

Análise multivariada de casos de leishmaniose visceral no Cariri cearense nos anos de 2008 a 2017

Kenikywaynne Kerowaynne Felix do Nascimento ¹, Kellyma Kellyashin Felix do Nascimento ², Kerolly Kedma Felix do Nascimento ³, Fábio Sandro dos Santos ⁴, Diego Alves Gomes ⁵, Louis Hélió Rolim de Britto ⁶

Resumo: *A Leishmaniose Visceral é uma patologia ocasionada por protozoários do gênero Leishmania, cuja característica é parasitar células do sistema fagocítico mononuclear. Animais vertebrados mamíferos são seus hospedeiros, principalmente cães e humanos. É transmitido através da picada de insetos hematófagos Flebotomíneos, principalmente a fêmea do gênero Lutzomyia sp., conhecido popularmente como mosquito-palha. Em humanos, a transmissão pelo uso de seringas contaminadas vem crescendo nos últimos anos. A LV é cosmopolita e endêmica no Brasil, representando o terceiro país de maior ocorrência mundial. O objetivo deste trabalho foi realizar um estudo quantitativo dos casos de LV no Cariri do estado do Ceará notificados na última década (2008-2017) verificando a incidência de surtos e características importantes para ações de vigilância e controle da doença. Foram utilizadas técnicas da estatística multivariada, distância de Manhattan, coeficiente de correlação cofenética e dendograma. Os resultados apontaram que nos anos de 2014 a 2017 o número de casos foram superiores à média dos demais anos. Com o passar dos anos a prevalência da leishmaniose aumentou nas municípios explorados, exceto em 2011. As cidades foram divididas em três grupos distintos cujas características eram semelhantes. Conclui-se que o número de casos da região como um todo tem sido crescente nos últimos anos e se faz necessário estratégias mais eficientes para prevenção e controle desta enfermidade.*

Palavras-chave: Dendograma; Estratégias; Hospedeiro; Manhattan; Patologia.

Abstract: *Visceral Leishmaniasis is a pathology caused by protozoa of the genus Leishmania, whose characteristic is to parasite cells of the mononuclear phagocytic system. Mammalian vertebrate animals are their hosts, mainly dogs, and humans. It is transmitted through the bite of hematophagous insects Phlebotomines, mainly the female of the genus Lutzomyia sp., Popularly known as mosquito-straw. In humans, transmission through the use of contaminated syringes has been increasing in recent years. LV is cosmopolitan and endemic in Brazil, representing the third country of bigger occurrence in*

¹Graduanda em Medicina Veterinária pelo Instituto Federal da Paraíba (IFPB), campus Sousa. e-mail: keni_wane@hotmail.com

²Graduanda em Medicina Veterinária pelo Instituto Federal da Paraíba (IFPB), campus Sousa. e-mail: kellymaeu@bol.com.br

³Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Biometria e Estatística Aplicada (PPGBEA) da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE). e-mail: kerollyfn@gmail.com

⁴Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Biometria e Estatística Aplicada (PPGBEA) da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE). e-mail: fabio.sandropb@gmail.com

⁵Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Biometria e Estatística Aplicada (PPGBEA) da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE). e-mail: diegoalvesestatistica@gmail.com

⁶Professor efetivo do ensino básico, técnico e tecnológico do Instituto Federal da Paraíba (IFPB), campus Sousa. e-mail: louis.britto@ifpb.edu.br

the world. The objective of this study was to carry out a quantitative study of the cases of VL in the Cariri state of Ceará, which were notified in the last decade (2008-2017), checking the incidence of outbreaks and characteristics important for surveillance and control actions of the disease. Multivariate statistics, Manhattan distance, cofenetic correlation coefficient and dendrogram were used. The results showed that in the years 2014 to 2017 the number of cases was higher than the average of the other years. Over the years, the prevalence of leishmaniasis increased in the municipalities explored, except in 2011. The cities were divided into three distinct groups whose characteristics were similar. It is concluded that the number of cases in the region as a whole has been increasing in recent years and it is necessary to have more efficient strategies for the prevention and control of this disease. .

Keywords:

Dendrogram; Strategies; Host; Manhattan; Pathology.

1 Introdução

A Leishmaniose Visceral (LV), mais conhecida como calazar, é uma patologia tropical grave e tem como agentes etiológicos espécies do gênero *Leishmania* (GONTIJO; MELO, 2004), cujo potencial de infecção pode atingir humanos e várias espécies animais domésticas e silvestres. Em geral, o parasito da espécie *Leishmania chagasi* tem sido o principal causador da zoonose (OLIVEIRA; FERNANDES, 2014).

A principal forma de transmissão do parasito é através da picada de flebotomíneos hematófagos, principalmente a fêmea do gênero *Lutzomyia longipalpis* (SILVA et al., 2007), também conhecido como mosquito palha. Contudo, há outros mecanismos de transmissão como compartilhamento de seringas no uso de drogas injetáveis (CATORZE, 2005) e através da placenta (FIGUEIRO-FILHO et al., 2004).

A LV está distribuída em escala global, sendo mais presente na África, Ásia e Américas. Em todo o continente americano, têm caráter endêmico em 12 países, dentre os quais o Brasil corresponde a aproximadamente 96% dos casos nessa extensão territorial, havendo expansão também para países como Argentina, Colômbia e Paraguai (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2019). Dos registros obtidos para a doença no Brasil, a região Nordeste tem apresentado diversos surtos, especialmente em áreas rurais (CAVALCANTE; VALE, 2014). Segundo o Ministério da Saúde, em 2012, a região Nordeste notificou 43,1% dos casos de LV no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Antes considerada uma doença restrita à população rural, nota-se que vem havendo expansão para áreas urbanas, o que pode ser explicado, em parte, pelas mudanças ambientais oportunas à reprodução do vetor e sua capacidade de adaptação a diferentes meios, intensa migração populacional, condições precárias de vida e criação de animais que podem atuar como fontes de infecção do parasita (SILVA et al., 2017). Já tendo sido listada como umas das sete endemias declaradas prioritárias no mundo (FURTADO et al., 2015), a LV requer ações de vigilância, diagnóstico precoce e tratamento adequado nos casos suspeitos e nos confirmados.

Programas de controle baseados na detecção da doença e tratamento de casos humanos, além de monitoramento dos reservatórios domésticos e de vetores vêm sendo realizados com o objetivo de combater a LV no Brasil e assim, reduzir as taxas de letalidade e morbidade da doença (BARBOSA, 2016). Porém, apesar das ações públicas e alguns avanços verificados, o Ceará ainda apresenta uma área endêmica para a LV (CAVALCANTE;

VALE, 2014). De acordo com Oliveira e Fernandes (2014), esse fato é observado ao longo dos últimos 60 anos no Cariri Cearense e uma possível explicação para o elevado número de registros da doença na região se dá pelas características físico-sociais da localidade, uma vez que ela está situada no extremo sul do estado do Ceará, faz fronteira com os estados do Piauí, Paraíba e Pernambuco e está próxima à Chapada do Araripe (uma região com bastante mata propícia ao desenvolvimento do vetor da LV).

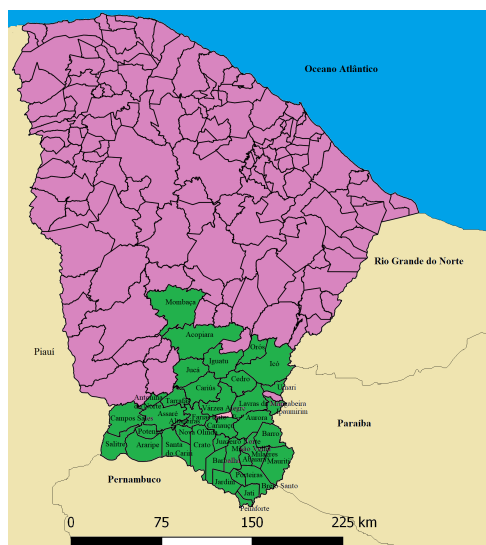
Com isso, devido ao aumento de casos de Leishmaniose em algumas regiões do Brasil e mais especificamente no Estado do Ceará, faz-se relevante o estudo quantitativo de casos de LV no Cariri Cearense nos últimos dez anos (2008-2017) a fim de verificar a incidência de casos notificados e obter dados importantes para execução de ações de estratégia, vigilância, prevenção e controle da doença, bem como prever e identificar surtos já presentes. Para isso foi utilizada a estatística multivariada com o cálculo da distância de Manhattan, do coeficiente de correlação cofenética e geração de dendograma.

2 Material e Métodos

2.1 Dados

O estudo da leishmaniose visceral foi realizado com municípios da região do Cariri do Ceará, situado ao extremo sul do estado e composto pela Macrorregião de 42 cidades, onde localiza-se uma das duas regiões metropolitanas do estado, que compreende as principais cidades: Juazeiro do Norte, Crato, Barbalha, Santana do Cariri, Nova Olinda, Farias Brito, Caririaçu, Missão Velha e Jardim em torno na Floresta Nacional do Araripe. Destes 42 municípios, quatro não tiveram casos notificados e, por isso, foram excluídos da análise.

A série de casos foi examinada através de dados obtidos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) entre os anos de 2008 a 2017 avaliados segundo o ano de notificação. A localização dos municípios com a incidência da doença no estado está ilustrada na Figura 1. Para as análises foi utilizado o *software* livre R (R CORE TEAM, 2018).



Fonte: próprio autor

Figura 1: Mapa com a localização geográfica dos municípios investigados no estado do Ceará.

2.2 Metodologia

A técnica multivariada de análise de agrupamento foi utilizada para verificar a existência de cidades com níveis semelhantes de leishmaniose. A distância de Manhattan foi aplicada para obter uma matriz com as distâncias entre os municípios e seus respectivos valores de incidência. Essa medida é calculada segundo a Equação 1, a qual define a distância absoluta (d) entre dois vetores x e y .

$$d(x, y) = \sum_{j=1}^d |x_j - y_j|. \quad (1)$$

Após gerar as matrizes com as distâncias entre os municípios, aplicou-se o método aglomerativo de ligação completa e gerou-se um dendograma. Com isso, é possível analisar os grupos com características semelhantes intra grupos e distintas entre grupos. De acordo com Sørensen (1948 apud CHARRAD et al., 2014) dados dois grupos G_i e G_j , a distância entre eles (D_{ij}) corresponde à distância máxima entre os pontos x e y , tais que $x \in C_i$ e $y \in C_j$.

A indicação do número ideal de grupos foi determinada com o *Cubic Clustering Criterion* (CCC), obtida segundo a equação:

$$CCC = \ln \left[\frac{1 - E(R^2)}{1 - R^2} \right] \frac{\sqrt{np^*}}{(0.001 + E(R^2))^{1.2}},$$

em que $R^2 = 1 - \frac{\text{trace}(X^T X - \bar{X}^T Z^T Z \bar{X})}{\text{trace}(X^T X)}$, $X^T X$ é a matriz de soma de quadrados e produtos cruzados da amostra total ($p \times p$), $\bar{X} = \frac{Z^T X}{Z^T Z}$, Z é uma matriz de indicador de agrupamento do tipo ($n \times q$) (o elemento Z_{ik} vale 1 se a i -ésima observação pertencer ao k -ésimo grupo e Z_{ik} é 0 caso contrário) e

$$E(R^2) = 1 - \left[\frac{\sum_{j=1}^{p^*} \frac{1}{n+u_j} + \sum_{j=p^*+1}^p \frac{u_j^2}{n+u_j}}{\sum_{j=1}^p u_j^2} \right] \left[\frac{(n-q)^2}{n} \right] \left[1 + \frac{4}{n} \right],$$

em que $u_j = \frac{s_j}{c}$, s_j é a raiz quadrada do j -ésimo valor de $\frac{X^T X}{n-1}$, $c = (\frac{v^*}{q})^{(1/p^*)}$, $v^* = \prod_{j=1}^{p^*} s_j$ e p^* é escolhido de forma que seja o maior número inteiro menor que q , sendo $u_{p^*} \geq 1$ (CHARRAD et al., 2014).

3 Resultados e discussão

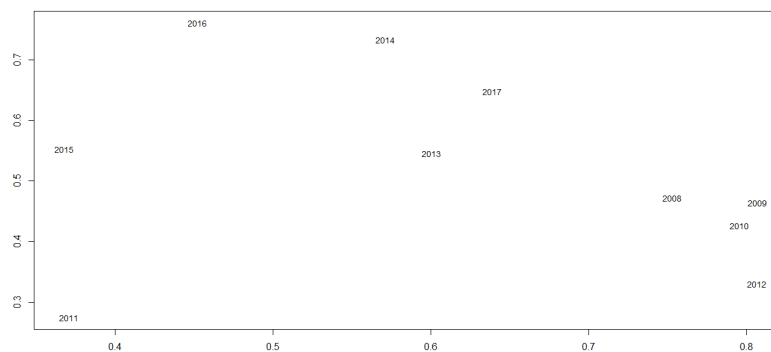
A Tabela 1 expõe a estatística descritiva dos dados observados para toda a região em estudo. Verifica-se que a média dos casos notificados nos anos de 2014 e 2017 foram superiores às médias encontradas para os casos nos demais anos. Isto sugere haver necessidade de investigações quanto a eficiência das medidas empregadas para diminuição da manifestação da Leishmaniose Visceral nesses anos e eventuais adaptações nos planejamentos estratégicos para que não ocorram aumentos no número de casos nos próximos anos.

Tabela 1: Análise descritiva das observações.

Estatísticas	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Média	2.421	2.237	1.658	1.553	1.237	2.658	3.395	2.658	1.789	3.289
Desvio Padrão	5.971	5.494	3.843	3.285	2.551	5.488	7.247	5.567	4.424	7.097
Mediana	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	1.000	0.500	0.000	1.000
Mínimo	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Máximo	27.000	25.000	17.000	13.000	11.000	27.000	41.000	25.000	24.000	36.000
Assimetria	2.922	3.307	3.091	2.124	2.632	2.813	3.850	2.991	3.648	3.102
Curtose	7.942	10.199	8.920	3.354	6.540	8.371	16.469	8.612	14.325	10.138

Fonte: próprio autor.

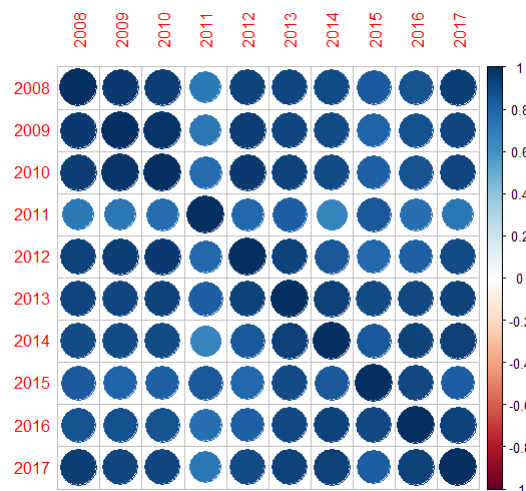
A diferença entre os números de casos ao longo dos anos está ilustrada na Figura 2 através do gráfico de dispersão dos escores dos componentes principais.



Fonte: próprio autor

Figura 2: Gráfico de dispersão dos escores dos componentes principais dos anos investigados.

Considerando-se o conjunto de municípios como um único grupo, a Figura 3 exhibe as correlações entre os períodos estudados. Constata-se a presença de correlações positivas para todos os anos, ou seja, com o passar do tempo a prevalência de LV tem aumentado nas cidades exploradas, exceto no ano de 2011, o qual registrou uma leve baixa no registro de pacientes acometidos pela patologia. Este fato corrobora ao investigado por Ferreira (2017), o qual analisou a incidência de LV no período de 2007 a 2015 no estado do Ceará e verificou que a maior redução na taxa de incidência desta doença ocorreu no ano de 2011.

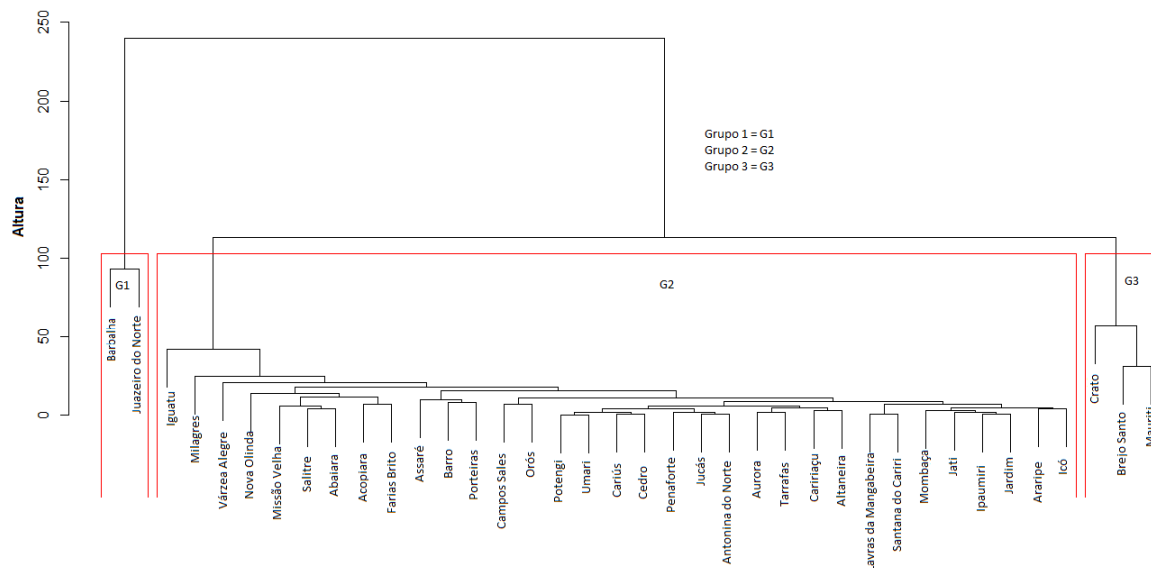


Fonte: próprio autor

Figura 3: Correlação entre os anos de 2008 a 2017.

Ao serem observados os municípios e a quantidade de casos em cada um, o coeficiente de correlação cofenética obtido foi de 0,942621 indicando, portanto, que o agrupamento da base de dados sugerido pela distância de Manhattan via método aglomerativo de ligação completa apresentou um bom ajuste nas divisões dos grupos *G1*, *G2* e *G3*.

O dendograma da matriz de dissimilaridade com os *clusters* formados pode ser visualizado na Figura 4. Segundo os critérios adotados, as cidades dentro do mesmo grupo possuem características semelhantes. Em contrapartida, entre grupos, as características são distintas.



Fonte: próprio autor

Figura 4: Dendograma obtido pela matriz de dissimilaridade da distância de Manhattan com o método de ligação completa.

A formação do grupo *G1* com apenas os municípios Barbalha e Juazeiro do Norte, ambos sob a responsabilidade da mesma Coordenadoria Regional de Saúde (SECRETARIA DA SAÚDE, 2018), pode ser justificada pela concentração de muitos animais domésticos na região, como consequência do desenvolvimento destas cidades e favorecendo o aumento do tamanho da população, bem como a circulação diária de pessoas nestas localidades. Embora a leishmaniose não se trate de uma doença transmissível, a movimentação dos indivíduos de uma cidade à outra pode aumentar a probabilidade de um cidadão ser picado pelo mosquito transmissor em qualquer um destes lugares. A concentração de animais domésticos, o crescimento urbano unido à falta de planejamento das cidades e as mudanças no ambiente natural têm sido considerados pontos relevantes na dinâmica de transmissão da leishmaniose visceral, uma vez que a espécie *Lutzomyia longipalpis* tem se adaptado a ambientes peridomiciliares (ARAÚJO, 2017).

Uma característica que pode explicar a composição do grupo *G2*, o maior dos três *clusters* formados, é a proximidade das cidades a mata, uma região muito propícia à proliferação dos mosquitos e com reduzido cuidado sanitário, além de possuírem menos recursos financeiros que as cidades do *G1*. Cidades próximas a regiões com matas e a interferência do homem no meio ambiente podem influenciar na proliferação da LV (ABRANTES et al., 2018).

Embora a quantidade de casos registrados nos municípios de Brejo Santo e Mauriti

sejam mais semelhantes entre si, em detrimento ao número obtido para o Crato, ambas as três cidades compõem o grupo *G3*. Este grupo também pode ter sido influenciado pela ausência de tratamento sanitário adequado, o que leva à facilidade no desenvolvimento do mosquito vetor da doença. Segundo o observado no Boletim da Secretaria da Saúde do Governo do estado do Ceará (2018), de 2015 a 2017, essas três cidades tiveram classificação epidemiológica “intensa” para a quantidade de casos notificados e incidência geral da doença, sendo este um outro fator que pode ter contribuído para a composição do *G3*.

4 Conclusão

Os resultados mostram que a média no total de casos das regiões como um todo tem sido crescente ao longo dos últimos nove anos averiguados e estão altamente correlacionados positivamente, à exceção do verificado em 2011.

Embora existam programas do governo sendo aplicados com o objetivo de mudar esse cenário, os mesmos não estão sendo eficientes nas cidades de Juazeiro do Norte e Barbalha, onde observa-se quantidade relevante de casos e necessita-se de ações de vigilância e controle mais eficazes ao aumento da prevalência de leishmaniose visceral na população.

5 Agradecimentos

Os autores agradecem ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia da Paraíba (IFPB) e a Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE) pelo suporte. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Referências

- ABRANTES, T. R. et al. Environmental factors associated with canine visceral leishmaniasis in an area with recent introduction of the disease in the state of rio de janeiro, brazil. *Cadernos de saude publica*, SciELO Brasil, v. 34, n. 1, 2018.
- ARAÚJO, D. da C. Análise espacial dos casos humanos de leishmaniose visceral. *Arquivos de Ciências da Saúde*, v. 24, n. 2, p. 71–75, 2017.
- BARBOSA, I. R. Leishmaniose visceral humana no município de natal-rn: análise clínico-epidemiológica e espacial. *Revista Ciência Plural*, v. 2, n. 1, p. 89–101, 2016.
- CATORZE, M. G. B. Leishmaniose e sida. *Medicina Cutânea Ibero-Latino-Americana*, v. 33, n. 6, p. 237–250, 2005.
- CAVALCANTE, I. J. M.; VALE, M. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral (calazar) no ceará no período de 2007 a 2011. *Rev Bras Epidemiol*, v. 17, n. 4, p. 911–924, 2014.
- CHARRAD, M. et al. Package ‘nbclust’. *Journal of statistical software*, v. 61, p. 1–36, 2014.

FERREIRA, A. K. A. *Distribuição espacial e temporal da leishmaniose visceral humana no estado do Ceará*. 2017. Dissertação (Mestrado).

FIGUEIRO-FILHO, E. A. et al. Visceral leishmaniasis (kala-azar) and pregnancy. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*, Hindawi, v. 12, n. 1, p. 31–40, 2004.

FURTADO, A. S. et al. Análise espaço-temporal da leishmaniose visceral no estado do maranhão, brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, SciELO Public Health, v. 20, p. 3935–3942, 2015.

GONTIJO, C. M. F.; MELO, M. N. Leishmaniose visceral no brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, SciELO Public Health, v. 7, p. 338–349, 2004.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Guia de Vigilância em Saúde*. 2017. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/outubro/06/Volume-Unico-2017.pdf>. Acesso em: 07 abr. 2019.

OLIVEIRA, A. R. de; FERNANDES, C. A. Focos e fatores associados ao aparecimento de leishmaniose tegumentar americana (lta) e leishmaniose visceral (lv) no cariri cearense. *Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia*, v. 2, n. 5, 2014.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. *Leishmanioses: Informe Epidemiológico das Américas*. 2019. Disponível em: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/50505/2019-cde-leish-informe-epi-das-americas.pdf?sequence=2&isAllowed=y>. Acesso em: 07 abr. 2019.

SECRETARIA DA SAÚDE. *Coordenadorias Regionais de Saúde*. 2018. Disponível em: <https://www.saude.ce.gov.br/2018/07/03/coordenadorias-regionais/>. Acesso em: 04 mai. 2019.

SECRETARIA DA SAÚDE DO GOVERNO DO ESTADO DO CEARÁ. *Boletim Epidemiológico - Leishmaniose Visceral*. 2018. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2018/06/boletim_leishmaniose_24_10_2018.pdf. Acesso em: 04 mai. 2019.

SILVA, J. G. D. et al. Infecção natural de lutzomyia longipalpis por leishmania sp. em teresina, piauí, brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, SciELO Public Health, v. 23, p. 1715–1720, 2007.

SILVA, K. B. M. et al. Análise espacial da leishmaniose visceral no município de palmas, tocantins, brasil. *Hygeia*, v. 13, n. 25, p. 18–29, 2017.

R CORE TEAM. *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2012. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>.