

*Artigo original*

## **Leishmaniose visceral no estado de São Paulo: Tendência geral da letalidade entre 1999 a 2013 e o risco de óbitos por estratificação epidemiológica dos municípios e regionais de Vigilância Epidemiológica entre 2011 a 2013**

### *Visceral leishmaniasis in the state of São Paulo: General trend of lethality from 1999 to 2013 and the risk of death by epidemiological stratification of the municipalities and regional Epidemiological Surveillance between 2011-2013*

**Osias Rangel<sup>1</sup>; Silvia Silva Oliveira<sup>1</sup>; Ana Cecilia França<sup>1</sup>; Ricardo Mario Ciaravolo<sup>1</sup>; Lucia de Fatima Henriques<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Superintendência de Controle de Endemias (Sucen). <sup>1</sup>Divisão de Zoonoses. Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE). Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo – Brasil.

#### **RESUMO**

A letalidade por leishmaniose visceral no estado de São Paulo tem oscilado no decorrer dos anos. Entre 2011 a 2013 vários municípios apresentaram casos e óbitos em diversas regionais de Vigilância Epidemiológica. Nesse sentido foi realizado um estudo para analisar a tendência geral da letalidade entre 1999 a 2013 e o risco de óbitos por estratificação epidemiológica dos municípios e regionais de Vigilância Epidemiológica entre 2011 a 2013. Para análise da letalidade geral foi utilizado o Modelo Linear Generalizado (MLG) com distribuição binomial (*logit*). Para o risco de óbito por estratificação epidemiológica dos municípios e regionais de Vigilância Epidemiológica foi utilizado à regressão logística. Adicionalmente foi verificada a aderência da concentração de casos por municípios à distribuição logarítmica zero ajustado (ZALG). A fonte de dados foi o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Os resultados mostraram uma discreta diminuição da letalidade geral, porém sem significância estatística. Entre 2011 a 2013 foram identificados 58 municípios com transmissão autóctone no estado de São Paulo. O risco de óbitos para municípios de transmissão intensa e moderada foram maiores, porém sem significância estatística. Quando analisados por regionais de Vigilância Epidemiológica, três regionais se destacaram significativamente quanto ao risco de óbitos: Jales, São José do Rio Preto e Araçatuba. Os resultados obtidos neste estudo revelaram que o risco de óbitos é maior nestas regiões independente da estratificação epidemiológica dos municípios, justificando que atividades de vigilância e controle devam ser intensificadas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Leishmaniose Visceral. Vigilância Epidemiológica. Letalidade.

**ABSTRACT**

The lethality of visceral leishmaniasis in the state of São Paulo has fluctuated over the years. Between 2011-2013 several municipalities presented cases and deaths in various regional Epidemiological Surveillance services. In this sense a study was conducted to analyze the general trend of lethality from 1999 to 2013 and the risk of epidemiological stratification deaths in municipalities and regional Epidemiological Surveillance services between 2011 and 2013. For analysis of overall lethality we used the Generalized Linear Model (GLM) with binomial distribution (logit). To estimate the risk of death from epidemiological stratification of the municipalities and regional Epidemiological Surveillance services was used logistic regression. Additionally we verified the adherence of the concentration of cases for municipalities to zero altered logarithmic (ZALG) distribution set. The data source was the Notifiable Diseases Information System (Sinan). The results showed a slight decrease in overall lethality, but without statistical significance. Between 2011 to 2013 we could identify 58 municipalities with autochthonous transmission in the state of São Paulo. The risk of death for intense and moderate transmission among municipalities was higher, but without statistical significance. When analyzed by regional Epidemiological Surveillance services, three regional services had the highest risk of death: Jales, São José do Rio Preto and Araçatuba. The results of this study revealed that the risk of deaths was higher in these regions independent of the epidemiological stratification of municipalities, explaining that surveillance and control activities must be intensified in these regional services.

**KEYWORDS:** Visceral, leishmaniasis. Epidemiological Surveillance. Lethality.

**INTRODUÇÃO**

A transmissão de leishmaniose visceral (LV) no Brasil é considerada um importante problema de saúde pública.<sup>1</sup> Segundo o Ministério da Saúde (MS), em média, cerca de 3.500 casos são registrados anualmente, representando um coeficiente de incidência de 2,0 casos/100.000 habitantes. Nos últimos anos, a letalidade vem aumentando gradativamente, passando de 3,1% em 2000 para 7,1% em 2012.<sup>2</sup>

Um levantamento dos casos de LV ocorridos entre 1998 a 2002 demonstrou que a maioria dos municípios brasileiros com transmissão apresentou poucos casos da doença, e que a maioria dos casos esteve concentrada em poucos municípios.<sup>3</sup> As observações deste estudo têm sido utilizadas para classificação de municípios, com diferentes padrões de transmissão, e adequação de ações diferenciadas

para vigilância, monitoramento, e controle da doença. A estratificação epidemiológica dos municípios é realizada com base na avaliação de períodos de três anos. Anualmente, na construção da estratificação de cada triênio, é subtraído o ano mais antigo e em seguida acrescentado um ano mais recente. Assim município com média  $< 2,4$  casos em cada triênio é estratificado como “Transmissão Esporádica”, média de  $\geq 2,4$  a  $< 4,4$  casos como “Transmissão Moderada” e média  $\geq 4,4$  casos como “Transmissão Intensa”.<sup>2</sup>

No estado de São Paulo (ESP) a transmissão teve início em 1999, quando já tinha sido constatada a presença do vetor em área urbana e transmissão canina nos anos de 1997 e 1998 respectivamente.<sup>4</sup> A partir daí, algumas pesquisas demonstraram que municípios com transmissão no ESP apresentaram padrões semelhantes com os demais municípios brasileiros, sem, contudo, avaliar se o risco de óbitos foi proporcional à estratificação epidemiológica, havendo portanto uma lacuna de conhecimento em relação a letalidade por estratificação epidemiológica dos municípios.<sup>5,6</sup> Nesse sentido, o objetivo deste trabalho foi analisar a tendência geral da letalidade entre os anos de 1999 e 2013; o risco de óbitos por LV considerando a estratificação epidemiológica do último triênio, sendo de 2011 a 2013 para municípios com transmissão, e por regionais de Vigilância Epidemiológica do estado de São Paulo.

## MATERIAL E MÉTODOS

O estado de São Paulo possui população de 41.262.199 habitantes, distribuídos em 645 municípios<sup>7</sup> e 27 Grupos Regionais de Vigilância em Saúde – GVE além da capital.

Os municípios com transmissão foram estratificados de acordo com os critérios adotados pelo Ministério da Saúde (MS), o qual considera a média de casos num período de três anos consecutivos: transmissão esporádica com média  $< 2,4$  casos, transmissão moderada  $\geq 2,4$  a  $< 4,4$  casos e transmissão intensa  $\geq 4,4$  casos. A fonte de dados foi o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Adicionalmente, a frequência de casos por municípios foi analisada pela aderência à distribuição teórica de probabilidade logarítmica zero ajustado (ZALG).

Para análise de tendência geral da letalidade por LV no período de 1999 a 2013, os dados foram ajustados ao modelo linear generalizado (MLG) com distribuição binomial (*logit*), e inserção de variável representando o ano de transmissão. A adequação do modelo foi realizada pela análise dos resíduos.

Para análise do risco de óbitos por estratificação epidemiológica do município e por GVE no período de 2011 a 2013 foi utilizada a regressão logística, e a medida de risco utilizada foi a razão de chances – *odds ratio* – (OR). Foram considerados nesta análise os GVE que tiveram pelo menos um caso e um óbito pela doença. As análises estatísticas tiveram apoio computacional do software *R* e Egrete®, considerando erro esperado de 5% (0.05).<sup>8,9</sup> Os dados analisados são de fonte secundária, sem que houvesse a identificação nominal ou sigilosa dos sujeitos. O estudo foi realizado em conformidade com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº466, de 12 de dezembro de 2012.

## RESULTADOS

No Estado de São Paulo entre os anos de 1999 a 2013 foram confirmados 2.328 casos autóctones em 80 municípios. Desse total, 202

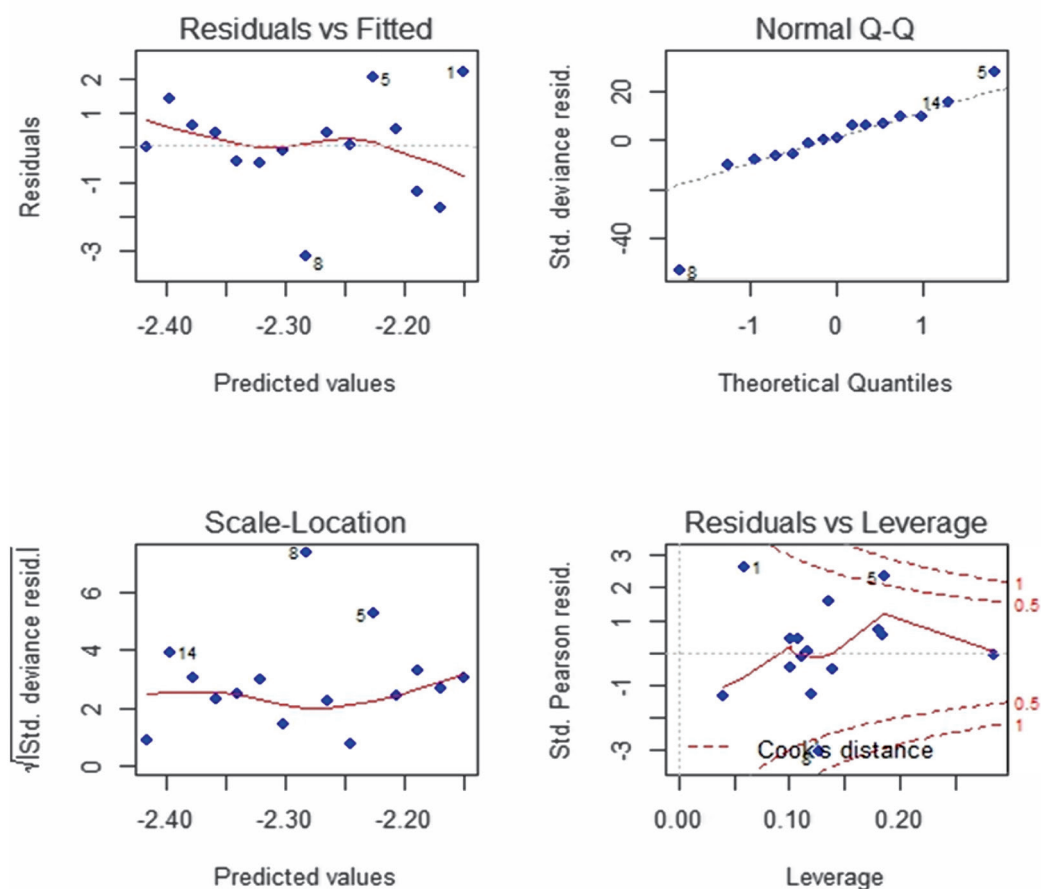
casos evoluíram para óbitos, resultando em uma letalidade de 8,7% (202/2.328). O coeficiente de variação (CV) foi de 67,52%. Os resultados obtidos pela análise de MLG demonstraram

tendência de queda da letalidade geral, porém sem significância estatística (Tabela 1). O modelo MLG com distribuição binomial (*logit*) apresentou bom ajuste (Figura 1).

**Tabela 1.** Evolução dos casos, óbitos e tendência geral da letalidade no estado de São Paulo por ano entre 1999 a 2013

Ano	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Casos	17	15	57	115	156	134	155	250	248	294	178	146	184	206	173
Óbitos	5	0	3	13	23	13	16	10	22	24	14	14	18	13	14
Letalidade	0,29	0,00	0,05	0,11	0,15	0,10	0,10	0,04	0,09	0,08	0,08	0,10	0,10	0,06	0,08
Estimativas para os parâmetros do MLG – modelo linear generalizado															
Variável	coeficiente		erro padrão		OR		IC								
Intercepto	-2,28267*		0,07771		0,10		(0,09 0,12)								
Letalidade	-0,1903		0,02186		0,98		(0,94 1,02)								

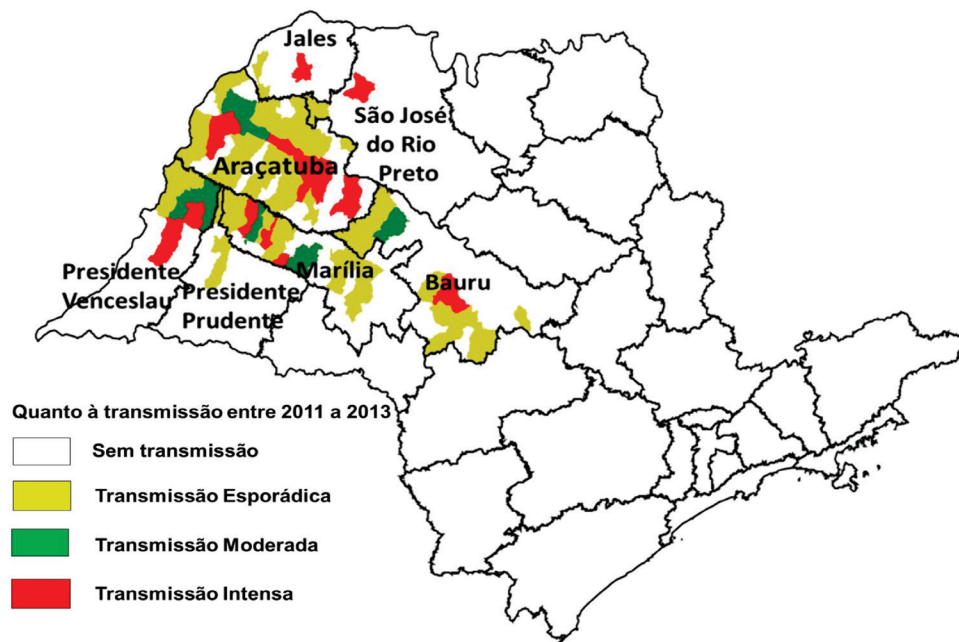
\*p-valor<0,05



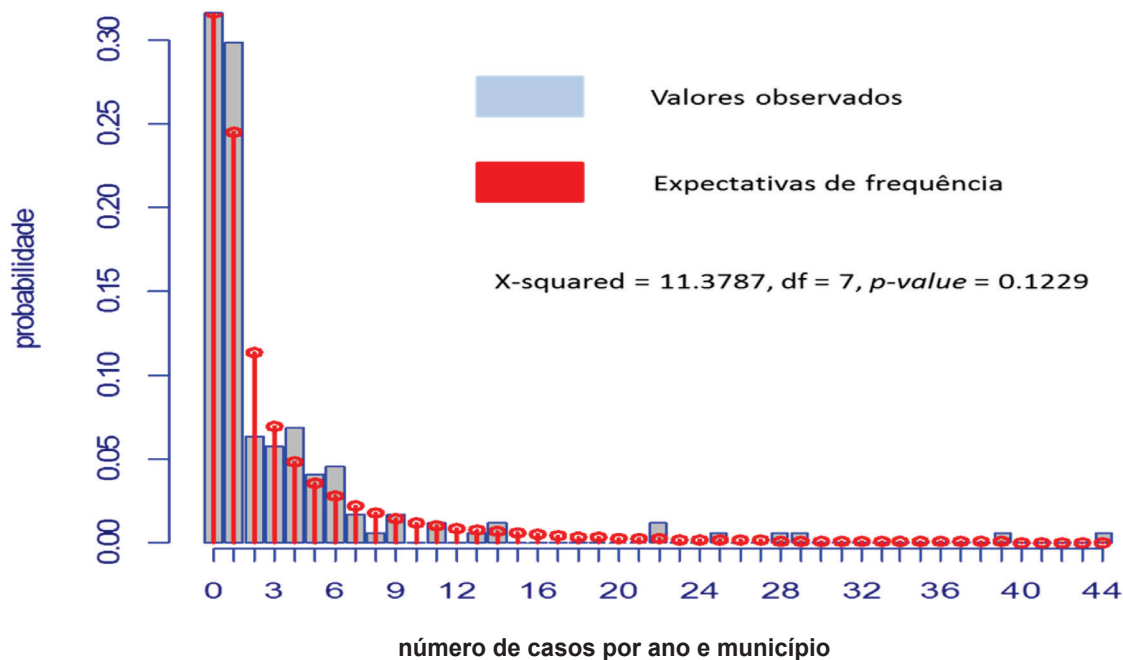
**Figura 1.** Análise dos resíduos do Modelo Linear Generalizado – MLG da letalidade no estado de São Paulo, 1999 a 2013

No período de 2011 a 2013 foram identificados 58 municípios com transmissão autóctone no estado de São Paulo: 39 (67,2%) com transmissão esporádica, sete (12,1%) com transmissão moderada e 12 com transmissão

intensa (20,7%), (Figura 2). A frequência de casos por município demonstrou aderência à distribuição ZALG (Figura 3) apontando que os valores observados encontram-se dentro do esperado.



**FIGURA 2.** Leishmaniose Visceral - Municípios com transmissão autóctone e classificação da intensidade de transmissão, estado de São Paulo, 2011-2013



**Figura 3.** Teste de ajuste da frequência de casos observados no estado de São Paulo à distribuição teórica logarítmica zero ajustado - ZALG

O número de casos confirmados autóctones no triênio 2011 a 2013 foi de 563 casos. Pela Tabela 2 foi possível observar maior risco de óbito para municípios de transmissão intensa quando desconsiderado os GVE, e maior nos municípios de transmissão moderada quando ajustados por estas regionais, porém sem significância estatística em ambos os casos. Três GVE se destacaram significativamente em relação ao risco de óbitos, ajustados ou não por estratificação epidemiológica dos municípios: Jales, São José do Rio Preto e Araçatuba.

## DISCUSSÃO

Existem diversos fatores de risco envolvidos na letalidade por LV que devem ser analisados com cautela, considerando as particularidades clínicas e epidemiológicas de cada paciente e que foram revisados pelo MS.<sup>10</sup> Neste sentido,

o presente estudo tem como limitação o não aprofundamento de tais questões. Todavia, a análise exploratória de tendências da letalidade em uma série de tempo com vários anos pode ser de grande relevância para formulação de políticas públicas voltada à vigilância e controle de LV em uma determinada região. Alguns estudos têm mostrado diferenças na evolução destes indicadores ao longo do tempo em cada região, que pode refletir a efetividade de medidas de vigilância e controle da doença conduzida em diferentes regiões.<sup>11,12</sup>

Os valores de letalidade por LV no ESP entre 1999 a 2013 variaram grandemente durante os anos, representado por um alto CV do período. Após análise pelo MLG foi possível observar que a tendência de queda dos valores de letalidade no ESP não foi significativa, o que demonstrou estabilidade em torno do percentual médio do período analisado.

**Tabela 2.** Risco de óbitos por leishmaniose visceral de acordo com a estratificação epidemiológica dos municípios e por GVE no estado de São Paulo entre 2011 a 2013

Estratificação epidemiológica	Casos: Óbitos	OR <sup>1</sup>	IC	p-valor	OR <sup>2</sup>	IC	p-valor
Esporádica	97:5	1			1		
Moderada	69:5	1,41	(0,39 5,06)	0,6017	2,08	(0,54 8,04)	0,2907
Intensa	397:35	1,74	(0,66 4,57)	0,2605	1,13	(0,40 3,16)	0,8191
GVE <sup>3</sup>		OR <sup>3</sup>			OR <sup>2</sup>		
Marília	97:1	1			1		
P. Venceslau	119:5	4,21	(0,48 36,67)	0,1929	3,85	(0,44 33,81)	0,2240
Bauru	134:7	5,30	(0,64 43,73)	0,1221	5,58	(0,67 46,79)	0,1131
Araçatuba	133:7	14,07	(1,84 107,65)	0,0109	15,12	(1,95 117,45)	0,0094
Jales	21:4	22,59	(2,38 214,57)	0,0066	25,86	(2,67 250,61)	0,0050
S. J. Rio Preto	57:11	22,96	(2,88 183,22)	0,0031	25,47	(3,07 211,18)	0,0027

<sup>1</sup>Ajustado por estratificação epidemiológica,

<sup>2</sup> ajustado por estratificação epidemiológica e por GVE

<sup>3</sup>Ajustado por GVE,

Likelihood ratio test: 1465,8373 3DF p-valor<0,001- 2493,3611 8DF p-valor<0,001- 3492,0919 6DF p-valor<0,001

GVE – grupos regionais de vigilância epidemiológica



Estudos realizados no ESP com base na estratificação epidemiológica têm revelado que os casos autóctones estiveram concentrados em alguns municípios a semelhança do que foi observado no restante do país.<sup>13,5,6</sup> A aderência na frequência dos casos por municípios à distribuição ZALG corroborou estes estudos. Todavia, não se pode afirmar que o risco de óbitos foi proporcional a concentração de casos nestes municípios.

Os resultados da análise do triênio 2011 a 2013 permitiram observar algumas diferenças para o risco de óbitos nas diferentes regionais de Vigilância Epidemiológica do ESP e também para estratificação epidemiológica dos municípios. Os valores do OR não permitiram evidenciar maior risco de óbitos entre os municípios estratificados como de transmissão esporádica, moderada ou intensa. Mesmo quando ajustados por GVE os valores de OR obtidos pela estratificação epidemiológica dos municípios não foram significativos. Independentemente da estratificação epidemiológica, a atenção em relação ao risco de óbito deve, portanto ser dirigida a todos os municípios do ESP.

A análise por GVE evidenciou três regionais de maior risco para óbitos por LV, todas situadas no Noroeste Paulista. Entre as três regionais de Vigilância Epidemiológica, Araçatuba foi a mais antiga das regionais em relação transmissão de

LV e foi a que apresentou o menor OR. Novos estudos deverão ser realizados para melhor compreender estas diferenças com relação ao risco clínico-epidemiológico de óbitos por LV, considerando além dos municípios e regionais de Vigilância Epidemiológica, outros fatores de risco como idade, sexo e comorbidade dos casos. De qualquer forma, recomenda-se que nestas regionais as ações voltadas a minimizar o risco de óbito devem ser incrementadas por apresentar valores significativos de OR.

## CONCLUSÃO

Os dados aqui relatados permitiram concluir:

- a letalidade de LV no ESP no período 1999 a 2013 não apresenta significativa tendência de queda;
- no último triênio avaliado (2011-2013) não houve maior risco de óbito entre os municípios com diferentes índices de transmissão, porém três áreas geográficas – GVE São José do Rio Preto, Jales e Araçatuba – apresentam significativamente *odds ratio* mais elevados;
- estudos sobre outras variáveis de risco são necessários para aprimorar ações de assistência e vigilância com vistas à redução da letalidade da LV no ESP.

---



---

## REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde. Leishmaniose Visceral [internet]. In: Ministério da Saúde (BR). Guia de Vigilância em Saúde. Brasília (DF): Editora MS; 2014, p. 548-69 [citado em 2015 janeiro]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/fevereiro/06/guia-vigilancia-saude-actualizado-05-02-15.pdf>
2. Ministério da Saúde (BR). Leishmaniose visceral (LV), Descrição da Doença [internet]. In: Ministério da Saúde (BR), Portal da Saúde SUS. Brasília (DF); 2014 mar 27 [acesso em 2014 dezembro]. Disponível em: [http://portalsaude.saude.gov.br/index.php?option=com\\_content&view=article&id=11022&Itemid=668](http://portalsaude.saude.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=11022&Itemid=668)

3. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral americana. Brasília (DF); 2014.
  4. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral Americana do Estado de São Paulo. São Paulo; 2006.
  5. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças, Comitê de Leishmaniose Visceral Americana. Classificação epidemiológica dos municípios segundo o Programa de Vigilância e Controle da leishmaniose visceral americana no estado de São Paulo. Bol. epidemiol. paul. 2011; 8(95-6): 32-6.
  6. Rangel O, Hiramoto RM, Henriques LF, Taniguchi HH, Ciaravolo RMC, Tolezano JE, França ACC, Yamashiro J, Oliveira SS. Classificação epidemiológica dos municípios segundo o Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral Americana no Estado de São Paulo, para 2013. Bol. epidemiol. paul.. 10(111): 5-16.
  7. Governo do Estado de São Paulo, Biblioteca virtual. Geografia do Estado de São Paulo, Síntese da geografia do estado de São Paulo [internet]. São Paulo; [acesso 12 de julho de 2014]. Disponível em: <http://www.bv.sp.gov.br>.
  8. R Development Core Team (2012). R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: The R Foundation for Statistical Computing. ISBN 3-900051-07-0; [citado 2014 outubro]. Disponível em: <http://www.R-project.org/>
  9. EGRET for Windows (Version 2.0.3). Seattle WA: Cytel Software Corporation; 1999.
  10. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde. Leishmaniose Visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade. Série A: Normas e Manuais Técnicos. Brasília (DF): Editora MS; 2011 [acesso em 2015 novembro]. Disponível em: [http://bvmsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/leishmaniose\\_visceral\\_reducao\\_letalidade.pdf](http://bvmsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/leishmaniose_visceral_reducao_letalidade.pdf)
  11. Góes MAO, Jeraldo VLS, Oliveira AS. Urbanização da leishmaniose visceral: aspectos clínicos e epidemiológicos em Aracaju, Sergipe, Brasil. Rev. Med. Fam. Comunidade. 2014; 9(31):119-26.
  12. Leite AI, Araújo LB. Leishmaniose visceral: aspectos epidemiológicos relacionados aos óbitos em Mossoró-RN. Rev. Patol. Trop. 2013; 42(3)301-8.
  13. Maia-Elkhoury ANS, Alves WA, Sousa-Gomes ML, Sena JM, Luna EA. Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges. Cad Saúde Pública. 2008 dez; 24(12): 2.941-7.
- 
- 

**Correspondência/Correspondence to**

Osias Rangel  
Superintendência de Controle de Endemias  
Rua São Carlos nº 546  
Vila Industrial, Campinas, São Paulo  
CEP: 13035-420  
Fone 55 19 3272-9891 – Fone/Fax 55 19 3272-9891  
E-mail: [osias@sucen.sp.gov.br](mailto:osias@sucen.sp.gov.br)