHODS:** We conducted descriptive studies, ecological and survival analysis. Vector information and the cases were obtained from the Superintendency of Endemic Disease Control and System for Noticeable Diseases Information for the period from 1997 to 2014. The study area was composed of 645 municipalities of SP. They were produced thematic and flow maps and were calculated incidence, mortality and lethality by LV in humans (LVH). We used the survival analysis technique (Kaplan-Meier curves and Cox regression models) for the identification of factors associated with vector dispersion and expansion of the LV. **RESULTS:** From *Lu. longipalpis* detection in Araçatuba in 1997, given the occurrence of the first canine case (LVC) (1998) and the first autochthonous human (LVH) case (1999) in SP. By 2014, the vector presence in 173 was detected (26.8%) municipalities, LVC in 108 (16.7%) and LVH in 84 (13%). The expansion of the three phenomena occurred in the northwest towards the southeast and gave constant speeds. In the region of São José do Rio Preto, the dispersion of the vector occurred by neighborhood with municipalities previously infested, LV expansion was related to the municipal headquarters of the micro and the disease was more intense in the peripheral areas of the municipalities. The presence of Marechal Rondon highway and the border with Mato Grosso do Sul were factors associated with the occurrence of the three events, as well as the presence of Euclides da Cunha highway for vector presence and canine cases, and presence of prisons to human cases. **CONCLUSIONS:** Dispersal of the vector and LV SP began, from 1997, near the border with the state of Mato Grosso do Sul, has advanced in the northwest direction to the southeast, in the path of the Marechal Rondon highway, and occurred in arithmetic progression, with the headquarters of SP micro taking leading role in this process. The autochthonous occurrence of LVC and LVH were initiated following the detection *Lu. longipalpis* in Aracatuba and its scattering by SP and not from the places where previously it was already present. The use of survival analysis identified factors associated with the spread of vector and the expansion of LV. The results of this study may be useful to improve the surveillance and control activities of LV, to slow its expansion and / or mitigate their effects when they occur.

Keyword: Visceral leishmaniasis, *Lutzomyia longipalpis*, spatial analysis, survival analysis.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO 12

1.1 Leishmanioses 12

1.2 Flebotomíneos 14

1.3 Leishmanias 16

1.4 Leishmaniose visceral no Brasil 17

1.5 Leishmaniose visceral no estado de São Paulo 22

2.OBJETIVOS 25

3. MATERIAIS E MÉTODOS 26

3.1 Metodologia para atender o objetivo I 26

3.2 Metodologia para atender o objetivo II 29

3.3 Metodologia para atender o objetivo III 31

3.4 Questões éticas 33

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO 34

4.1 Manuscrito 1 34

4.2 Manuscrito 2 36

4.3 Manuscrito 3 38

5. CONCLUSÕES 40

6. REFERÊNCIAS 41

ANEXO 1 47

ANEXO 2 48

ANEXO 3 49

Lista de Figuras

Figura-1	Endemicidade da leishmaniose visceral ao redor do mundo, 2012.....	14
Figura-2	Ciclo biológico flebotomíneos: (A) Ovo; (B) Larva; (C) Pupa; (D) Adulto.....	16
Figura-3	Classificação taxonômica das leishmanias.....	18
Figura-4	Área de estudo, relativa ao Objetivo I. (A) Brasil e em destaque o estado de São Paulo; (B) Municípios, mesorregiões e (C) microrregiões do estado de São Paulo.....	27

Lista de Quadros

Quadro-1 Espécies de *Leishmania (Leishmania)*, manifestações clínicas associadas e distribuição geográfica na América..... 19

Quadro-2 Espécies de *Leishmania (Viannia)*, manifestações clínicas associadas e distribuição geográfica na América..... 20

Quadro-3 Espécies de *Leishmania*, manifestações clínicas da leishmaniose associadas, áreas de ocorrência e vetores no Velho Mundo..... 21

Siglas Utilizadas

LT	Leishmaniose Tegumentar
LM	Leishmaniose Mucocutânea
LV	Leishmaniose Visceral
LVC	Leishmaniose Visceral Canina
LVH	Leishmaniose Visceral Humana
SIG	Sistemas de Informação Geográfica
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
SUCEN	Superintendência de Controle de Endemias
CVE	Centro de Vigilância Epidemiológica
SP	Estado de São Paulo
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
LPI	Local Provável de Infecção
SEADE	Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados
TBG	Transportadora Brasileira Gasbol
HR	Hazard ratio
DER	Departamento de Estradas de Rodagem do Estado de São Paulo
SAP	Serviço de Administração Penitenciária
SIGRH	Sistema Integrado de Gerenciamento de Recursos Hídricos
CEPAGRI/UNICAMP	Centro de Pesquisas Meteorológicas e Climáticas Aplicadas à Agricultura da Universidade de Campinas
DH	Departamento Hidroviário do Estado de São Paulo
DSR/INPE/CANASAT	Monitoramento de Cana-de-açúcar por Imagens de Satélite

1. Introdução

1.1 Leishmanioses

Leishmanioses são zoonoses, transmitidas por insetos vetores da família Psychodidae, subfamília Phlebotominae, infectados por protozoários do gênero *Leishmania,* da família Trypanosomatidae (Ministério da Saúde, 2006). Representam problema de Saúde Pública, com infecção humana apresentando ampla distribuição pelo mundo, estando presente em mais de 90 países, nas regiões dos Trópicos, Subtrópicos e Europa, exceto nos Continentes Australiano e Antártico. Estima-se que ocorram 1,3 milhões de casos novos e entre 20.000 a 30.000 mortes por ano (PAHO, 2015).

No Velho Mundo, as leishmanioses estão presentes na Ásia, África e sul da Europa, e, são transmitidas por flebotomíneos do gênero *Phlebotomus*. No Novo Mundo, ocorrem desde o sul dos Estados Unidos até a Argentina, exceto Chile e Uruguai (somente caso canino), e, são transmitidas por vários grupos de *Lutzomyia* [vários gêneros, segundo Galati (2003)].

As leishmanioses podem se apresentar clinicamente nas formas tegumentar, mucocutânea e visceral. A leishmaniose tegumentar (LT) é uma doença infecciosa, não contagiosa, causada por diferentes espécies de protozoários do gênero *Leishmania*, que pode acometer pele e mucosas. Nas Américas 13 espécies dermotrópicas de *Leishmania* que acometem seres humanos são conhecidas e 8 descritas somente em animais (Ministério da Saúde, 2007; Basano e Camargo, 2004).

A primeira referência de LT no Brasil encontra-se no documento Pastoral Religiosa Político-Geográfica de 1827, no qual relata a viagem do frei Dom Hipólito Sanches de Fayas y Quiros de Tabatinga (AM) ao Peru, quando percorreu o vale amazônico (Basano e Camargo, 2004).

No Brasil, a LT apresenta três padrões epidemiológicos característicos: silvestre/ ocupacional/lazer/rural e periurbano em áreas de colonização. Seus reservatórios podem ser

silvestres (roedores, marsupiais, endentados e canídeos silvestres) e domésticos (canídeos felinos e equinos). O período de incubação no homem, em média é de dois meses, mas pode variar entre períodos mais curtos (2 semanas) e mais longos (2 anos) (Ministério da Saúde, 2007).

A leishmaniose mucocutânea (LM) apresenta-se com lesões destrutivas nas mucosas das vias aéreas superiores. A forma clássica é secundária à lesão cutânea, resultado de evolução crônica e curado sem ou inadequado tratamento. Geralmente indolor, inicia-se no septo nasal anterior, cartilaginoso, de fácil visualização, e, pode haver infecção bacteriana e, em alguns casos evoluir para óbito (Ministério da Saúde, 2007).

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença negligenciada que afeta milhões de pessoas, e, que constitui um grave problema de saúde pública (Alvarenga et al, 2010). Segundo PAHO (2015), a leishmaniose visceral (LV) é endêmica em 12 países das Américas, e, no período de 2001 a 2013, foram registrados 45.490 casos.

A leishmaniose visceral ocorre em países do Velho e Novo Mundo. No Velho Mundo ocorre em países como: Índia, Sudão, Bangladesh, Paquistão, Nepal e regiões do leste da China e o agente etiológico é a *Leishmania (Leishmania) donovani*, que se apresenta como uma forma dérmica pós-calazar, além da visceral sendo transmitida de homem para homem, caracterizada por ser uma antroponose. Além destes países, a doença se estende por diversas regiões da Ásia Central, Norte e Nordeste da China, Sudoeste da Ásia, África, Europa, sendo que nestes países a LV é causada por *Leishmania (Leishmania) infantum*. No Novo Mundo, sua distribuição ocorre desde o México até a Argentina, sendo a *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* o agente etiológico (Figura 1) (Ministério da Saúde, 2006).

Os sintomas no homem são: febre, mal-estar, tremedeira, perda de peso, anorexia, tosse e diarréia, esplenomegalia, que pode estar associada ou não a hepatomegalia, linfadenopatia (Ministério da Saúde, 2006; Madalosso et al, 2012).

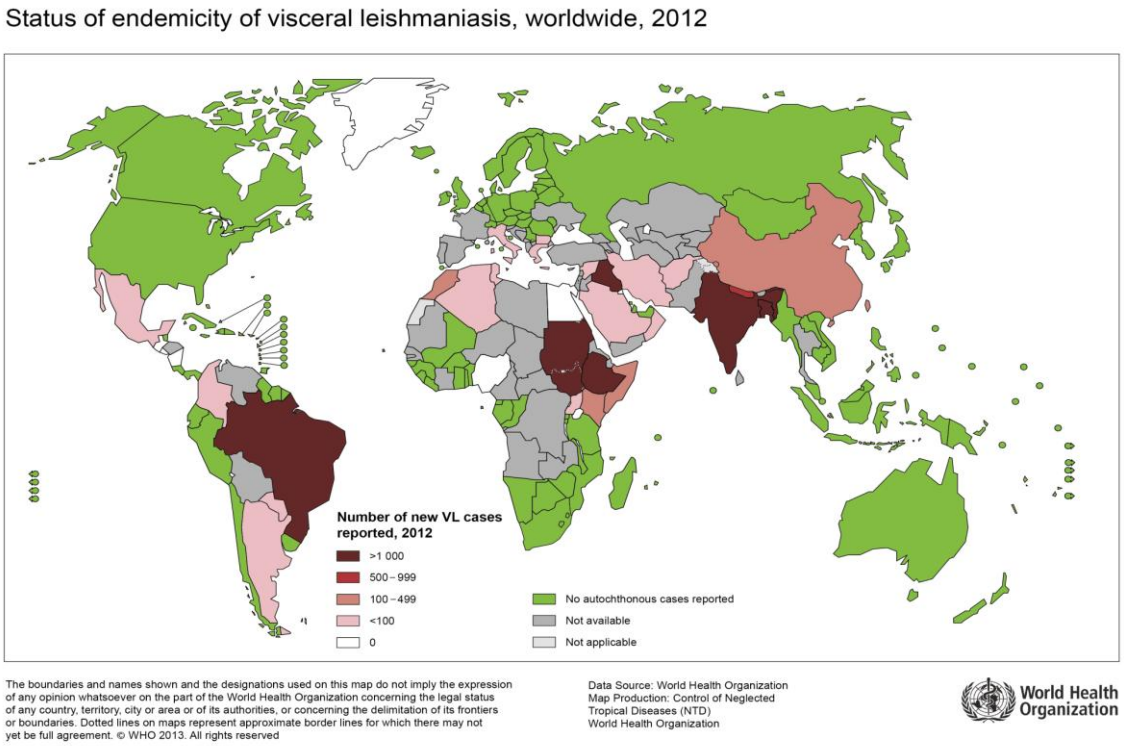


Figura 1. Endemicidade da leishmaniose visceral ao redor do mundo, 2012.

Fonte: WHO, 2012.

1.2 Flebotomíneos

Quanto aos insetos vetores das leishmanias, são flebotomíneos, cuja sistemática é descrita a seguir:

Reino: Animal, Filo: Arthropoda, Classe: Insecta, Ordem: Diptera, Subordem: Nematocera, Família: Psychodidae, Subfamília: Phlebotominae, Gênero: *Lutzomyia* (Continente americano) e *Phlebotomus* (Velho Mundo).

Os flebotomíneos são pequenos, de coloração amarelada ou cor de palha, que em repouso apresentam asas eretas e semiabertas. São também conhecidos como “mosquito-palha” e “asa dura” (Maia-Elkhoury, 2005; Rangel, 2005; Ministério da Saúde, 2006). Em todo o mundo, aproximadamente 800 espécies de flebotomíneos são conhecidas, sendo 42 espécies descritas no Velho Mundo e 56 espécies no Novo Mundo. No Brasil cerca de 500 espécies são descritas e no estado de São Paulo 63 espécies. Todavia, segundo Galati (2003)

os principais vetores estão distribuídos em duas subtribos, e vários gêneros. Lutzomyiina: *Lutzomyia*, *Migonemyia* e *Pintomyia*. Psychodopygina: *Bichromomyia*, *Nyssomyia*, *Psychodopygus* e *Trichophoromyia* (Maroli et al, 2012; Galati, 2015).

O ciclo biológico destes vetores dá-se no ambiente terrestre, em áreas com concentração de matéria orgânica, apresentando as seguintes fases de desenvolvimento (Figura 2) (Forattini, 1973):

- **Ovo:** Apresenta formato elipsóide ou ovóide e após a postura apresenta coloração esbranquiçada ou amarelada, tornando-se castanho escuro após algumas horas. Em laboratório uma fêmea realiza postura, em média, de 40 ovos. A postura pode ser feita isoladamente ou em pequenos grupos de ovos, aderentes ao substrato por uma substância produzida pelas glândulas acessórias, rica em ácidos graxos, impermeabilizantes à água.
- **Larva:** Pequena, de coloração branca e aspecto vermiforme. Alimenta-se das cascas dos ovos, corpos de adultos mortos e outras matérias orgânicas disponíveis.
- **Pupa:** De coloração esbranquiçada ou amarelada, escurecendo à medida que se aproxima o momento da emergência.
- **Adulto:** Apresenta dimorfismo sexual tanto no corpo como no hábito alimentar. Machos alimentam-se de seiva vegetal e as fêmeas de seiva vegetal e realizam a hematogafia ou repasto sanguíneo, necessário para o desenvolvimento ovariano.

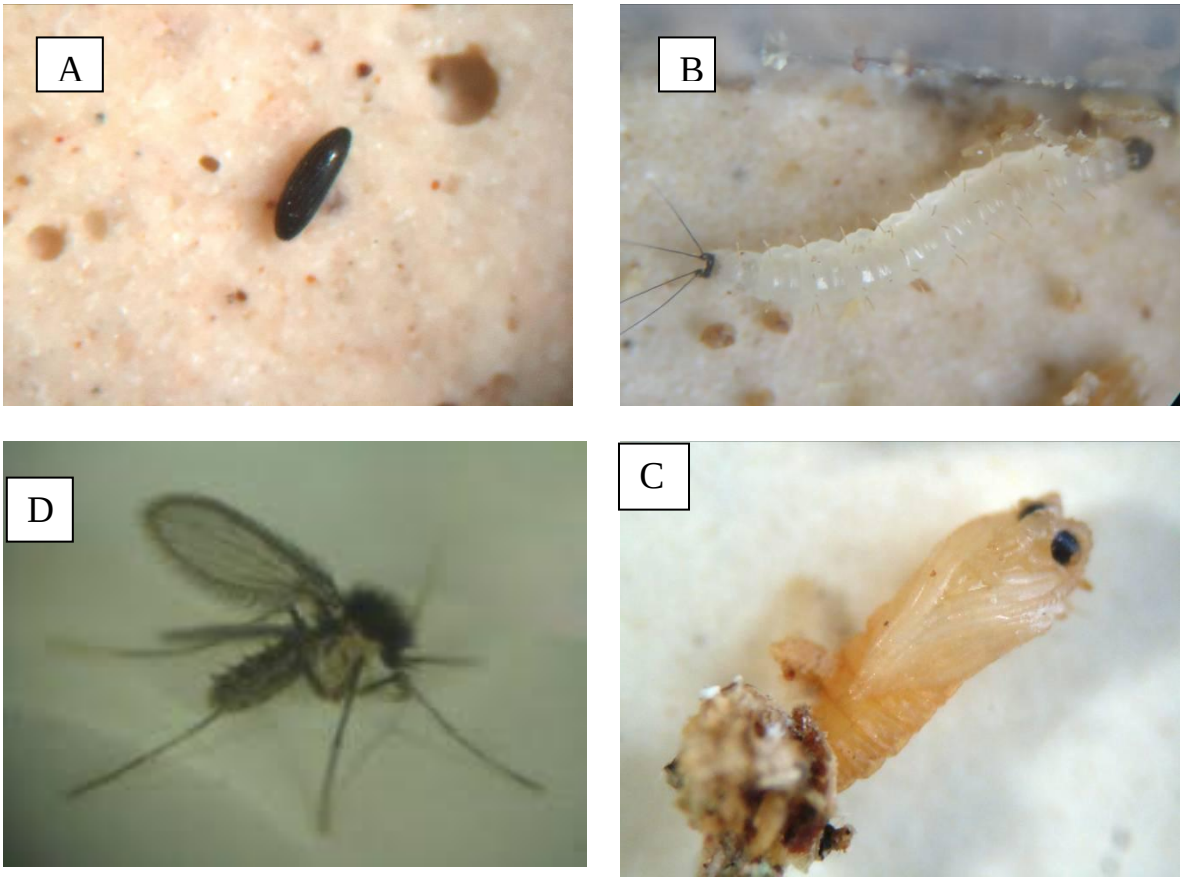


Figura 2. Ciclo biológico flebotomíneos: (A) Ovo; (B) Larva; (C) Pupa; (D) Adulto.

Fonte: Ovallos, 2011.

Os flebotomíneos procuram abrigar-se em locais úmidos, com presença de matéria orgânica em decomposição, sendo comum encontrá-los em galinheiros. Podem ser encontrados também em tocas de animais, ocos de árvores, cavernas, fendas de rochas e em ambientes antrópicos (Forattini, 1973).

1.3 Leishmanias

Esse gênero de protozoários pertence à família Trypanosomatidae, a mesma do *Trypanosoma cruzi* (Doença de Chagas). Todas as espécies são parasitas de vertebrados, porém, apresentam diferenças entre si sob vários aspectos. Algumas são parasitas de animais de sangue frio, outras de homeotermos e algumas não se adaptam ao homem, mas, muitas o incluem entre seus hospedeiros (Camargo e Barsinski, 2003). Na Figura 3 é apresentada a classificação taxonômica das leishmanias.

Nos Quadros 1 e 2, são apresentadas as espécies de *Leishmania (Leishmania)* e *Leishmania (Viannia)*, com distribuição geográfica nas Américas, segundo manifestações clínicas, áreas de ocorrência e vetores comprovados ou suspeitos. No Quadro 3, são apresentadas estas mesmas informações para as espécies de *Leishmania* com distribuição no Velho Mundo (Galati, 2015).

1.4 Leishmaniose visceral no Brasil

O principal vetor da leishmaniose visceral (LV) no Brasil é *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912). Entretanto, *Lutzomyia cruzi* (Mangabeira, 1938) também está envolvido na transmissão da LV nos estados do Mato Grosso do Sul e Mato Grosso, porém *Lutzomyia longipalpis* também é presente. Seus reservatórios podem ser raposas e marsupiais em área silvestre, assim como cães e gatos em área urbana (Maia-Elkhoury, 2005; Ministério da Saúde, 2006; Missawa e Lima, 2006; Mestre e Fontes, 2007; Coelho et al, 2010; Oliveira et al, 2010; Costa et al, 2010; Missawa et al, 2011; Silva et al, 2014).

Os primeiros relatos de LV na América do Sul datam de 1911-1912, época em que Carlos Chagas percorria o vale do Amazonas. Até a realização de inquéritos epidemiológicos feitos por H. Penna e uma Comissão do Instituto Oswaldo Cruz, pensava-se em LV como uma entidade mórbida inexistente no continente, sob forma de moléstia endêmica ou epidêmica. Em 1934, H. Penna juntamente com a Comissão do Instituto Oswaldo Cruz, determinaram uma frequência considerável de LV no território brasileiro, os principais aspectos etio-patogênicos e epidemiológicos da doença, demonstraram não ser esta moléstia importada do Mediterrâneo ou Ásia, mas sim uma doença autóctone de larga incidência na América, e, com caracteres distintos da Leishmaniose da Índia e da Leishmaniose Visceral infantil do Mediterrâneo (Chagas et al, 1937).

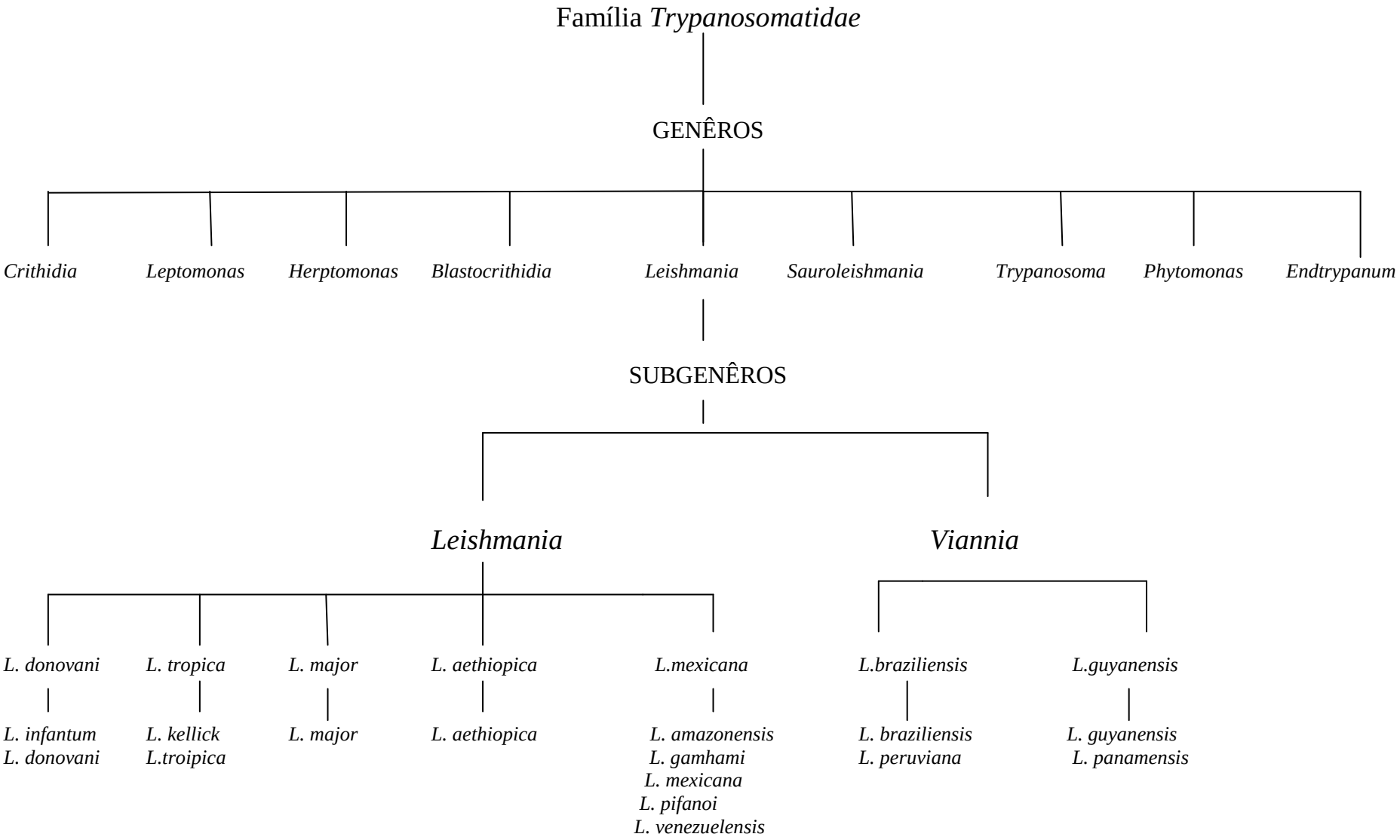


Figura 3. Classificação taxonômica das leishmanias. WHO, 2010.

Quadro 1. Espécies de *Leishmania* (*Leishmania*), manifestações clínicas associadas e distribuição geográfica na América.

Espécie	**Manifestação clínica – Homem**	**Áreas de Ocorrência**	**Vetores comprovado ou suspeitos**
Leishmania infantum	visceral, cutânea	México – Argentina	*Lutzomyia longipalpis* 13 outras spp. implicadas
Leishmania enriettii	**	Brasil (PR)	
Leishmania mexicana	cutânea, difusa	Sul dos E.U.A – norte Am. Sul	*Bichromomyia olmeca olmeca* 4 outras implicadas
Leishmania pifanoi	cutâneo-difusa	Venezuela	*Bichromomyia flaviscutellata*
Leishmania hertigi	**	Costa Rica, Panamá	
Leishmania amazonensis	cutânea, difusa	América do Sul	*Bichromomyia flaviscutellata* 4 outras implicadas
Leishmania deanei	**	Brasil (PA, PI)	
Leishmania aristidesi	**	Panamá	
Leishmania garnhami	cutânea	Venezuela	*Pintomyia youngi*
Leishmania venezuelensis	cutânea	Venezuela	*Lu. lichyi, Bi. o. bicolor, Pi. angeliana, Psychodopygus panamensis*
Leishmania forattinii	**	Brasil (SP, ES*, BA)	*Nova variante
Leishmania martiniquensis	cutânea	Martinica	

Fonte: Galati, 2015.

Quadro 2. Espécies de *Leishmania* (*Viannia*), manifestações clínicas associadas e distribuição geográfica na América.

Espécie	**Manifestação clínica – Homem**	**Áreas de ocorrência**	**Vetores comprovados ou suspeitos**
Leishmania braziliensis	cutânea, mucosa	México – Argentina	*Psychodopygus wellcomei*, *Nyssomia whitmani*, *Ny. intermédia* + 26 spp
Leishmania peruviana	cutânea, mucosa	Peru	*Lutzomyia peruensis* + 3 spp
Leishmania guyanensis	cutânea, mucosa	Amazônica	*Nyssomyia umbratilis* + 3 spp
Leishmania panamensis	cutânea, mucosa	América Central e América do Sul Trans-Andes	*Nyssomyia trapidoi*, *Ny. ylephiletor* + 6 spp
Leishmania lainsoni	cutânea	Amazônica	*Trichophoromyia ubiquitalis* + 2 spp
Leishmania shawi	cutânea	Amazônica	*Nyssomyia whitmani*
Leishmania naiffi	cutânea	Amazônica	*Psychodopygus ayrozai*, *Ps. paraensis*, *Ps. squamiventis*
Leishmania colombiensis	cutânea, visceral	Colômbia	*Lu. hartmanni*, *Lu. gomezi e Psychodopygus panamensis*
Leishmania equatoriensis	**	Equador	**
Leishmania lindenbergi	cutânea	Amazônica (PA)	*Nyssomyia antunesi*?
Leishmania utingensis	**	Amazônica (PA)	*Viannamyia tuberculata*

Fonte: Galati, 2015.

Quadro 3. Espécies de *Leishmania*, manifestações clínicas da leishmaniose associadas, áreas de ocorrência e vetores no Velho Mundo.

Espécie	**Manifestação clínica**	**Áreas de ocorrência**	**Vetores comprovados ou suspeitos**
Leishmania donovani	visceral antroponótica, dérmica pós-calazar	China, Índia e África oriental	*Phlebotomus alexandri, P. argentipes, P. martini e P. orientalis*
Leishmania infantum	visceral zoonótica, cutânea zoonótica	Sul da Europa, Mediterrâneo - leste e China	*P.ariasi, P. perniciosus, P. langeroni, P. chinensis*
Leishmania major	zoonótica cutânea	África, Oriente Médio, Sudoeste da Ásia	*P. papatasi* *P. dubosci*
Leishmania tropica	cutânea antroponótica (prevalente) isolamento de outros animais	África, Oriente Médio, Sudoeste da Ásia e Quênia	*P. sergenti* *P. saevus*
Leishmania aethiopica	cutânea, mucocutânea, cutânea-difusa	África oriental	*P. longipes* *P. pedifer*
Leishmania killick	zoonótica cutânea	África	*P. sergenti*

Fonte: Galati, 2015.

A LV tratava-se de uma infecção silvestre, pois, como verificado, a doença não ocorria em áreas urbanas, além da baixa probabilidade de ocorrer contágio homem a homem (Chagas et al, 1937). O relato do cão como reservatório da *Leishmania* foi descrito por Nicolle em 1908 na Tunísia. No Brasil, apenas em 1955 Deane & Deane confirmaram o papel do cão como reservatório da LV em zona urbana de Sobral (CE). Brener, em 1957, conclui que o cão apresentava papel fundamental da epidemiologia da LV no Brasil (Ministério da Saúde, 2006).

A LV no Brasil, inicialmente tinha caráter rural, com a adaptação de *Lu. longipalpis* para ambientes urbanos é encontrado no peridomicílio (galinheiros, chiqueiros, canis e paióis) e também intradomicílio, a LV, a partir da década de 1980, expandiu-se para as áreas urbanas. Colaboraram neste processo problemas relacionados à urbanização, destruição do ambiente natural e fatores socioeconômicos, entre outros (Ximenes et al, 2007; Brazil, 2013). Neste ambiente, o cão é considerado o principal reservatório da LV (Ministério da Saúde, 2006). O fator migratório também tem contribuído para a expansão da doença, pois as migrações de populações humanas e caninas provenientes de áreas endêmicas acabam por introduzir o parasito em novos ambientes (Scandar et al, 2011).

1.5 Leishmaniose visceral no estado de São Paulo

A presença de *Lu. longipalpis* no estado de São Paulo havia sido identificada apenas em áreas rurais de municípios localizados na sua parte leste (Forattini et al, 1970; 1976; Gomes et al, 1995). Sendo que a primeira detecção deste vetor em área urbana ocorreu em 1997, em Araçatuba, região oeste do Estado (Costa et al, 1997). A este fato, seguiram-se as primeiras notificações de casos autóctones de LV canina (LVC) e de LV humana (LVH), também em Araçatuba, com a doença expandindo-se, posteriormente, para outros municípios desta região e das regiões de Bauru, Marília, Presidente Prudente e São José do Rio Preto (Cardim et al, 2013).

Anteriormente foram relatados casos de LV em Diadema (região metropolitana de São Paulo), em 1978, onde três casos foram notificados, porém, as investigações epidemiológicas e entomológicas, não revelaram a presença do vetor (Iversson et al, 1979). E, em 1982, na capital paulista, foi relatado um caso autóctone, porém, as investigações epidemiológicas e entomológicas não identificaram a presença do vetor, sendo a transfusão de sangue a hipótese mais provável para a transmissão (Iversson et al, 1982).

Após a detecção dos primeiros casos de LV em Araçatuba, verificou-se sua expansão para outros municípios da região de Araçatuba e em regiões do estado próximos a ela, como as regiões de Bauru, Presidente Prudente, Marília e mais recentemente, São José do Rio Preto (Sucen, 2012).

Vários fatores estão associados à urbanização da LV e de seu vetor como a migração, a procura por melhores condições socioeconômicas, a destruição de ambientes naturais, todos relacionados ao crescimento populacional e a falta de condições sanitárias que proporcionam condições que favorecem a proliferação do vetor e assim se adapte cada vez mais em ambientes antrópicos (Marzochi e Marzochi, 1997; Scandar et al, 2011; Brazil, 2013).

O fluxo de pessoas e mercadorias (terra para jardinagem e/ou paisagismo) pelas ferrovias e rodovias também é fator que deve contribuir para este quadro, ao facilitar o transporte de pessoas, bem como seus cães doentes por LV ou assintomáticos, como também o transporte do vetor. Grandes obras de engenharia também podem contribuir para o favorecimento da dispersão do vetor e a expansão da doença, como relata Antonialli et.al. (2007) quando menciona a construção do Gasoduto Bolívia-Brasil (1997) no estado do Mato Grosso do Sul, que mobilizou trabalhadores oriundos de várias regiões brasileiras, dentre as quais, algumas endêmicas para LV. Esta obra, que também foi realizada no estado de São Paulo, entre 1997 e 1999, poderia estar associada a estes fenômenos, uma vez que o período de construção coincide com o surgimento do problema no Estado.

Tanto a dispersão de *Lu. longipalpis* como a expansão da LV em humanos e em cães, no estado de São Paulo, e em outros como em todo o país, são fenômenos ainda em curso, cujos fatores determinantes precisam ainda ser melhor compreendidos. O desenvolvimento de estudos visando à identificação e a melhor caracterização dos fatores envolvidos nestes processos pode contribuir para o aprimoramento das atividades de vigilância e controle deste importante problema de saúde pública no sentido de retardar sua dispersão/expansão e/ou de mitigar seus efeitos, quando de sua ocorrência.

Neste contexto, a utilização dos Sistemas de Informação Geográfica (SIG) e das técnicas de análise espacial são ferramentas úteis neste tipo de investigação. Vários estudos sobre a LV no Brasil têm lançado mão destas ferramentas, como por exemplo, os trabalhos realizados por Antonialli et al (2007), Cardim et al (2013), Martins-Melo et al (2014), entre outros.

2. Objetivos

I - Descrever no tempo e no espaço, a dispersão de *Lutzomyia longipalpis* e a expansão da leishmaniose visceral, em humanos e caninos, no estado de São Paulo, no período de 1997 a 2014;

II – Descrever a dispersão de *Lu. longipalpis* e a ocorrência dos primeiros casos humanos e caninos autóctones de LV em municípios da região de São José do Rio Preto, estado de São Paulo, e avaliar, no espaço e no espaçotempo, a sua expansão.

III – Identificar fatores associados à dispersão de *Lu. longipalpis* e à expansão da LV no estado de São Paulo.

3. Materiais e Métodos

3.1. Metodologia para atender o objetivo I

Tipo, área e período de estudo

Foram realizados estudos descritivos e ecológicos em uma área de estudo que compreende os 645 municípios do estado de São Paulo (SP), com população de 41.252.160 habitantes, em 2010. Os municípios estão agrupados em 63 microrregiões e estas em 15 mesorregiões (IBGE, 1990). (Figura 4)

Entre 1970 e 1995, detectou-se a presença de *Lu. longipalpis* em seis municípios de SP (Salto de Pirapora, Pirapora do Bom Jesus, Cássia dos Coqueiros, Espírito Santo do Pinhal, Itupeva e Socorro) (Forattini et al, 1970; Forattini et al, 1976; Gomes et al, 1995; Costa et al, 1997). Estes municípios localizam-se na parte leste de SP e a detecção do vetor deu-se em áreas rurais. A primeira detecção de *Lu. longipalpis* em área urbana em SP ocorreu em Araçatuba em 1997 (Costa et al, 1997), região oeste do Estado, sendo que o período de estudo situa-se entre este ano e 2014.

Fonte de dados

Foram utilizadas informações sobre a situação entomológica de *Lu. longipalpis* nos municípios de SP (presença e ano da detecção), a situação da LVC (presença e ano da primeira detecção de caso autóctone canino), e sobre os casos humanos autóctones e óbitos por LVH (data da notificação, nascimento e início de sintomas; município de residência e de infecção; co-infecção pelo HIV; ocorrência e data de óbito).

Estas informações foram obtidas a partir de dados disponibilizados pela Superintendência de Controle de Endemias (SUCEN), pelo Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Estadual de Saúde (CVE). Informações referentes à população dos municípios de SP e os mapas de municípios, com suas rodovias e ferrovias foram obtidas junto ao IBGE.

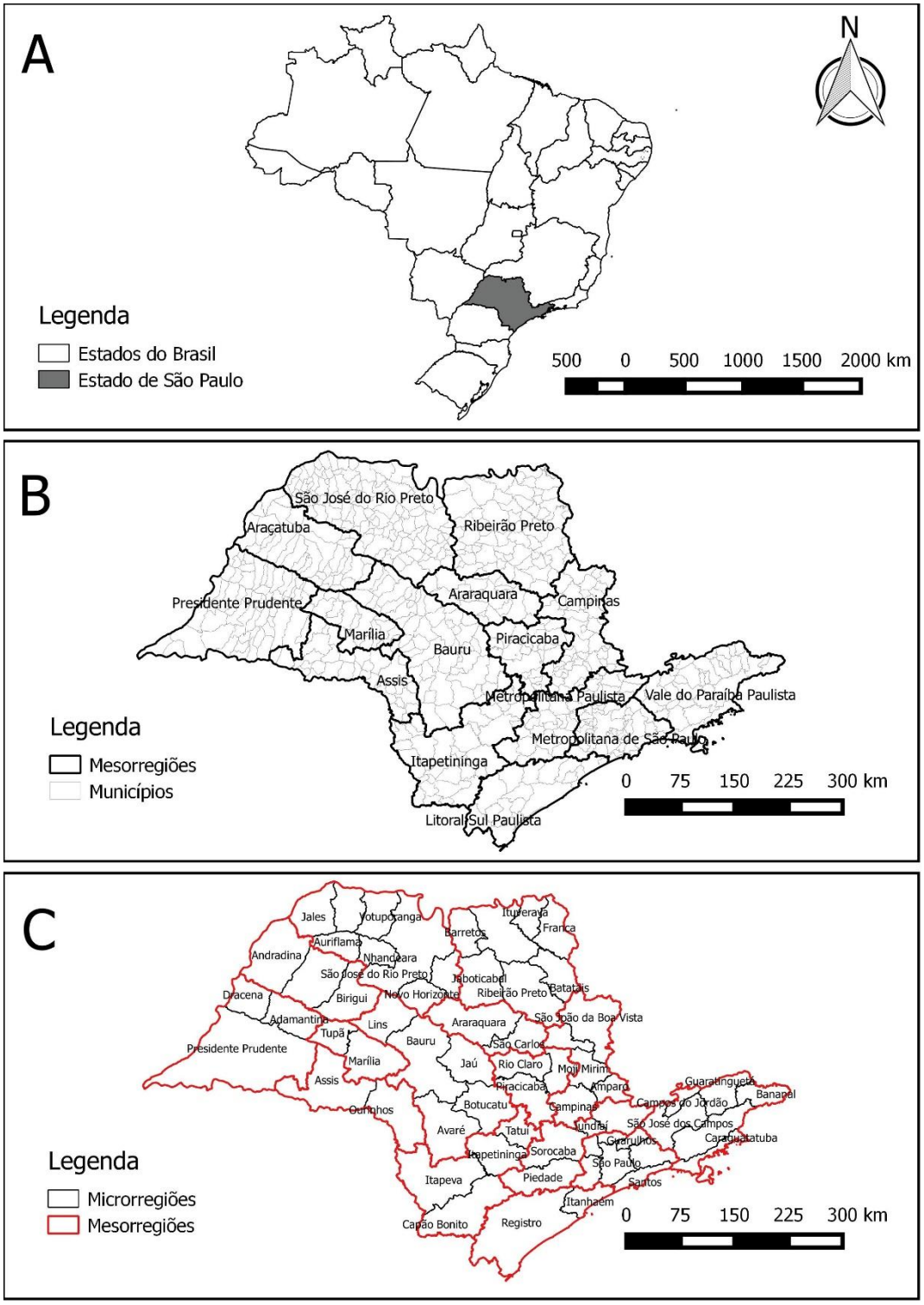


Figura 4. Área de estudo, relativa ao objetivo I. (A) Brasil e em destaque o estado de São Paulo; (B) Municípios, mesorregiões e (C) microrregiões do estado de São Paulo.

Análise dos dados

Foi elaborada planilha com informações, por município, sobre o ano de detecção do vetor e ano da ocorrência/notificação do primeiro caso canino e ano do primeiro caso humano autóctones. Considerando-se, como as unidades de análise, as microrregiões de SP, foram produzidas planilhas com informações sobre o ano da primeira detecção do vetor e da primeira ocorrência autóctone da LVC e da LVH nas suas áreas de abrangência e o (s) município(s) onde estes fenômenos ocorreram. Com estas informações, foram calculadas as porcentagens em que estas ocorrências coincidiram com os municípios sedes das microrregiões.

No sentido de simplificar a visualização da dispersão do vetor e a expansão da LVC e da LVH em SP e facilitar a identificação de possíveis fatores associados, a detecção do vetor e dos primeiros casos autóctones da doença no cão e no humano foram alocadas por nos municípios sedes das microrregiões do Estado. Com isso, produziram-se mapas de fluxo temáticos mostrando, no tempo e no espaço, a presença e a dispersão do vetor e a expansão da LV, sendo possível delinear rota de disseminação/expansão do problema e estabelecer possíveis fatores associados. Calcularam-se, para o vetor, LVC e LVH, as respectivas velocidades de espalhamento em quilômetros por ano.

No sentido de avaliar o grau com que o vetor e a LV vêm ocupando os municípios de SP, foram produzidos gráficos com os números acumulados de municípios com a detecção do vetor e com a ocorrência autóctone de LVC e LVH por ano, no período de 1997 a 2014. As curvas obtidas foram modeladas utilizando-se técnicas de regressão.

Quanto aos dados de casos humanos e óbitos, os mesmos foram agregados anualmente e possibilitaram o cálculo das taxas de incidência e de mortalidade e as letalidades segundo as mesorregiões que apresentaram casos autóctones no período de estudo (Araçatuba, Bauru, Marília, Presidente Prudente e São José do Rio Preto). Estas medidas também foram

calculadas, considerando-se todo o período de estudo e todas as mesorregiões com ocorrência de casos, segundo sexo e faixa etária.

3.2. Metodologia para atender o objetivo II

Tipo, área e população de estudo

A região de São José do Rio Preto conta com população de 1.309.239 habitantes, segundo o censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2010, compreende 102 municípios, localiza-se na área noroeste do estado de São Paulo e faz divisa com os estados de Minas Gerais, Paraná e Mato Grosso do Sul. A região é atravessada por três importantes rodovias radiais (as que fazem ligação com a Capital do Estado): Euclides da Cunha, Feliciano Salles Cunha e Washington Luiz. São José do Rio Preto dista 454 km da capital paulista. A região é composta pelas microrregiões de Catanduva, São José do Rio Preto, Votuporanga, Fernandópolis, Jales e Santa Fé do Sul, que têm como sedes os municípios de mesmo nome e que se caracterizam como pólos de atração e de dispersão do fluxo de pessoas, mercadorias e serviços.

O centro da região localiza-se na latitude 20°37’25”S e na longitude 49°47’51”O, com altitude média de 489 metros. O tipo climático predominante na região é o **Aw**, segundo a classificação de Koppen (Rolim et al, 2007), que se caracteriza como tropical chuvoso com inverno seco.

Fonte de dados e variáveis

Foram utilizadas informações disponibilizadas pela Superintendência de Controle de Endemias (SUCEN), sobre o ano de detecção de *Lu. longipalpis* e do(s) primeiro(s) caso(s) autóctone(s) de LVC. As informações referentes aos casos autóctones de LVH foram obtidas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Estes dados foram obtidos para cada um dos municípios da região de estudo, nos quais foi detectada a presença do vetor,

caso canino autóctone e/ou ocorrência de casos humanos autóctones, no período de 2007 até 2013.

Dos casos de LVH, foram considerados data de início de sintomas, idade, sexo, município e endereço do local provável de infecção (LPI), evolução do caso (cura/óbito por LV) e ano do óbito. As informações referentes ao número de habitantes, idade e sexo, segundo setores censitários e municípios, foram obtidas do IBGE.

Análise dos dados

Para descrever a ocupação por *Lu. longipalpis* e a ocorrência autóctone de LVC e LVH nos municípios, foram construídos mapas temáticos, a fim de mostrar os caminhos seguidos pelo vetor e pela doença em sua expansão na região de estudo. Estes mapas foram utilizados para avaliar o grau de contiguidade da evolução da infestação do vetor e da ocorrência de LVC e LVH e o grau de vizinhança destas distribuições nos municípios da região.

Do ponto de vista do momento de detecção da infestação por *Lu. longipalpis*, um município foi considerado contíguo a outro município já infestado se fazia divisa com este município e apresentava-se com detecção da infestação em data posterior. O grau de vizinhança para a infestação foi obtido contando-se, para cada um dos municípios infestados, o número de vizinhos também infestados, sendo considerados vizinhos municípios com divisas em comum. A obtenção do grau de contiguidade e de vizinhança para LVC e LVH seguiu procedimentos similares aos utilizados para a infestação, mas considerando-se a ocorrência autóctone destes agravos. O grau de contiguidade foi medido em porcentagem e o grau de vizinhança em número médio de vizinhos.

A relação entre as rodovias radiais da região a presença do vetor e a ocorrência de LVC e LVH nos municípios foi avaliada por meio do cálculo das proporções, entre estes municípios, daqueles cortados por estas rodovias. Também foram calculadas as proporções de

municípios sede de microrregião entre aqueles infestados por *Lu. longipalpis* e entre os com ocorrência de LVC e de LVH.

Foram calculadas taxas de incidência e de mortalidade e letalidade total e por sexo e idade para todo o período e região de estudo. Calcularam-se também taxas de incidência e de mortalidade totais e por sexo, segundo ano. As taxas totais e por sexo foram padronizadas pela idade.

Para os municípios com mais de um caso autóctone de LVH, os casos foram geocodificados, a partir da base de logradouros dos municípios, pelo endereço do LPI, e agrupados por setores censitários urbanos. Mapas temáticos foram feitos a fim de representar a distribuição dos casos e das taxas de incidência de LVH. Nestes municípios, buscou-se identificar aglomerados espaciais e espaçotemporais, com a utilização de estatísticas de varredura (Kulldorff et al, 2005), em um modelo discreto de Poisson. Foram feitas as seguintes considerações: período de tempo entre 2007 e 2013, tamanho máximo do aglomerado igual a 30% da população total de cada município.

Os mapas temáticos foram elaborados no programa QGIS 2.8 e as análises para detecção de aglomerados foi realizada no programa SaTScan 9.3 (Kulldorff, 2009).

3.3. Metodologia para atender o objetivo III

Tipo e área de estudo

Foi desenvolvido estudo de análise de sobrevida em área que compreendeu os 645 municípios do estado de São Paulo, com população de 41.252.160 habitantes, em 2010, agrupados em 15 mesorregiões e 63 microrregiões (Figura 1) (IBGE, 1990).

Fonte de dados e variáveis

Foram utilizados dados secundários sobre casos de LV em humanos e em caninos autóctones assim como sobre a presença do vetor no período de 1997 até 2014 obtidos junto à

Superintendência de Controle de Endemias (SUCEN) e ao Centro de Vigilância Epidemiológica Professor Alexandre Vranjac da Secretaria Estadual da Saúde (CVE). Com base nessas fontes de dados, foram obtidas as seguintes variáveis dependentes, com valores para cada um dos 645 municípios: datas (mês e ano) de registro da presença do vetor em área urbana, de primeiro registro de caso (s) autóctone (s) canino (s) e de humano(s). Quando o mês da detecção do vetor, da confirmação do caso canino e ou do humano autóctone não estava disponível, consideraram-se estes fatos como ocorridos no meio do ano (junho).

Como variáveis independentes, cujos valores foram obtidos para cada um dos 645 municípios de SP, foram consideradas as seguintes: ser sede de microrregião, ser sede de mesorregião; ter a presença da Rodovia Marechal Rondon, da Euclides da Cunha e de rodovias transversais; ocorrência ou não da obra do Gasoduto Bolívia-Brasil; ter a presença de ferrovias, hidrovias e do rio Tietê; fazer divisa com o estado do Mato Grosso do Sul e com Minas Gerais; classificação climática de Koppen; ter presença de presídio e de usina de cana de açúcar.

As informações sobre o Gasoduto Bolívia-Brasil foram fornecidas pela Transportadora Brasileira Gasbol (TBG). Dados demográficos, ambientais, socioeconômicos e geográficos sobre os municípios foram obtidos junto à Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE). Informações sobre rodovias e as obras de duplicação foram fornecidas pelo Departamento de Estradas de Rodagem (DER) de SP. Informações sobre a presença de presídios, obtidas no site do Serviço de Administração Penitenciária (SAP) do estado de São Paulo.

Informações referentes à presença do rio Tietê foram obtidas no site do Sistema Integrado de Gerenciamento de Recursos Hídricos do Estado de São Paulo (SIGRH); as referentes a ferrovias foram obtidas no site do Portal do Governo do Estado de São Paulo; as referentes à classificação climática do estado (Classificação climática de Koppen); e no site

do Centro de Pesquisas Meteorológicas e Climáticas Aplicadas à Agricultura (CEPAGRI/UNICAMP); as referentes às hidrovias, no site do Departamento Hidroviário de São Paulo (DH/SP); e sobre a presença de usinas de cana de açúcar, no site de Monitoramento de Cana de açúcar por Imagens de Satélite (DSR-INPE/CANASAT).

Análise estatística

O método da análise de sobrevida foi utilizado para avaliar o tempo entre o início da vigilância até o desfecho (aparecimento do vetor, do caso canino e humanos autóctones). Foram calculadas as probabilidades de aparecimento do vetor, caso canino e caso humano a 2, 5, 10 e 15 anos. Foram construídas as curvas de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier para as variáveis independentes e comparadas pelo teste log-rank. O modelo de regressão de Cox univariado e múltiplo foi utilizado para o cálculo do "hazard ratio" (HR) com seus respectivos intervalos com 95% de confiança (IC 95%).

Na construção do modelo de regressão de Cox múltiplo, utilizou-se o método *stepwise backward*, onde variáveis com nível descritivo (p) menor que 0,20 na análise univariada foram consideradas como candidatas para o modelo múltiplo. No modelo final ficaram somente aquelas com nível descritivo (p) menor que 0,05.

As análises foram realizadas no software estatístico SPSS for Windows v. 18 e o nível de significância adotado foi de 5%.

3.4 Questões éticas

O presente trabalho foi aprovado no Comitê de Ética da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, pela Plataforma Brasil, CAAE: 14107313.3.3333.5421, protocolo número: 257.511 em 26/04/2013 (ANEXOS 1 e 2).

4. Resultados e Discussão

Os resultados obtidos serão apresentados em formato de artigo.

4.1 Resultado – Referente Objetivo I

Artigo submetido à Revista Acta Tropica em 22/03/2016, o qual se encontra em análise.

Dispersal of *Lutzomyia longipalpis* and expansion of canine and human visceral leishmaniasis in São Paulo State, Brazil

Agda Maria Oliveira, Carolina Portugal Vieira, Margareth Regina Dibo, Marluci Monteiro Guirado, Lilian Aparecida Colebrusco Rodas, Francisco Chiaravalloti-Neto

ABSTRACT

Visceral leishmaniasis (VL), a neglected disease, is a serious public health problem that affects millions of people worldwide. The objectives of the study were to describe the spatial and temporal dispersal of *Lutzomyia longipalpis* and expansion of VL in a Brazilian state. We obtained data on the leishmaniasis vector and VL cases in São Paulo State (SP), Brazil, from the Division of Endemic Disease Control and from the Epidemiological Surveillance Center of the São Paulo State Department of Health. Data were analyzed for 645 municipalities, 63 microregions, and 15 mesoregions and presented as thematic and flow maps. We calculated incidence, mortality, and case fatality rates of human VL (HVL) according to sex, age, and mesoregions. Following the verified presence of *L. longipalpis* in Araçatuba in 1997, the first autochthonous cases of canine VL (CVL) (1998) and of human VL (HVL) (1999) in São Paulo were reported, both in Araçatuba. From 1997 to 2014, the urban presence of the leishmaniasis vector was verified in 167 (25.9%) municipalities with cases of CVL reported in 108 (16.7%) and cases of HVL in 84 (13%). Vector dispersal and expansion of CVL and HVL were from the northwest to the southeast of the state, primarily flanking the Marechal Rondon highway at a constant rate of progression of 10, seven, and six new municipalities affected per year, respectively. The highest incidence rates were seen among those aged 0–4 years and the highest mortality and case fatality rates were reported among those aged 60 years and over. We concluded that vector dispersal and expansion of VL started in 1997 near the state border of SP with the state of Mato Grosso do Sul. It has advanced from the northwest to the southeast flanking the Marechal Rondon highway at an arithmetic progression rate outward from the main cities of the microregions. Autochthonous cases of CVL and HVL emerged in SP after the verified presence of *L. longipalpis* in Araçatuba and following the expansion of VL statewide rather than from the vector's origin.

Keywords: *Lutzomyia longipalpis*; visceral leishmaniasis; spatial analysis; Brazil.

4.2 Resultado – Referente Objetivo II

Artigo publicado na Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 49(1):41-50, Jan-Feb, 2016; http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0353-2015) correspondente ao segundo objetivo desta tese.

Occurrence of *Lutzomyia longipalpis* and human and canine cases of visceral leishmaniasis and evaluation of their expansion in the Northwest region of the State of São Paulo, Brazil.

Agda Maria Oliveira, Marluci Monteiro Guirado, Margareth Regina Dibo, Lilian Aparecida Colebrusco Rodas, Monica Regina Bocchi, Francisco Chiaravalloti-Neto

ABSTRACT

This paper aims to describe the dispersion of Lutzomyia longipalpis and the autochthonous occurrence of visceral leishmaniasis (VL) in the Northwest region of the State of São Paulo between 2007 and 2013 and to analyze their expansion. Information about the vector and associated cases was described using maps. The incidence, mortality, and lethality of human visceral leishmaniasis (HVL) were calculated. In mucicipalities in which more than one HVL case occurred, incidences were calculated according to census sector, and spatial and spatiotemporal clusters were indentified. The first case of HVL was reported in the municipality of Jales in 2007. By 2013, the vector and the disease had expanded from west to east, with the vector being detected in 29 municipalities. A total of 11 municipalities had cases of canine visceral leishmaniasis (CVL), and six had cases of HVL. Vector expansion occurred by vicinity with previously infested municipalities, and the expansion of VL was related to the major highways and the capital municipalities of the micro-regions in the study area. The highest incidence of HVL in children between 0-4 years old, and the highest mortality and lethality occurred among persons aged 60 and older. The occurrence of HVL was more intense in the peripheral areas of municipalities with the disease. The findings of this study may be useful for improving VL surveillance and control activities by slowing VL expansion and/or mitigating VL effects when they occur.

Keywords: *Lutzomyia longipalpis*; visceral leishmaniasis; spatial analysis; Brazil.

4.3 Resultado – Referente Objetivo III

Manuscrito não submetido para publicação que atende ao terceiro objetivo.

Fatores associados à dispersão de *Lutzomyia longipalpis* e à expansão da leishmaniose visceral em São Paulo, Brasil.

Agda Maria Oliveira, Rossana Verónica Mendoza López, Margareth Regina Dibo, Lilian Aparecida Colebrusco Rodas, Marluci Monteiro Guirado, Francisco Chiaravalloti-Neto.

Resumo

Introdução: Leishmaniose visceral (LV) constitui-se problema de saúde pública devido à sua magnitude, expansão geográfica e aos sérios agravos causados à saúde, podendo levar à morte quando não tratada adequadamente. Este estudo pretendeu avaliar a relação entre a expansão da LV e a dispersão de seu vetor, *Lu. longipalpis*, no estado de São Paulo (SP) e possíveis fatores explicativos. **Metodologia:** Informações sobre a data de detecção do vetor e da confirmação da ocorrência autóctone de LV em humanos (LVH) e em caninos (LVC) nos municípios de SP, no período de 1997 até 2014, foram obtidas junto ao Centro de Vigilância Epidemiológica Professor Alexandre Vranjac e à Superintendência de Controle de Endemias. Os tempos até o aparecimento do vetor, do (s) primeiro (s) casos canino (s) e caso (s) humano (s), nos municípios, foram avaliados pela análise de sobrevida. Curvas de sobrevida foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier e, na avaliação dos fatores relacionados com os diferentes desfechos, foi utilizado o modelo de regressão múltiplo de Cox. **Resultados**: A presença da Rodovia Marechal Rondon e a divisa com o Mato Grosso do Sul foram fatores associados à ocorrência dos três eventos, assim como a presença da Rodovia Euclides da Cunha para presença do vetor e casos caninos, e, presença de presídios para casos humanos. **Conclusões:** O uso da análise de sobrevida permitiu identificar fatores associados à dispersão do vetor e a expansão da LV, de modo que os resultados obtidos podem ser úteis para aprimorar as atividades de vigilância e controle da LV no estado de São Paulo.

Palavras-chave: Análise de sobrevida, leishmaniose visceral, São Paulo.

5. Conclusões:

- A dispersão do vetor e a expansão da LV em SP iniciaram-se, a partir de 1997, próximo à divisa com o estado do Mato Grosso do Sul, avançou no sentido noroeste para sudeste, na trajetória da rodovia Marechal Rondon, e ocorreu em progressão aritmética, com as sedes das microrregiões de SP tendo papel preponderante neste processo.
- A ocorrência autóctone de LVC e LVH iniciou-se em SP na sequência da detecção de *Lu. longipalpis* em Araçatuba e de seu espalhamento por SP e não a partir dos locais onde anteriormente ele já estava presente.
- As maiores incidências de LVH ocorreram entre as crianças de 0 a 4 anos, enquanto as maiores taxas de mortalidade e de letalidade foram registradas entre as pessoas com 60 anos ou mais.
- A dispersão do vetor na região de São José do Rio Preto ocorreu por vizinhança com municípios previamente infestados, enquanto que a expansão da LV esteve relacionada com as principais rodovias da região e com as sedes municipais das microrregiões.
- A presença da rodovia Marechal Rondon e a divisa com o Mato Grosso do Sul foram fatores associados à dispersão do vetor e à expansão da LV; a presença da rodovia Euclides da Cunha foi associada à dispersão do vetor e a expansão dos casos caninos; e a presença de presídios foi associada com a expansão da ocorrência de casos humanos.

6. Referências

Alvarenga DG, Escalda PMF, Costa ASV, Monreal MTFD. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. Rev Soc Bras Med Trop 43(2):194-197, 2010.

Antonialli SAC, Torres TG, Paranhos Filho AC, Tolezano JE. Spatial Analysis of American Visceral Leishmaniasis in Mato Grosso do Sul State, Central Brazil. J Infect 54: 509-514, 2007.

Basano SA, Camargo LMA. Leishmaniose tegumentar Americana: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle. Rev Bras Epidemiol 7(3): 328-337, 2004.

Brazil RP. The dispersion of *Lutzomyia longipalpis* in urban áreas. Rev Soc Bras Med Trop 46:263-264, 2013.

Camargo LMA, Barcinski MA. Leishmanioses, Feridas Bravas e Kalazar. Ciênc Cult 55(1):34-37, 2003.

Cardim MFM, Rodas LAC, Dibo MR, Guirado MM, Oliveira AM, Chiaravalloti-Neto F. Introdução e expansão da leishmaniose visceral americana em humanos no estado de São Paulo 1999-2011. Rev Saúde Pública 47:691-700, 2013.

CEPAGRI/UNICAMP – Centro de Pesquisas Meteorológicas e Climáticas Aplicadas à Agricultura da Universidade Estadual de Campinas. Disponível em http://cepagri.unicamp.br Acessado em 09/11/2015.

Costa AIP. Casanova C. Rodas LAC. Galati EAB. Atualização da distribuição geográfica e primeiro encontro de *Lutzomyia longipalpis* em área urbana no Estado de São Paulo, Brasil. Rev Saúde Pública 1997; 31:632-633.

Costa TAC, Rossi CN, Laurenti MD, Gomes AAD, Vides JP, Sobrinho LSV, Marcondes M. Ocorrência de leishmaniose em gatos de área endêmica para leishmaniose visceral. Braz J Vet Res Anim Sci 47(3):213-217, 2010.

Chagas E, Cunha AM, Castro GO, Ferreira LC. Leishmaniose Visceral Americana. Mem Inst Oswaldo Cruz 32(3):321-389, 1937.

Coelho WMD, Lima VMF, Amarante AFT, Langoni H, Pereira VBR, Abdelnour A, Bresciani KDS. Occurrence of *Leishmania (Leishmania) chagasi* in a domestic cat (*Felis catus*) in Andradina, São Paulo, Brazil: case report. Rev Bras Parasitol Vet 19(4):256-258, 2010.

CVE – Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. Alexandre Vranjac. Disponível em http://cve.saude.sp.gov.br Acessado em 09/10/2012.

DH – Departamento Hidroviário do Estado de São Paulo. Disponível em http://dh.sp.gov.br Acessado em 09/11/2015.

DSR-INPE/CANASAT – Monitoramento de cana-de-açúcar por Imagens de Satélite. Diponível em http://dsr.inpe.br/canasat Acessado em 09/11/2015.

Forattini OP. Entomologia médica. Volume 4. Editora Edgard Blucher-EDUSP. São Paulo. 1973.

Forattini OP, Rabello EX, Pattoli DGB. Sobre o encontro de *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) no estado de São Paulo, Brasil. Rev Saúde Pública. 4:99-100, 1970.

Forattini OP, Rabello EX, Galati EAB. Novos encontros de flebotomíneos no estado de São Paulo, Brasil, com especial referência à *Lutzomyia longipalpis*. Rev Saúde Pública 10:125-8, 1976.

Galati EAB. Morfologia e taxonomia. In Rangel EF, Lainson R (orgs). Flebotomíneos do Brasil. Rio de Janeiro. Fiocruz, 2003 pp.23-51.

Galati EAB. Phlebotominae (Diptera, Psychodidae) – Classificação, morfologia, terminologia e identificação de adultos – Apostila Bioecologia e identificação de Phlebotominae – Volume 1, 2015. Diponível em http://www.fsp.usp.br/~egalati Acessado em 10/05/2016.

Gomes AC, Galati EAB, Casanova C, Domingos MF, Marques GRAM, Camargo-Neves VLF. Analysis of the geographical distribution of leishmaniasis vectors in the state of São Paulo, Brazil. Bol Dir Malariol y San Amb.1:143-146, 1995.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 1990. Divisão do Brasil em Mesorregiões e Microrregiões Geográficas. Volume I. Disponível em: http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/Divisao%20regional_v01.pdf

Iversson LB, Camargo ME, Silva EOR, Chieffi PP, Barros JAC. Investigação epidemiológica de um caso de Leishmaniose Visceral autóctone da grande São Paulo, Brasil. Rev Saúde Pública 13:159-67, 1979.

Iversson LB, Pires RBR, Ribeiro MA, Escrivão-Júnior A, Toleano JE. Investigação epidemiológica de um novo caso de leishmaniose visceral ocorrido na Grande São Paulo, Brasil. Rev. Saúde Pública 16:205–219, 1982.

Kulldorff M, Heffernan R, Hartman J, Assunção R, Mostashari F. A space-time permutation scan statistic for disease outbreak detection. PLOS Med 2:216-224, 2005.

Kulldorff M. SaTScan user guide for version 9.0, 2009. Disponível em http://www.satscan.org Acessado em 10/10/2012.

Lainson R. Espécies neotropicais de *Leishmania*: uma breve revisão histórica sobre sua descoberta, ecologia e taxonomia. Rev Pan-Amaz Saúde 1(2):13-32, 2010.

Madalosso G, Fortaleza CM, Ribeiro AF, Cruz LL, Nogueira PA, Lindoso JAL. American visceral leishmaniasis: factors associated with lethality in state of São Paulo, Brazil. J Trop Med 2012, article ID281572, 7 pages.

Maia-Elkhoury ANS. Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral no Brasil. Consulta de Expertos OPS/OMS sobre Leishmaniais:24-26, 2005. *Informe final de La reunión de Expertos OPS/OMS sobre Leishmaniasis Visceral em las Américas*, Rio de Janeiro, Panaftosa, 2006.

Maroli M, Feliciangeli MD, Bichaud L, Charrel RN, Grandoni L. Phlebotominae sandflies and the spreading of leishmaniasis and other diseases of public health. Med and Vet Entomol. doi: 10.1111/j.1365-2915.2012.01034.x. 2012

Marzochi MCA, Marzochi KBF. Leishmanioses em áreas urbanas. Rev Soc Bras Med Trop 30(suplemento I):162-164, 1997.

Martins-Melo FR, Lima MS, Ramos Jr NA, Alencar CH, Heukelbach J. Mortality and case fatality due to visceral leishmaniais in Brazil: A nationwide analysis of epidemiology, trends and spatial patterns. PLOS ONE 9(4):e93770, 2014.

Mestre GLC, Fontes CJF. A expansão da epidemia da leishmaniose visceral no estado do Mato Grosso, 1998-2005. Rev Soc Bras Med Trop 40:42-48, 2007.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007.

Missawa NA, Lima GBM. Distribuição espacial de *Lutzomyia longpalpis* (Lutz & Neiva, 1912) e *Lutzomyia cruzi* (Mangabeira, 1938) no estado do Mato Grosso. Rev Soc Bras Med Trop 39(4): 337-340, 2006.

Missawa NA, Veloso MAE, Maciel GBML, Michalsky EM, Dias ES. Evidência de transmissão de leishmaniose visceral por *Lutzomyia cruzi* no município de Jaciara, Estado de Mato Grosso, Brasil. Rev Soc Bras Med Trop 44(1):76-78, 2011.

Oliveira GMG, Figueiró Filho EA, Andrade GMC, Araújo LA, Oliveira MLG, Cunha RV. Flebotomíneos (Diptera:Psychodidae:Phlebotominae) no município de Três Lagoas, área de transmissão intensa de leishmaniose visceral, Estado de Mato Grosso do Sul, Brasil. Rev Pan-Amaz Saúde 1(3):83-94, 2010.

PAHO - Pan American Health Organization. Regional Office of World Health Organization. 2015. Leishmaniases: Epidemiological Report of the Americas. Disponível em: http://.new.paho.org/leishmaniasis

Rangel EF. Flebótomos transmissores de *Leishmania (L) infantum chagasi* nas Américas e técnicas disponíveis de captura para vigilância entomológica. Consulta de Expertos OPS/OMS sobre Leishmaniais:83-84, 2005. *Informe final de La reunión de Expertos OPS/OMS sobre Leishmaniasis Visceral em las Américas*, Rio de Janeiro, Panaftosa, 2006.

Rolim GS, Camargo MBP, Lania DG, Moraes JFL. Classificação climática de Koppen e de Thornthwaite e sua aplicabilidade na determinação de zonas agroclimáticas para o estado de São Paulo. Bragantia 66(4): 711-720, 2007.

SAP – Serviço de Administração Penitenciária do Estado de São Paulo. Disponível em http://www.sap.gov.br Acessado em 09/11/2015.

Scandar SAS, Silva RA, Cardoso-Junior RP, Oliveira FH. Ocorrência de leishmaniose visceral americana na região de São José do Rio Preto, Estado de São Paulo, Brasil. Bepa 8 (88): 13-22, 2011.

SIGRH – Sistema Integrado de Gerenciamento de Recursos Hídricos do Estado de São Paulo. Disponível em http://www.sigrh.sp.gov.br Acessado em 09/11/2015.

SUCEN – Superintendência de Controle de Endemias – Vector (11), 2012. Disponível em http://sucen.sp.gov.br

Silva RCN, Ramos RAN, Pimentel DS, Oliveira GMA, Carvalho GA, Santana MA, Faustino MAG, Alves LC. Detection of antibodies against *Leishmania infantum* in cats (*Felis catus*) from the state of Pernambuco, Brazil. Rev Soc Bras Med Trop 47(1):108-109, 2014.

Ximenes MFFM, Silva VPM, Queiroz PVS, Rego MM, Cortez AM, Batista LMM, Medeiros AS, Jeronimo SMB. Flebotomíneos (Diptera:Psychodidae) e leishmanioses no Rio Grande do Norte, Nordeste do Brasil – reflexos do ambiente antrópico. Neotrop Entomol 36(1): 128-137, 2007.

ANEXO 1

FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO

PlatoForma Brasil

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo da expansão da Leishmaniose Visceral Americana (LVA) no estado de São Paulo e de fatores intervenientes
Pesquisador: Agda Maria Oliveira
Área Temática:
Versão: 1
CAAE: 14107313.3.0000.5421
Instituição Proponente: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - FSP/USP
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 257.511
Data da Relatoria: 19/04/2013

Apresentação do Projeto:
O Projeto esta¿ devidamente apresentado.

Objetivo da Pesquisa:
O objetivo e¿realizar ações de Vigilancia para a Leishmaniose Visceral Americana preconisadas pélo M.S. e SEcretari de Sau¿de do estado de S.P, na rgião oeste da municipio que e¿considerada epidemiologicamente vlneravel.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:
Nãao ha¿ riscos para os sujeitos da pesquisa.Os resultados Obtidos poderão contribuir para a implementação da Vigilancia Epidemiologica no municipio de Sâ ¿Paulo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:
E¿uma pesquisa pertinente , de interesse para a Sau¿de Publica Aborda um tema que se constitui um Problema Potencial para a sau¿de população da região.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:
Esta bem elabrado, e,e¿bem claro sobre a intervenção a ser feita junto a`população canina e as possiveis consequencias.

Recomendações:
Nada a recomendar.

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 01.246-904
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3061-7779 **Fax:** (11)3061-7742 **E-mail:** coep@fsp.usp.br

Parecer Comitê de Ética da Faculdade de Saúde Pública/USP (frente).

ANEXO 2

FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Donto de vista da Etica pode ser aprovado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

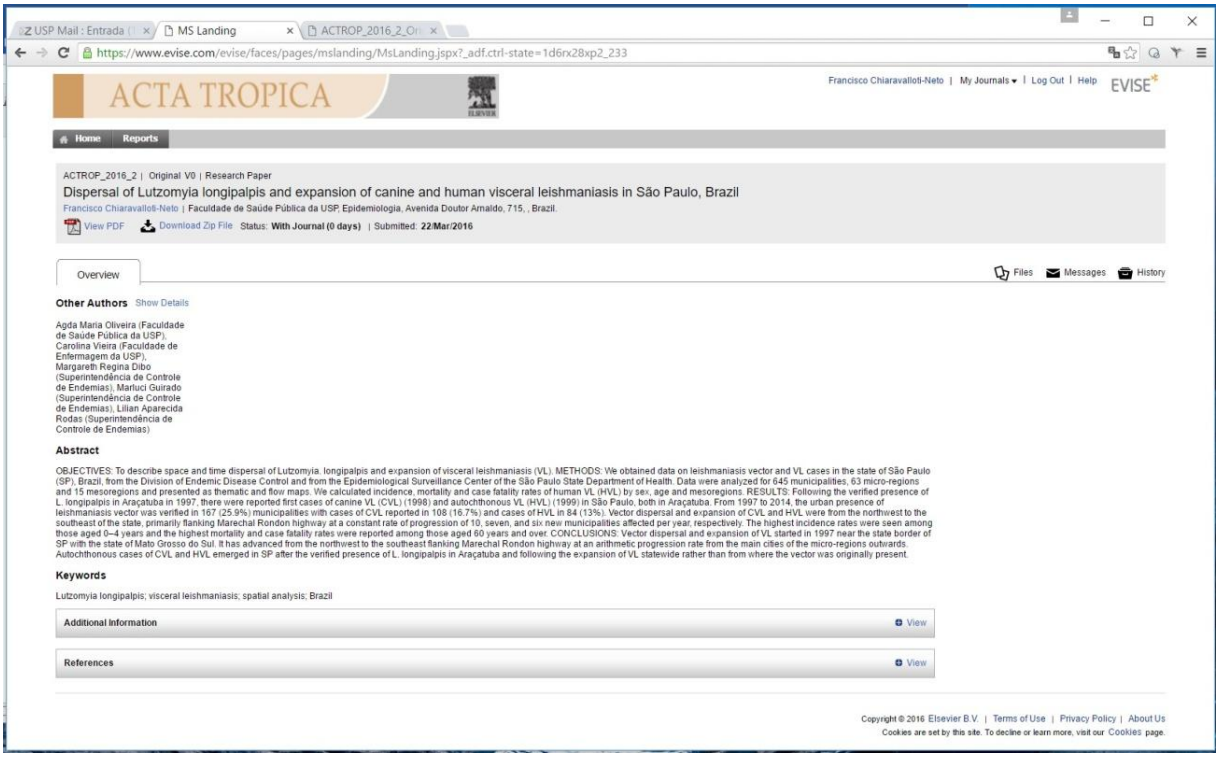
SAO PAULO, 26 de Abril de 2013

Assinador por:
Claudio Leone
(Coordenador)

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 01.246-904
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3061-7779 **Fax:** (11)3061-7742 **E-mail:** coep@fsp.usp.br

Parecer Comitê de Ética da Faculdade de Saúde Pública (verso).

ANEXO 3



USP Mail : Entrada | MS Landing | ACTROP_2016_2_Or

https://www.evise.com/evise/faces/pages/mslanding/MsLanding.jspx?_adf.ctrl-state=1d6rx28xp2_233

ACTA TROPICA

Francisco Chiaravalloti-Neto | My Journals | Log Out | Help EVISE

Home Reports

ACTROP_2016_2 | Original V0 | Research Paper

Dispersal of Lutzomyia longipalpis and expansion of canine and human visceral leishmaniasis in São Paulo, Brazil

Francisco Chiaravalloti-Neto | Faculdade de Saúde Pública da USP, Epidemiologia, Avenida Doutor Arnaldo, 715, , Brazil.

View PDF Download Zip File Status: **With Journal (0 days)** | Submitted: **22/Mar/2016**

Overview Files Messages History

Other Authors Show Details

Agda Maria Oliveira (Faculdade de Saúde Pública da USP), Carolina Vieira (Faculdade de Enfermagem da USP), Margareth Regina Dibo (Superintendência de Controle de Endemias), Marluci Guirado (Superintendência de Controle de Endemias), Lilian Aparecida Rodas (Superintendência de Controle de Endemias)

Abstract

OBJECTIVES: To describe space and time dispersal of Lutzomyia. longipalpis and expansion of visceral leishmaniasis (VL). METHODS: We obtained data on leishmaniasis vector and VL cases in the state of São Paulo (SP), Brazil, from the Division of Endemic Disease Control and from the Epidemiological Surveillance Center of the São Paulo State Department of Health. Data were analyzed for 645 municipalities, 63 micro-regions and 15 mesoregions and presented as thematic and flow maps. We calculated incidence, mortality and case fatality rates of human VL (HVL) by sex, age and mesoregions. RESULTS: Following the verified presence of L. longipalpis in Araçatuba in 1997, there were reported first cases of canine VL (CVL) (1998) and autochthonous VL (HVL) (1999) in São Paulo, both in Araçatuba. From 1997 to 2014, the urban presence of leishmaniasis vector was verified in 167 (25.9%) municipalities with cases of CVL reported in 108 (16.7%) and cases of HVL in 84 (13%). Vector dispersal and expansion of CVL and HVL were from the northwest to the southeast of the state, primarily flanking Marechal Rondon highway at a constant rate of progression of 10, seven, and six new municipalities affected per year, respectively. The highest incidence rates were seen among those aged 0–4 years and the highest mortality and case fatality rates were reported among those aged 60 years and over. CONCLUSIONS: Vector dispersal and expansion of VL started in 1997 near the state border of SP with the state of Mato Grosso do Sul. It has advanced from the northwest to the southeast flanking Marechal Rondon highway at an arithmetic progression rate from the main cities of the micro-regions outwards. Autochthonous cases of CVL and HVL emerged in SP after the verified presence of L. longipalpis in Araçatuba and following the expansion of VL statewide rather than from where the vector was originally present.

Keywords

Lutzomyia longipalpis; visceral leishmaniasis; spatial analysis; Brazil

Additional Information View

References View

Copyright © 2016 Elsevier B.V. | Terms of Use | Privacy Policy | About Us

Cookies are set by this site. To decline or learn more, visit our Cookies page.

Comprovante submissão artigo à Revista ACTA TROPICA, encaminhado em 22/03/2016.