



MIRIAN SILVIA BRAZ

**EPIDEMIOLOGIA DA LEISHMANIOSE VISCERAL EM
BELO HORIZONTE, MINAS GERAIS, BRASIL, 2006 A 2018:
ANÁLISE ESPACIAL E TEMPORAL**

LAVRAS - MG

2021

MIRIAN SILVIA BRAZ

**EPIDEMIOLOGIA DA LEISHMANIOSE VISCERAL EM BELO HORIZONTE,
MINAS GERAIS, BRASIL, 2006 A 2018: ANÁLISE ESPACIAL E TEMPORAL**

Tese apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, área de concentração em Ciências Veterinárias, para a obtenção do título de Doutora.

Profa. Dra. Christiane Maria Barcellos Magalhães da Rocha

Orientadora

Dra. Maria Helena Franco Morais

Coorientadora

Prof. Dr. Renato Ribeiro de Lima

Coorientador

LAVRAS - MG

2021

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da Biblioteca
Universitária da UFLA, com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

Braz, Mirian Silvia.

Epidemiologia da leishmaniose visceral em Belo Horizonte,
Minas Gerais, Brasil, 2006 a 2018 : Análise espacial e temporal /
Mirian Silvia Braz. - 2021.

104 p. : il.

Orientador(a): Christiane Maria Barcellos Magalhães da Rocha.

Coorientador(a): Maria Helena Franco Moraes, Renato Ribeiro
de Lima.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Lavras, 2021.

Bibliografia.

1. *Leishmania infantum*. 2. Monitoramento Epidemiológico. 3.
Fatores de Risco. I. Rocha, Christiane Maria Barcellos Magalhães
da. II. Moraes, Maria Helena Franco. III. Lima, Renato Ribeiro de.
IV. Título.

MIRIAN SILVIA BRAZ

**EPIDEMIOLOGIA DA LEISHMANIOSE VISCERAL EM BELO HORIZONTE,
MINAS GERAIS, BRASIL, 2006 a 2018: ANÁLISE ESPACIAL E TEMPORAL**

**EPIDEMIOLOGY OF VISCERAL LEISHMANIASIS IN BELO HORIZONTE,
MINAS GERAIS, BRAZIL, 2006 TO 2018: SPATIAL AND TEMPORAL ANALYSIS**

Tese apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, área de concentração em Ciências Veterinárias, para a obtenção do título de Doutora.

APROVADA em 29 de julho de 2021.

Dr. Antônio Marcos Guimarães	DMV/FZMV/UFLA
Dra. Miriam Monteiro de Castro Graciano	DME/FCS/UFLA
Dra. Maria Helena Franco Morais	SMSA/PBH
Dr. Fabio Raphael Pascoti Bruhn	DVP/FV/UFPeI

Profa. Dra. Christiane Maria Barcellos Magalhães da Rocha

Orientadora

Dra. Maria Helena Franco Morais

Coorientadora

Prof. Dr. Renato Ribeiro de Lima

Coorientador

LAVRAS - MG

2021

*A Deus e a
meus queridos pais, Salvina e Carlos.
Dedico.*

AGRADECIMENTOS

A Deus toda honra, glória e louvor. Ábba, muito obrigada pela vida e por este presente, por todas as oportunidades, por estar sempre comigo e por me proteger e abençoar todos os dias.

À minha abençoada família, meus amados pais, Carlos e Salvina, minha querida sobrinha Raquel e irmão Rodrigo, minhas fortalezas, a vocês minha eterna gratidão.

O meu agradecimento especial às instituições e pessoas que contribuíram para a realização deste trabalho:

À Universidade Federal de Lavras (UFLA) e ao Departamento de Medicina Veterinária (DMV), por toda a minha formação acadêmica que foi em excelência, pelas várias oportunidades e conhecimentos. Meu muitíssimo obrigada, pois sei que muitos gostariam de estar no meu lugar.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias (PPGCV) que possibilitou o desenvolvimento do meu doutorado e aos coordenadores, pela atenção, por todos os ensinamentos e pela estrutura fornecida para a realização deste trabalho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001”.

À CAPES agradeço o auxílio financeiro concedido.

À Prefeitura de Belo Horizonte, Secretaria de Saúde de Belo Horizonte, pela disponibilização dos bancos de dados.

À professora Christiane, por ter me proporcionado muitas oportunidades e ter permitido que eu fizesse parte do Laboratório de Epidemiologia (LEPI), onde adquiri valioso conhecimento; pela orientação, amizade e agradável convivência. Quero deixar registrado a minha gratidão.

Aos meus coorientadores, Maria Helena e Renato, por toda ajuda oferecida durante a realização deste trabalho, por estarem sempre disponíveis e pela coorientação qualificada.

Aos membros da banca, Maria Helena e aos professores Antônio Marcos, Miriam e Fabio, por aceitarem o nosso convite, pela disponibilidade e pelas contribuições que certamente serão muito importantes para melhoria deste trabalho.

Aos colegas do LEPI, do Grupo de Estudo Saúde Única e do Grupo de Estudo GPS por todo aprendizado e amizade, em especial a Cristiane, Izabella, Victor, Gabriel, Camila, Cecília, Anna Cecília, Dirce, Rafael e Jorge.

À secretária do Programa de Pós-Graduação, Fátima, pela atenção, disponibilidade sempre e uma imensa vontade de ajudar. Fatinha querida, muito obrigada por tudo!

À minha querida amiga Zoraia por muitos momentos felizes, pelo carinho, pelos sábios conselhos e incentivos sempre.

À minha querida amiga e colega da Pós-Graduação Ariana pelo companheirismo, amizade e por uma bondade imensa comigo.

Às minhas queridas amigas Marli, Marlene e Maria Amélia Barbosa, Marli Benito, Regina e Lena por vários momentos felizes, pelos conselhos, amizade, conversas, cuidado, carinho e por serem a minha fortaleza em Lavras.

Aos professores e funcionários dos Programas de Pós-Graduação em Ciências Veterinária; Estatística e Experimentação Agropecuária; e Engenharia Florestal por todo o aprendizado e pelo ensino em excelência.

A todos os queridos colegas dos Programas de Pós-Graduação em Ciências Veterinária; Estatística e Experimentação Agropecuária; Engenharia Florestal; Ciências dos Solos; e Zootecnia, em especial a Isabela, Daniel, Tales, Dione e Bruna pela amizade e por muitos momentos de alegria.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho tão importante para mim, sou muitíssimo grata!

*Aqueles que semeiam com lágrimas, com cantos
de alegria colherão.*

Salmos 126, 5

RESUMO

A leishmaniose visceral (LV) é considerada uma doença tropical negligenciada de importância para a saúde pública e animal com ampla distribuição global. Belo Horizonte, capital do estado de Minas Gerais (MG), é o quarto município com o maior número de casos confirmados de LV no Brasil. Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi descrever os indicadores de saúde [coeficiente de incidência (CI), taxa de letalidade (TL) e anos potenciais de vida perdidos (APVP)] e investigar os fatores sociodemográficos associados aos casos e óbitos por LV e coinfeção LV-HIV em Belo Horizonte, de 2006 a 2018. Além disso, avaliar a relação temporal entre os casos de leishmaniose visceral humana (LVH) e canina (LVC) e a distribuição espacial dos casos de LV ao longo do tempo. No período de estudo, um total de 1.115 casos novos de LVH foram confirmados, correspondendo a um CI mediano de 2,6 casos/100.000 habitantes. Em relação aos casos de coinfeção LV-HIV foram confirmados 119 casos novos. O CI mediano para esse grupo foi de 0,3 casos/100.000 habitantes. Foram verificados 148 óbitos nos indivíduos com LV e 25 naqueles com coinfeção LV-HIV. As TL medianas para os casos de LV e coinfeção LV-HIV foram semelhantes (14,6% e 14,3%, respectivamente). Ao longo do período de estudo foram verificados um total de 2.843,5 APVP, que representou em média 19,2 anos perdidos para cada óbito por LV. As variáveis sexo, faixa etária e raça/etnia foram preditores significativos para a LV e coinfeção LV-HIV ao longo do período. O estudo confirmou a endemicidade e a diminuição dos casos de LV em Belo Horizonte. Em relação às análises de séries temporais, o CI_LVH e PCS (proporção de cães sororreagentes) apresentaram tendência decrescente ao longo do primeiro período de estudo (janeiro/2006 a agosto/2013). De acordo com o modelo ARIMAX ajustado para esse período, observou-se relação temporal entre o CI_LVH e PCS, com o CI_LVH sendo influenciado pelo CI_LVH dos últimos dois e cinco meses e pela PCS do terceiro mês anterior. Para o segundo período de estudo (setembro/2013 a dezembro/2018) não foi possível o ajuste de um modelo ARIMAX. As análises espaciais mostraram que os casos de LVH estavam concentrados, principalmente nas Regionais Administrativas (RA) Noroeste (15,1%), Nordeste (14,6%) e Venda Nova (12,2%). Por outro lado, os menores números de casos foram verificados nas RA Centro-Sul (6,7%) e Oeste (8,1%). Os mapas de densidade de Kernel indicaram concentração de casos de LVH em diferentes locais ao longo do período de estudo. Um total de 1.258.389 testes diagnósticos para LVC realizados foram caracterizados, desses testes 103.358 foram positivos (8,2%). Autocorrelação espacial positiva e dependência espacial foram verificadas entre as PCS. Por fim, estudos como esse são fontes importantes de informação e podem levar a uma melhor tomada de decisão em Saúde Pública, além de aprimorar a efetividade de medidas de vigilância e controle da LV.

Palavras-chave: *Leishmania infantum*. Monitoramento Epidemiológico. Fatores de Risco. Estudos de Séries Temporais. Análise Espacial. Saúde Única.

ABSTRACT

Visceral leishmaniasis (VL) is considered a neglected tropical disease of public and animal health importance with wide global distribution. Belo Horizonte, capital of the state of Minas Gerais (MG), is the fourth city with the highest number of confirmed VL cases in Brazil. In this context, the aim of this study was to describe the health indicators [incidence rate (IR), lethality rate (LR) and potential years of life lost (PYLL)] and the sociodemographic factors associated with cases and deaths from VL and VL-HIV co-infection in Belo Horizonte, from 2006 to 2018. Furthermore, to evaluate the temporal relationship between cases of human visceral leishmaniasis (HVL) and canine (CVL) and the spatial distribution of VL cases over time. During the study period, a total of 1,115 new cases of HVL were confirmed, corresponding to a median IR of 2.6 cases/100,000 inhabitants. Regarding VL-HIV co-infection cases, 119 new cases were confirmed. The median IR for this group was 0.3 cases/100,000 inhabitants. There were 148 deaths in individuals with VL and 25 in those with VL-HIV co-infection. Median TL for VL and VL-HIV co-infection were similar (14.6% and 14.3%, respectively). During the study period, a total of 2,843.5 PYLL was verified, which represented an average of 19.2 years lost for each death due to VL. The variables sex, age, and ethnicity were significant predictors of VL and VL-HIV co-infection throughout the period. The study confirmed the endemicity and decrease of VL cases in Belo Horizonte. Regarding the time series analyses, the IR and PCP (proportion of canine seroprevalence) showed a decreasing trend over the first study period (January/2006 to August/2013). According to the ARIMAX model adjusted for this period, a temporal relationship was observed between the IR and PCP, with the IR being influenced by the IR of the last two and five months and by the PCP of the third previous month. For the second study period (September/2013 to December/2018) it was not possible to adjust an ARIMAX model. Spatial analysis showed that HVL cases were concentrated mainly in the Administrative Regions (AR) Northwest (15.1%), Northeastern (14.6%) and Venda Nova (12.2%). On the other hand, the smallest number of cases were found in the AR Central-South (6.7%) and West (8.1%). Kernel density maps indicated concentration of HVL cases in different locations throughout the study period. A total of 1,258,389 diagnostic tests for CVL performed were characterized, of these tests 103,358 were positive (8.2%). Positive spatial autocorrelation and spatial dependence were verified between PCP. Finally, studies like this are important sources of information and can lead to better decision-making in Public Health, in addition to improving the effectiveness of VL surveillance and control measures.

Keywords: *Leishmania infantum*. Epidemiological Monitoring. Risk Factors. Time Series Studies. Spatial Analysis. One Health.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Endemicidade da leishmaniose visceral humana no mundo em 2018...	19
Figura 2 -	Distribuição, por quartis, dos casos confirmados de leishmaniose visceral humana no Brasil em 2018 segundo Unidade de Federação de notificação.....	20
Figura 3 -	Localização de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.....	21
Figura 4 -	Coeficiente de incidência (/100.000 habitantes) e taxa de letalidade (%) da leishmaniose visceral humana no Brasil, 1990-2017.....	22
Figura 5 -	Distribuição, por quartis, dos casos de coinfeção LV-HIV no Brasil em 2018 segundo Unidade de Federação de notificação.....	28

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AIC	Critérios de Informação de Akaike
APVP	Anos potenciais de vida perdidos
AR	Termos autorregressivos
ARIMA	Modelos autorregressivos integrados de médias móveis
ARIMAX	Modelos autorregressivos integrados de médias móveis com entrada de variável exógena
CE	Ceará
CHQ	Critério de Hannan-Quinn
CI	Coefficiente de incidência
CI_LVH	Coefficiente de incidência para a leishmaniose visceral humana
CS	Critério de Schuwarz
DPP	<i>Dual-path platform</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
FAC	Função de autocorrelação
FACP	Função de autocorrelação parcial
hab	Habitantes
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HR	<i>Hazard ratio</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
LISA	Indicadores locais de associação espacial
LV	Leishmaniose visceral
LVC	Leishmaniose visceral canina
LVH	Leishmaniose visceral humana
MA	Termos médias móveis
MG	Minas Gerais
MS	Mato Grosso do Sul
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PAHO	<i>Pan American Health Organization</i>

PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PCR-RFLP	<i>Restriction fragment length polymorphism using the polymerase chain reaction</i>
PCS	Proporção de cães sororreagentes
PNAD	Pesquisa Nacional por Amostras de Domicílios
PRODABEL	Empresa de Processamento de Dados da Prefeitura de Belo Horizonte
PVCLV	Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral
RA	Regionais Administrativas
RIFI	Reação de imunofluorescência indireta
RR	Risco Relativo
SCZOO	Sistema de Informação de Controle de Zoonoses
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SP	São Paulo
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TL	Taxa de letalidade
UFLA	Universidade Federal de Lavras
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

	PRIMEIRA PARTE.....	14
1	INTRODUÇÃO.....	14
2	OBJETIVOS.....	16
2.1	Objetivo Geral.....	16
2.2	Objetivos Específicos.....	16
3	REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
3.1	Leishmanioses.....	17
3.1.1	Caracterização da leishmaniose visceral.....	17
3.1.2	Distribuição geográfica da leishmaniose visceral.....	18
3.1.3	Indicadores de saúde para a leishmaniose visceral humana.....	21
3.1.4	Indicadores de saúde para a leishmaniose visceral canina.....	24
3.1.5	Fatores de risco para a leishmaniose visceral humana.....	25
3.1.6	Fatores de risco para a leishmaniose visceral canina.....	26
3.1.7	Coinfecção leishmaniose visceral – HIV.....	27
3.1.8	Vigilância e controle da leishmaniose visceral.....	29
3.2	Abordagens espaciais, temporais e espaço-temporais em Saúde Pública.....	32
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	36
	REFERÊNCIAS.....	37
	SEGUNDA PARTE – ARTIGOS.....	43
	ARTIGO 1 - Leishmaniose visceral e coinfecção HIV: tendências e indicadores de saúde em uma metrópole brasileira.....	43
	ARTIGO 2 - Relação temporal da leishmaniose visceral humana e canina em uma área urbana no Sudeste do Brasil: uma aplicação de modelo ARIMAX.....	67
	ARTIGO 3 - Tendência espacial da leishmaniose visceral em uma metrópole no Sudeste do Brasil de 2006 a 2018.....	84
	CONCLUSÕES.....	104

PRIMEIRA PARTE

1. INTRODUÇÃO

Apesar de ter sua base teórica conhecida há mais de um século, somente no início dos anos 2000 esforços maiores foram feitos para interconectar conhecimentos nas áreas de saúde humana, animal e do ambiente formando o conceito Saúde Única. Esse conceito é reconhecido por várias organizações, como a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) (BONILLA-ALDANA; DHAMA; RODRIGUEZ-MORALES, 2020) e preconiza uma abordagem global colaborativa entre todas as ciências da saúde para tratar das questões atuais e potenciais de saúde, bem-estar e segurança coletiva. Essa iniciativa é de grande importância, especialmente para as doenças zoonóticas, como a leishmaniose visceral, frente a qual tanto os animais quanto o meio ambiente têm relações significativas e relevantes para a ocorrência de doenças em animais e humanos.

A leishmaniose visceral (LV) é considerada uma doença tropical negligenciada de importância para a saúde pública e animal com ampla distribuição global. Em 2018, 83 países ou territórios foram considerados endêmicos ou haviam relatado casos de LV e estima-se que 30.000 novos casos da doença ocorram anualmente (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO, 2020). Nas Américas, a LV é transmitida pela picada de vetores flebotômíneos, principalmente a espécie *Lutzomyia longipalpis*, infectados pelo protozoário *Leishmania infantum*.

A LV é uma doença que atinge principalmente a população de baixa renda e está associada a desnutrição, migração da população para a periferia dos centros urbanos, moradia precária, sistema imunológico deficiente e falta de recursos (WHO, 2018a). No Brasil, a LV era uma doença considerada tipicamente rural, no entanto hoje se estabelece em um ciclo de transmissão urbano, presente em quase todas as Unidades da Federação com exceção dos estados brasileiros Acre, Rondônia, Amazonas e Amapá que não relataram casos oficiais autóctones (ALBUQUERQUE e SILVA et al., 2019).

A carga da LV (incluído os óbitos e as incapacidades) destaca o impacto dessa doença na Saúde Pública e a importância da prevenção e controle eficazes (BEZERRA et al., 2018). Em 2018, Belo Horizonte, capital de Minas Gerais (MG), foi o quarto município no Brasil com o maior número de casos confirmados de leishmaniose visceral humana (LVH) (n = 60), ficando atrás de São Luís (Maranhão, n = 64), Parauapebas (Pará, n = 73) e Fortaleza (Ceará, n = 83) (BRASIL, 2018c).

Os estudos na área da saúde, com dados de vigilância epidemiológica, são valiosos e úteis para avaliar o comportamento das doenças no tempo e no espaço e em diferentes populações. Esses estudos permitem uma variedade de análises, como cálculo de indicadores de saúde (incidência, prevalência, mortalidade, letalidade, anos potenciais de vida perdidos) ao longo do tempo, entendimento dos fatores de risco relacionados a sua ocorrência, além de análises temporais, espaciais e espaço-temporais. Assim, esses estudos podem auxiliar na implementação de medidas de vigilância e controle da LV em áreas endêmicas e com diferentes níveis de risco. Além disso, esses estudos são importantes para monitorar o progresso no controle da LV.

Este trabalho está dividido em duas partes: 1^a) Compreende o Referencial Teórico com estudos relevantes relacionados a LV nos últimos anos; e 2^a) Subdividida em três artigos com as seguintes temáticas: descrição dos indicadores de saúde (coeficiente de incidência, taxa de letalidade e anos potenciais de vida perdidos) e os fatores sociodemográficos associados aos casos e óbitos por LV e coinfeção LV-HIV; avaliação da relação temporal entre os casos de LVH e leishmaniose visceral canina (LVC); e, por fim, uma avaliação da dispersão dos casos de LV ao longo do tempo a partir de análises espaciais na busca de territórios prioritários.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Analisar a distribuição de leishmaniose visceral segundo indicadores de pessoa, tempo e lugar de 2006 a 2018 no município de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

2.2 Objetivos Específicos

- (i) Avaliar a evolução temporal e descrever os principais indicadores de saúde (coeficiente de incidência, taxa de letalidade e anos potenciais de vida perdidos), além disso, investigar os fatores sociodemográficos associados aos casos e óbitos por LV e à coinfeção LV-HIV;
- (ii) Avaliar a relação temporal entre os casos de LVH e LVC;
- (iii) Avaliar a distribuição espacial dos casos de LV ao longo de tempo.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Leishmanioses

As leishmanioses são doenças causadas por parasitos intracelulares obrigatórios do gênero *Leishmania* e transmitidas entre os hospedeiros vertebrados por flebotomíneos durante o repasto sanguíneo (ALVAR et al., 2012; BURZA; CROFT; BOELAERT, 2019). Há dois tipos de leishmanioses: (i) tegumentar, a forma mais comum, que é subdividida em cutânea localizada, difusa, disseminada e muco-cutânea; e (ii) visceral, conhecida como calazar, a forma mais letal (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO, 2020). A leishmaniose visceral (LV) é uma doença crônica e sistêmica que se não tratada pode ser fatal em mais de 90% dos casos (BRASIL, 2017a; RUIZ-POSTIGO; GROUT; JAIN, 2020).

3.1.1 Caracterização da leishmaniose visceral

A LV no Brasil é uma zoonose causada pelo protozoário *Leishmania* (*Leishmania*) *infantum* (sinonímia: *L. chagasi*). A transmissão aos animais e humanos ocorre pela picada de flebotomíneos fêmeas, *Lutzomyia longipalpis* ou *L. cruzi*, infectados pelo protozoário. A *Lutzomyia longipalpis* é o flebotomíneo de maior importância epidemiológica na cadeia de transmissão da doença (BRASIL, 2014, 2017a; LAINSON; RANGEL, 2005).

Os hospedeiros vertebrados são infectados quando formas promastigotas metacíclicas são inoculadas pelas fêmeas de flebotomíneos durante o repasto sanguíneo. Essas formas promastigotas são fagocitadas, principalmente por macrófagos, e se diferenciam em formas amastigotas. Essas formas multiplicam-se no interior do macrófago fazendo com que esse se rompa liberando os parasitos no meio intercelular ou corrente sanguínea, infectando assim outros macrófagos (MICHALICK; RIBEIRO, 2011). A infecção do flebotomíneo ocorre no momento do repasto sanguíneo, em indivíduo ou animal infectado, por ingestão de formas amastigotas presentes no sangue e/ou a linfa. No intestino dos flebotomíneos essas formas multiplicam e diferenciam-se em formas promastigotas, que posteriormente transformam-se em promastigotas metacíclicas, formas infectantes para o hospedeiro vertebrado (MICHALICK; RIBEIRO, 2011), fechando o ciclo.

No ambiente urbano, os cães (*Canis familiaris*) são os principais reservatórios da *L. infantum* e representam uma importante fonte de infecção para esses vetores devido à alta prevalência da infecção e ao intenso parasitismo cutâneo nesses animais (GIUNCHETTI et al.,

2006; MICHALICK; RIBEIRO, 2011). Na ambiente silvestre, os canídeos raposa-do-campo (*Lycalopex vetulus*) e cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*) são considerados os reservatórios naturais da *L. infantum* (BRASIL, 2014; MICHALICK; RIBEIRO, 2011; PERINI; RUSSO; SCHRAGO, 2010; SOUZA et al., 2010). Outras espécies de canídeos silvestres já foram relatadas com infecção, como lobo guará (*Chrysocyon brachyurus*) e cachorro-vinagre (*Speothos venaticus*) (LOMBARDI et al., 2014; SOUZA et al., 2010; SOUZA et al., 2014). Além dos canídeos, foram também descritas infecções em marsupiais, como gambá-de-orelha-branca (*Didelphis albiventris*) e gambá-comum (*D. marsupialis*) (CARREIRA et al., 2017; HUMBERG et al., 2012; SOUZA et al., 2014). No entanto, não há clareza do papel desses mamíferos na manutenção e disseminação do parasito (MICHALICK; RIBEIRO, 2011; SOUZA et al., 2010).

Após a infecção pela *Leishmania* o indivíduo pode apresentar desde cura espontânea, formas oligossintomáticas e assintomáticas, até manifestações graves (ALVARENGA et al., 2010; BRASIL, 2014). As manifestações clínicas da LV nos humanos geralmente estão relacionadas à febre e esplenomegalia associada ou não à hepatomegalia. A doença pode apresentar-se de forma generalizada, crônica, caracterizada por febre irregular e de longa duração, linfadenopatia, anemia com leucopenia, hipergamaglobulinemia e hipoalbuminemia, emagrecimento, edema e estado de debilidade progressivo, levando o paciente a óbito (ALVARENGA et al., 2010; BRASIL, 2014).

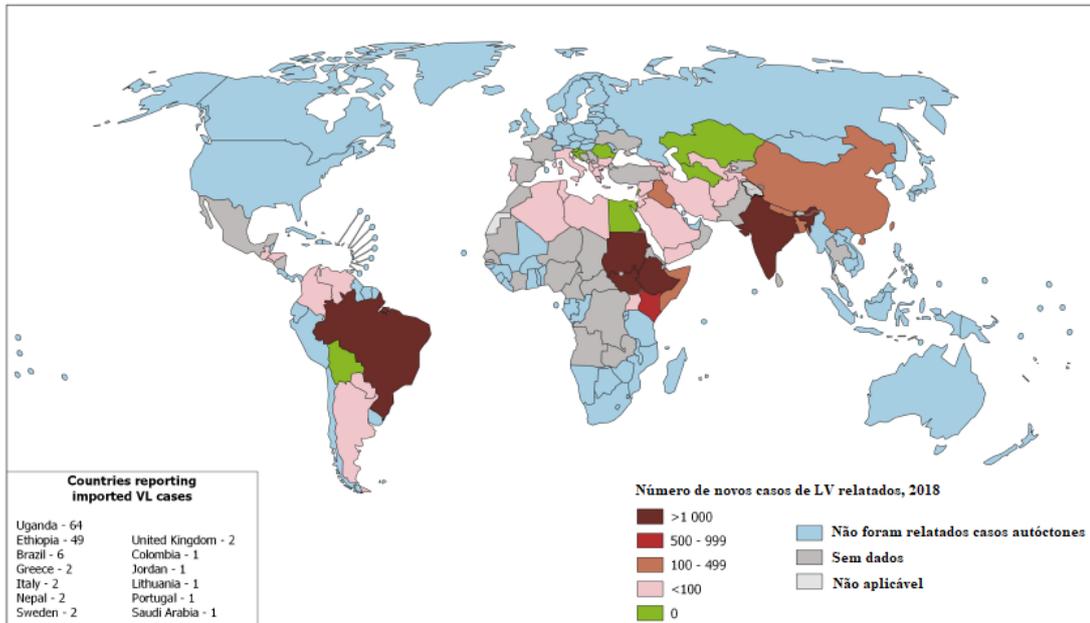
Assim como nos humanos, a LV nos cães domésticos pode variar de animais assintomáticos a aqueles com quadro clínico grave. Nos cães é verificado lesões cutâneas no focinho, orelha, cauda e articulações, além de pelo opaco; e em uma fase mais adiantada da doença é observado nos cães onicogribose, esplenomegalia, hepatomegalia, linfadenopatia, alopecia, úlceras de pele, ceratoconjuntivite e apatia, entre outras (COSTA, 2012; BRASIL, 2014).

3.1.2. Distribuição geográfica da leishmaniose visceral

A LV apresenta distribuição global e a maioria dos casos ocorrem na África, Ásia e Américas (Figura 1). Mais de 90% dos casos globais de LV foram relatados em sete países: Brasil, Etiópia, Índia, Quênia, Somália, Sudão do Sul e Sudão (WHO, 2018a, 2018b). Nas Américas, onde a LV é endêmica em 12 países, no período de 2001-2017 foram registrados 59.769 casos novos da doença, estabelecendo uma média anual de 3.516 casos, com 96,3%

(57.582) desses casos reportados pelo Brasil (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION/WORLD HEALTH ORGANIZATION - PAHO/WHO, 2019).

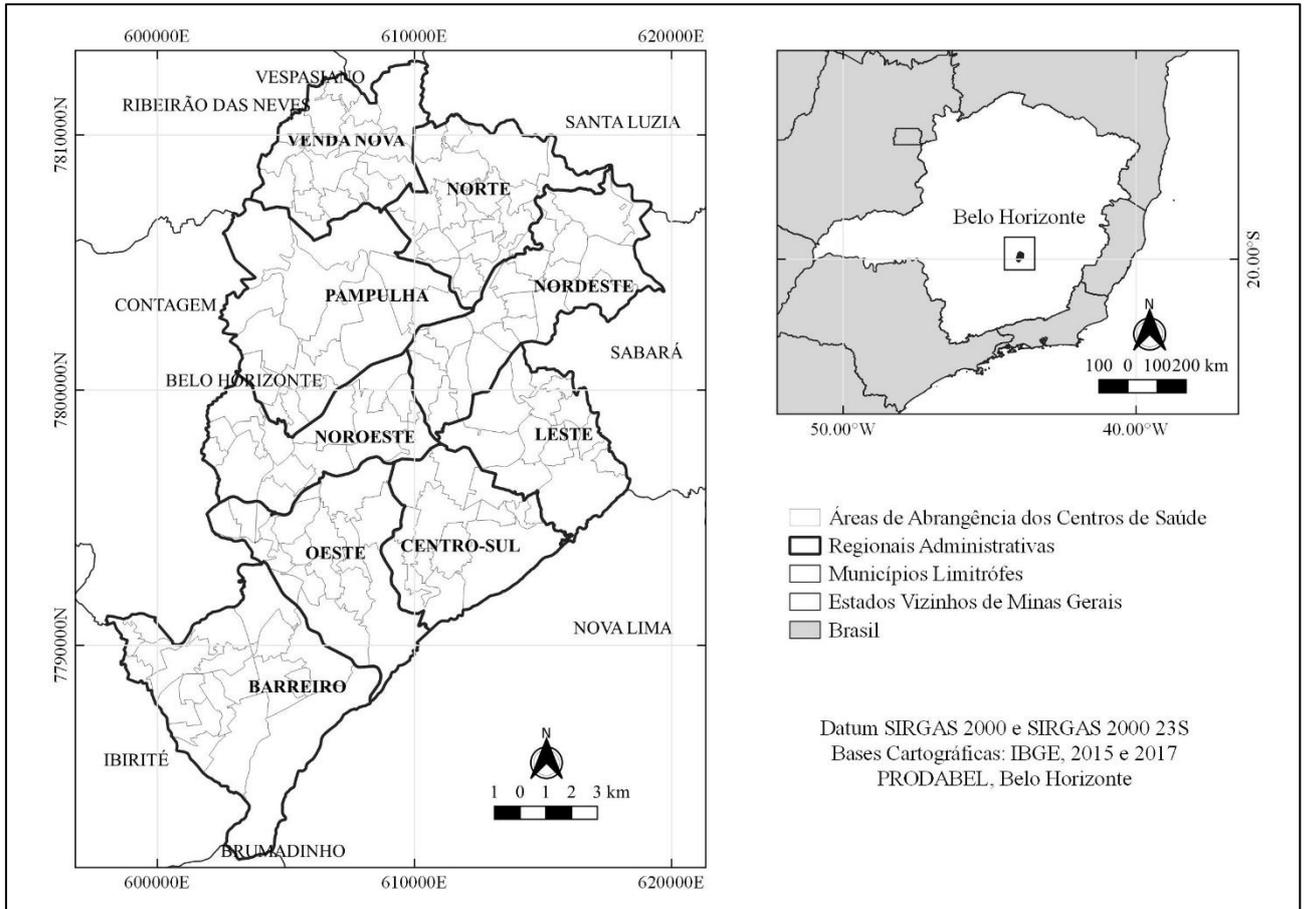
Figura 1 - Endemicidade da leishmaniose visceral humana no mundo em 2018



Fonte: https://www.who.int/leishmaniasis/burden/GHO_VL_2018.pdf?ua=1

Em 2018 foram notificados, no Brasil, 3.851 casos de LV humana (LVH) (BRASIL, 2018a). Os casos confirmados notificados se distribuíram por todas as regiões, principalmente, no Nordeste (57,05%, 2.197), Norte (21,71%, 836) e Sudeste (15,68%, 604). Nesse período, os casos foram relatados em 23 estados brasileiros e no Distrito Federal. Maranhão (725;18,83%) foi o estado com o maior número de casos confirmados, seguido de Pará (562; 14,59%), Minas Gerais (434; 11,27%) e Ceará (387; 10,05%) (Figura 2) (BRASIL, 2018a).

Figura 3 - Localização de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

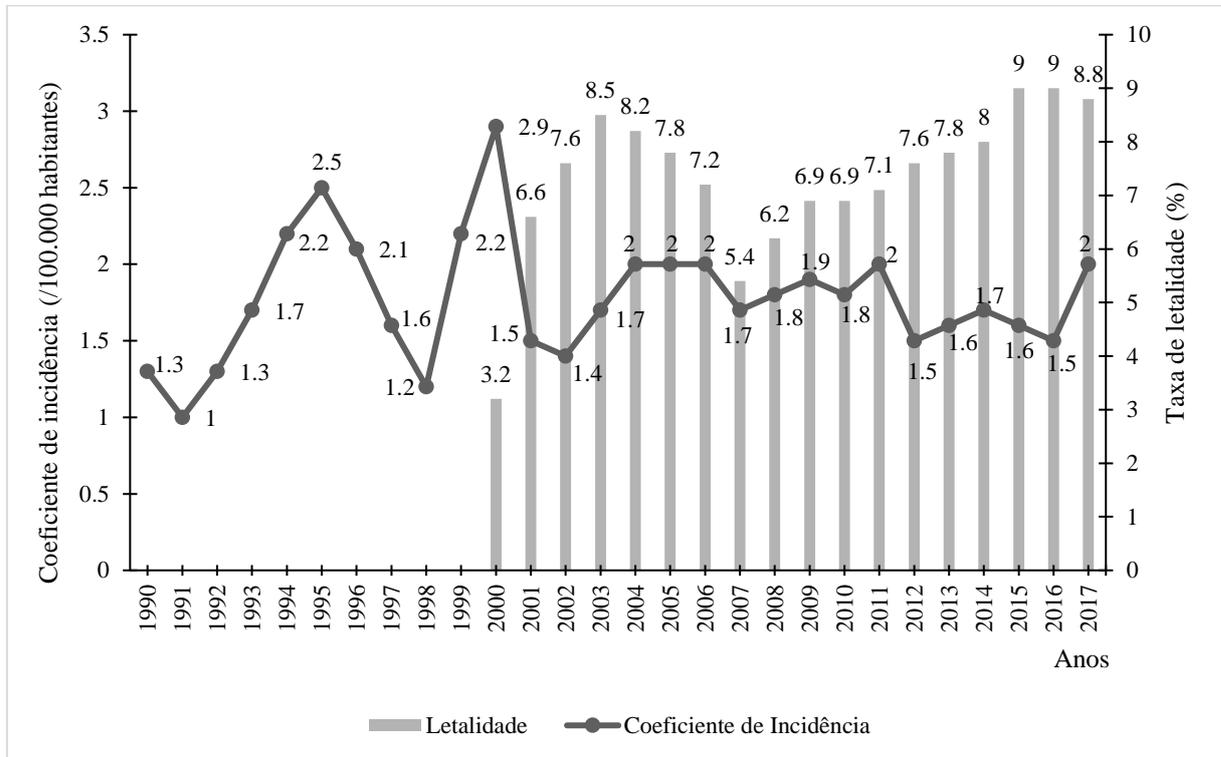


Fonte: Do autor, 2021

3.1.3 Indicadores de saúde para a leishmaniose visceral humana

A LVH é uma zoonose grave que pode ser letal, principalmente em doentes não tratados (BRASIL, 2017a). A série histórica do coeficiente de incidência de LVH no Brasil, 1990 – 2017, tem variado entre 1,0 (1991) a 2,9/100.000 habitantes (2000) (Figura 4). Nesse período a média anual do coeficiente de incidência de LVH foi de 1,8 casos/100.000 habitantes (BRASIL, 2017b, 2017c). A taxa de letalidade da LVH no Brasil, 2000 – 2017, variou de 3,2 (2000) a 9% (2015 e 2016), com um média anual para o período de 7,3% (Figura 4) (BRASIL, 2016, 2017b).

Figura 4 - Coeficiente de incidência (/100.000 habitantes) e taxa de letalidade (%) da leishmaniose visceral humana no Brasil, 1990-2017



Fonte: Sinan/SVS/MS. BRASIL, 2016, 2017b, 2017c

Muitos estudos realizados no Brasil têm descrito o status epidemiológico da LV nos estados e em cidades endêmicas ao longo do tempo. Cavalcante e Vale (2014) descreveram o perfil epidemiológico dos casos de LVH no estado do Ceará (CE) a partir dos dados secundários disponibilizados pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do Ministério da Saúde (MS), no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2011. Os autores verificaram a endemicidade da LVH no CE. Nesse período a doença foi notificada em aproximadamente 88% dos municípios do estado, com uma média anual de $596,8 \pm 29,6$ casos, incidência de 6,1 casos/100.000 habitantes e prevalência de 7,1 casos/100.000 habitantes. A Região Metropolitana de Fortaleza foi a microrregião que notificou a maior quantidade de casos da LVH no estado (51,9% dos casos). A capital Fortaleza registrou o maior número de casos (5,6%) de LVH no país. Os autores verificaram também que a letalidade média da LVH no CE foi de 5,1%, com uma média anual de $30,8 \pm 4,9$ óbitos.

Oliveira et al. (2016) obtiveram dados da Secretaria da Saúde de São Paulo (SP) sobre os casos de LV e de seu vetor. Os dados foram analisados para os 645 municípios e 63 microrregiões de SP. Após confirmada a presença de *L. longipalpis* em Araçatuba, em 1997, foram notificados os primeiros casos autóctones de LV canina (LVC) (1998) e de LVH (1999)

em SP, ambos em Araçatuba. A dispersão de vetores e a expansão da LV começou em 1997, perto da fronteira de SP com Mato Grosso do Sul (MS). A doença avançou do noroeste para o sudeste, ao lado da rodovia Marechal Rondon a uma taxa de progressão aritmética nas principais cidades das microrregiões de SP. De 1997 a 2014, a presença do vetor da leishmaniose em área urbana foi verificada em 167 municípios (25,9%) com casos de LVC relatados em 108 municípios (16,7%) e casos de LVH em 84 municípios (13%). Nesse período, houve 2.539 casos autóctones confirmados de LVH em SP com 218 óbitos e taxa de letalidade de 8,6%.

Em MG, Silva et al. (2017) realizaram um estudo a partir de casos confirmados de LVH notificados ao SINAN/MS no período de 2002 e 2013, considerando as 12 mesorregiões do estado. Nesse período foram notificados 5.778 casos novos de LVH em MG. Nas mesorregiões Central Mineira, Jequitinhonha, Região Metropolitana de Belo Horizonte, Noroeste de Minas, Norte de Minas e Vale do Rio Doce foram verificados coeficientes de incidência de até 26 casos/100.000 habitantes. As mesorregiões, Vale do Rio Doce e Jequitinhonha, mostraram um aumento considerável nos coeficientes de incidência no último período estudado (2011-2013). As outras seis mesorregiões (Campo das Vertentes, Oeste de Minas, Sul/Sudoeste de Minas, Triângulo Mineiro/Alto Paranaíba, Vale do Mucuri e Zona da Mata) relataram casos esporádicos e apresentaram coeficientes de incidência baixos e instáveis, atingindo um máximo de 1,2 casos/100.000 habitantes. Além disso, os coeficientes de incidência de LVH em MG nesse período variaram de 1,6 a 3,5 casos/100.000 habitantes.

A partir de dados do SINAN, no período de 2008 a 2011 em Belo Horizonte (MG) Morais et al. (2015) observaram uma redução no coeficiente de incidência de casos de LVH de 7,2 em 2008 para 3,9 casos/100.000 habitantes em 2011. No mesmo município, durante o período de 2006 a 2013 foram notificados 866 casos de LVH com 111 óbitos. As taxas de morbidade e letalidade de LVH em Belo Horizonte nesse período mantiveram-se elevadas ao longo de quase todos os anos avaliados, com um coeficiente de incidência médio de 4,18 casos/100.000 habitantes e uma taxa de letalidade de 11,17% (BRUHN et al., 2018a). Bruhn et al. (2018a) verificaram também um pico no coeficiente de incidência em 2008, seguido de um declínio mais acentuado a partir de 2011. Em 2013, os autores observaram os valores mais baixos da série histórica avaliada. A taxa de letalidade permaneceu alta ao longo dos anos avaliados e apresentou um pico em 2009 (19,61%).

3.1.4 Indicadores de saúde para a leishmaniose visceral canina

A proporção de casos de LVH em relação aos casos de LVC em diferentes focos é muito variável, entretanto os relatos mostram que na população canina a prevalência tende a ser sempre superior (MICHALICK; RIBEIRO, 2011). No entanto, não ocorre um rastreamento sorológico semelhante ao dos cães nos humanos, assim é possível que haja uma infecção subestimada nesses indivíduos. Coura-Vital et al. (2013) realizaram um estudo de coorte para identificar a incidência da infecção canina por *L. infantum*. Nesse estudo, 282 cães foram acompanhados por 26 meses. Os autores verificaram que a incidência geral de infecção foi de 5,8 por 100 meses-cão (intervalo de confiança de 95% [IC_{95%}]: 5,1 – 6,5).

Borges et al. (2014) realizaram um estudo observacional transversal no município de Juatuba (MG) em 2010. Os autores coletaram amostras sanguíneas de 957 cães, definidos de forma aleatória em todos os bairros do município. Para o diagnóstico sorológico, foram utilizados os testes *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA, teste de triagem) e reação de imunofluorescência indireta (RIFI, teste confirmatório). A prevalência da LVC foi estimada em 10,6%, com variação de 3 a 50%, distribuída em 70,6% dos bairros do município. Com os resultados deste trabalho, as ações de prevenção e controle da LVC foram feitas segundo a especificidade de cada localidade, para evitar a expansão dos casos caninos e humanos em Juatuba, MG.

O estudo de Teixeira-Neto et al. (2014) realizado em 3.652 cães, distribuídos em 11 estratos e 1.247 blocos urbanos, verificou a prevalência da LVC no município de Divinópolis (MG). Amostras de soro dos animais foram coletadas entre março de 2013 e fevereiro de 2014. O diagnóstico sorológico de cães foi realizado utilizando os testes ELISA (teste para triagem) e RIFI (teste confirmatório). A prevalência geral de animais soropositivos foi de 4,63% (IC_{95%}: 3,95 - 5,31) (n = 169) e variou em diferentes estratos entre 0,9 (variação de 0,0 - 1,91) e 8,73% (variação de 5,65 - 11,81).

Cães de vida livre com LV contribuem para a expansão territorial da doença e exigem atenção especial das autoridades de saúde. Melo et al. (2018) realizaram um estudo para determinar a prevalência da LVC em uma população de cães de vida livre em Divinópolis (MG), região endêmica no Brasil. Os cães foram capturados a cada dois meses durante sete tentativas amostrais. Os cães capturados foram avaliados quanto à presença de anticorpos anti-*Leishmania* usando ELISA como teste de triagem e RIFI como teste confirmatório. Cães soropositivos para ambos os testes foram considerados infectados e submetidos à eutanásia. Após o final do período de coleta, os soros armazenados foram avaliados com o teste rápido

dual-path platform (DPP). Animais soropositivos por esse método e confirmado por ELISA também foram considerados infectados, como atualmente recomendado pelo MS do Brasil. Os autores verificaram que 328 cães foram capturados pelo menos uma vez durante o período de amostragem, sendo 25 (7,6%) soropositivos por ELISA e RIFI e 27 (8,2%) por DPP e ELISA. A prevalência de LV mostrou uma tendência geral decrescente. No entanto, mesmo com a eutanásia periódica, não foi possível eliminar a infecção e foram observadas prevalências aumentadas na quarta e na sétima tentativa de amostragem. Houve uma alta concordância geral (índice Kappa = 0,95; IC95%: 0,91 – 0,99) entre os dois critérios diagnósticos. A existência de LV entre cães em situação de rua pode contribuir significativamente para a persistência da doença na população humana, mesmo com a eutanásia periódica.

Um estudo transversal realizado por Leal et al. (2018) avaliou a prevalência da LVC em Governador Valadares (MG) de 2014 a 2015. No estudo foram recolhidas 5.822 amostras de sangue de uma população canina estimada de 20.000 cães e animais soropositivos foram identificados utilizando DPP e ELISA. Os autores observaram 1.282 cães soropositivos indicando uma soroprevalência de 22%.

Em Belo Horizonte, entre 2006 e 2011, Moraes et al. (2015) verificaram que a prevalência da LVC oscilou no período de estudo, com variação de 6,9% (2007) a 3,6% (2011). Entre os anos de 2007 e 2011, a redução dessa prevalência foi de 47,8%. Em um estudo complementar realizado por Bruhn et al. (2018b) no mesmo local, com dados de inquéritos censitários caninos de 2006 a 2013, os autores observaram uma proporção média de soroprevalência canina de 7,31%, sendo a proporção média de hospedeiros monitorados de 6,73%. O indicador, proporção de cães monitorados, se refere aos animais com apenas o teste de triagem (ELISA) reagente. Nesse período a proporção média de soroprevalência canina apresentou tendência decrescente, enquanto a proporção média de hospedeiros monitorados aumentou ao longo do período de estudo.

3.1.5 Fatores de risco para a leishmaniose visceral humana

A evolução espacial da LV mostrou que os casos caninos precederam os casos humanos, confirmando a importância do cão como reservatório da LV em áreas urbanas (BEVILACQUA et al., 2001, NUNES et al., 2010). Um estudo ecológico conduzido em Belo Horizonte por Araújo et al. (2013) com dados de LVH do SINAN/MS, de 2007 a 2009, buscou identificar as áreas de maior risco para a LVH e os fatores de risco envolvidos na transmissão da *L. infantum*. Os autores utilizaram abordagem bayesiana para modelar o risco relativo de LV incluindo

potenciais fatores de risco envolvidos na transmissão (como, infecção canina, características socioeconômicas e ambientais). Nesse período foram confirmados 412 casos de LVH e os autores verificaram que o risco relativo de LV mostrou estar associado com a renda (percentual de chefes de família com renda inferior a dois salários-mínimos), educação (percentual de analfabetos e de chefes de família com menos de quatro anos de estudo) e o número de cães infectados por habitantes. O risco de adoecer parece ser maior em crianças menores de 15 anos (BEVILACQUA et al., 2001). O principal grupo etário afetado pela LVH são as crianças; entretanto, no Ceará observou-se uma alteração no perfil da doença, a partir de 2008, quando a população de doentes adultos ultrapassou a população infantil (CAVALCANTE; VALE, 2014).

Bruhn et al. (2018a), por meio de estudo observacional retrospectivo, analisaram os determinantes sociais associados à morte por LVH em Belo Horizonte entre 2006 e 2013. Os autores observaram que as pessoas de pele preta (144 casos, 16,6%) ou parda (215 casos, 24,8%) apresentaram maior morbidade, seguidas pelas brancas (151 casos, 17,4%). Além disso, os autores constataram que o risco de morte por LV aumentava com o avançar da idade e que era maior no sexo masculino (RR = 1,89; IC_{95%}: 1,21-2,97). Os autores verificaram também uma maior letalidade (16,7%) entre os indivíduos com menor escolaridade (três anos de estudo).

3.1.6 Fatores de risco para a leishmaniose visceral canina

Um estudo de coorte conduzido por Coura-Vital et al. (2013) identificou fatores de risco para a infecção canina por *L. infantum*. Nesse estudo, foi realizado um inquérito canino (n = 1443) e 282 cães foram selecionados e acompanhados por 26 meses. Os autores verificaram que o aumento do risco de infecção estava associado à presença de casos prévios de LVC nos domicílios (*hazard ratio* [HR] = 1,4; IC_{95%}: 1,1-1,8) e da ausência nas casas de paredes rebocadas (HR = 3,6; IC_{95%}: 1,6-8,1). Segundo os autores, esses fatores de risco sugerem que a pulverização de inseticidas em rachaduras e fendas nas paredes não rebocadas podem reduzir as taxas de picadas pelos flebotomíneos dentro e no peridomicílios.

No mesmo contexto, um estudo transversal realizado por Leal et al. (2018) avaliou a LVC em Governador Valadares (MG) de 2014 a 2015. Em uma população de aproximadamente 280.000 habitantes, 3.835 proprietários de cães foram entrevistados sobre condições socioeconômicas, moradia, características do peridomicílio e características e comportamento de seus cães. Os fatores de risco associados à LVC foram: quintal não pavimentado (*odds ratio* [OR] = 1,4; IC_{95%}: 1,2-1,7); a presença de folhas secas e frutos em decomposição no quintal (OR = 1,3; IC_{95%}: 1,1 a 1,5); cães de tamanho médio (OR = 1,3; IC_{95%}: 1,1-1,5) ou grandes (OR

= 1,8; IC_{95%}: 1,5–2,3); cães de pelo curto (OR = 1,8; IC_{95%}: 1,5–2,1); cães que dormiam no quintal (OR = 2,6; IC_{95%}: 1,8–3,6) ou na varanda (OR = 1,6; IC_{95%}: 1,1–2,3); e histórico de LVC no domicílio (OR = 1,3; IC_{95%}: 1,1–1,5).

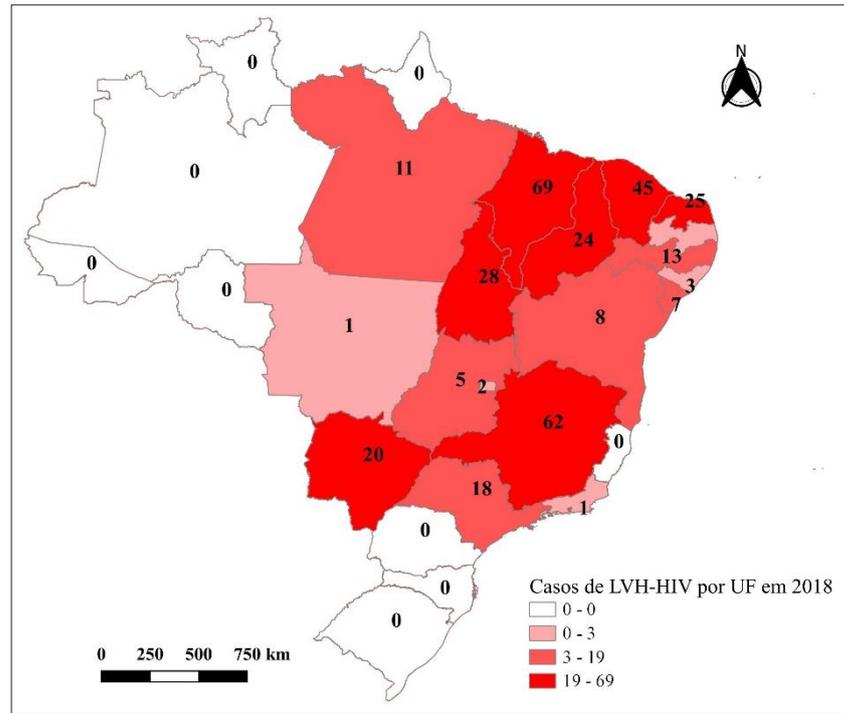
Animais sinantrópicos, como roedores e marsupiais, são considerados reservatórios para a *L. infantum* e podem ser um elo na transmissão silvestre e doméstica desse protozoário em áreas endêmicas. No entanto, o papel desses animais no ciclo de transmissão urbano da *L. infantum* não é bem conhecido (CARREIRA et al., 2017; QUARESMA et al., 2011; SOUZA et al., 2014). Esse comportamento sinantrópico é sustentado pelo hábito da população local que transforma seus quintais em áreas rurais com a criação de animais, como galinhas e suínos, além da manutenção de uma variedade de árvores frutíferas. Essas condições favorecem a proliferação e manutenção de *L. longipalpis*, principal vetor da LV em áreas urbanas (HUMBERG et al., 2012).

Altas taxas da infecção por *Leishmania* em gambás nas áreas urbanas sugerem que essa espécie pode atuar como um elo natural no ciclo de vida do parasito no hospedeiro domésticos e silvestre, uma vez que gambás e cães podem coabitar no mesmo ambiente (SANTIAGO et al., 2007). Humberg et al. (2012) investigaram a ocorrência de *L. infantum* em 54 gambás (*D. albiventris*) em um centro de reabilitação de animais silvestres em Campo Grande (MS). Amostras de sangue periférico e medula óssea dos animais foram analisadas por exame direto, cultura em meio específico e PCR-RFLP. O DNA de *L. infantum* foi detectado em 11 (20,37%) animais e 81,81% dos gambás positivos foram capturados em áreas de transmissão conhecida para *L. infantum* em Campo Grande. Os resultados desse estudo sugerem o papel de *D. albiventris* na transmissão urbana da *L. infantum*.

3.1.7 Coinfecção leishmaniose visceral - HIV

A coinfecção LV e vírus da imunodeficiência humana (HIV) (coinfecção LV-HIV) tornou-se um problema emergente de Saúde Pública em várias partes do mundo, com altas taxas de morbidade e mortalidade (GRAEPP-FONTOURA et al., 2018). No Brasil em 2018 foram verificados 344 casos de coinfecção LV-HIV (BRASIL, 2018b). A maioria dos casos notificados foram reportados nas regiões, Nordeste (56,98%; 196) e Sudeste (23,55%; 81) e nos estados do Maranhão (20,06%; 69) e Minas Gerais (18,02%; 62) (Figura 5) (BRASIL, 2018b).

Figura 5 - Distribuição, por quartis, dos casos de coinfeção LV-HIV no Brasil em 2018 segundo Unidade de Federação de notificação



Fonte: Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net

A coinfeção LV - HIV é um grande desafio para a Saúde Pública, principalmente devido à dificuldade em estabelecer um diagnóstico preciso, a baixa resposta ao tratamento com altas taxas de recidivas e evolução até a morte. Além disso, esses dois patógenos atuam, ao mesmo tempo, para o enfraquecimento do sistema imunológico contribuindo para a piora do quadro clínico do paciente, o que requer medidas efetivas de vigilância e controle epidemiológico (GRAEPP-FONTOURA et al., 2018).

Sousa-Gomes et al. (2011) realizaram um estudo descritivo dos casos com coinfeção LV-HIV, com dados do SINAN/MS de 2007 a 2008. Nesse estudo, os autores verificaram que de 7.556 casos de LVH notificados, 3,7% apresentavam coinfeção LV-HIV; o sexo masculino representou 78,1% desses casos e a média de idade foi de 34,7 anos. Os casos estavam distribuídos, principalmente em MG (19,1%), SP (19,1%), CE (12,6%) e MS (12,2%). As manifestações clínicas mais prevalentes foram: febre, emagrecimento, esplenomegalia e hepatomegalia. Os autores verificaram também que o perfil dos pacientes com coinfeção LV-HIV não diferiram daqueles pacientes sem a coinfeção, à exceção da letalidade que era maior nos pacientes com coinfeção LV-HIV (9,7%).

No mesmo contexto, Cavalcante e Vale (2014) quando descreveram o perfil epidemiológico dos casos de LVH no CE a partir dos dados secundários disponibilizados pelo SINAN/MS de 2007 a 2011 observaram uma média anual de $31,8 \pm 6,0$ indivíduos apresentando coinfeção HIV-LV no estado, com aproximadamente 57,2% dos casos oriundos de Fortaleza (CE). Os autores verificaram também que o percentual de recidiva de LV entre os indivíduos HIV positivos foi de 15,5% (30% do total de recidivas). Além disso, foi constatado que, no período de 2007 a 2010, a letalidade média neste grupo foi de 4,7%, chegando a um percentual de 21,2% em 2011 (4,5 vezes a letalidade do período anterior) com os óbitos ocorrendo em indivíduos na faixa etária de 20 a 59 anos.

A LV em Belo Horizonte é uma doença grave, com altas taxas de morbidade e de letalidade, principalmente na presença de coinfeção LV-HIV. Em um estudo observacional retrospectivo, Bruhn et al. (2018a) verificaram os determinantes sociais associados à coinfeção LV-HIV em Belo Horizonte, no período de 2006 e 2013. Os autores observaram que dos 866 casos de LVH confirmados no período, 488 (56,4%) casos relataram conhecer o seu status de HIV e, desses casos, 70 (14,3%) apresentaram a coinfeção LV-HIV. A letalidade dos casos com coinfeção LV-HIV (27,3%) foi significativamente maior comparada aos casos que não apresentavam a coinfeção (12,1%). Os indivíduos com coinfeção LV-HIV tinham 2,26 vezes mais risco de morrer por LV do que aqueles sem a coinfeção (RR = 2,26; IC_{95%}: 1,18–4,32). Além disso, indivíduos do sexo masculino tiveram 2,4 vezes mais chances de ter a coinfeção do que as mulheres (OR = 2,69; IC_{95%}: 1,57–4,61) e os indivíduos com maior idade apresentavam maior probabilidade de ter a coinfeção LV-HIV. A mediana da idade dos pacientes LV-HIV foi de 41 anos (intervalo interquartil: 17 anos) e a mediana daqueles que não apresentavam a coinfeção foi de 26 anos (intervalo interquartil: 43,25 anos). Os autores não encontraram associação estatística entre a cor de pele e escolaridade dos indivíduos e a coinfeção LV-HIV.

3.1.8 Vigilância e controle da leishmaniose visceral

O controle das doenças infecciosas, assim como a LV, é fundamental para a melhoria da saúde e o bem-estar humano e animal, particularmente nos países em desenvolvimento, onde o risco dessas doenças é alto e o acesso aos cuidados de saúde é insuficiente (DANTAS-TORRES; OTRANTO, 2016). Com a expansão geográfica da LV, associada ao processo de urbanização da doença, foi implementado no Brasil o Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (PVCLV). Para que ocorra a diminuição da morbidade e letalidade da

LV as estratégias de controle do PVCLV estão centradas no diagnóstico precoce e tratamento adequado dos casos humanos, controle do reservatório canino e dos vetores flebotômicos, além de educação em saúde (BRASIL, 2006, 2014).

Resultados positivos foram obtidos com a implementação do PVCLV e a sua descontinuação sugere um forte ressurgimento da LVC verificado no estudo de Leal et al. (2018) que também reforça o papel da educação em saúde e das medidas de gestão ambiental para o controle efetivo da doença. Os resultados do estudo de corte conduzido por Coura-Vital et al. (2013) sugerem que o PVCLV deve adotar medidas de gestão ambiental em residências com casos anteriores de LVC, pois esses locais são mais propensos a manter o ciclo de transmissão da *L. infantum* e reduzir o risco de exposição aos vetores é essencial para mitigar a infecção. Em Belo Horizonte, as atividades de controle da LV, de 2007 a 2011, baseadas no PVCLV foram avaliadas por Morais et al. (2015) em um estudo descritivo. Os autores verificaram no final do período de estudo bons resultados, como a redução de 47,8% na soroprevalência canina e na incidência de LVH de 7,2 (2008) para 3,9/100.000 habitantes (2011). Bruhn et al., 2018a também encontraram melhora nos indicadores de morbidade e letalidade em Belo Horizonte utilizando estudo observacional retrospectivo, a partir da análise de dados do SINAN entre 2006 e 2013. Os autores verificaram os menores valores para o coeficiente de incidência (1,49 casos/100.000 habitantes) e para a taxa de letalidade (2,08%) da LVH em 2013.

Segundo Marcondesa e Day (2019) os desafios para o controle da LV também incluem: (i) a identificação precisa de cães infectados (principalmente dos animais assintomáticos); (ii) controvérsia em torno da ética e efetividade da eutanásia de cães sororreagentes; (iii) a efetividade limitada das vacinas caninas atualmente disponíveis e seu potencial para interferir na interpretação dos testes sorológicos; (iv) os gastos associados à distribuição de coleiras inseticidas caninas, que pode ser o método de controle mais efetivo; e (v) o custo e acesso ao tratamento da LVC pela população em geral. Alguns estudos têm evidenciado a complexidade das medidas de vigilância e controle atualmente empregadas pelo PVCLV e de seu efeito limitado em impedir a expansão territorial da doença e reduzir o número de casos de LV, o que indica a necessidade de revisão das ações propostas (ARRUDA et al., 2019; MORAIS et al. 2015).

Zuben e Donalísio (2016) conduziram um estudo para avaliar as dificuldades na execução das ações preconizadas pelo PVCLV em grandes centros urbanos brasileiros (Bauru, Belo Horizonte, Campinas, Campo Grande, Fortaleza e Goiânia) com transmissão da *L. infantum*. Esse estudo mostrou as limitações verificadas pelos gestores municipais no

cumprimento das atividades propostas pelo PVCLV e a necessidade de reavaliação das políticas de controle da LV. As autoras realizaram entrevistas semiestruturadas e identificaram como principais problemas: a descontinuidade das atividades de controle por falta de recursos materiais, financeiros e humanos; resistência dos tutores com a indicação de eutanásia dos cães sororreagentes; e a baixa cobertura do controle químico dos vetores flebotomíneos.

No mesmo contexto, Werneck et al. (2014) para avaliar o efeito do controle químico vetorial e a eutanásia de cães sororreagentes na incidência da LVH realizaram um ensaio randomizado de intervenção comunitária na cidade de Teresina (PI). Nesse estudo foram realizados 4 intervenções: i) pulverização de casas e cercados de animais com inseticida; ii) eutanásia de cães sororreagentes; iii) combinação de pulverização e eutanásia de cães e iv) sem intervenção. Os autores verificaram que mesmo com a implantação em larga escala da pulverização com inseticida e eutanásia de cães, o estudo mostrou uma efetividade relativamente baixa a moderada (27 a 52%) da eutanásia de cães e efeito não significativo da pulverização com inseticidas na incidência da LVH, concluindo a necessidade de revisão do PVCLV.

Algumas das medidas adotadas no Brasil para o controle da LV a partir do reservatório canino são a realização de inquéritos censitários caninos e eutanásia de cães sororreagentes, independentemente de seu estado clínico (BRASIL, 2014; BRASIL, 2017a). O controle da LV, baseado na eutanásia de cães sororreagentes tem se mostrado ineficaz, além de ser uma medida duramente criticada (DANTAS-TORRES; OTRANTO, 2016). Melo et al. (2018) realizaram um estudo para determinar a prevalência da LV e verificar a efetividade da eutanásia no controle da doença em uma população de cães em situação de rua em Divinópolis (MG). Os autores verificaram que não foi possível eliminar a infecção canina, mesmo com a eutanásia periódica dos cães sororreagentes, pois prevalências aumentadas foram observadas na quarta e na sétima tentativas de amostragem. Assim, a existência de LV nos cães em situação de rua pode contribuir de forma significativa para a persistência da doença na população humana, mesmo com a eutanásia.

As estratégias de vigilância e controle aplicadas ao reservatório canino no Brasil são questionadas e parecem não ser suficientes para diminuir a LV. Sevá et al. (2016) compararam a eficácia da eutanásia de coes soropositivos, o uso de coleiras inseticidas e a vacinaao de coes em áreas endêmicas para LVC a partir de um modelo matemático. As simulaoes deste estudo mostraram que as estratégias utilizadas contribuíram para reduzir a LVH e LVC. O uso de coleiras inseticidas apresentou o maior nível de eficácia e quando utilizadas a uma taxa de cobertura de 90% foram capazes de eliminar a infecao canina e humana. A eutanásia e a

vacinação utilizadas a uma taxa de coberturas de 70% e 90%, respectivamente, mostraram a uma proporção de populações infectadas similar. No entanto, ao avaliar as implicações de ambos os métodos, particularmente os aspectos negativos da eutanásia canina e a proporção de animais imunes pela vacinação, a última medida parece ser a melhor opção se o custo total não for significativamente maior.

Estudos têm questionado a efetividade da eutanásia de cães sororreagentes, no entanto a situação poderia ser pior sem essa medida de controle da LV. Os testes de triagem disponíveis para o diagnóstico da LCV podem estar falhando na identificação de cães reagentes e isso pode favorecer a permanência desses animais no ambiente. O estudo de Gondim (2019) verificou um elevado percentual de cães assintomáticos não reagentes (25%) no teste de triagem (DPP) que foram positivos quando realizada PCR de aspirado de medula óssea.

Mesmo com os benefícios da utilização das coleiras inseticidas nos cães, dificuldades operacionais podem ser verificadas com a implementação dessa medida de controle. Alves et al. (2018) conduziram um estudo de intervenção comunitária no município de Montes Claros (MG) comparando uma área controle (sem encoleiramento canino) a uma área de intervenção (uso de coleiras caninas impregnadas com deltametrina 4%). Os autores verificaram que de 4.388 cães sem infecção inicialmente encoleirados, 36,9% não foram encontrados na segunda etapa do estudo, 27,0% foram perdidos por sumiço/doação/venda e em 22,6% dos animais não foi possível realizar a avaliação porque a residência do cão estava fechada. Além disso, houve 56,1% de perda de coleiras em um ano de estudo, perda essa menor nos cães que permaneceram mais tempo no estudo.

3.2 Abordagens espaciais, temporais e espaço-temporais em Saúde Pública

Vários estudos tentam entender a urbanização e a variação espacial e temporal da LV por meio de análises espaciais e temporais. De fato, uma combinação de diferentes metodologias para análises espaciais e temporais pode ser útil para entender os padrões de agregação, manutenção e dispersão da LV em vários locais e no tempo (SILVA et al., 2017). Essas análises com dados epidemiológicos podem contribuir para aprofundar o entendimento sobre o comportamento e a expansão da LV no Brasil e ajudar a orientar ações de planejamento, vigilância e controle da doença em áreas endêmicas. Além disso, essas ferramentas podem também ser valiosas e úteis na seleção de áreas prioritárias, na escolha da melhor época do ano para intervenções educacionais e no direcionamento de recursos financeiros limitados (ARRUDA et al., 2019, MELO et al. 2018).

Há evidências da correlação espacial e temporal entre a ocorrência de LVH e de LVC em áreas urbanas, geralmente com os casos caninos precedendo os casos humanos (BRASIL, 2014; BRASIL, 2017a; BRUHN et al., 2018b, OLIVEIRA et al., 2001). O monitoramento do risco de LVH em áreas menores e com uma distribuição espacial desigual da doença é importante para direcionar e priorizar as ações do PVCLV no ambiente urbano, especialmente nas grandes cidades. Araújo et al. (2013) conduziram uma análise espacial em Belo Horizonte (MG) para identificar as áreas de maior risco de LVH utilizando dados do SINAN/MS de 2007 a 2009 e notificaram 412 casos no município. As áreas de abrangência dos Centros de Saúde (146 áreas) de Belo Horizonte foram consideradas unidades espaciais da análise. De acordo com os autores as estimativas do risco relativo para a LV foram superiores a 1,0 em 54% das áreas (79/146). Além disso, a modelagem espacial identificou 14 áreas com maior risco relativo para LVH, sendo que 12 delas se concentravam na região norte, nas Regionais Administrativas Venda Nova (6), Norte (1) e Nordeste (5).

As ações de vigilância e controle da LV devem ser feitas de acordo com a especificidade de cada localidade, para evitar a expansão da doença entre humanos e animais. Nesse contexto, o estudo de Teixeira-Neto et al. (2014) verificou a dependência espacial entre LVC e LVH no município de Divinópolis (MG), além de identificar áreas de risco prioritárias para implementação de medidas de controle mais rigorosas. A análise espacial dos dados de LVH e LVC realizada neste estudo usou as seguintes metodologias: estimativa de densidade de Kernel, a função K de Ripley bivariada e métodos de distribuição direcional. Dependência espacial positiva foi detectada entre LVH e LVC, com a ocorrência de casos humanos da doença concentrados em locais próximos a áreas com maior infecção canina. A área de risco prioritária pôde ser nitidamente identificada pela estimativa de densidade de Kernel e pelos gráficos de elipse do desvio padrão, no qual a elipse da LVH ficou totalmente dentro da elipse da LVC.

No mesmo contexto, o estudo ecológico realizado por Barbosa et al. (2014) identificou áreas prioritárias para vigilância e controle da LV no município de São Luís (MA), área altamente endêmica para a doença, quando avaliaram a distribuição espacial LVH e LVC entre 2005 e 2007 em 355 bairros (reunidos em 203 unidades geográficas) da cidade. A presença de autocorrelação espacial foi explorada a partir dos índices de Moran global e local. Autocorrelação espacial fraca foi verificada para a taxa de incidência da LVH ($I = 0,138$, $p < 0,05$). Segundo os autores, um total de 43 unidades geográficas, abrangendo 121 bairros, foram classificadas como áreas prioritárias para a implementação de ações de vigilância e controle. Além disso, para definir um plano de ação para a implementação dessas medidas os autores propuseram que das 43 áreas prioritárias: (i) 16 unidades geográficas (abrangendo 54

bairros) identificadas como agrupamentos com altas taxas de incidência de LVH deveriam receber a mais alta prioridade; (ii) nove unidades geográficas (28 bairros) que apresentavam aglomeração não significativa com altas taxas de LVH poderiam ser consideradas como a próxima prioridade para o controle da doença; e, finalmente, as últimas 18 unidades geográficas (39 bairros) que tiveram registros de LVH e LVC coexistentes durante o período do estudo deveriam receber atenção prioritária quando recursos (materiais, financeiros e humanos) estiverem disponíveis.

Um estudo ecológico de Silva et al. (2017) com análises espaciais e de séries temporais de casos novos de LVH (n=5.778) notificados ao SINAN/MS de 2002 a 2013 foi realizado considerando as 12 mesorregiões de MG e os seus municípios. O estudo utilizou duas metodologias: (i) mapas temáticos da incidência cumulativa bruta e suavizada (estimador bayesiano empírico) foram gerados para os quatro períodos de estudo (2002-2004; 2005-2007; 2008-2010; e 2011-2013), e (ii) ajuste de modelo de regressão de Poisson (modelo linear generalizado) quantificou a variação do número médio de casos de LV de um ano para o outro. Os casos novos analisados revelaram uma distribuição espacial e temporal heterogênea da LV em MG. Seis mesorregiões foram responsáveis pela expansão e manutenção da doença, com altos índices de incidência (até 26/100.000 habitantes).

Cães em situação de rua contribuem para a expansão geográfica da LV e a permanência da infecção humana, mesmo com a eutanásia periódica. Essa situação exige atenção especial das autoridades de Saúde Pública. Melo et al. (2018) estudaram a distribuição espacial da LV em uma população de cães em situação de rua em Divinópolis (MG) durante 14 meses (2012 a 2014). Os locais de captura foram georreferenciados e os cães capturados foram avaliados quanto à presença de anticorpos anti-*Leishmania*. Os cães soropositivos foram submetidos à eutanásia. Quanto à análise espacial, a estimativa de densidade de Kernel foi realizada e revelou que os animais infectados se concentravam em áreas com alta densidade de cães em situação de rua.

Bruhn et al. (2018b) realizaram um estudo ecológico com dados do SINAN/MS para avaliar a relação espacial e temporal existente entre a LVH e LVC em Belo Horizonte (MG) no período de 2006 a 2013. A incidência da LVH e a soroprevalência canina foram examinadas quanto às medidas de controle realizadas nas 148 áreas de abrangência dos Centros de Saúde do município. O estudo utilizou as seguintes metodologias: (i) ajuste de modelos autorregressivos integrado de médias móveis (ARIMA) com posterior análise de intervenção; (ii) ajuste de modelos vetoriais autorregressivos (VAR) e (iii) causalidade de Granger para avaliar a relação temporal entre a LVH e LVC; (iv) análise *Hotspot* para identificar *clusters* a

partir da estatística *Getis-OrdGi*. Os autores verificaram que o coeficiente de incidência da LVH e a proporção de cães sororreagentes (nos testes de ELISA e na RIFI) apresentaram tendência decrescente, enquanto a proporção de animais monitorados (cães positivos no ELISA e negativos ou indeterminados no RIFI) aumentou ao longo do tempo. O modelo VAR e a análise de Granger mostraram uma relação temporal, com os casos de LVC precedendo os casos de LVH. A distribuição espacial da LVH e LVC também mostrou uma aparente associação entre a ocorrência de LVH e de LVC registrados em anos anteriores.

No mesmo contexto, Arruda et al. (2019) investigaram a distribuição espacial da incidência de LVH e da prevalência de LVC nas 148 áreas de abrangência dos Centros de Saúde de Belo Horizonte (2007 a 2012) para identificar áreas prioritárias para ações de controle da doença, utilizando as seguintes metodologias: (i) suavização das taxas utilizando o método bayesiano empírico; (ii) varredura espaço-temporal; (iii) aplicação do índice de Moran global e local (indicadores locais de associação espacial, LISA) univariado para identificar autocorrelação espacial; (iv) uso da técnica de Kernel para análise de dados pontuais da LVC; e (v) utilização do índice de Moran global e local (LISA) bivariado para identificar autocorrelação espacial entre a LVH e a LVC. A partir dessas análises estatísticas, os autores formularam duas propostas para priorizar as medidas de controle da LV em Belo Horizonte: (i) áreas de prioridade máxima identificadas pelo LISA bivariado para LVH e LCV e (ii) combinação de áreas de máxima prioridade com áreas de alta prioridade identificadas pelo LISA univariado para LVH. Assim, 27 áreas de abrangência dos Centros de Saúde em Belo Horizonte foram categorizadas como de prioridade máxima e outras 13 como de alta prioridade. Os autores usaram ferramentas estatísticas práticas, de fácil acesso e sem custo (softwares livres) que podem contribuir para a compreensão da distribuição de LV em áreas urbanas e para melhorar a efetividade das políticas públicas adotadas no Brasil.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A LV é um sério problema de saúde pública e animal com distribuição mundial. É uma doença cujos fatores envolvidos na cadeia de transmissão são complexos, especialmente em áreas urbanas e muito povoadas. No Brasil, a urbanização da LV representa uma questão de particular interesse para as autoridades de saúde, em especial ao município de Belo Horizonte.

Os estudos epidemiológicos, por exemplo, aqueles que buscam entender o cenário em que a doença ocorre, a partir do cálculo de indicadores de saúde, do entendimento dos fatores de risco relacionados à sua ocorrência e dos estudos de análises temporais, espaciais e espaço-temporais com dados de saúde, são ferramentas valiosas, úteis e podem ser usados para auxiliar na implementação de medidas de vigilância e controle da LV em áreas endêmicas e com diferentes níveis de risco.

Esses estudos podem subsidiar análises objetivas da situação de saúde, contribuindo para a tomadas de decisão baseadas em evidências, além da elaboração de programas de ações de saúde. A partir desses estudos é possível definir áreas prioritárias para a vigilância da LV em áreas de alta transmissão de *L. infantum*, contribuindo para uma gestão mais efetiva dos recursos financeiros e técnicos limitados, aumentando a sustentabilidade e esforços de controle necessários. Esses estudos auxiliam as Secretarias Municipais de Saúde na elaboração de planos de controle mais efetivos, nos quais estratégias específicas seriam aplicadas em áreas com diferentes níveis de risco para a doença.

REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE e SILVA, R. et al. **Leishmaniose Visceral**. Boletim Epidemiológico. p. 42 - 43. In: Vigilância em Saúde no Brasil 2003-2019: da criação da Secretaria de Vigilância em Saúde aos dias atuais. n. 50. n. esp. 2019. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>. Acesso em: 15 out. 2020.
- ALVAR, J. et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. **PLoS One**, San Francisco, v. 7, n. 5, p. e35671, May 2012.
- ALVARENGA, D. G. et al. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 43, n. 2, p. 194-197, mar./abr, 2010
- ALVES, E. B. et al. Dificuldades operacionais no uso de coleiras caninas impregnadas com inseticida para o controle da leishmaniose visceral, Montes Claros, MG, 2012. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 27, n. 4, p. e2017469, 2018.
- ARAÚJO, V. E. M. de. et al. Relative Risk of Visceral Leishmaniasis in Brazil: A Spatial Analysis in Urban Area. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 7, n. 11, p. e2540, Nov. 2013.
- ARRUDA, R. M. F. de. et al. Space-time analysis of the incidence of human visceral leishmaniasis (VL) and prevalence of canine VL in a municipality of southeastern Brazil: Identification of priority areas for surveillance and control. **Acta Tropica**, Netherlands, v. 197, p. 105052, June. 2019.
- BARBOSA, D. S. et al. Spatial analysis for identification of priority areas for surveillance and control in a visceral leishmaniasis endemic area in Brazil. **Acta Tropica**, Netherlands, v. 131, p. 56–62, Mar. 2014.
- BEZERRA, J. M. T. et al. Burden of leishmaniasis in Brazil and federated units, 1990-2016: findings from Global Burden of Disease Study 2016. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 12, n. 6, p. e0006697. Sept. 2018.
- BELO HORIZONTE. Secretaria Municipal de Saúde. Prefeitura de Belo Horizonte. **Dados Epidemiológicos da LVH**. 2020. Disponível em: <<https://prefeitura.pbh.gov.br/saude/informacoes/vigilancia/vigilancia-epidemiologica/doencas-transmissiveis/leishmaniose>>. Acesso em: 20 July 2020.
- BEVILACQUA P. D. et al. Urbanização da leishmaniose visceral em Belo Horizonte. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 53, n. 1, p. 1-8, fev. 2001.
- BONILLA-ALDANA, D. K.; DHAMA, K.; RODRIGUEZ-MORALES, A. J. Revisiting the One Health Approach in the Context of COVID-19: A look into the Ecology of this Emerging Disease. **Advances in Animal and Veterinary Science**, v. 8, n. 3, p. 234-237, Mar. 2020.

BORGES, L. F. N. M. et al. Prevalência e distribuição espacial da leishmaniose visceral em cães do município de Juatuba, Minas Gerais, Brasil. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 44, n. 2, p. 352-357, fev. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. 1. ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006. 120 p. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_leish_visceral2006.pdf. Acesso em: 16 June 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. 1. ed., 5. reimpr. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 120 p. Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2019/05/2014-Manual-de-vigil%C3%A2ncia-e-controle-da-leishmaniose-visceral.pdf>. Acesso em: 25 June 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Letalidade de Leishmaniose Visceral. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 2000 a 2016**. 2016. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/14/LVLetalidade.pdf>. Acesso em: 20 July 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde: volume único**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2017a. 705 Disponível em: <http://www.saude.gov.br/images/pdf/2017/outubro/06/Volume-Unico-2017.pdf>. Acesso em: 09 May 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis. **Leishmaniose visceral 2017**. 2017b. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2019/janeiro/28/leishvisceral-17-novo-layout.pdf>. Acesso em: 12 July 2020

BRASIL. Ministério da Saúde. **Coefficiente de incidência de Leishmaniose Visceral, por 100.000 habitantes. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2017**. 2017c. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2018/novembro/12/LV-Coef-Incidencia.pdf>. Acesso em: 20 July 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Banco de dados do Sistema Único de Saúde - DATASUS, Informações Epidemiológicas e Morbidade: Doenças e Agravos de Notificação – De 2007 em diante. Leishmaniose Visceral**. Casos confirmados de leishmaniose visceral por ano de notificação (2018) segundo Região/UF de notificação. Brasília: Ministério da Saúde, 2018a. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/leishvbr.def>. Acesso em: 25 May 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Banco de dados do Sistema Único de Saúde - DATASUS, Informações Epidemiológicas e Morbidade: Doenças e Agravos de Notificação – De 2007 em diante. Leishmaniose Visceral**. 2018b. Casos confirmados por coinfeccção HIV segundo Região/UF de notificação. Brasília: Ministério da Saúde, 2018b. Disponível em:

<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/leishvbr.def>. Acesso em: 25 May 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Banco de dados do Sistema Único de Saúde - DATASUS, Informações Epidemiológicas e Morbidade: Doenças e Agravos de Notificação – De 2007 em diante. Leishmaniose Visceral**. 2018c. Casos confirmados de leishmaniose visceral segundo município de residência. Brasília: Ministério da Saúde, 2018c. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/leishvbr.def>. Acesso em: 04 Nov. 2020.

BRITO, F. O deslocamento da população brasileira para as metrópoles. **Estudos Avançados**, São Paulo, v. 20, n. 57, p. 221–236, maio/ago. 2006.

BRUHN, F. R. P. et al. Human visceral leishmaniasis: factors associated with deaths in Belo Horizonte, Minas Gerais state, Brazil from 2006 to 2013. **Epidemiology and Infection**, Cambridge, v. 146, n. 5, p. 565–570, Apr. 2018a.

BRUHN, F. R. P. et al. Spatial and temporal relationships between human and canine visceral leishmaniasis in Belo Horizonte, Minas Gerais, 2006–2013. **Parasites & Vectors**, London, v. 11, n. 1, p. 372, June. 2018b.

BURZA, S.; CROFT, S. L.; BOELAERT, M. Leishmaniasis. **The Lancet**, v. 392, p. 951-970 2019.

CARREIRA, J. C. A. et al. *Leishmania* in Marsupials—An Overview of Infection Records in the Americas and Australia. **Open Journal of Animal Sciences**, v. 7, n. 3, p. 315-343, July, 2017.

CAVALCANTE, Í. J. M.; VALE, M. R. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral (calazar) no Ceará no período de 2007 a 2011. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 17, n. 4, p. 911-924. out./dez. 2014.

CONTI, R. V. et al. Visceral leishmaniasis epidemiologic evolution in timeframes, based on demographic changes and scientific achievements in Brazil. **Journal of Vector Borne Diseases**, Dwarka, v. 53, n. 2, p. 99-104, Apr./Jun. 2016.

COSTA, F. A. L. The Dog as a Risk Factor in Transmission of Visceral Leishmaniasis: A Review. **Advances in Infectious Diseases**, v. 2, n. 2, p. 37-47, June 2012.

COURA-VITAL, W. et al. Canine visceral leishmaniasis: Incidence and risk factors for infection in a cohort study in Brazil. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 197, n. 3-4, p. 411– 417, Nov. 2013.

DANTAS-TORRES, F.; OTRANTO, D. Best practices for preventing vector-borne diseases in dogs and humans. **Trends in Parasitology**, Cambridge, v. 32, n. 1, p. 43-55, Jan. 2016.

GENARO, O. et al. Ocorrência de calazar em área urbana da Grande Belo Horizonte, MG. (Nota prévia). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 23, n. 2, p.121, abr./jun. 1990.

GIUNCHETTI, R. C. et al. Relationship between canine visceral leishmaniosis and the *Leishmania (Leishmania) chagasi* burden in dermal inflammatory foci. **Journal of Comparative Pathology**, Liverpool, v. 135, n. 2-3, p. 100–107, Oct. 2006.

GONDIM, C. N. **Diagnóstico da Leishmaniose Visceral canina em uma área de transmissão recente: mais de 25% dos cães soronegativos estavam infectados.** 2019. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Lavras, Lavras, 2019.

GRAEPP-FONTOURA, I. G. et al. Epidemiological, clinical and laboratory aspects of human visceral leishmaniasis (HVL) associated with human immunodeficiency virus (HIV) coinfection: a systematic review. **Parasitology**, Cambridge, v. 145, n. 14, p. 1801–1818. Dec. 2018.

HUMBERG, R. M. et al. *Leishmania chagasi* in opossums (*Didelphis albiventris*) in an urban area endemic for visceral leishmaniasis, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Cleveland, v. 87, n. 3, p. 470-472, Sept. 2012.

LAINSON, R.; RANGEL, E. F. *Lutzomyia longipalpis* and the eco-epidemiology of American visceral leishmaniasis, with particular reference to Brazil: a review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 100, n. 8, p. 811-27. Dec. 2005.

LEAL, G. G. de A. et al. Risk profile for *Leishmania* infection in dogs coming from an area of visceral leishmaniasis reemergence. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 150, p. 1–7, 2018.

LOMBARDI, M. C. et al. Diagnosis of *Leishmania infantum* infection by Polymerase Chain Reaction in wild mammals. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 34, n. 12, p. 1243-1246. Dec. 2014.

MARCONDESA, M.; DAY, M. J. Current status and management of canine leishmaniasis in Latin America. **Research in Veterinary Science**, v. 123, p. 261–272, 2019.

MELO, S. N. et al. Prevalence of visceral leishmaniasis in a population of freeroaming dogs as determined by multiple sampling efforts: a longitudinal study analyzing the effectiveness of euthanasia. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 161, p. 19–24, 2018.

MICHALICK, M. S. M.; RIBEIRO, R. R. Leishmaniose Visceral Americana. In: NEVES, D. P.; MELO, A. L.; LINARDI, P. M.; VITOR, R. W. A. **Parasitologia Humana**. 12.ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2011. cap.10, p. 69-88.

MORAIS, M. H. F. et al. Avaliação das atividades de controle da leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, 2006-2011. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 24, n. 3, p. 485-496, jul./set. 2015.

NUNES, C. M.; PIRES, M. M.; DA SILVA, K. M.; ASSIS, F. D.; GONCALVES, J.; PERRI, S. H. V. Relationship between dog culling and incidence of human visceral leishmaniasis in an endemic area. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 170, n. 1-2 p. 131-133, May 2010.

- OLIVEIRA, C. D. L. et al. Spatial distribution of human and canine visceral leishmaniasis in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil, 1994-1997. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 5, p. 1231-1239, set./out. 2001
- OLIVEIRA, A. M. et al. Dispersal of *Lutzomyia longipalpis* and expansion of canine and human visceral leishmaniasis in São Paulo State, Brazil. **Acta Tropica**, Netherlands, v. 164, p. 233-242. Dec. 2016.
- PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION /WORLD HEALTH ORGANIZATION. PAHO/WHO. Department of Neglected Infectious Diseases. **Leishmaniasis: Epidemiological Report of the Americas**. Report Leishmaniasis, n. 7, 7 p. 2019. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/50505/Leishreport2019_eng.pdf. Acesso em: 26 May 2020.
- PERINI, F. A.; RUSSO, C. A. M.; SCHRAGO, C. G. The evolution of South American endemic canids: a history of rapid diversification and morphological parallelism. **Journal of Evolutionary Biology**, v. 23, n. 2, p. 311–322. 2010
- QUARESMA, P. F. et al. Wild, synanthropic and domestic hosts of *Leishmania* in an endemic area of cutaneous leishmaniasis in Minas Gerais State, Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene**, v. 105, n. 10, p. 579–585, Oct. 2011.
- RUIZ-POSTIGO, J. A.; GROUT, L.; JAIN, S. **Global leishmaniasis surveillance, 2017–2018, and first report on 5 additional indicators**. Weekly epidemiological record. World Health Organization. v. 95, n. 5, p. 265–280, 2020.
- SANTIAGO, M. E. B. et al. An investigation of *Leishmania* spp. in *Didelphis* spp. from urban and peri-urban areas in Bauru (São Paulo, Brazil). **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 150, n. 4, p. 283–290, Dec. 2007.
- SEVÁ, A. P. et al. Canine-Based Strategies for Prevention and Control of Visceral Leishmaniasis in Brazil. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 11, n. 7, p. e0160058, July 2016.
- SILVA, T. A. M. da. et al. Spatial and temporal trends of visceral leishmaniasis by mesoregion in a southeastern state of Brazil, 2002-2013. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 11, n. 10, p. e0005950, Oct. 2017.
- SOUSA-GOMES, M. L. de et al. Coinfecção Leishmania-HIV no Brasil: aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 20, n. 4, p. 519-526, dez. 2011.
- SOUZA, N. P. et al. *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* em canídeos silvestres mantidos em cativeiro, no estado de Mato Grosso. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 43, n. 3, p. 333-335, maio/jun., 2010.
- SOUZA, T. D. et al. Visceral leishmaniasis in zoo and wildlife. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 200, n. 3-4, p. 233– 241, Mar. 2014.

TEIXEIRA-NETO, R. G. et al. Canine visceral leishmaniasis in an urban setting of Southeastern Brazil: an ecological study involving spatial analysis. **Parasites & Vectors**, London, v. 7, p. 485, Oct. 2014.

WERNECK, G. L. et al. Effectiveness of Insecticide Spraying and Culling of Dogs on the Incidence of *Leishmania infantum* Infection in Humans: A Cluster Randomized Trial in Teresina, Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 8, n. 10, p. e3172, Oct. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. **Global Health Observatory (GHO) data**. Leishmaniasis - Situation and trends. 2018a. Disponível em: http://www10.who.int/gho/neglected_diseases/leishmaniasis/en/. Acesso em: 26 May 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. **Global leishmaniasis surveillance update, 1998–2016**. Weekly Epidemiological Record (WER). v. 93, n. 40, p. 521–540, 2018b. Disponível em: <https://www.who.int/wer/2018/wer9340/en/>. Acesso em: 26 May 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. **Leishmaniasis - Overview**. 2020. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis#tab=tab_3. Acesso em: 26 Nov. 2020.

ZUBEN, A. P. B. von; DONALISIO, M. R. Dificuldades na execução das diretrizes do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral em grandes municípios brasileiros. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 6, p. e00087415, June. 2016.

SEGUNDA PARTE – ARTIGOS

ARTIGO 1: Artigo formatado segundo as diretrizes para autores da revista Zoonoses and Public Health

Leishmaniose visceral e coinfeção HIV: tendências e indicadores de saúde em uma metrópole brasileira

Mirian Silvia Braz¹; Maria Helena Franco Morais³; Gabriel Prospero Ferreira²; Zoraia Silva¹; Christiane Maria Barcellos Magalhães da Rocha^{1*}

¹ Faculdade de Zootecnia e Medicina Veterinária. Departamento de Medicina Veterinária. Universidade Federal de Lavras (UFLA), CEP 37200-900, Lavras, Minas Gerais, Brasil

² Faculdade de Ciências da Saúde. Departamento de Ciências da Saúde. Universidade Federal de Lavras (UFLA). CEP 37200-900, Lavras, Minas Gerais, Brasil

³ Prefeitura de Belo Horizonte. Secretaria Municipal de Saúde. Diretoria de Zoonoses, CEP 30130-012, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Resumo

A leishmaniose visceral (LV) é um sério problema de Saúde Pública com distribuição global. É uma doença multissistêmica negligenciada grave, e caso não tratada pode ser fatal. Com o objetivo de contribuir com as ações de vigilância epidemiológica voltadas ao controle da LV, este estudo avaliou a evolução temporal e detalhou indicadores de saúde e características sociodemográficas da doença e coinfeção LV-HIV em Belo Horizonte, capital de Minas Gerais (MG) importante metrópole brasileira. Um estudo retrospectivo, descritivo e analítico dos casos novos e óbitos por LV e coinfeção LV-HIV foi realizado de 2006 a 2018. Para a caracterização desses casos, foram calculados os indicadores, coeficientes de incidência (CI), taxa de letalidade (TL) e anos potenciais de vida perdidos (APVP), e verificada a associação dos casos e óbitos por LV e coinfeção LV-HIV com sexo, idade, raça/etnia e escolaridade analisando dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Diagramas de controle e curvas de tendência foram construídos para confirmar a endemicidade e avaliar a evolução temporal da LV. Um total de 1.115 casos novos de LV foram confirmados, correspondendo a um CI mediano de 2,6 casos/100.000 habitantes para o período. Em relação aos casos de coinfeção LV-HIV foram confirmados 119 casos novos, com o CI de 0,3 casos/100.000 habitantes. Foram verificados 148 óbitos nos indivíduos com LV e 25 naqueles com coinfeção LV-HIV. As TL medianas para os casos de LV e coinfeção LV-HIV foram

semelhantes (14,6% e 14,3%, respectivamente). Ao longo do período de estudo foram verificados um total de 2.843,5 APVP, que representou em média 19,2 anos perdidos para cada óbito por LV. As variáveis sexo, faixa etária e raça/etnia foram preditores significativos para a LV e coinfeção LV-HIV em Belo Horizonte ao longo do período. O estudo confirmou a endemicidade e a diminuição dos casos de LV em Belo Horizonte, além de demonstram a necessidade de o governo melhorar a orientação das políticas sociais voltadas aos grupos mais vulneráveis.

PALAVRAS-CHAVE

coinfeção, epidemiologia, HIV, *Leishmania infantum*, Saúde Pública, zoonoses

Impactos

- Os resultados demonstram o processo de urbanização e endemização da LV em Belo Horizonte, importante metrópole brasileira
- Observa-se uma tendência de diminuição dos casos de LV em Belo Horizonte em um período de grandes investimentos no programa de controle da doença (2006 a 2012) e aumento dos casos de LV quando estes investimentos e trabalhos foram descontinuados
- A ocorrência de infecção em crianças, adultos jovens e idosos, além de pacientes com HIV demonstra a necessidade de o governo ampliar as políticas sociais voltadas para grupos vulneráveis

1 | INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença infectoparasitária que se não tratada pode levar a óbito em mais de 90% dos casos (Brasil, 2017a). A doença tem ampla distribuição mundial ocorrendo na Ásia, na Europa, no Oriente Médio, na África e nas Américas (Brasil, 2014). Mais de 90% dos casos globais de LV foram relatados em sete países: Brasil, Etiópia, Índia, Quênia, Somália, Sudão do Sul e Sudão (WHO, 2018a, 2018b). Nas Américas, a doença já foi descrita em pelo menos 12 países, sendo que cerca de 96% dos casos ocorreram no Brasil de 2001 a 2017 (Brasil, 2014; PAHO/WHO, 2019).

No Brasil em 2018 foram notificados 3.851 casos de LV distribuídos por todas as regiões, principalmente Nordeste (57,1%, 2.197), Norte (21,7%, 836) e Sudeste (15,7%, 604) (Brasil, 2018a). O município de Belo Horizonte, capital de Minas Gerais (MG), região Sudeste do Brasil, convive desde 1994 com a LV (Bevilacqua et al., 2001, Oliveira et al., 2001).

Aparentemente, a doença foi introduzida no município a partir de focos existentes em Sabará, município limítrofe (Genaro et al., 1990). Em Belo Horizonte, de 1994 a 2020, foram notificados 1.913 casos novos de LV, com uma média anual de aproximadamente 71 casos novos, reportados, principalmente, nas Regionais Administrativas Nordeste (19,4%, 371), Noroeste (14,6%, 280) e Venda Nova (13,4%, 259) (Belo Horizonte, 2020).

A situação de Belo Horizonte ilustra muito bem o processo de urbanização dessa enfermidade considerada tradicionalmente rural, vivenciado por várias cidades brasileiras (Bevilacqua et al., 2001). Vários fatores favoreceram o estabelecimento do ciclo de transmissão da *Leishmania infantum*, como a migração das pessoas para a área urbana; a ocupação de áreas periféricas das cidades com alta densidade populacional humana e canina; e a transformação de quintais em áreas rurais com a criação de animais, como galinhas e suínos, condição favorável à proliferação do vetor (Conti et al., 2016). Como medidas de controle, o Ministério da Saúde do Brasil, por meio do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (PVCLV), instituiu várias ações, incluindo diagnóstico e tratamento precoces de casos humanos, controle do reservatório canino e de vetores e educação em saúde (Brasil, 2006, 2014).

A coinfeção LV e vírus da imunodeficiência humana (HIV) (coinfeção LV-HIV) tornou-se um problema emergente de Saúde Pública em várias partes do mundo, com altas taxas de morbidade e mortalidade (Brasil, 2015; Graepp-Fontoura et al., 2018). No Brasil em 2018 foram verificados 344 casos de coinfeção LV-HIV (Brasil, 2018b). A maioria dos casos foram reportados nas regiões Nordeste (57,0%, 196) e Sudeste (23,6%, 81) e nos estados do Maranhão (20,1%, 69) e Minas Gerais (18,2%, 62) (Brasil, 2018b). A coinfeção LV-HIV é um grande desafio, principalmente devido à dificuldade em estabelecer um diagnóstico preciso, a baixa resposta ao tratamento com altas taxas de recidivas e evolução até a morte. Além disso, esses patógenos causam imunossupressão, agravando o quadro clínico do paciente, o que requer medidas efetivas de vigilância e controle (Graepp-Fontoura et al., 2018).

Estudos realizados no Brasil têm descrito a epidemiologia da LV e os fatores sociodemográficos associados a doença nos estados e em cidades endêmicas ao longo do tempo, a partir dos dados secundários disponibilizados pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do Ministério da Saúde (MS, Brasil) (Bruhn et al., 2018a; Cavalcante & Vale, 2014; Lima et al., 2018; Silva et al., 2017). Esses estudos são essenciais para entender a epidemiologia da LV, a fim de estabelecer fatores potenciais associados à disseminação da doença. Além de, subsidiar análises objetivas da situação de saúde e melhorar as ações de vigilância e controle com recursos materiais, financeiros e humanos limitados. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a evolução temporal e descrever os principais indicadores de

saúde (coeficiente de incidência, taxa de letalidade e anos potenciais de vida perdidos) da LV e coinfeção LV-HIV em Belo Horizonte de 2006 a 2018, além de investigar os fatores sociodemográficos associados aos casos e óbitos por LV e coinfeção LV-HIV.

2 | MATERIAL E MÉTODOS

2.1 | Área de estudo

Este estudo foi conduzido em Belo Horizonte, sexta cidade mais populosa do Brasil. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) Belo Horizonte em 2020 tem uma população estimada em 2.521.564 habitantes e uma área territorial de 331,354 km² correspondendo a uma densidade demográfica de 7.167,00 habitantes/km² (IBGE, 2020). Belo Horizonte possui PIB (Produto Interno Bruto) *per capita* de R\$ 35.245,02 (US\$ 6.825,27), Índice de Desenvolvimento Humano Municipal, IDHM, de 0,810, coeficiente de mortalidade infantil de 9,99 óbitos por mil nascidos vivos. A maioria da população de seis a 14 anos de idade é escolarizada (97,6%) e esgotamento sanitário adequado está presente em 96,2% dos domicílios (IBGE, 2020). O município está dividido em nove Regionais Administrativas: Barreiro, Centro-Sul, Leste, Nordeste, Noroeste, Norte, Oeste, Pampulha e Venda Nova (Figura 1).

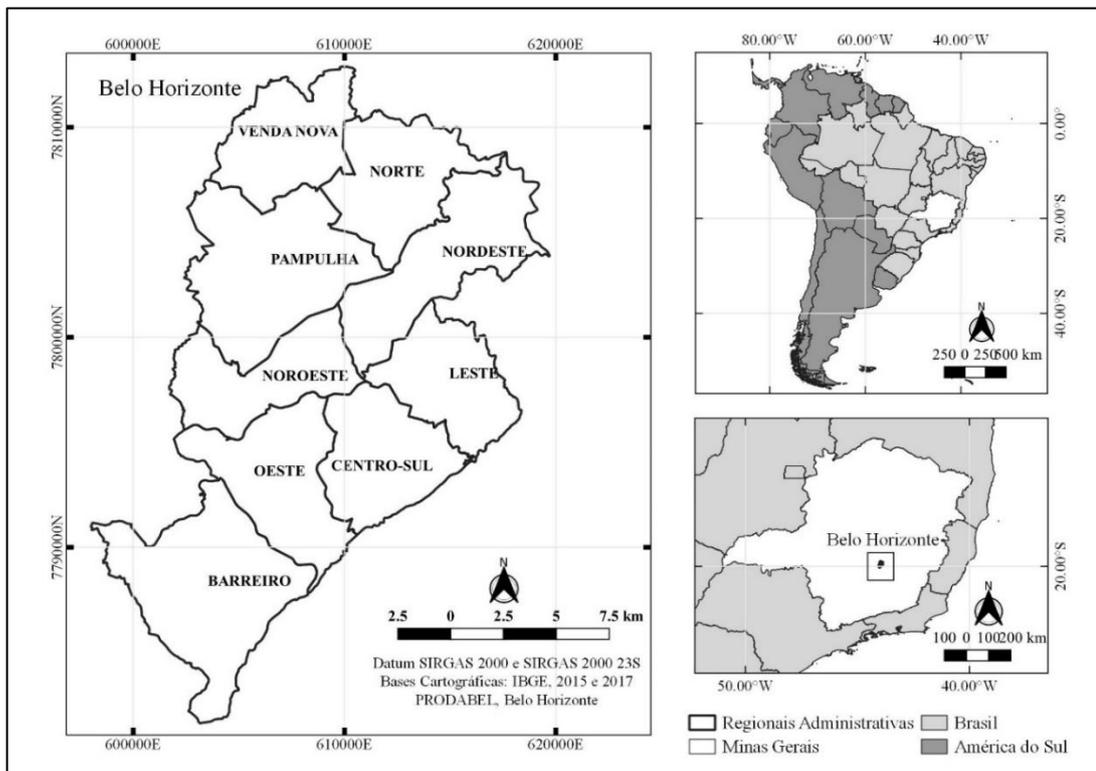


FIGURA 1 Localização de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

2.2 | Design do estudo

Foi realizado um estudo retrospectivo, descritivo e analítico dos casos e óbitos por LV e coinfeção LV-HIV em Belo Horizonte, de 2006 a 2018, com dados secundários do Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN, sistema de informação oficial do Ministério da Saúde - MS disponibilizados pela Secretaria Municipal da Saúde de Belo Horizonte.

2.3 | Fonte de dados, variáveis e indicadores

O banco de dados foi analisado para correção de completude, duplicidade e inconsistências. Os dados faltantes foram contabilizados e representados nos resultados como ‘Ignorados’. No presente estudo, as variáveis dependentes/desfecho foram os casos novos e óbitos por LV e coinfeção LV-HIV, de 2006 a 2018, segundo a data do início dos sintomas e o local provável de infecção, entre os residentes de Belo Horizonte.

As variáveis independentes utilizadas para a caracterização da população a partir da Ficha de Investigação da LV foram: sexo (masculino e feminino); faixa etária (coletada na forma discreta e posteriormente categorizada em intervalos de < 1 ano, 10 e 20 anos); raça/etnia (branca, preta, amarela, parda, indígena e ignorado); e escolaridade (analfabeto, ensino fundamental [EF] incompleto, EF completo, ensino médio [EM] completo, ensino superior [ES] completo, não se aplica e ignorado). As estimativas populacionais do IBGE de 2006 a 2018 foram utilizadas para o cálculo do coeficiente de incidência da LV e coinfeção LV-HIV (IBGE, 2018a).

Outras variáveis foram avaliadas, como zona de infecção (urbana, rural, periurbana e ignorado), critérios de confirmação (laboratorial, clínico-epidemiológico e ignorado) de LV e frequência anual e mensal da doença. Os casos de LV confirmados por critério laboratorial tiveram ao menos um teste diagnóstico (ELISA e/ou RIFI e/ou parasitológico).

Os seguintes indicadores de saúde para LV e coinfeção LV-HIV foram calculados para o período de 2006 a 2018, por ano do início dos sintomas:

(a) Coeficiente de incidência (CI)

(b.1) $CI_{LV} = \text{casos novos de LV} / \text{população total estimada} \times 100.000$

(b.2) $CI_{\text{coinfeção LV-HIV}} = \text{casos novos de LH-HIV} / \text{população total estimada} \times 100.000$

(b) Taxa de letalidade (TL)

(d.1) $TL_{LV} (\%) = \text{óbitos por LV} / \text{casos de LV} \times 100$

(d.2) $TL_{\text{coinfeção LV-HIV}} (\%) = \text{óbitos por LV-HIV} / \text{casos de LH-HIV} \times 100$

O indicador anos potenciais de vida perdidos (APVP) foi utilizado para descrever o comportamento da mortalidade por LV em Belo Horizonte, de 2006 a 2018. O número de APVP foi obtido a partir da distribuição dos óbitos por faixas etárias entre 1 e menos de 70 anos (1-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59 e 60-69). O número de óbitos foi multiplicado em cada intervalo de idade pelo número de anos restantes para atingir a idade limite. Os óbitos de menores de um ano de idade ($n=1$) e maiores de 70 anos ($n=31$) foram excluídos da análise. O APVP foi calculado segundo Romeder & McWhinnie (1997).

2.4 | Análises estatísticas

Para testar a associação entre as variáveis dependentes e independentes foi realizado o teste Qui-quadrado, Exato de Fisher. Para as associações significativas foi calculada a *odds ratio* (OR) e seus intervalos de confiança de 95% (IC_{95%}). Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. Todo o conjunto de dados foi importado pelo Microsoft Excel 365.

A série histórica dos casos novos de LV foi dividida em dois períodos para verificar a tendência temporal. Os períodos de estudo foram: 2008 a 2013 e 2013 a 2017. Para cada período foi utilizada técnicas de regressão linear simples para modelar o efeito de tendência determinístico presente nas séries, como recomendado por Morettin & Tolo (2006). Além disso, para a análise da evolução temporal da LV de 2006 a 2018 em Belo Horizonte, foi elaborado diagrama de controle segundo a distribuição por quartis, com o cálculo da mediana, primeiro e terceiro quartis. Diagramas de controle foram construídos para identificar mudanças na incidência da LV considerando os treze anos de estudo (2006 a 2018). Os diagramas de controle foram construídos para o município, as nove Regionais Administrativas e as regiões Norte e Sul de Belo Horizonte.

Nesse estudo foi considerado como região Norte de Belo Horizonte as Regionais Administrativas: Venda Nova, Norte, Nordeste, Pampulha e Noroeste e como região Sul: Leste, Centro-Sul, Oeste, Barreiro e Noroeste. Com a utilização desses diagramas, foi possível avaliar a evolução temporal da doença e detectar possíveis alterações no seu padrão de distribuição. Os dados do diagrama podem ser usados para orientar medidas de proteção efetivas contra o LV (Medronho et al., 2009; Pinto et al., 2020). As análises estatísticas dos dados foi conduzida usando o software estatístico IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

2.5 | Declaração de ética

A aprovação ética foi obtida do Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos da Universidade Federal de Lavras, UFLA (CAAE nº 35458314.9.0000.5148). Dados secundários sobre os pacientes foram coletadas do SINAN/MS do Brasil. Os dados eram registros anônimos e isentos do consentimento assinado.

3 | RESULTADOS

Durante um período de 13 anos (2006 a 2018), em Belo Horizonte, 4.062 casos suspeitos de LV foram notificados. Um total de 1.115 casos novos de LV foram confirmados, desses 148 foram a óbito (Figura 2A). Nesse período, 1.082 (97,0%) dos pacientes residiam na zona urbana. O diagnóstico de LV foi laboratorial em 98,3% ($n = 1.096$) dos casos. As medianas anuais para os indicadores CI e TL da LV foram, respectivamente, 2,6/100.000 habitantes e 14,6% (Figura 2A). O pico do CI foi observado em 2008 (CI = 6,6 casos/100.000 habitantes). A partir de 2011 nota-se valores menores para esse indicador da LV na série avaliada. A TL manteve-se alta ao longo dos anos avaliados, exceto em 2006, e apresentou picos em 2009, 2012 e 2017 (21,2%, 21,1% e 21,2%, respectivamente). A tendência temporal dos casos novos de LV segundo o ano do início dos sintomas apresentada na Figura 3 mostra o comportamento da série em dois períodos. Nos gráficos observa-se uma tendência temporal de queda significativa nos casos novos de LV de 2008 a 2013 ($p < 0,05$), nesse período ocorre uma diminuição em média de 25 casos novos de LV ao ano (Figura 3A). A partir de 2013, houve um aumento significativo na tendência deste indicador, com um crescimento em média de 5 casos novos de LV ao ano ($p < 0,05$) (Figura 3B).

No período de estudo, verificou-se 119 casos novos de coinfeção LV-HIV (Figura 2B). A variável 'coinfeção HIV' apresentou 36,4% de notificação em Ignorado. A mediana anual dos indicadores CI e TL para a coinfeção LV-HIV foram, respectivamente, 0,3 casos/100.000 habitantes e 14,3%. O CI para a coinfeção LV-HIV apresentou estabilidade e variou entre 0,2 e 0,6 casos/100.000 habitantes. No período de estudo, foram registrados 25 óbitos de pacientes com coinfeção LV-HIV, altas TL foram observadas ao longo do tempo com picos em 2010 (40%) e 2017 (50%) (Figura 2B).

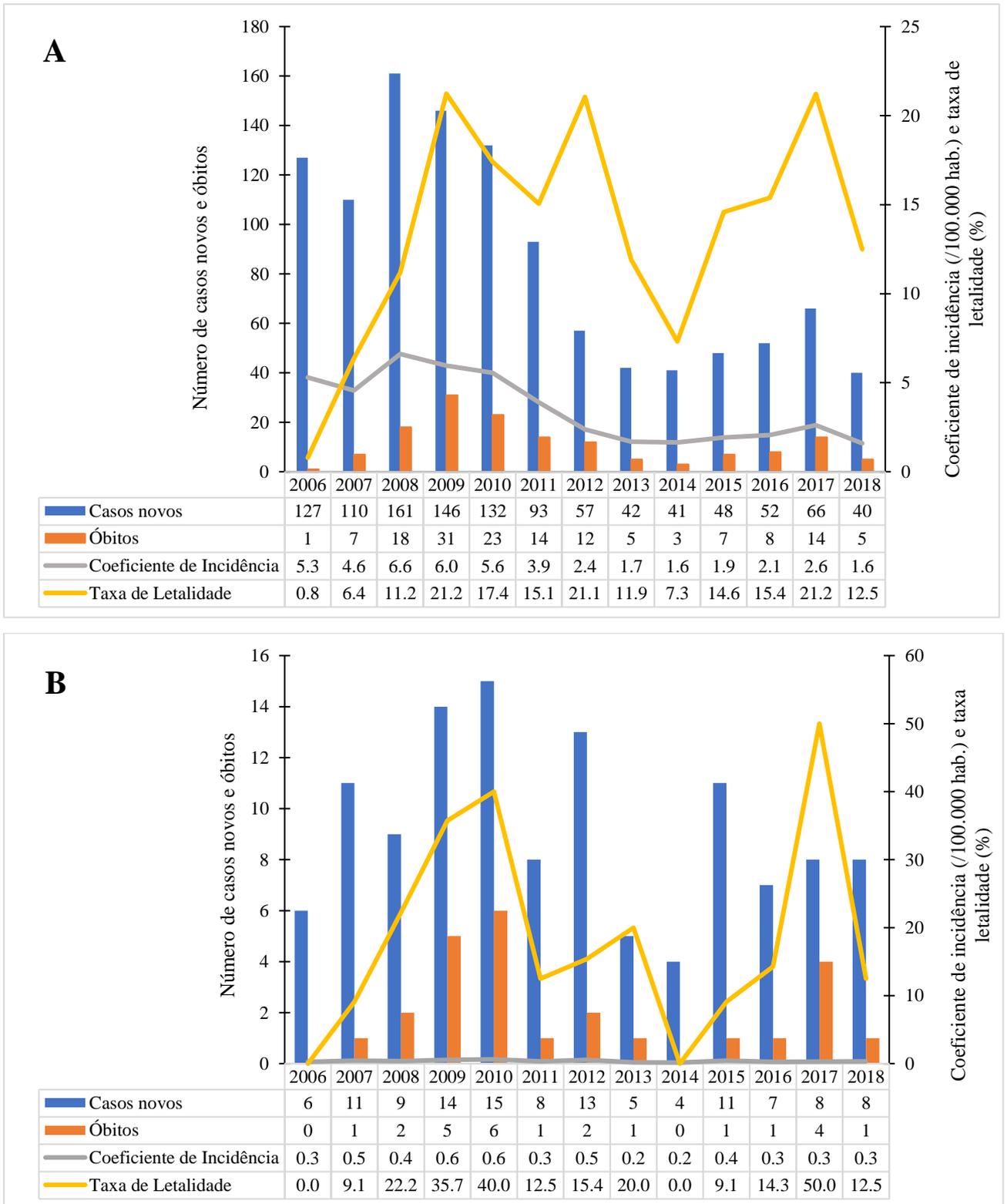


FIGURA 2 - Leishmaniose visceral humana (A) e Coinfecção LV – HIV (B), por ano de início dos sintomas, em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006 a 2018

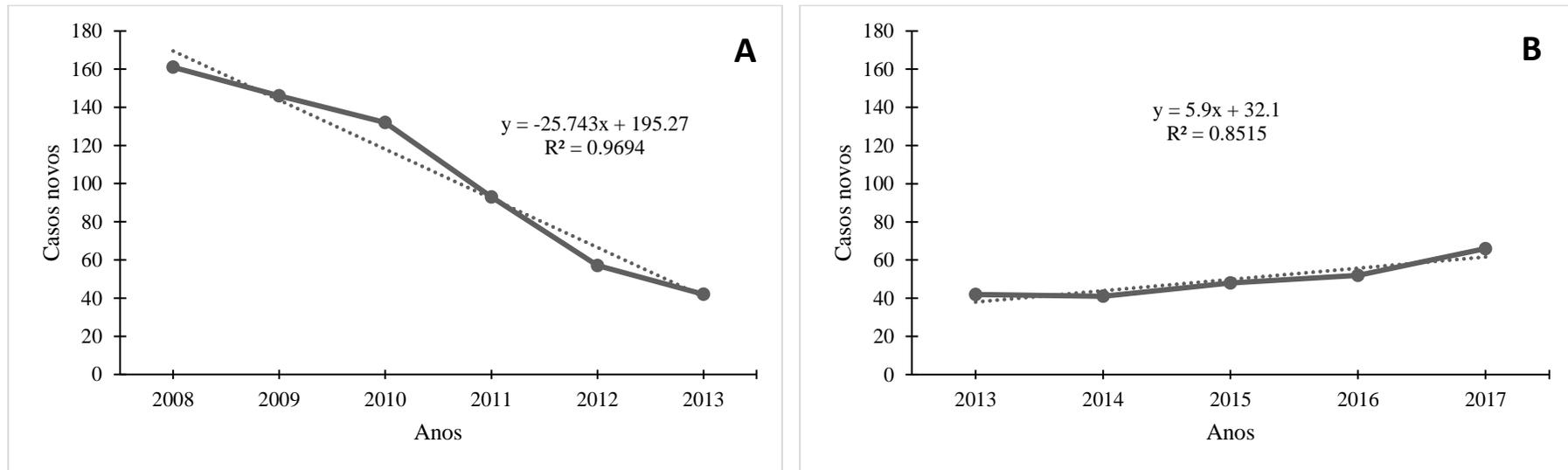


FIGURA 3 - Tendência dos casos novos de leishmaniose visceral humana segundo o ano do início dos sintomas em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, de 2008 a 2017. A) 2008 – 2013 ($p=0,000$). B) 2013 – 2017 ($p=0,025$).

Em Belo Horizonte, de 2006 a 2018, nota-se um aumento do número de APVP até 2009 com a sua queda em seguida (Figura 4). Situação semelhante foi verificada para o número de APVP nos sexos masculino e feminino. Ao longo do período de estudo, a LV foi responsável por um total de 2.843,5 APVP, que representou, em média, 19,2 anos perdidos para cada óbito. Durante o período de estudo, o número de APVP foi maior no sexo masculino nos primeiros anos e maior no sexo feminino a partir de 2012 (Figura 4).

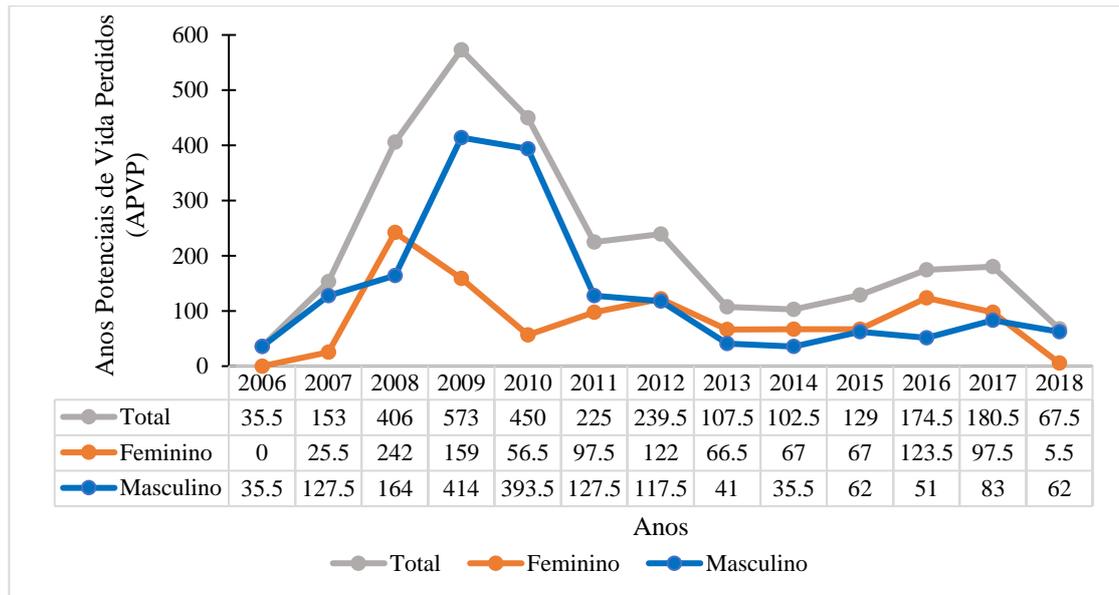


FIGURA 4 Anos potenciais de vida perdidos total e segundo sexo, Belo Horizonte, MG, Brasil, 2006 a 2018

O diagrama de controle descreve a mediana esperada das incidências mensais da LV de 2006 a 2018 e sugere que Belo Horizonte é um local endêmico para a doença (Figura 5A). O número mediano de incidências foi superior na região norte de Belo Horizonte (Figura 5B) em comparação ao número mediano da incidência na região sul de Belo Horizonte (Figura 5C). Não foi possível a construção dos diagramas de controle por regional administrativa, apenas por região Norte e Sul, pois ao reduzir o espaço, observa-se que há muitos períodos sem casos por regional administrativa.

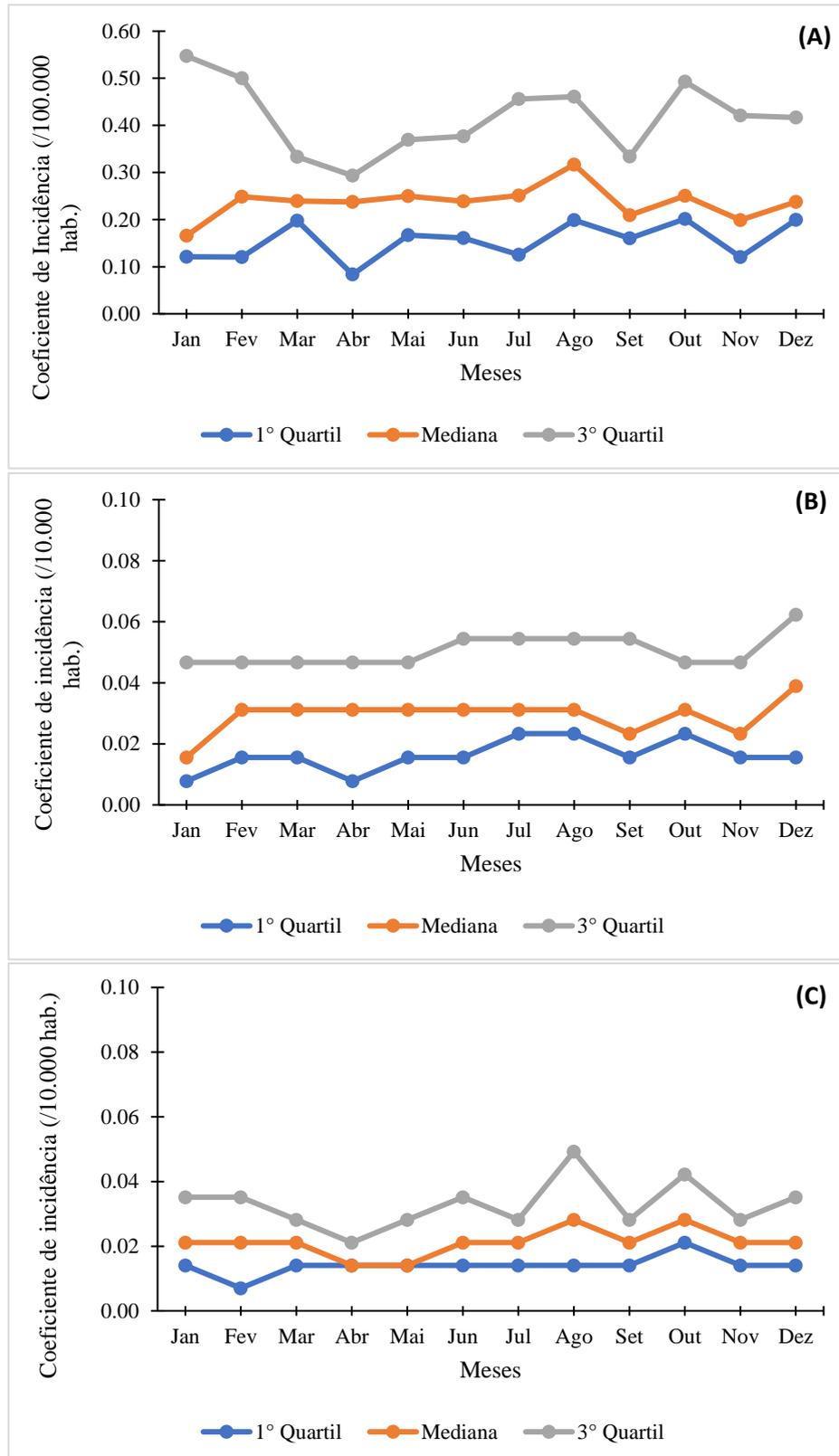


FIGURA 5 Diagramas de controle segundo a distribuição por quartis da incidência mensal da leishmaniose visceral humana, 2006 a 2018, em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. (a) Belo Horizonte; (b) Norte de Belo Horizonte; (c) Sul de Belo Horizonte

A maioria dos casos de LV foi verificada nos homens, em crianças com faixa etária de 1-9 anos e adultos de 20-59 anos e na raça/etnia parda, seguida da branca. Foi encontrada associação significativa ($p < 0,05$) dos casos de LV com faixa etária e raça/etnia (Tabela 1). Crianças com a faixa etária entre 1-9 anos tinham uma chance de 2,66 vezes maior ($p < 0,05$) de ter LV do que os < 1 ano; e a raça/etnia preta tinha 2,26 ($p < 0,05$) e amarela 4,92 ($p < 0,05$) vezes mais chance de ter LV do que a raça/etnia branca (Tabela 1). O CI da LV foi calculado segundo a faixa etária em Belo Horizonte (Figura 6). Para o período de estudo, os maiores CI foram observados nas faixas etárias de < 1 a 4 e de 5 a 9 anos, além disso nota-se que a partir da faixa etária de 10 a 14 anos o CI aumentava conforme aumentava a faixa etária.

TABELA 1 Fatores sociodemográficos associados aos casos novos de leishmaniose visceral humana em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006 a 2018

Itens	Casos de LV		OR	IC _{95%}	P value
	Sim (n=1.115)	Não (n=2.947)			
Sexo					
Feminino	417 (37,4)	1.168 (39,6)	1	-	-
Masculino	698 (62,6)	1.779 (60,4)	-	-	0,193
Faixa etária (anos)					
< 1 ano	26 (2,3)	124 (4,2)	1	-	-
1-9	292 (26,2)	523 (17,8)	2,66	1,70 – 4,16	0,000
10-19	82 (7,4)	243 (8,3)	-	-	0,056
20-39	261 (23,4)	756 (25,7)	1,65	1,06 – 2,57	0,027
40-59	296 (26,5)	837 (28,4)	1,69	1,08 – 2,63	0,020
60-69	83 (7,4)	265 (9,0)	-	-	0,107
70 e mais	74 (6,6)	199 (6,6)	1,77	1,08 – 2,92	0,024
Ignorado ¹	1 (0,1)	0 (0,0)	-	-	-
Raça/Etnia					
Branca	256 (23,0)	719 (24,4)	1	-	-
Preta	214 (19,2)	266 (9,0)	2,26	1,80 – 2,84	0,000
Amarela	28 (2,5)	16 (0,5)	4,92	2,62 – 9,23	0,000
Parda	488 (43,8)	1.029 (34,9)	1,33	1,11 – 1,59	0,002
Indígena	1 (0,1)	3 (0,1)	-	-	1,000
Ignorado ¹	128 (11,5)	914 (31,0)	-	-	-

LV, leishmaniose visceral. OR, Odds ratio. IC_{95%}, Intervalo de confiança de 95%. a) Teste de qui-quadrado ou exato de Fisher ($p < 0,05$). -, Não aplicável. ¹ Corresponde às alternativas 'Ignorado' e 'Em branco', decorrentes das respostas disponíveis nos instrumentos utilizados.

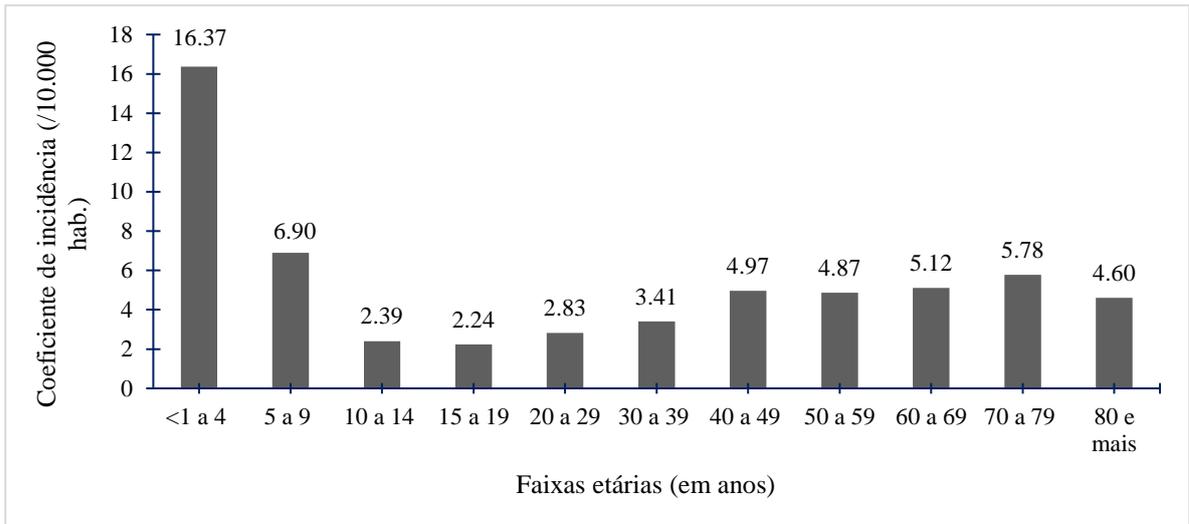


FIGURA 6 Coeficiente de incidência (/10.000 habitantes) da leishmaniose visceral humana segundo a faixa etária em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006 a 2018.

Os homens, as faixas etárias entre 20-59 anos e a raça/etnia parda também foram os mais atingidos pela coinfeção LV-HIV (Tabela 2). Os homens demonstraram 2,17 vezes mais chance ($p < 0,05$) de coinfeção LV-HIV do que as mulheres; os indivíduos com as faixas etárias entre 20-69 anos apresentaram alta chance ($p < 0,05$) de coinfeção LV-HIV, que diminuía conforme aumentava a faixa etária, do que os indivíduos da faixa etária de 10-19 anos. Pessoas pardas tinham 1,84 vezes mais chance ($p < 0,05$) de coinfeção LV-HIV comparadas às pessoas brancas (Tabela 2).

TABELA 2 Fatores sociodemográficos associados aos casos novos com coinfeção LV-HIV em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006 a 2018

Itens	Coinfeção LV-HIV		OR	IC _{95%}	P value
	Sim (n=119)	Não (n=590)			
Sexo					
Feminino	28 (23,5)	236 (40,0)	1	-	-
Masculino	91 (76,5)	354 (60,0)	2,17	1,38 – 3,41	0,001
Faixa etária (anos)					
< 1 – 9	0 (0,0)	179 (30,3)	-	-	-
10 – 19	1 (0,8)	49 (8,3)	1	-	-
20 – 39	52 (43,7)	125 (21,2)	20,38	2,74 – 151,54	0,000
40 – 59	55 (46,2)	146 (24,7)	18,46	2,49 – 136,94	0,000
60 – 69	10 (8,4)	45 (7,6)	10,89	1,34 – 88,48	0,009
70 e mais	1 (0,8)	46 (7,8)	-	-	1,000
Raça/Etnia					
Branca	21 (17,6)	148 (25,1)	1	-	-
Preta	21 (17,6)	112 (19,0)	-	-	0,402
Amarela	3 (2,5)	20 (3,4)	-	-	1,000
Parda	65 (54,6)	249 (42,2)	1,84	1,08 – 3,13	0,023
Indígena	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Ignorado ¹	9 (7,6)	61 (10,3)	-	-	-

LV, leishmaniose visceral. HIV, vírus da imunodeficiência humana. OR, Odds ratio. IC_{95%}, Intervalo de confiança de 95%. a) Teste de qui-quadrado ou exato de Fisher ($p < 0,05$). -, Não aplicável. ¹Corresponde às alternativas 'Ignorado' e 'Em branco', decorrentes das respostas disponíveis nos instrumentos utilizados.

Com relação aos óbitos por LV, as maiores proporções ocorreram entre indivíduos do sexo masculino, principalmente nas faixas etárias de 40-59 anos e 70 e mais, e em pardos, seguido dos brancos (Tabela 3). As maiores TL foram verificadas principalmente nos homens (14,32%), brancos (16,02%), seguido dos pardos (15,37%). Além disso, nota-se que a letalidade foi maior em indivíduos da faixa etária de 70 e mais (41,89%) (Tabela 3). Associações significativas ($p < 0,05$) foram demonstradas nas faixas etárias a partir de 40-59 anos, conforme aumentava a faixa etária aumentava a chance de óbito por LV comparada a faixa etária de <1 ano (Tabela 3).

TABELA 3 Fatores sociodemográficas associados aos óbitos por leishmaniose visceral humana em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006 a 2018

Itens	Óbitos por LV				OR	IC _{95%}	P value
	Sim (n= 148)	Não (n=967)	Total	TL (%)			
Sexo							
Feminino	48 (32,4)	369 (38,2)	417	11,51	1	-	-
Masculino	100 (67,6)	598 (61,8)	698	14,32	-	-	0,180
Faixa etária (anos)							
< 1 ano	1 (0,7)	25 (2,6)	26	3,85	1	-	-
1-9	8 (5,4)	284 (29,4)	292	2,74	-	-	0,541
10-19	1 (0,7)	81 (8,4)	82	1,22	-	-	0,425
20-39	18 (12,2)	243 (25,1)	261	6,90	-	-	1,000
40-59	67 (45,3)	229 (23,7)	296	22,64	7,31	0,97 – 54,99	0,023
60-69	22 (14,9)	61 (6,3)	83	26,51	9,02	1,15 – 70,56	0,013
70 e mais	31 (20,9)	43 (4,4)	74	41,89	18,02	2,31 – 140,20	0,000
Ignorado ¹	0 (0,0)	1 (0,1)	1	-	-	-	-
Raça/Etnia							
Branca	41 (27,7)	215 (22,3)	256	16,02	1	-	-
Preta	27 (18,2)	187 (19,3)	214	12,62	-	-	0,297
Amarela	3 (2,0)	25 (2,6)	28	10,71	-	-	0,590
Parda	75 (50,7)	413 (42,7)	488	15,37	-	-	0,817
Indígena	0 (0,0)	1 (0,1)	1	-	-	-	-
Ignorado ¹	2 (1,4)	126 (13,0)	128	-	-	-	-

LV, leishmaniose visceral. TL (%), Taxa de letalidade. OR, Odds ratio. IC_{95%}, Intervalo de confiança de 95%. a) Teste de qui-quadrado ou exato de Fisher (p<0,05). -, Não aplicável. ¹Corresponde às alternativas 'Ignorado' e 'Em branco', decorrentes das respostas disponíveis nos instrumentos utilizados.

Os óbitos daqueles que tinham coinfeção LV-HIV ocorrem na sua maioria nos homens (18; 72,0%), na faixa etária de 40-59 anos (19; 76%) e na raça/etnia parda (16; 64%), seguida da branca (5; 20%). Não foi verificada associação significativas (p>0,05) entre os óbitos em indivíduos com coinfeção LV-HIV e os fatores sexo, faixa etária e raça/etnia.

Para resumir, sexo, faixa etária e raça/etnia foram preditores para a LV e coinfeção LV-HIV em Belo Horizonte. Em relação à característica sociodemográfica escolaridade é importante informar que, em uma expressiva parte dos casos (variou de 36,8 a 68,1%) verificado ao longo do período de estudo, esse dado foi ignorado no preenchimento da Ficha de Investigação da Leishmaniose Visceral do SINAN/MS.

4 | DISCUSSÃO

Os resultados demonstram o processo de urbanização e endemização da LV em Belo Horizonte, no período integral de sua ocorrência, com redução dos casos e da carga nos anos mais recentes. Ao longo dos últimos 13 anos, sexo, faixa etária e raça/etnia foram preditores para ocorrência dos casos de LV e coinfeção LV-HIV. A faixa etária foi associada a uma maior chance de

óbitos por LV. Estes resultados são corroborados pela literatura e podem orientar as ações de prevenção, controle e redução de danos causados pela doença no município.

A LV no Brasil, assim como em Belo Horizonte, é um grave problema de Saúde Pública. A carga da LV no Brasil ao longo de 27 anos (1990-2016), caracterizada por anos de vida perdidos ajustados por morte e incapacidades, aumentou 83,6% (Bezerra et al., 2018). No período do estudo, a incidência mediana da LV foi de 2,6/100.000 habitantes, valor considerado baixo comparado ao CI verificado para outros municípios brasileiros e a outras doenças de ocorrência no município, como a dengue. No entanto, a letalidade mediana para o período, que torna a doença um problema de Saúde Pública para o município, foi de 14,6%, variando de 0,8% (2006) a 21,2% (2009 e 2017). A letalidade por LV em Belo Horizonte, apesar das variações durante o período de estudo, tem sido superior aos valores observados em MG, no Brasil e nas Américas (Albuquerque e Silva et al., 2019; Brasil, 2016, 2017b; PAHO/WHO, 2019). Durante o período de estudo, a LV foi responsável por 2,843 APVP em Belo Horizonte, que representou 19,2 anos perdidos para cada óbito. O APVP é um importante indicador de mortalidade, pois avalia não só a magnitude, mas também a precocidade dos óbitos. Os valores de APVP observados em Belo Horizonte para LV são inferiores aos verificados para outras doenças, como a HIV/AIDS, que é responsável por milhares de APVP (Lucena & Sousa, 2009; Rodríguez, 2015). Nesse estudo, os óbitos ocorreram em idades mais avançadas em ambos os sexos, o que explica os valores mais baixos de APVP.

Estudos recentes em Belo Horizonte de 2006 a 2013 revelaram uma diminuição na incidência da LV (Bruhn et al., 2018a, b; Morais et al., 2020). Em nível global, a partir de 2011, houve uma tendência de diminuição no número de casos novos autóctones de LV relatados anualmente a WHO até um nível de 17.082 casos em 2018, número mais baixo desde 1998 (Ruiz-Postigo et al., 2020). Corroborando com essas informações, o presente estudo mostrou a diminuição dos indicadores de saúde, também confirmado pelos diagramas de controle que evidenciam a endemicidade da LV no município. Assim, os resultados destacam as iniciativas de vigilância e controle bem-sucedidas realizadas pela Secretaria de Saúde de Belo Horizonte, mesmo com os problemas enfrentados pelo PVCLV. Como limitações para o bom êxito do PVCLV, que evidencia a complexidade do controle da doença, têm-se a recusa da população em receber os agentes para efetuar o controle químico adequado do vetor, a resistência da população à eutanásia como medida de controle indicada para o reservatório canino infectado e o repasse insuficiente de recursos pelo Ministério da Saúde para os municípios a fim de desenvolver as ações recomendadas (Zuben & Donalísio, 2016).

A coinfeção *Leishmania*-HIV representa uma grande ameaça ao controle das leishmanioses. A infecção por HIV aumenta o risco de desenvolver LV em várias centenas de vezes, e a doença promove a progressão clínica do indivíduo com HIV para a AIDS (Ruiz-Postigo et al., 2020). A coinfeção LV-HIV induz a um aumento na taxa de letalidade por LV e as recidivas da LV a altas proporções quando comparado a indivíduos apenas com LV (Brasil, 2015). No presente estudo, a letalidade mediana no grupo coinfeção LV-HIV foi de 14,3%, valor próximo ao verificado nos pacientes LV (14,6%). Ao longo dos últimos anos houve uma melhora no diagnóstico e tratamento da infecção pelo HIV, isso resultou no aumento da sensibilidade diagnóstica e na qualidade de vida desses pacientes (Albuquerque e Silva et al., 2019). Também houve melhoria no tratamento da coinfeção, no que tange à LV, com a realização de quimioprofilaxia, que reduziu as recidivas e óbito, além disso é fundamental a investigação dos casos para diagnóstico oportuno (Lindoso et al., 2016). O conhecimento da distribuição geográfica, epidemiologia e tendências de óbitos e da letalidade relacionadas a LV em áreas endêmicas é essencial para monitorar e avaliar o progresso das estratégias de vigilância e controle de doenças, e a efetividade das medidas de controle específicas da doença (Martins-Melo et al., 2014b). Acredita-se que atrasos no diagnóstico e a toxicidade do tratamento da LV possam contribuir significativamente para a carga de letalidade da doença no Brasil (Romero & Boelaert, 2010). Donato et al. (2020) concluíram que o tamanho da população municipal, a proporção de população vulnerável, a incidência de doenças e a incidência de AIDS estavam associados à letalidade municipal relacionadas à LV no Brasil.

Em relação aos fatores sociodemográficos associados aos casos e óbitos por LV e coinfeção LV-HIV houve diferença significativa para sexo, faixa etária e raça/etnia. O sexo difere na gravidade, prevalência e patogênese das doenças infecciosas, sendo os homens geralmente mais suscetíveis a essas doenças do que as mulheres (Klein & Flanagan, 2016). No presente estudo, os casos e óbitos por LV e coinfeção LV-HIV foram mais frequentes no sexo masculino, além disso, a chance de desenvolver a coinfeção LV-HIV foi maior nesse sexo. Outros estudos também apontaram para uma maior susceptibilidade do sexo masculino à LV no Brasil e em outros países onde a doença é endêmica (Brasil, 2017b; Bruhn et al., 2018a; Cavalcante & Vale, 2014; Lima et al., 2018; Ruiz-Postigo et al., 2020). Vários estudos propuseram que os hormônios sexuais podem ser responsáveis pelo aumento da susceptibilidade dos homens a doenças infecciosas, incluindo a leishmaniose, possivelmente mediado pelo aumento da produção de IL-10 e diminuição da regulação das respostas Th1 (Klein & Flanagan, 2016; Mukhopadhyay et al., 2016). Além disso, fatores ligados à uma maior exposição ao vetor

pelo sexo masculino, devido a ocupação laboral e as características culturais têm sido relacionados ao aumento do risco dessa infecção nesse sexo (Brazuna et al., 2012).

Atualmente verifica-se uma tendência de diminuição do número de casos de LV em crianças e o aumento da infecção em adultos, principalmente devido à associação com o HIV. Em Belo Horizonte, o CI calculado segundo a faixa etária mostrou que a população infantil ainda é a mais acometida pela LV (Figura 6). A análise dos dados por faixa etária dos pacientes com LV e coinfeção LV-HIV em Belo Horizonte revelou que a doença foi mais prevalente na faixa etária de 20 a 59 anos, achado que corrobora com estudos anteriores (Ruiz-Postigo et al., 2020). Nesse estudo, a chance de desenvolver a LV e coinfeção LV-HIV e de óbito por LV, por sua vez, é fortemente influenciada pela idade, sendo observado, no presente estudo, associação significativa para crianças, adultos e idosos. A susceptibilidade das crianças está relacionada à relativa imaturidade da imunidade celular que pode ser agravada pela desnutrição, comum em áreas endêmicas da LV, e pela maior exposição ao vetor intra e peridomiciliar (Brasil, 2014). A maior letalidade para indivíduos acima de 70 anos pode ser explicada, possivelmente, pela menor eficiência do sistema imune nessa faixa etária no controle de infecções e a toxicidade dos medicamentos para o tratamento da LV, que podem também intensificar as comorbidades comuns nessa faixa etária (Albuquerque et al., 2014; Alvarenga et al., 2010). A coinfeção LV-HIV afeta principalmente adultos entre as idades de 30 e 50 anos, grupo etário sexualmente ativo (Martins-Melo et al., 2014a). No Brasil a transmissão venérea é a via mais importante para a infecção pelo HIV e a distribuição epidemiológica por faixa etária dos casos de coinfeção LV-HIV acompanha os grupos de risco para transmissão HIV/AIDS (aproximadamente 37 anos de idade) (Rabello et al., 2003; Brasil, 2015). Em outros países, principalmente nos da região do Mediterrâneo e no Sul da Europa, a maior frequência da coinfeção LV-HIV ocorre entre os usuários de drogas endovenosas (Brasil, 2015; WHO, 2020).

No que diz respeito à raça/etnia do paciente, o padrão de infecção da LV está de acordo com as características étnico-raciais da população brasileira demonstradas pela Pesquisa Nacional por Amostras de Domicílios (PNAD) do IBGE (IBGE, 2018b). Segundo a PNAD, existe uma população maior de pardos (46,86%), seguida de brancos (42,90%) e pretos (9,19%) no Brasil em comparação com as populações de outras etnias. Os resultados observados para as associações entre casos de LV e coinfeção LV-HIV e raça/etnia com as maiores chances de desenvolver LV e coinfeção LV-HIV na raça/etnia parda são semelhantes aos obtidos em outros estudos (Barbosa et al., 2013; Bruhn et al., 2018a; Pinto et al., 2020). A população de raça/etnia preta ou parda possui severas desvantagens em relação à branca no que tange às

dimensões necessárias para a reprodução e/ou a melhoria de suas condições de vida, segundo alguns indicadores como mercado de trabalho, distribuição de renda e condições de moradia, educação, violência e representação política (IBGE, 2019). Além disso, é reconhecida a situação de iniquidade e vulnerabilidade que afeta a saúde da população negra (pretos e pardos), como precocidade de óbitos, altas taxas de mortalidade materna e infantil, maior prevalência de doenças crônicas e infecciosas e altos índices de violência (Brasil, 2017c).

A melhoria na educação é fundamental para mitigar a carga das doenças negligenciadas, uma vez que a participação da população é fundamental para um controle efetivo da LV (Morais et al., 2020). O baixo nível de escolaridade da maioria dos pacientes com LV pode estar associado à dificuldade de compreensão dos fatores de risco relacionados à doença. A ocorrência de notificação ignorada para essa variável (52,6%) pode dificultar a implementação de medidas educativas direcionadas a grupos de risco específicos de acordo com o grau de escolaridade. Além disso, a ausência de dados sobre a escolaridade impossibilita a avaliação desse critério e é uma limitação deste estudo. A ausência desta informação relacionada aos casos de leishmaniose também foi mencionada em outros estudos (Bruhn et al., 2018a; Pinto et al., 2020)

O presente estudo foi realizado com dados secundários do SINAN. Existem vantagens e limitações no uso de bancos de dados secundários. A vantagem é que os dados estão totalmente disponíveis com base na notificação obrigatória de casos em um sistema de vigilância nacional estabelecido (Silva et al., 2020). No entanto, ainda há subnotificação de casos e a presença de informações perdidas (campo vazio ou ignorado) nos bancos de dados, que é a limitação deste estudo. A ficha de Investigação da Leishmaniose Visceral deveria ser totalmente preenchida, uma vez que as informações nela presente são importantes para o manejo do paciente e o planejamento e execução de políticas públicas de saúde. Para a tomada de decisão política, é importante dispor de dados suficientes e de qualidade, que podem gerar evidências sobre as desigualdades em saúde. Indicadores de saúde de baixa qualidade não conseguirão compreender a realidade dos grupos vulneráveis e, assim, não haverá investimentos adequados e as iniquidades em saúde serão mantidas e/ou agravadas.

O presente estudo confirma a endemicidade e a diminuição dos casos de LV em Belo Horizonte. Em síntese, as variáveis sexo, faixa etária e raça/etnia são preditores significativos para a LV e coinfeção LV-HIV em Belo Horizonte. Os achados do presente estudo demonstram a necessidade de melhoraria na coleta de informações referentes a raça/etnia, escolaridade e coinfeção LV-HIV, além disso, melhorar as políticas sociais voltada para os grupos mais vulneráveis. Os achados do estudo aqui apresentados contribuem para fortalecer a

vigilância e controle e avaliar o progresso da LV em Belo Horizonte, importante área de transmissão da *L. infantum* no Brasil e demonstram a importância da vigilância epidemiológica municipal integrada aos outros níveis estadual e federal do Sistema Único de Saúde (SUS).

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela Bolsa de Produtividade em Pesquisa (Processo nº 150440/2013-8) de Rocha e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão de bolsa de doutorado de Braz. Agradecemos à Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte pela parceria e pelos registros de leishmaniose visceral.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Albuquerque e Silva, R., Alves, R. V., Lima Júnior, F. E. F., Costa, J. N. G., Donato, L. E., Gomes, M. L. S., Palmeira, S. L., Costa, V. M., & Croda, J. H. R. (2019). Leishmaniose Visceral. *Boletim Epidemiológico*. p. 42 - 43. In: *Vigilância em Saúde no Brasil 2003-2019: da criação da Secretaria de Vigilância em Saúde aos dias atuais*. n. 50 n. esp. Available: <http://www.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>. Accessed: 15 Oct. 2020.
- Albuquerque, L. C. P., Mendonça, I. R., Cardoso, P. N., Baldaçara, L. R., Borges, M. R. M. M., Borges, J. C. & Pranchevicius, M. C. S. (2014). HIV/AIDS-related visceral leishmaniasis: a clinical and epidemiological description of visceral leishmaniasis in northern Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 47(1), 38–46. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0180-2013>
- Alvarenga, D. G., Escalda, P. M. F., Costa, A. S. V., & Monreal, M. T. F. D. (2010). Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 43(2), 194-197. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822010000200017>
- Barbosa, I. R.; Silva Neto, R. D. da; Souza, P. P. de; Silva, R. de A.; Lima, S. R.; Cruz, I. D. S.; & Costa, Í. do C. C. (2013). Aspectos da coinfeção leishmaniose visceral e HIV no nordeste do Brasil. *Revista Baiana de Saúde Pública*, 37(3), 672-687.
- Belo Horizonte. Secretaria Municipal de Saúde. Prefeitura de Belo Horizonte. (2020). Dados Epidemiológicos da LVH. 2020 Available: <https://prefeitura.pbh.gov.br/saude/informacoes/vigilancia/vigilancia-epidemiologica/doencas-transmissiveis/leishmaniose>. Accessed: 08 Oct.
- Bevilacqua, P. D., Paixão, H. H., Moderna, C. M., & Castro, M. C. P. S. (2001). Urbanização da leishmaniose visceral em Belo Horizonte. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 53(1), 1-8. <https://doi.org/10.1590/S0102-09352001000100001>
- Bezerra, J. M. T., Araújo, V. E. M., Barbosa, D. S., Martins-Melo, F. R., Werneck, G. L., & Carneiro, M. (2018). Burden of leishmaniasis in Brazil and federated units, 1990-2016:

- findings from Global Burden of Disease Study 2016. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 12(6), e0006697. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006697>
- Brasil. Ministério da Saúde. (2006). Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral, 1st ed. Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília: Ministério da Saúde, Available: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_leish_visceral2006.pdf. Accessed: 16 Oct. 2020.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. (2014). Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. 1. ed., 5. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde. 120 p. Accessed: 13 May 2020.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. (2015). Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção *Leishmania*-HIV. 1. ed., rev. e ampl. Brasília: Ministério da Saúde. 109 p. Available http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_diagnostico_leishmania_hiv.pdf. Accessed: 08 Set. 2020.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2016). Letalidade de Leishmaniose Visceral. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 2000 a 2016. Available: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/14/LVLetalidade.pdf>. Accessed: 09 Nov. 2020.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. (2017a). Guia de Vigilância em Saúde: volume único. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde. 705 p. Available: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/PDF/2017/outubro/16/Volume-Unico-2017.pdf>. Accessed: 09 May 2020.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis. (2017b). Leishmaniose visceral 2017. Available: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2019/janeiro/28/leishvisceral-17-novo-layout.pdf>. Accessed: 12 July 2020.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Departamento de Apoio à Gestão Participativa e ao Controle Social. (2017c). Política Nacional de Saúde Integral da População Negra: uma política para o SUS. 3. Ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde. 44 p. Available: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_saude_populacao_negra_3d.pdf Accessed: 23 Nov. 2020.
- Brasil. Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde - DATASUS, Informações Epidemiológicas e Morbidade: Doenças e Agravos de Notificação – De 2007 em diante. (2018a). Leishmaniose Visceral. Casos confirmados de leishmaniose visceral por ano de notificação (2018) segundo Região/UF de notificação. Brasília: Ministério da Saúde. Available: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/leishvbr.def>. Accessed: 25 May 2020.
- Brasil. Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde - DATASUS, Informações Epidemiológicas e Morbidade: Doenças e Agravos de Notificação – De 2007 em diante. (2018b). Leishmaniose Visceral. Casos confirmados por coinfeção HIV segundo Região/UF de notificação. Brasília: Ministério da Saúde. Available: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/leishvbr.def>. Accessed: 25 May 2020.

- Brazuna, J. C. M., Araujo e Silva, E., Brazuna, J. M., Domingos, I. H., Chaves, N. Honer, M. R., Onselen, V. J. van, & Oliveira, A. L. L. (2012). Profile and geographic distribution of reported cases of visceral leishmaniasis in Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul, Brazil, from 2002 to 2009. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 45(5), 601-606. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822012000500012>
- Bruhn, F. R. P., Morais, M. H. F., Bruhn, N. C. P., Cardoso, D. L., Ferreira, F., & Rocha C. M. B. M. (2018a.). Human visceral leishmaniasis: factors associated with deaths in Belo Horizonte, Minas Gerais state, Brazil from 2006 to 2013. *Epidemiology and Infection*, 146(5), 565–570. <https://doi.org/10.1017/s0950268818000109>
- Bruhn, F. R. P., Morais, M. H. F., Cardoso, D. L., Bruhn, N. C. P., Ferreira, F., & Rocha, C. M. B. M. (2018b). Spatial and temporal relationships between human and canine visceral leishmaniasis in Belo Horizonte, Minas Gerais, 2006–2013. *Parasites & Vectors*, 11(1), 372. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2877-6>
- Cavalcante, Í. J. M.; & Vale, M. R. (2014). Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral (calazar) no Ceará no período de 2007 a 2011. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 17(4), 911-924. <https://doi.org/10.1590/1809-4503201400040010>
- Conti, R. V., Lane, V. F. M., Montebello, L., & Pinto Junior, V. L. (2016). Visceral leishmaniasis epidemiologic evolution in timeframes, based on demographic changes and scientific achievements in Brazil. *Journal of Vector Borne Diseases*, 53(2), 99-104.
- Donato, L. E., Freitas, L. R. S., Duarte, E. C., & Romero, G. A. S. (2020). Visceral leishmaniasis lethality in Brazil: an exploratory analysis of associated demographic and socioeconomic factors. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 53, e20200007. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0007-2020>
- Genaro, O., Costa, C. A., Williams, P., Silva, J. E., Rocha, N. M., Lima, S. L., & Mayrink, W. (1990). Ocorrência de calazar em área urbana da Grande Belo Horizonte, MG. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 23(2), 121. <https://doi.org/10.1590/S0037-86821990000200011>
- Graepp-Fontoura, I., Barbosa, D. S., Paes, A. M. A., Santos, F. S., Santos Neto, M., Fontoura, V. M., Costa, J. M. L. C., & Abreu-Silva, A. L. (2018). Epidemiological, clinical and laboratory aspects of human visceral leishmaniasis (HVL) associated with human immunodeficiency virus (HIV) coinfection: a systematic review. *Parasitology*, 145(14), 1801–1818. <https://doi.org/10.1017/s003118201800080x>
- IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (2018a.). Estimativas da população (01/07). Available: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html?edicao=17283&t=downloads>. Accessed 05 May 2020.
- IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (2018b). Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) Contínua Trimestral para o quarto trimestre de 2018. Available: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/6403#resultado>. Accessed 11 November 2020.
- IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (2019). Desigualdades Sociais por Cor ou Raça no Brasil. Estudos e Pesquisas. Informação Demográfica e Socioeconômica. n. 41. Available: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101681_informativo.pdf. Accessed 23 November 2020.
- IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (2020). Cidades@ - Minas Gerais - Belo Horizonte. Available: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/mg/belo-horizonte/panorama>. Accessed 02 December 2020.
- Klein, S. L., & Flanagan, K. L. (2016). Sex differences in immune responses. *Nature Reviews Immunology*, 16(10), 626-368. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.90>
- Lima, I. D., Lima, A. L. M., Mendes-Aguiar, C. O., Coutinho, J. F. V., Wilson, M., Pearson, R. D., Queiroz, J. W., & Jeronimo, S. M. B. (2018). Changing demographics of visceral

- leishmaniasis in northeast Brazil: Lessons for the future. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 12(3), e0006164. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006164>
- Lindoso, J. A. L., Cunha, M. A., Queiroz, I. T., & Moreira, C. H. V. (2016). Leishmaniasis–HIV coinfection: current challenges. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*, 8, 147–156. <https://dx.doi.org/10.2147%2FHIV.S93789>
- Lucena, R. M., & Sousa, J. L. (2009). Anos Potenciais de Vida Perdidos (APVP) por AIDS: Pernambuco, 1996 e 2005. *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*, 21(3), 136-142.
- Martins-Melo, F. R. Lima, M. S., Alencar, C. H., Ramos Jr, A. N., & Heukelbach, J. (2014a.). Epidemiological patterns of mortality due to visceral leishmaniasis and HIV/AIDS co-infection in Brazil, 2000–2011. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 108, 338–347. <https://doi.org/10.1093/trstmh/tru050>
- Martins-Melo, F. R., Lima, M. S., Ramos Jr., A. N., Alencar, C. H., & Heukelbach, J. (2014b). Mortality and case fatality due to visceral leishmaniasis in Brazil: a nationwide analysis of epidemiology, trends and spatial patterns. *PLoS ONE*, 9(4), e93770. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093770>
- Medronho, R. A., Werneck, G. L., & Perez, M. A. Distribuição das Doenças no Espaço e no Tempo. In: Medronho, R. A., Luiz, R. R., Bloch, K. V., & Werneck, G. L. eds. *Epidemiologia*. São Paulo: Editora Atheneu, 2009. p. 83–102.
- Morais, M. H. F., Sabroza, P. C., Pessanha, J. E., & Sobral, A. (2020). Visceral leishmaniasis control actions: epidemiological indicators for its effectiveness evaluation in a Brazilian urban area. *Cadernos de Saúde Pública*, 36(5), e00060219. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00060219>
- Morettin, P. A., & Toloi, C. M. C. (2006). *Análise de séries temporais* (2nd ed.). São Paulo: Edgard Blucher.
- Mukhopadhyay, D., Mukherjee, S., Ghosh, S., Roy, S., Saha, B., Das, N. K., & Chatterjee, M. (2016). A male preponderance in patients with Indian post kala-azar dermal leishmaniasis is associated with increased circulating levels of testosterone. *International Journal of Dermatology*, 55(5), e250-e255. <https://doi.org/10.1111/ijd.13048>
- Oliveira, C. D. L., Assunção, R. M., Reis, I. A., & Proietti, F. A. (2001). Spatial distribution of human and canine visceral leishmaniasis in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil, 1994-1997. *Cadernos de Saúde Pública*, 17(5), 1231-1239. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2001000500023>
- PAHO/WHO. Pan American Health Organization /World Health Organization. Department of Neglected Infectious Diseases. (2019). Leishmaniasis: Epidemiological Report of the Americas. 2019. Report Leishmaniasis, n. 7, March 2019, 7 p. Available: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/50505/Leishreport2019_eng.pdf. Accessed: 26 May 2020.
- Pinto, M. O. K. M., Oliveira, T. M., Aguiar, A. N. A., Pinto, P. E. M., Barbosa, D. S., Diniz, S. A., & Silva, M. X. (2020). Profile of American tegumentary leishmaniasis in transmission areas in the state of Minas Gerais, Brazil, from 2007 to 2017. *BMC Infectious Diseases*, 20(1), 163.
- Rabello, A., Orsini, M., & Disch, J. (2003). Leishmania/HIV co-infection in Brazil: an appraisal. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 97(Suppl 1), 17–28. <https://doi.org/10.1179/000349803225002507>
- Rodríguez, L. C., Jiménez, D. D., Orjuela, C. C., & Restrepo, F. D. la H. (2015). Years of Life Lost (YLL) in Colombia 1998-2011: Overall and Avoidable Causes of Death Analysis. *PLoS ONE*, 10(5), e0125456. <https://dx.doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0125456>

- Romeder, J. M., & McWhinnie, J. R. (1977). Potential Years of Life Lost Between Ages 1 and 70: An Indicator of Premature Mortality for Health Planning. *International Journal of Epidemiology*, 6(2), 143-151. <https://doi.org/10.1093/ije/6.2.143>
- Romero, G. A. S., & Boelaert, M. (2010). Control of visceral leishmaniasis in Latin America a systematic review. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 4(1), e584. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000584>
- Ruiz-Postigo, J. A., Grout, L., & Jain, S. (2020). Global leishmaniasis surveillance, 2017–2018, and first report on 5 additional indicators. *Weekly epidemiological record*. World Health Organization. 95(5), 265–280.
- Silva, T. A. M. da, Coura-Vital, W., Barbosa, D. S., Oiko, C. S. F., Morais, M. H. F., Tourinho, B. D., Melo, D. P. O., Reis, I. A., & Carneiro, M. (2017). Spatial and temporal trends of visceral leishmaniasis by mesoregion in a southeastern state of Brazil, 2002-2013. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 11(10), e0005950. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005950>
- Silva, W. J., Cardoso, D. T., Morais, M. H. F., Carneiro, M., Moraga, P., & Barbosa, D. S. (2020). Spatiotemporal patterns and integrated approach to prioritize areas for surveillance and control of visceral leishmaniasis in a large metropolitan area in Brazil. *Acta Tropica*, 211, 105615. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2020.105615>
- WHO. World Health Organization. (2018a). Global Health Observatory (GHO) data. Leishmaniasis - Situation and trends. Available: http://www10.who.int/gho/neglected_diseases/leishmaniasis/en/. Accessed: 26 May 2020.
- WHO. World Health Organization. (2018b). Weekly Epidemiological Record (WER). Global leishmaniasis surveillance update, 1998–2016. 93(40), 521–540. Available: <https://www.who.int/wer/2018/wer9340/en/>. Accessed: 26 May 2020.
- WHO. World Health Organization. (2020). Leishmaniasis - Leishmaniasis and HIV coinfection. Available: http://www10.who.int/gho/neglected_diseases/leishmaniasis/en/. Accessed: 26 November 2020.
- Zuben, A. P. B., & Von, Donalisio, M. R. (2016). Dificuldades na execução das diretrizes do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral em grandes municípios brasileiros. *Cadernos de Saúde Pública*, 32(6), e00087415. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00087415>

Artigo 2: Artigo formatado segundo as diretrizes para autores da revista Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene

Relação temporal entre a leishmaniose visceral humana e canina em uma área urbana no Sudeste do Brasil: uma aplicação de modelo ARIMAX

Mirian Silvia Braz¹; Thelma Sáfadi²; Rafael Agostinho Ferreira²; Maria Helena Franco Morais⁴; Gabriel Prospero Ribeiro³; Zoraia Silva¹; Christiane Maria Barcellos Magalhães da Rocha^{1*}

¹ Faculdade de Zootecnia e Medicina Veterinária. Departamento de Medicina Veterinária. Universidade Federal de Lavras (UFLA), CEP 37200-900, Lavras, Minas Gerais, Brasil

² Instituto de Ciências Exatas. Departamento de Estatística, Universidade Federal de Lavras (UFLA), CEP 37200-900, Lavras, Minas Gerais, Brasil

³ Faculdade de Ciências da Saúde. Departamento de Ciências da Saúde. Universidade Federal de Lavras (UFLA). CEP 37200-900, Lavras, Minas Gerais, Brasil

⁴ Prefeitura de Belo Horizonte. Secretaria Municipal de Saúde. Diretoria de Zoonoses, CEP 30130-012, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Antecedentes: A leishmaniose visceral (LV) é uma doença negligenciada de importância para a saúde pública e animal. Com a urbanização da doença, há evidências da correlação temporal entre a ocorrência de leishmaniose visceral humana (LVH) e canina (LVC), geralmente com os casos em cães precedendo os casos humanos. Nesse contexto, o objetivo desse estudo foi desenvolver um modelo de séries temporais adequado para a transmissão canino-humana de *Leishmania infantum*.

Métodos: Casos mensais de LVH e LVC em Belo Horizonte, Minas Gerais (MG), Brasil, foram avaliados de 2006 a 2018 e calculados indicadores de saúde mensais para a LVH e LVC, coeficiente de incidência (CI_LVH) e proporção de cães sororreagentes (PCS), respectivamente. A relação temporal foi avaliada usando um modelo autorregressivo integrado de médias móveis com entrada de variável exógena (ARIMAX) em dois períodos distintos (janeiro/2006 a agosto/2013 e setembro/2013 a dezembro/2018).

Resultados: Durante os 13 anos de estudo, 1.115 casos novos de LVH e 103.358 cães sororreagentes para LVC foram registrados. O CI_LVH e PCS apresentaram tendência decrescente ao longo do primeiro período de estudo (janeiro/2006 a agosto/2013). De acordo com o modelo ARIMAX ajustado para esse período, observou-se relação temporal entre o CI_LVH e PCS, com o CI_LVH sendo influenciado pelo CI_LVH dos últimos dois e cinco meses e pela PCS do terceiro mês anterior. Para o segundo período de estudo (setembro/2013 a dezembro/2018) não foi possível o ajuste de um modelo ARIMAX.

Conclusões: Este estudo destaca as melhorias realizadas pela vigilância da LV desde 2006 em Belo Horizonte e contribuem para uma melhor compreensão da epidemiologia da doença pelos formuladores de políticas de Saúde Pública, médicos e veterinários envolvidos na prevenção e controle da zoonose.

Palavras-chave: Estudos de séries temporais, leishmaniose, monitoramento epidemiológico, políticas públicas de saúde

Introdução

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença parasitária negligenciada transmitida por vetores flebotomíneos com distribuição global. No Brasil, a LV é causada pelo protozoário *Leishmania infantum* (sinonímia: *L. chagasi*). No ambiente urbano, os cães são os principais reservatórios da LV e representam a principal fonte de infecção para os flebotomíneos, principalmente *Lutzomyia longipalpis*, devido à alta prevalência da infecção e ao intenso parasitismo cutâneo presente nesses animais.^{1,2} No ambiente silvestre, os canídeos *Dusicyon ventulus* (raposa) e *Cerdocyon thous* (cachorro-do-mato) são considerados os reservatórios naturais da LV.²⁻⁴

A leishmaniose visceral humana (LVH) e canina (LVC) representam um sério problema de saúde pública e animal no Brasil. Com a expansão geográfica, associada ao processo de urbanização da doença, foi implementado no Brasil o Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (PVCLV). Para que ocorra a diminuição da morbidade e letalidade da LV as estratégias do PVCLV estão centradas no diagnóstico precoce e tratamento adequado dos casos humanos, controle do reservatório canino e dos vetores flebotomíneos, além de educação em saúde.^{3,5}

A análise de séries temporais é uma ferramenta útil para verificar o comportamento das doenças ao longo do tempo e, além disso, identificar o padrão de ocorrência das doenças. A série temporal, também denominada série histórica, é uma sequência de dados obtidos em intervalos de tempo regulares (como dias, semanas, meses ou anos) durante um período específico. Essa série pode ser de óbitos, hospitalizações ou eventos de uma doença.⁶ A análise de séries temporais permite caracterizar tendências, reconhecer variação sazonal ou cíclica, dimensionar variação aleatória e identificar os fatores associados.⁷ Análise de séries temporais permite também o conhecimento da magnitude das doenças, além de ser uma metodologia relevante para auxiliar o planejamento e avaliar o impacto das intervenções em saúde.

Alguns estudos sugerem que a LVC pode influenciar a LVH.⁸⁻¹³ Por exemplo, Morais et al.¹⁴ demonstraram a correlação temporal entre a ocorrência de LVH e LVC, geralmente com os casos caninos precedendo os casos humanos. Uma técnica de série temporal, como o modelo Autorregressivo integrado a Médias Móveis com Variável Exógena (ARIMAX), é essencial para ser aplicada a fim de eliminar a tendência de longo período e considerar fatores externos como regressores.¹⁵ Assim, o principal objetivo deste estudo foi estabelecer a relação temporal

entre os indicadores de saúde para a LVH e LVC em Belo Horizonte de 2006 a 2018. Além disso, desenvolver um modelo ARIMAX adequado para a transmissão canino-humana da *L. infantum* em Belo Horizonte.

Material e Métodos

Área de estudo

Belo Horizonte, capital do estado de Minas Gerais (MG), é a sexta cidade mais populosa do Brasil com uma população estimada de 2.521.564 habitantes em 2020 (Figura 1).¹⁶ A cidade ocupa uma área de 331,354 km², com densidade demográfica de 7.167,0 habitantes/km². Em 2017, o Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* do município foi de R\$ 35.245,02 (US\$ 6.825,27) e Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) de 0,810. Entre os indicadores de saneamento, o esgotamento sanitário adequado está presente em 96,2% dos domicílios. O coeficiente de mortalidade infantil, indicador social importante para a análise do desenvolvimento social e econômico do município, em 2017 foi de 9,99 óbitos por mil nascidos vivos.¹⁶

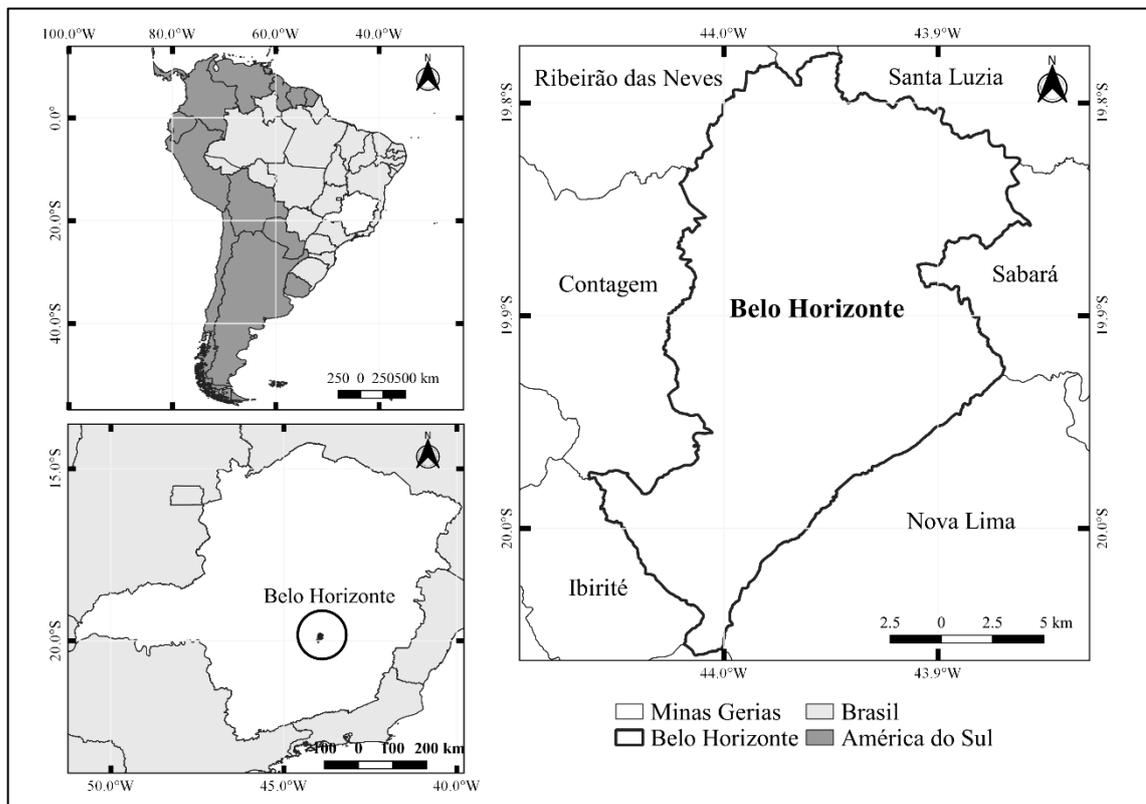


Figura 1. Localização de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Design do estudo

Foi realizado um estudo ecológico de séries temporais dos casos de LVH e LVC confirmados em Belo Horizonte de 2006 a 2018.

Fonte de dados

Os dados referentes aos casos de LVH, de 2006 a 2018, foram obtidos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN/Ministério da Saúde – MS, fornecidos pela Secretaria de Saúde de Belo Horizonte. O SINAN é o sistema nacional de informações de todas as doenças de notificação compulsória do país (<http://sinan.saude.gov.br/sinan>). Os dados relativos à LVC foram obtidos no Sistema de Informação de Controle de Zoonoses (SCZOO), banco de dados municipal, que compila os resultados de inquéritos caninos e de atendimento à demanda espontânea em Belo Horizonte para o mesmo período.

O diagnóstico de LVC foi realizado a partir de dois protocolos adotados para o controle da doença segundo as diretrizes do Ministério da Saúde do Brasil, que recomendava (1) o *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) como triagem e a Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI) (Bio-Manguinhos/FIOCRUZ, Brasil) como confirmatório (BRASIL, 2006). Posteriormente, esse protocolo foi substituído (2) pela triagem com o teste imunocromatográfico rápido (tecnologia *Dual-Path Platform* - DPP) (Bio-Manguinhos/FIOCRUZ, Brasil) e confirmação da positividade pelo teste ELISA (Bio-Manguinhos/FIOCRUZ, Brasil).¹⁷ Os testes foram realizados sequencialmente nos dois protocolos. Os ensaios, ELISA, RIFI e DPP, foram realizados de acordo com as instruções do fabricante no Laboratório de Análise do Centro de Controle de Zoonoses da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte. O protocolo (1) foi utilizado no período de janeiro/2006 a agosto/2013 e o protocolo (2) de setembro/2013 em diante.

De acordo com a rotina do serviço de saúde, a Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte realizou inquéritos sorológicos censitários caninos anuais para a vigilância e controle da LVC em todas as áreas de abrangência dos Centros de Saúde do município priorizadas segundo a estratificação de risco, até o ano 2013. Após esse período foi realizado no município um inquérito amostral canino em 2018 e inquéritos censitários em raios a partir de casos humanos confirmados ou em áreas com grande demanda de coleta e elevada positividade em cães. Houve realização de atendimento às demandas espontâneas dos proprietários de cães em todo o período de estudo, sendo esta modalidade proporcionalmente menor no primeiro período e maior no segundo período de estudo.

As seguintes variáveis foram coletadas do banco de dados canino: data de coleta do material biológico e o resultado dos testes sorológicos (ELISA, RIFI e DPP). O cão é considerado sororreagente caso tenha apresentado resultado positivo em ambos os testes diagnósticos utilizados (triagem e confirmatório). A variável do banco de dados humano foi: data de início de sintomas dos casos novos confirmados. Os bancos de dados foram previamente analisados para correção de falhas de preenchimento, duplicidade e inconsistências.

Indicadores de saúde humano e canino para a LV

O coeficiente de incidência para a LVH (CI_LVH, [casos novos de LVH / população total estimada x 100.000]) foi calculado. As estimativas populacionais anuais utilizadas para calcular o CI_LVH foram obtidas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).¹⁸ A proporção de cães sororreagentes (PCS, [cães sororreagentes / cães testados x 100]) foi o indicador de saúde utilizado para a LVC. O CI_LVH e o PCS foram calculados por mês de 2006 a 2018.

Análises de séries temporais

Um modelo de séries temporais ARIMAX foi construído para avaliar a relação entre o CI_LVH e a PCS em dois períodos ((janeiro/2006 a agosto/2013 e setembro/2013 a dezembro/2018) devido a mudanças no protocolo de diagnóstico da LVC e nas medidas de vigilância e controle para a doença. A estacionariedade do CI_LVH e da PCS foram avaliadas plotando a função de autocorrelação (FAC).¹⁹ Uma vez avaliada estacionariedade, tendência e sazonalidade da série temporal do CI_LVH e da PCS, um modelo ARIMA univariado (modelo autorregressivo integrado a médias móveis) segundo Box e Jenkins²⁰ foi desenvolvido. O modelo ARIMA é determinado pelos parâmetros p, d e q em que p é o número de termos autorregressivos (AR), d o número de vezes que a série foi diferenciada para se tornar estacionária e q o número de termos médias móveis (MA). A notação comum para o modelo é ARIMA (p, d, q). O número de termos de AR e MA necessários foi determinado pela análise do gráfico da função de autocorrelação parcial (FACP) e da FAC para a série temporal estacionária do CI_LVH e da PCS.

O modelo ARIMAX é uma extensão do modelo ARIMA, em que covariáveis externas podem ser adicionadas dependendo das correlações entre elas e da variável resposta.²¹ Logo, foi utilizado um modelo ARIMAX, com a PCS incluída no modelo ARIMA como covariável adicional. A notação comum para o modelo ARIMAX é ARIMA (p, d, q) - AR (p), explicado acima. O modelo com melhor ajuste foi determinado pela comparação dos valores dos Critério

de Informação de Akaike (AIC), Critério de Schwarz e Critério de Hannan-Quinn. Por fim, para o diagnóstico do modelo, os resíduos foram verificados usando o gráfico de FAC e a significância da estatística Q do teste de Box-Pierce.²² A análise de séries temporais foi conduzida usando o software estatístico Gretl version 2019c.²³

Resultados

Durante o período de 13 anos, de 2006 a 2018, em Belo Horizonte, um total de 1.115 casos novos de LVH foram confirmados pelo SINAN/MS. A contagem absoluta de casos de LVH por mês variou de 20 casos (fevereiro de 2008) a zero (fevereiro de 2016) (Figura 2A). A série histórica do CI_LVH mensal de 2006 a 2018 é mostrada na Figura 2B. No geral, o CI_LVH parece ter um pico em dezembro de 2008 e em maio de 2017, desde então, têm diminuído, respectivamente. No mesmo período, foram realizados 1.276.202 coletas de amostras em cães. Do total, 17.813 (1,4%) foram apresentadas no sistema de informação como técnica não realizada, amostra imprópria ou dados ausentes, resultando em 1.258.389 testes diagnósticos com os resultados caracterizados. Desses, 103.358 testes foram positivos (8,2%), enquanto os negativos foram 1.081.275 testes (85,9%). A contagem absoluta de cães sororreagentes por mês variou de 1.989 (março de 2007) a 20 (setembro de 2013) (Figura 2A). A série histórica da PCS mensal para o mesmo período é mostrada na Figura 2B. No geral, a PCS parece ter um pico em abril de 2006 e em dezembro de 2014.

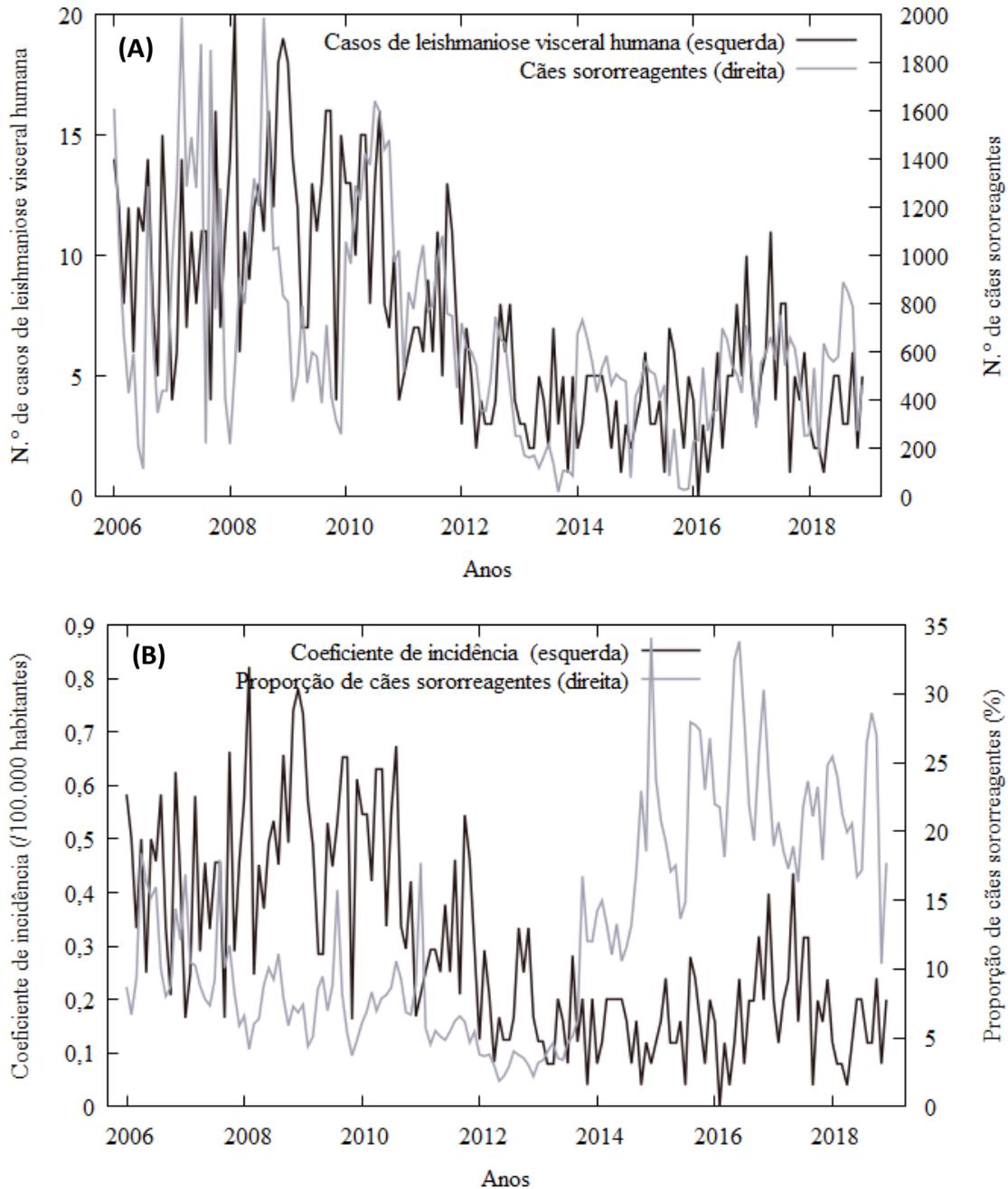


Figura 2. Distribuição da morbidade da leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006-2018. (A) Número de casos novos de leishmaniose visceral humana e cães sororreagentes; (B) Coeficiente de incidência (/100.000 habitantes) da leishmaniose visceral humana (A) e proporção de cães sororreagentes (%) mensal

A análise da série temporal foi dividida em dois períodos (janeiro/2006 a agosto/2013 e setembro/2013 a dezembro/2018) devido a uma mudança no protocolo de diagnóstico da LVC e nas medidas de vigilância e controle para a doença. Análises nas séries temporais do CI_LVH e da PCS para os dois períodos foram realizadas primeiramente para o ajuste de modelos ARIMA. Posteriormente, utilizou-se a PCS como covariável para o ajuste de um modelo

ARIMAX. No primeiro período de estudo (janeiro/2006 a agosto/2013), devido à falta de estacionariedade em ambas as séries temporais (CI_LVH e PCS), uma diferenciação de primeira ordem foi utilizada com o objetivo de estabilizar a variável resposta. Nas séries foi verificada tendência para o CI_LVH e PCS. Padrão sazonal sugestivo foi encontrado na série do CI_LVH. Não foi verificada sazonalidade na série da PCS. Depois da primeira diferenciação da variável resposta, os gráficos FAC e FACP (não mostrados) sugeriram que uma combinação entre os termos MA e AR poderiam ser adicionados aos modelos.

Para o primeiro período de estudo (janeiro/2006 a agosto/2013), os melhores modelos ajustados para o CI_LVH foram ARIMA (2,1,5) e SARIMA (2,1,5) (1,0,0)₁₂. Em seguida, várias defasagens da PCS (série diferenciada) foram incluídas nos modelos para o CI_LVH. Correlação significativa foi verificada na defasagem de 3 meses, assim o CI_LVH foi mais correlacionado com a PCS a três meses anteriores. Incluindo AR (3) no modelo para o CI_LVH como covariáveis externas demonstrou bom ajuste para o modelo ARIMA (2,1,5) – AR (3) (Tabela 1). Esse modelo ARIMAX ajustado demonstra que o CI_LVH foi influenciado pelo CI_LVH nos tempos $t - 1$, $t - 2$ e $t - 5$ e pela PCS no tempo $t - 3$, sendo t dado pelo mês. Todos os parâmetros estimados para esse modelo foram estatisticamente significativos ($p < 0,05$). O comportamento dos resíduos do modelo ajustado, verificado pelo gráfico FAC e a significância estatística, não apresentou estrutura de autocorrelação, o que torna o modelo adequado. O modelo SARIMA (2,1,5) (1,0,0)₁₂ - AR (3) não apresentou qualquer autocorrelação (valor-p do teste Box-Perce é inferior a 0,05) na análise de resíduos, no entanto o parâmetro autorregressivo sazonal (Φ_1) correspondente a 12 meses, sugerindo sazonalidade, possui valor-p maior que 0,05 ($p = 0,0698$) (Tabela 1).

Para o segundo período de estudo (setembro/2013 a dezembro/2018) não foi possível ajuste de um modelo ARIMAX, a série do CI_LVH para esse período é estacionária e não correlacionada e, portanto não dependerá dela mesma. Além disso, foi possível verificar que a CI_LVH não depende da variável PCS.

Tabela 1. Parâmetros estimados para os modelos ARIMAX

Modelo ARIMAX	Parâmetro	Estimativa	Erro padrão	Z-value	P-value	AIC	CS	CHQ
Janeiro/2006 a agosto/2013								
CI_LVH ~ PCS ARIMA (2,1,5) – AR (3)	phi_1	-0,6477	0,1046	-6,19	< 0,0001	-75,0752	-62,7457	-70,1105
	phi_2	-0,3507	0,1030	-3,40	0,0007			
	theta_5	-0,3912	0,1003	-3,90	< 0,0001			
	d_PCS_3	-0,0093	0,0040	-2,34	0,0195			
CI_LVH ~ PCS SARIMA (2,1,5) (1,0,0) ₁₂ – AR (3)	phi_1	-0,5764	0,1129	-5,11	< 0,0001	-76,1912	-61,3958	-70,2335
	phi_2	-0,3201	0,1047	-3,06	0,0022			
	Phi_1	-0,2210	0,1219	-1,81	0,0698			
	theta_5	-0,3941	0,0998	-3,95	< 0,0001			
	d_PCS_3	-0,0078	0,0037	-2,12	0,0341			

AIC: Critério de informação de Akaike; CS: Critério de Schwarz; CHQ: Critério de Hannan-Quinn

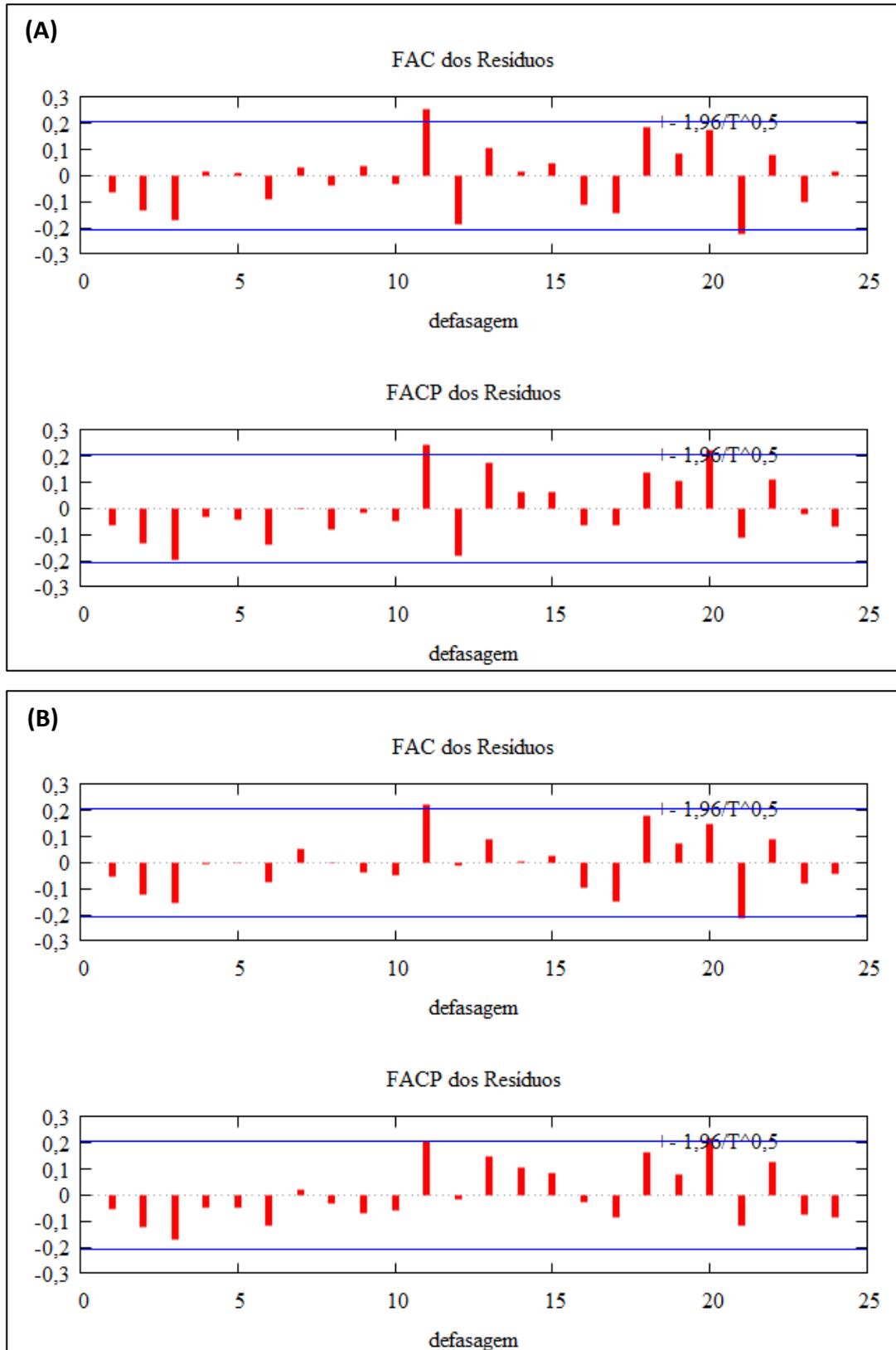


Figura 3. Função de autocorrelação (FAC) e autocorrelação parcial (FACP) dos resíduos dos modelos ajustados. (A) ARIMA (2,1,5) – AR (3); (B) SARIMA (2,1,5) (1,0,0) – AR (3)

Discussão

O presente estudo descreve a evolução temporal da LV, em um período de 13 anos, a partir de análises de séries temporais em Belo Horizonte. Uma mudança no perfil epidemiológico da LV no Brasil é notado desde a década de 1980, quando essa doença tipicamente rural se estabelece em áreas urbanas.⁵ Em 1989, o primeiro caso de LVH autóctone em área urbana foi registrado em MG, no município de Sabará.²⁴ Mais tarde, em 1994, foi registrado o primeiro caso de LVH autóctone no município vizinho, Belo Horizonte.²⁵ Em 2018, Belo Horizonte (n = 60) foi o quarto município no Brasil com o maior número de casos confirmados de LVH, ficando atrás somente de São Luís (Maranhão, n = 64), Parauapebas (Pará, n = 73) e Fortaleza (Ceará, n = 83).²⁶ Além disso, Belo Horizonte, área estritamente urbana, apresenta o maior número de casos de LVH da região metropolitana da capital.²⁷

Conforme a Figura 2A e 2B, o número de casos de LVH e de cães sororreagentes diminuiu ao longo do período de estudo. Situação semelhante é observada para o CI_LVH. Em relação a PCS, nota-se uma diminuição deste indicador até outubro de 2013, a partir desse período são observados os maiores valores para a PCS. As mudanças no protocolo de diagnóstico da LVC e nas medidas de controle e vigilância da doença podem ter influenciado este aumento da PCS no município. Acredita-se que as medidas de combate adotadas em Belo Horizonte contribuíram para a diminuição da carga da LV. Estudos recentes revelaram uma diminuição na incidência da LVH em Belo Horizonte de 2006 a 2013.^{13,14,28} Morais et al.²⁹ avaliando as atividades de controle da LV em Belo Horizonte, de 2006 a 2011, verificaram melhora nos seguintes indicadores: produtividade das equipes de coleta de amostra de sangue em cães, uso de testes disponíveis e cobertura de áreas e da população canina em inquéritos censitários caninos. Um estudo complementar, com dados de inquéritos censitários caninos de 2006 a 2013 realizado por Bruhn et al.¹³ em Belo Horizonte, observou tendência decrescente para a soroprevalência canina, com uma média de 7,31%.

A análise da série temporal foi dividida em dois períodos. No primeiro período (janeiro/2006 a agosto/2013) o estudo verificou que o CI_LVH e a PCS apresentaram tendência decrescente. Esses indicadores não apresentaram variação sazonal ($p < 0,05$). No segundo período (setembro/2013 a dezembro/2018), não foi verificada tendência e sazonalidade para os indicadores CI_LVH e PCS. A tendência de diminuição nos indicadores CI_LVH e PCS deve estar relacionada ao bom êxito e sustentabilidade dos trabalhos realizados pela Secretaria de Saúde e pelo processo de endemização da doença em Belo Horizonte.¹⁴ Além disso, há de se considerar que a ausência de tendência temporal a partir de 2013, após as mudanças de

protocolo de controle, quando antes havia uma tendência decrescente acentuada, pode ser um indicador de que a eficiência do controle da LV foi prejudicada.

Em 2004, a vigilância e o controle da LV foram implantados no Brasil.³⁰ A Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte implantou em 2006 o Sistema de Informação de Controle de Zoonoses (SCZOO). Esse sistema possibilitou mais tarde a organização e o gerenciamento dos dados de controle da LV gerados pelo município.²⁹ Essas atividades são baseadas no controle químico dos vetores e no controle dos reservatórios caninos. Em alguns momentos as medidas de controle adotadas em Belo Horizonte podem não ter apresentado a efetividade ideal, no entanto o cenário poderia ter sido pior se essas medidas não existissem. Nogueira et al.³¹ verificaram que a interrupção nas atividades do Centro de Controle de Zoonoses em São Luís, nordeste do Brasil, contribuiu para o aumento do número de casos de LVH e LVC. Assim, qualquer decisão relativa à descontinuidade dessas medidas ou a sua substituição por outras, como o uso de coleiras inseticidas, tratamento ou vacinação dos cães, deve ser acompanhada pelo monitoramento da infecção canina e humana.^{14,32}

Nesse estudo, o modelo ARIMAX foi usado para avaliar a relação temporal entre o CI_LVH e a PCS. Na literatura alguns estudos têm verificado correlações entre a LVH e a LVC no espaço e no tempo, com os casos humanos ocorrendo próximos aos casos caninos e com os casos caninos precedendo os casos humanos.^{24,33,34} Em Belo Horizonte, Bruhn et al.¹³ a partir de análise de séries temporais, de 2006 a 2013, demonstraram que a incidência de LVH estava aparentemente associada à incidência de casos de LVC relatados em anos anteriores. No mesmo município, Araújo et al.³⁵ verificaram alto risco de casos de LVH naquelas áreas com o maior número de cães infectados por habitantes. Margonari et al.¹¹ também demonstraram que 84,2% dos casos de LVH estavam relacionados com casos de LVC.

Por meio do ajuste de modelo ARIMAX foi verificado nesse estudo a relação entre a CI_LVH e a PCS, com o CI_LVH sendo influenciado pelo CI_LVH dos últimos dois e cinco meses e pela PCS do terceiro mês anterior. Para o segundo período de estudo não foi observada relação do CI_LVH com a variável 'tempo'. Além disso, por essa análise o CI_LVH não demonstrou dependência da variável PCS. A situação da LV em Belo Horizonte e em outros locais no Brasil é complexa. A LV tem uma evolução assintomática relativamente longa em cães. Durante este período, um cão soropositivo será uma fonte de risco aumentada para outros cães e indivíduos que moram no mesmo local.^{25,36} Os testes de triagem disponíveis possuem limitada eficácia diagnóstica para cães assintomáticos.^{37,38} Essa situação dificulta o controle da doença e pode ter relação com a incidência da LVH. Além disso, a doença ocorre em função da

presença de múltiplos determinantes sociais e ecológicos, como a presença de vetores, fontes de infecção, vulnerabilidade social e do ambiente, que aumentam a possibilidade de infecção entre hospedeiros que coabitam o mesmo local.¹³ Não há dúvidas sobre a relação entre a taxa de infecção em cães e humanos em áreas urbanas em espaços de convívio, que pode ser visto em vários estudos.^{11,25,35} Assim como pela plausibilidade biológica do papel do cão como reservatório da doença.^{3,5} Dessa forma, a diminuição de diagnóstico na população canina e retirada dos cães infectados pode disfarçar essa relação, que a partir de 2013 deixou de existir. Isso pode ser preocupante para o controle da doença.

Há de se observar as questões éticas e ideológicas que afetam as discussões sobre a eutanásia dos cães infectados. Hoje há novas alternativas de controle dos reservatórios como o uso de coleiras inseticidas e vacinas, assim como o tratamento permitido para cães. Porém não se pode deixar de observar a importância desse elo na transmissão e controle da LV e, portanto, seu diagnóstico e manejo devem ser prioridades nos controles oficiais, considerando a grande dificuldade do controle dos flebotomíneos.

As análises epidemiológicas desenvolvidas foram realizadas a partir de bancos de dados secundários, ou seja, as informações não foram coletadas especificamente para esse estudo, o que pode trazer limitações à análise. O impacto da doença no município pode estar subestimado, devido à subnotificação. Porém, trata-se de dados da vigilância epidemiológica oficial do município e o sabido fenômeno de iceberg no conhecimento dos casos de doenças em coletivos de pessoas ou animais, o que não invalida conclusões epidemiológicas. Entende-se que os resultados do presente estudo contribuem para apoiar e auxiliar os processos de tomada de decisão em Saúde Pública, visando o controle da LV e seu surgimento em grandes cidades como Belo Horizonte. As informações fornecidas por esse estudo podem ajudar a compreender o comportamento da doença no município e em outros locais e, assim, encontrar medidas mais efetivas para prevenção e controle da LV. Logo, as análises de séries temporais permitiram aprofundar o conhecimento sobre a ocorrência da LV em Belo Horizonte.

Conclusão

Observa-se o controle da doença em Belo Horizonte no período de estudo, pois há clara redução dos casos de LVH, porém com diminuição na efetividade a partir de 2013. Há associação temporal entre os indicadores analisados. Tanto o CI_LVH quanto a PCS tiveram influência sobre a incidência de LVH no município, no período de controle sistematizado e contínuo da

doença até 2013. A partir de 2013 não foi observada tendência no CI_LVH e a PCS deixou de ter influência sobre a incidência da LVH no município

Agradecimentos: Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão da Bolsa de Produtividade em Pesquisa (Processo n° 150440/2013-8) de C. M. B. M. R. e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão de bolsa de doutorado. Agradecemos à Secretaria de Saúde de Belo Horizonte pelos registros de leishmaniose visceral.

Financiamento: Bolsa de doutorado CAPES e bolsa de produtividade CNPq.

Conflito de interesses: Nenhum declarado.

Aprovação ética: Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos da Universidade Federal de Lavras, UFLA, CAAE n° 35458314.9.0000.5148. Os dados eram registros anônimos e isentos do consentimento assinado.

Referências

1. Giunchetti RC, Mayrink W, Genaro O et al. Relationship between canine visceral leishmaniosis and the *Leishmania (Leishmania) chagasi* burden in dermal inflammatory foci. *J Comp Pathol.* 2006;135(2-3):100–107.
2. Michalick MSM, Ribeiro RR. Leishmaniose Visceral Americana. In: Neves DP, Melo A L, Linardi PM, Vitor RWA. *Parasitologia Humana.* 12.ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2011, p. 69-88.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. 1. ed., 5. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 120 p. Available: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_vis_ceral_1edicao.pdf. Accessed: 13 May 2020.
4. Souza NP, Almeida ABPF, Freitas TPT et al. *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* em cães silvestres mantidos em cativeiro, no estado de Mato Grosso. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;43(3):333-335.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral, 1st ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. Available: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_leish_vis_ceral2006.pdf. Accessed 16 April 2020.

6. Latorre MRDO, Cardoso MRA. Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre os aspectos metodológicos. *Rev Bras Epidemiol*. 2001;4(3):145-152.
7. Antunes JLF, Cardoso MRA. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. *Epidemiol Serv Saúde*. 2015;24(3):565-576.
8. Camargo-Neves VL, Katz G, Rodas LAC et al. Utilização de ferramentas de análise espacial na vigilância epidemiológica de leishmaniose visceral americana – Araçatuba, São Paulo, Brasil, 1998-1999. *Cad Saúde Pública*. 2001;17(5):1263–1267.
9. Nunes CM, Pires MM, da Silva KM, Assis FD, Goncalves Filho J, Perri SHV. Relationship between dog culling and incidence of human visceral leishmaniasis in an endemic area. *Vet Parasitol*. 2010;170(1-2):131-133.
10. Costa FAL. The Dog as a Risk Factor in Transmission of Visceral Leishmaniasis: A Review. *Adv Infect Dis*. 2012;2(2):37-47.
11. Margonari C, Freitas CR, Ribeiro RC et al. Epidemiology of visceral leishmaniasis through spatial analysis, in Belo Horizonte municipality, state of Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2006;101(1):31–38.
12. Teixeira-Neto RG, da Silva ES, Nascimento RA et al. Canine visceral leishmaniasis in an urban setting of Southeastern Brazil: an ecological study involving spatial analysis. *Parasit Vectors*. 2014;7:485.
13. Bruhn FRP, Morais MHF, Cardoso DL, Bruhn NCP, Ferreira F, Rocha CMBM. Spatial and temporal relationships between human and canine visceral leishmaniasis in Belo Horizonte, Minas Gerais, 2006–2013. *Parasit Vectors*. 2018;11(1):372.
14. Morais MHF, Sabroza PC, Pessanha JE, Sobral A. Leishmaniasis control actions: epidemiological indicators for its effectiveness evaluation in a Brazilian urban area. *Cad Saúde Pública*. 2020;36(6):e00060219.
15. Hossain MdS, Ahmed S, Uddin MdJ. Impact of weather on COVID-19 transmission in south Asian countries: An application of the ARIMAX model. *Sci Total Environ*. 2021;761:143315.
16. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Brazilian Institute of Geography and Statistics]. Cidades@ - Minas Gerais - Belo Horizonte. 2020. Available: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/mg/belo-horizonte/panorama>. Accessed 02 December 2020.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Nota Técnica Conjunta nº 1, de Esclarecimentos sobre substituição do protocolo diagnóstico da leishmaniose visceral canina (LVC). Brasília: Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis/ Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública. 2011.
18. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Brazilian Institute of Geography and Statistics]. Estimativas da população (01/07). 2018. Available: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html?edicao=17283&t=downloads>. Accessed 05 May 2020.
19. Diggle P. Time Series: A Biostatistical Introduction. Oxford University Press, Oxford, UK. 1990. 257 p.

20. Box G, Jenkins G. Time series analysis, forecasting and control. San Francisco: Holden-Day, 1976. 575 p.
21. Lee HS, Her M, Levine M, Moore GE. Time series analysis of human and bovine brucellosis in South Korea from 2005 to 2010. *Prev Vet Med.* 2013;110(2):190–197.
22. Ljung GM, Box GEP. On a measure of lack of fit in time series models. *Biometrika.* 1978;65(2):297–303.
23. Cottrell A, Lucchetti R. Gretl: GNU Regression, Econometrics and Time-series Library. Department of Economics, Wake Forest University, 2019. Available: <http://gretl.sourceforge.net/#dl>.
24. Genaro O, da Costa CA, Williams P et al. Ocorrência de calazar em área urbana da Grande Belo Horizonte, MG. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1990;23(2):121.
25. Oliveira CDL, Assunção RM, Reis IA, Proietti FA. Spatial distribution of human and canine visceral leishmaniasis in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil, 1994-1997. *Cad Saúde Pública.* 2001;17(5):1231-1239.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde - DATASUS, Informações Epidemiológicas e Morbidade: Doenças e Agravos de Notificação – De 2007 em diante. Leishmaniose Visceral. 2018. Casos confirmados de leishmaniose visceral segundo município de residência. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Available: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/leishvbr.def>. Accessed: 04 Nov. 2020.
27. Silva WJda, Cardoso DT, Morais MHF, Carneiro M, Moraga P, Barbosa DS. Spatiotemporal patterns and integrated approach to prioritize areas for surveillance and control of visceral leishmaniasis in a large metropolitan area in Brazil. *Acta Trop.* 2020;211:105615.
28. Bruhn FRP, Morais MHF, Bruhn NCP, Cardoso DL, Ferreira F, Rocha CMBM. Human visceral leishmaniasis: factors associated with deaths in Belo Horizonte, Minas Gerais state, Brazil from 2006 to 2013. *Epidemiol Infect.* 2018;146(5):565–570.
29. Morais MHF, Fiuza VOP, Araújo VEM, Menezes FC, Carneiro M. Avaliação das atividades de controle da leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, 2006-2011. *Epidemiol Serv Saúde.* 2015;24(3):485-496.
30. Albuquerque e Silva R, Alves RV, Lima Júnior FEF et al. Leishmaniose Visceral. Boletim Epidemiológico. p. 42 - 43. In: Vigilância em Saúde no Brasil 2003-2019: da criação da Secretaria de Vigilância em Saúde aos dias atuais. n. 50 n. esp. 2019. Available: <http://www.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>. Accessed: 15 Oct. 2020.
31. Nogueira RA, Lira MGS, Santos SIP et al. Intense transmission of visceral leishmaniasis in a region of northeastern Brazil: a situation analysis after the discontinuance of a zoonosis control program. *Braz J Vet Parasitol.* 2021;30(1):e020320.
32. Werneck GL, Costa CHN, Carvalho FAA, Pires e Cruz MS, Maguire JH, Castro MC Effectiveness of Insecticide Spraying and Culling of Dogs on the Incidence of *Leishmania infantum* Infection in Humans: A Cluster Randomized Trial in Teresina, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(10):e3172.
33. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: volume

- único. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 705 p. Available: <http://www.saude.gov.br/images/pdf/2017/outubro/06/Volume-Unico-2017.pdf>. Accessed: 09 May 2020.
34. Belo VS, Werneck GL, Barbosa DS et al. Factors Associated with Visceral Leishmaniasis in the Americas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(4):e2182.
 35. Araújo VEM, Pinheiro LC, Almeida MCM et al. Relative Risk of Visceral Leishmaniasis in Brazil: A Spatial Analysis in Urban Area. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(11):e2540.
 36. Laurenti MD, Rossi CN, Matta, VLR et al. Asymptomatic dogs are highly competent to transmit *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* to the natural vector. *Vet Parasitol*. 2013;196(3-4):296-300.
 37. Lopes EG, Sevá AP, Ferreira F et al. Serological and molecular diagnostic tests for canine visceral leishmaniasis in Brazilian endemic area: one out of five seronegative dogs are infected. *Epidemiol Infect*. 2017;145(12):2436-2444.
 38. Teixeira AIP, Silva DM, Vital T et al. Improving the reference standard for the diagnosis of canine visceral leishmaniasis: a challenge for current and future tests. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2019;114:e180452.

Artigo 3: Artigo formatado segundo as diretrizes para autores da revista Zoonoses and Public Health

Tendência espacial da leishmaniose visceral em uma metrópole no Sudeste do Brasil

Mirian Silvia Braz¹; Rafael Agostinho Ferreira²; Renato Ribeiro de Lima²; João Domingos Scalon²; Marcelo Silva de Oliveira²; Maria Helena Franco Morais⁴; Gabriel Prosperi Ferreira³; Zoraia Silva¹; Christiane Maria Barcellos Magalhães da Rocha^{1*}

¹ Faculdade de Zootecnia e Medicina Veterinária. Departamento de Medicina Veterinária. Universidade Federal de Lavras (UFLA). CEP 37200-900, Lavras, Minas Gerais, Brasil

² Instituto de Ciências Exatas. Departamento de Estatística. Universidade Federal de Lavras (UFLA). CEP 37200-900, Lavras, Minas Gerais, Brasil

³ Faculdade de Ciências da Saúde. Departamento de Ciências da Saúde. Universidade Federal de Lavras (UFLA). CEP 37200-900, Lavras, Minas Gerais, Brasil

⁴ Prefeitura de Belo Horizonte. Secretaria Municipal de Saúde. Diretoria de Zoonoses. CEP 30130-012, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Resumo

Um estudo ecológico foi realizado para investigar a distribuição espacial da leishmaniose visceral (LV) durante um período de 13 anos em Belo Horizonte, Minas Gerais (MG), Sudeste do Brasil. Este estudo utilizou dados secundários do Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Brasil e do Sistema de Informação de Controle de Zoonoses do município. Mapas temáticos foram gerados para a visualização espacial da leishmaniose visceral humana (LVH) e da proporção de cães sororreagentes (PCS) nas 152 áreas de abrangência dos Centros de Saúde do município. Os dados pontuais de LVH foram analisados usando a estimativa de densidade de Kernel. A autocorrelação espacial da PCS foi verificada pelo índice de Moran global e local. Um total de 1.115 casos novos de LVH foram confirmados em Belo Horizonte de 2006 a 2018. Os casos de LVH estavam concentrados, principalmente nas Regionais Administrativas (RA) Noroeste (15,1%), Nordeste (14,6%), e Venda Nova (12,2%). Por outro lado, os menores número de casos foram verificados nas RA Centro-Sul (6,7%) e Oeste (8,1%). Os mapas de densidade de Kernel indicaram concentração de casos de LVH em diferentes locais no período de abrangência de estudo. Foram realizados 1.258.389 testes de diagnósticos para LV canina (LVC), com 103.358 cães soropositivos (8,2%). Autocorrelação espacial positiva e dependência espacial foram verificadas entre as PCS. Concentrações de casos humanos e clusters como o padrão alto/alto estavam em áreas com média e elevada vulnerabilidade da

saúde. Os resultados desse estudo podem contribuir para uma melhor compreensão do comportamento da LV em Belo Horizonte e em outras regiões onde a doença é endêmica, além de fornecer subsídios para auxiliar as ações do Programa Vigilância e Controle da LV.

PALAVRAS-CHAVE

análise espacial, epidemiologia, estudos ecológicos, *Leishmania infantum*, vigilância em Saúde Pública

Impactos

- Os achados do estudo contribuem para fortalecer a vigilância e controle e avaliar o progresso da LV
- Os métodos de análise espacial possibilitam avaliar a efetividade das medidas e aperfeiçoar as estratégias adotadas pelos programas de vigilância da LV no Brasil e em outros locais
- Os achados deste estudo são de grande interesse e servem de alerta às autoridades de Saúde Pública. Dessa forma, espera-se que os órgãos responsáveis sejam alertados sobre a distribuição dos casos, possibilitando que estes se envolvam em ações mitigadoras incluindo reservatórios caninos, vetores e educação em saúde

1 | INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença tropical negligenciada com distribuição global. Mais de 90% dos casos mundiais são relatados em sete países: Brasil, Etiópia, Índia, Quênia, Somália, Sudão e Sudão do Sul (WHO, 2018a, 2018b). Nas Américas de 2001 a 2017, cerca de 96% dos casos de LV ocorreram no Brasil, onde a incidência e letalidade da doença são consideradas altas (PAHO/WHO, 2019).

A LV nas Américas é uma zoonose causada por *Leishmania infantum*, protozoário transmitido pela picada de flebotomíneos do gênero *Lutzomyia*, principalmente a *L. longipalpis*. No ambiente urbano, os cães são os principais reservatórios da doença (Giunchetti et al., 2006; Michalick & Ribeiro, 2011; Teixeira-Neto et al., 2014). Com a expansão geográfica da LV, que antes era tipicamente rural, hoje a doença se estabelece em um ciclo de transmissão urbano, presente em grandes cidades brasileiras, como Belo Horizonte, capital do estado de Minas Gerais (MG), localizada no Sudeste do Brasil.

A LV constitui um problema de Saúde Pública para Belo Horizonte e para outros municípios e regiões brasileiras. Alguns estudos têm mostrado a diminuição da incidência da LV, no entanto a taxa de letalidade da doença é considerada alta (Bruhn et al., 2018a; Moraes et al., 2020). Para a diminuição da morbidade e letalidade da LV, foi implementado no Brasil o Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (PVCLV). As estratégias de controle do PVCLV estão centradas no diagnóstico precoce e tratamento dos casos humanos, controle do reservatório canino (identificação e eutanásia dos cães infectados) e controle dos vetores flebotomíneos, além de educação em saúde (Brasil, 2006; 2014).

Vários estudos tentam entender a urbanização e a variação espacial da LV no Brasil (Arruda et al., 2019; Bruhn et al., 2018b; Silva et al., 2017; Teixeira-Neto et al., 2014). De fato, uma combinação de diferentes metodologias para essas análises pode ser útil para entender os padrões de agregação, manutenção e dispersão da LV em vários locais (Silva et al., 2017). Essas análises realizadas com dados secundários disponíveis contribuem no entendimento sobre o comportamento e a expansão da LV e ajudam a orientar ações de controle da doença em áreas endêmicas. Além disso, essas ferramentas podem ser valiosas na seleção de áreas prioritárias e no direcionamento de recursos limitados (Arruda et al., 2019; Melo et al. 2018). Assim, para contribuir com as ações de vigilância em saúde voltadas ao controle da LV, este estudo objetivou estabelecer o comportamento espacial dos casos de LV reportados em Belo Horizonte de 2006 a 2018, além de entender o padrão de distribuição dos casos da doença.

2 | MATERIAL E MÉTODOS

2.1 | Área de estudo

Belo Horizonte é um importante centro cultural, econômico e político em MG, Sudeste do Brasil (Figura 1). O município possui uma ampla extensão territorial de 331,454 km² e uma população estimada de 2.521.564 habitantes em 2020, sendo a sexta cidade mais populosa do país (IBGE, 2020). Localizada a 767 m de altitude em relação ao nível do mar, Belo Horizonte possui clima subtropical úmido, com bioma Cerrado e Mata Atlântica (IBGE, 2020). O município possuiu uma renda *per capita* de R\$ 35.245,02 (US\$ 6.825,27) em 2017 e Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) de 0,810 em 2010 (IBGE, 2020). O índice de Gini da renda domiciliar *per capita* foi de 0,61 em 2010 (Brasil, 2010). O município está dividido em nove Regionais Administrativas (RA): Barreiro, Centro-Sul, Leste, Nordeste, Noroeste, Norte, Oeste, Pampulha e Venda Nova, que se subdividem em 152 áreas de

abrangência dos Centros de Saúde (AA) (Figura 1). As AA dos Centros de Saúde consistem em agrupamentos de setores censitários, definidos pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). As AA consideram a população local e barreiras físicas e geográficas para organizar os serviços e facilitar o acesso das pessoas aos Centros de Saúde (Morais et al., 2015).

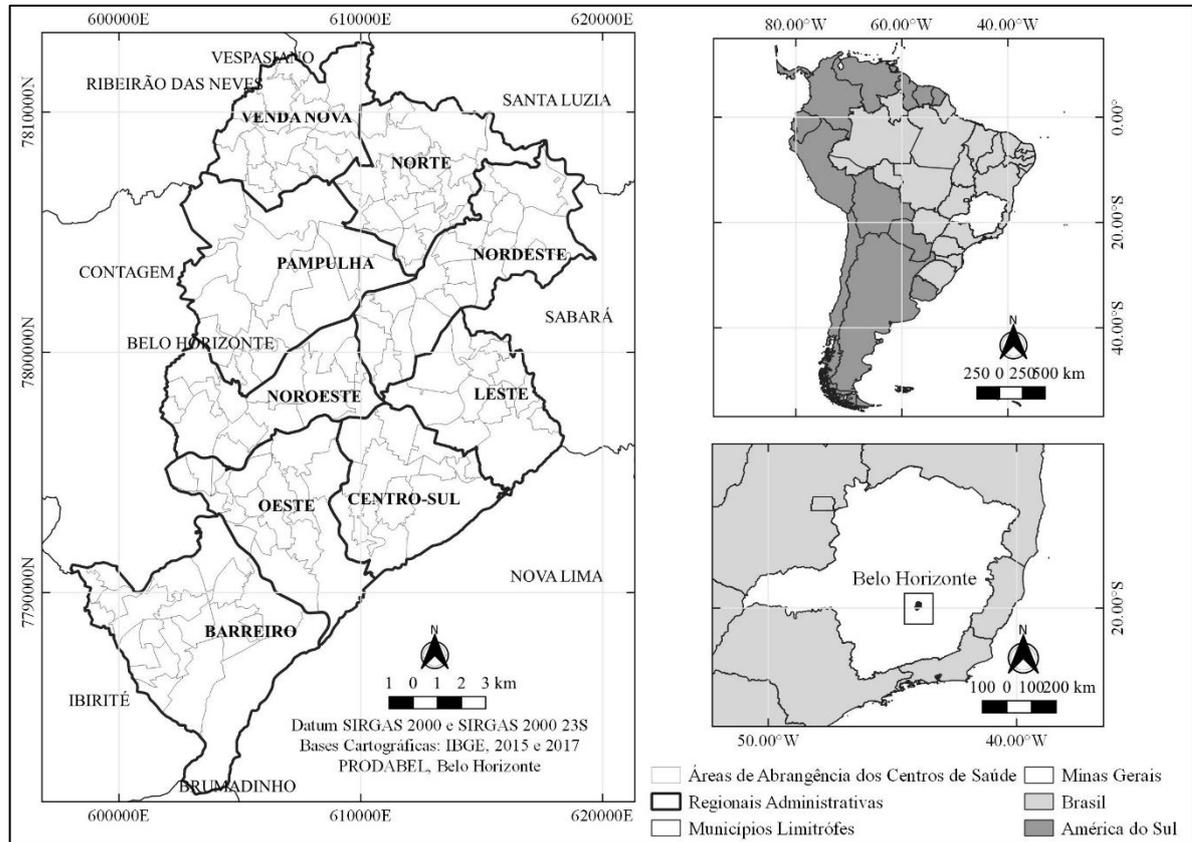


FIGURA 1 Localização de Belo Horizonte, MG, Brasil

2.2 | Design de estudo

Trata-se de um estudo ecológico, exploratório e analítico de base espacial dos casos confirmados de LV em Belo Horizonte de 2006 a 2018.

2.3 | Fonte de dados

Neste estudo utilizou-se dados secundários dos casos confirmados de LV em Belo Horizonte. Os dados de leishmaniose visceral humana (LVH) de janeiro de 2006 a dezembro de 2018 foram obtidos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN/Ministério da Saúde do Brasil). As seguintes informações foram coletadas da Ficha de

Investigação da Leishmaniose Visceral (Brasil, 2014): data de início de sintomas e endereço residencial.

Os bancos de dados da leishmaniose visceral canina (LVC) para o mesmo período foi fornecido pelo Sistema de Informação de Controle de Zoonoses (SCZOO) mantido pela Secretaria de Saúde de Belo Horizonte. As variáveis estudadas nesse banco foram: data de coleta, área de abrangência onde o cão se encontrava, resultado do teste de triagem e do teste confirmatório. Durante o período de estudo houve uma mudança no protocolo de diagnóstico sorológico da LVC. As amostras de sangue canino foram testadas para anticorpos anti-*Leishmania* pelo *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) e confirmadas pelo Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI) (FIOCRUZ, RJ, Brasil) (Brasil, 2006) de janeiro de 2006 a agosto de 2013. A partir de setembro de 2013 a triagem foi realizada com o teste rápido imunocromatográfico (*Dual-Path Platform*, DPP) (FIOCRUZ, RJ, Brasil) e a confirmação da positividade pelo ELISA (Brasil, 2011).

Os casos de LVH foram georreferenciados segundo o endereço residencial. O georreferenciamento foi realizado utilizando o BHMap (<http://bhmap.pbh.gov.br/>), mapa oficial da prefeitura de Belo Horizonte. A projeção de referência utilizada foi a UTM, zona 23S, datum SIRGAS 2000 (EPSG 31983). Os mapas digitais utilizados neste estudo foram obtidos do IBGE (<https://mapas.ibge.gov.br/bases-e-referenciais/bases-cartograficas/malhas-digitais>) e do BHMap.

2.4 | Análises

O estudo foi dividido em cinco períodos para destacar padrões e verificar a evolução da LV no tempo (2006 a 2007, 2008 a 2010, 2011 a 2013, 2014 a 2016 e 2017 a 2018). Mapas temáticos da distribuição espacial dos casos de LVH e da proporção de cães sororreagentes (PCS) (taxa bruta e suavizada pelo método bayesiano empírico) nas 152 áreas de abrangência dos Centros de Saúde de Belo Horizonte foram gerados. A PCS foi o número de cães sororreagentes pelo número de cães testados em um período de tempo. A PCS bruta e suavizada pelo método bayesiano empírico foram calculadas no software GeoDa 1.14.0 (<https://geodacenter.github.io/>). O estimador bayesiano empírico permite estimar a PCS de uma área de abrangência a partir das PCS de áreas de abrangências vizinhas convergindo para uma média local (Silva et al., 2017). Os mapas temáticos da PCS foram produzidos no software QGIS versão 3.10.3-A Coruña (<http://qgis.osgeo.org>).

Além disso, foram verificados os casos de LVH em cada RA de Belo Horizonte, assim como a quantidade de cães testados, cães infectados, cães não infectados e cães monitorados/indeterminados. Cães infectados são aqueles animais sororreagentes nos testes de triagem e confirmatório. Cães não infectados são os animais não reagentes no teste de triagem. Cães monitorados/indeterminados são os animais com teste de triagem positivo e teste confirmatório negativo/indeterminado. Correlação não paramétrica de Spearman foi estimada entre os anos de estudo com o número de cães testados e com a PCS, e entre o número de cães testados e a PCS. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

Os mapas temáticos da estimativa de densidade de Kernel dos casos de LVH foram produzidos utilizando o software QGIS®, versão 3.10.3-A Coruña. A estimativa da densidade de Kernel é uma técnica de interpolação exploratória, com importante papel no contexto epidemiológico, que gera uma superfície de densidade contínua para identificação visual de *hotspots* (Carvalho & Nascimento, 2012). O raio de influência fixado na análise foi de 1.000 m.

As análises de autocorrelação espacial global e local para PCS (taxas brutas e suavizadas) nos cinco períodos de estudo foram realizadas no software GeoDa 1.14.0 e seguindo as análises descritas por Barbosa et al. (2014). A estatística espacial de Moran mensura a correlação de uma variável com ela mesma no espaço, gerando um valor que varia entre -1 e +1 e fornece sua significância estatística ($p < 0,05$): valores próximos de zero indicam aleatoriedade espacial (independência espacial); e valores positivos e negativos demonstram dependência espacial positiva e negativa, respectivamente (Brasil, 2007; Oliveira et al., 2019). Em seguida, foi avaliada a presença de aglomerados espaciais significativos ($p < 0,05$) para a PCS (taxas suavizadas), com base nos indicadores locais de associação espacial (*Local Indicator of Spatial Association - LISA*) e construção de mapas do índice de Moran local. Os mapas do índice de Moran local exibem aglomerados espaciais em quatro categorias: (i) alto-alto: valores altos e médias altas dos vizinhos; (ii) baixo-baixo: valores baixos e médias baixas dos vizinhos; (iii) alto-baixo: valores altos e médias baixas dos vizinhos; e (iv) baixo-alto: valores baixos e médias altas dos vizinhos (Brasil, 2007; Oliveira et al., 2019).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética na Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Lavras, Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) número: 35458314.9.0000.5148. Os dados foram analisados anonimamente e isentos do consentimento assinado.

3 | RESULTADOS

Durante 13 anos de estudo, um total de 1.115 casos novos de LVH foram confirmados em Belo Horizonte, com 1.084 (97,2%) georreferenciados. Trinta e um (2,8%) indivíduos cujos endereços não foram georreferenciados eram sem-teto. A distribuição dos casos de LVH em Belo Horizonte ao longo do tempo é apresentada na Figura 2. Nota-se uma maior número de casos de LVH de 2008 a 2010 e a partir desse período uma tendência de queda acentuada. Os casos de LVH foram distribuídos pelas nove RA da seguinte forma: Noroeste (15,1%), Nordeste (14,6%), Venda Nova (12,2%), Norte (11,0%), Leste (10,3%), Barreiro (9,7%), Pampulha (9,5%), Oeste (8,1%), Centro-Sul (6,7%) e desconhecido (2,8%).

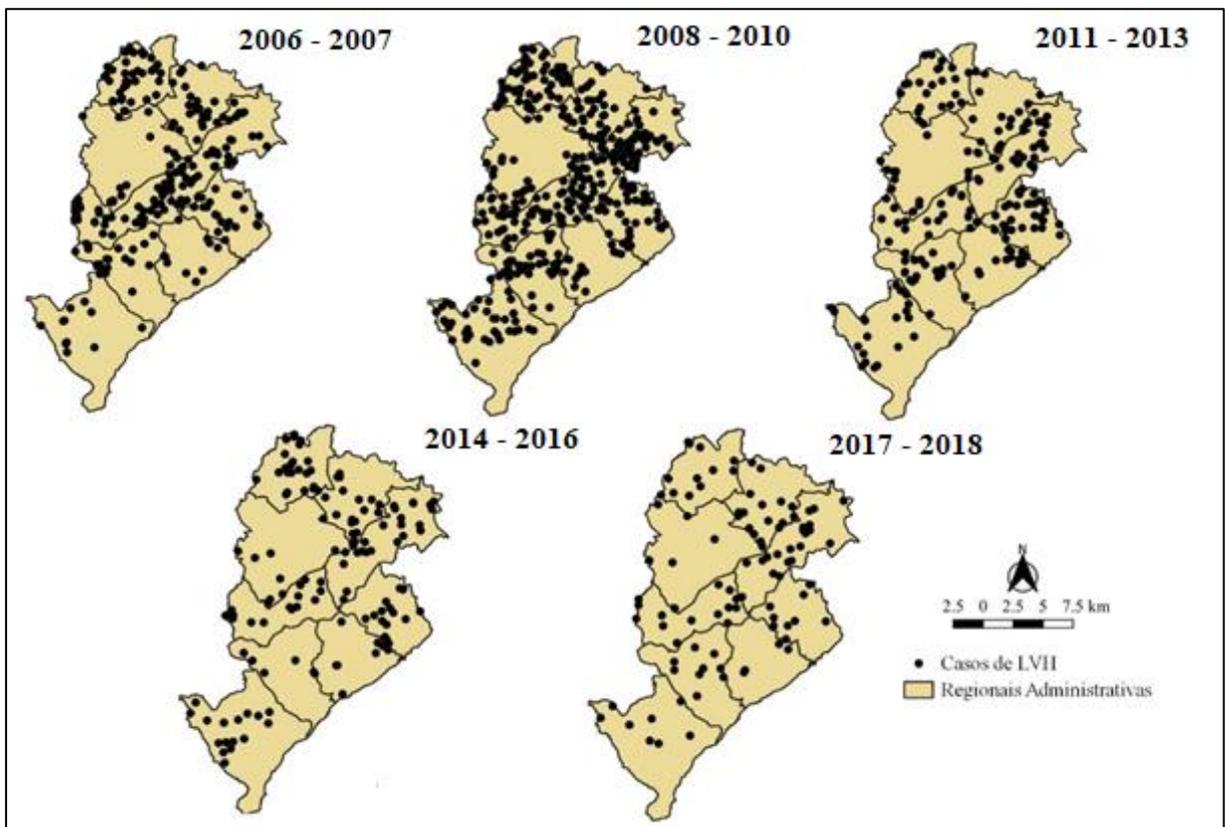


FIGURA 2 Distribuição espacial dos casos novos de leishmaniose visceral humana em Belo Horizonte, MG, Brasil, de 2006 a 2018

A análise dos mapas de densidade do Kernel ao longo dos anos (Figura 3) revelaram que a LVH está amplamente distribuída no município, com casos humanos identificados em todas as RA. Além disso, esses mapas mostram uma alta concentração de casos (áreas em

vermelho ou cinza escuro) em diferentes regiões de Belo Horizonte nos diferentes períodos do estudo, algumas se mantendo ao longo do período e outras variando.

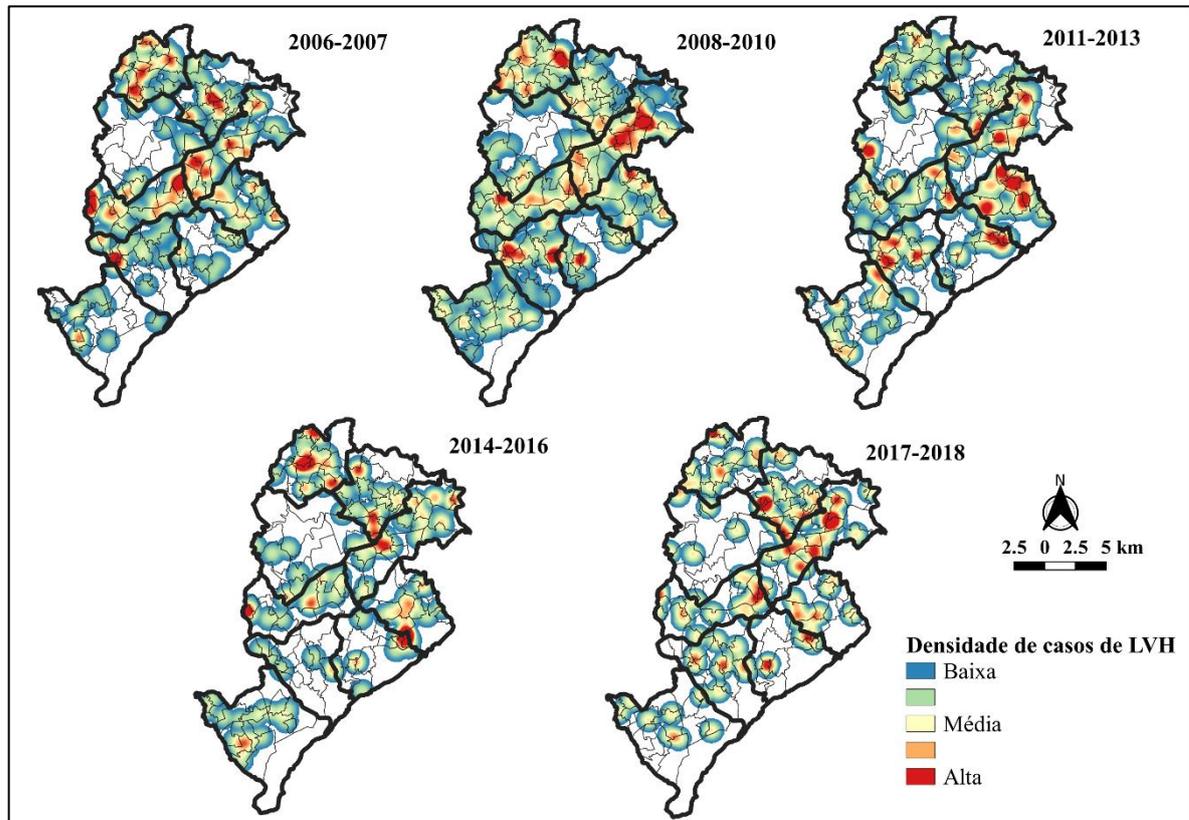


FIGURA 3 Mapas de densidade de Kernel dos casos novos de leishmaniose visceral humana em Belo Horizonte, MG, Brasil, de 2006 a 2018. Áreas de densidade alta são mostradas como áreas vermelhas. Áreas de densidade média a baixa são mostradas como áreas amarelas a azul. Verde e laranja representam densidades intermediárias.

A Tabela 1 mostra o resultado do teste sorológico dos cães para a *L. infantum* em Belo Horizonte de 2006 a 2018. Nesse período, a vigilância da LV realizou 1.258.389 testes para LVC, com 103.358 positivos (8,2%), 1.081.275 (85,9%) negativos e 73.756 (5,9%) monitorados/indeterminados. A geocodificação dos cães foi possível em 99,7% (1.254.139/1.258.389) dos casos. Nota-se uma diminuição de cães testados a partir de 2013 e um aumento da PCS a partir de 2014 que apresentou valor máximo em 2016 (24,1%). Esse resultado pode ser decorrente da mudança da plataforma diagnóstica mais sensível, a partir de 2014. Também pelo impacto da redução drástica da realização de inquéritos censitários caninos, de 2014 em diante.

TABELA 1 Resultado sorológico dos cães testados em Belo Horizonte, MG, Brasil, 2006 a 2018

Anos	Cães testados	Cães infectados ¹	Cães não infectados ²	Cães monitorados/ indeterminados ³	PCS ⁴ (%)
2006	81.683	7.881	70.500	3.302	9,7
2007	157.755	14.727	138.163	4.865	9,3
2008	163.029	12.462	139.567	11.000	7,6
2009	92.282	62.44	75.320	10.718	6,8
2010	197.155	15.495	163.615	18.045	7,9
2011	171.929	9.720	151.311	10.898	5,7
2012	202.890	6.436	188.237	8.217	3,2
2013	39.162	1.731	34.760	2.671	4,4
2014	44.524	6.198	37.406	920	13,9
2015	20.659	3.807	16.316	536	18,4
2016	22.964	5.529	16.521	914	24,1
2017	33.027	6.537	25.660	830	19,8
2018	31.330	6.591	23.899	840	21,0
Total	1.258.389	103.358	1.081.275	73.756	8,2

¹Cães infectados = animais reagentes nos testes de triagem e confirmatório. ²Cães não infectados = animais não reagentes nos testes de triagem. ³Cães monitorados/indeterminados = animais reagentes nos testes de triagem e não reagentes/indeterminados nos testes confirmatórios. ⁴ PCS, Proporção de cães sororreagentes. PCS = cães sororreagentes/cães testados x 100

Ao longo dos anos foi diminuindo o número de cães testados e aumentando a PSC. Foi observada correlação de Pearson significativa entre os anos com o número de cães testados (64,2% negativa, $p=0,018$) e com PCS (71,2% positiva, $p=0,006$). Há correlação entre o número de cães testados e a PCS (72,9% negativa, $p=0,005$). A Figura 4 mostra a distribuição dos cães sororreagentes por áreas de abrangência dos Centros de Saúde de Belo Horizonte. Observa-se clara expansão de 2006-2007 para 2008-2010 e o controle de muitas áreas de abrangência no período de 2011-2013. A mudança nas medidas de controle para a LV em 2013, não parece afetar a distribuição da PCS de 2011-2013 para 2014-2016, apresentando diminuição apenas na Região Sul de Belo Horizonte. Observa-se de 2017-2018 redução nas áreas com mais de 180 cães sororreagentes, porém a partir de 2013 não são feitos os inquéritos censitários caninos

periódicos que eram realizados até 2013. Assim, o número de cães testados ficou bastante reduzido.

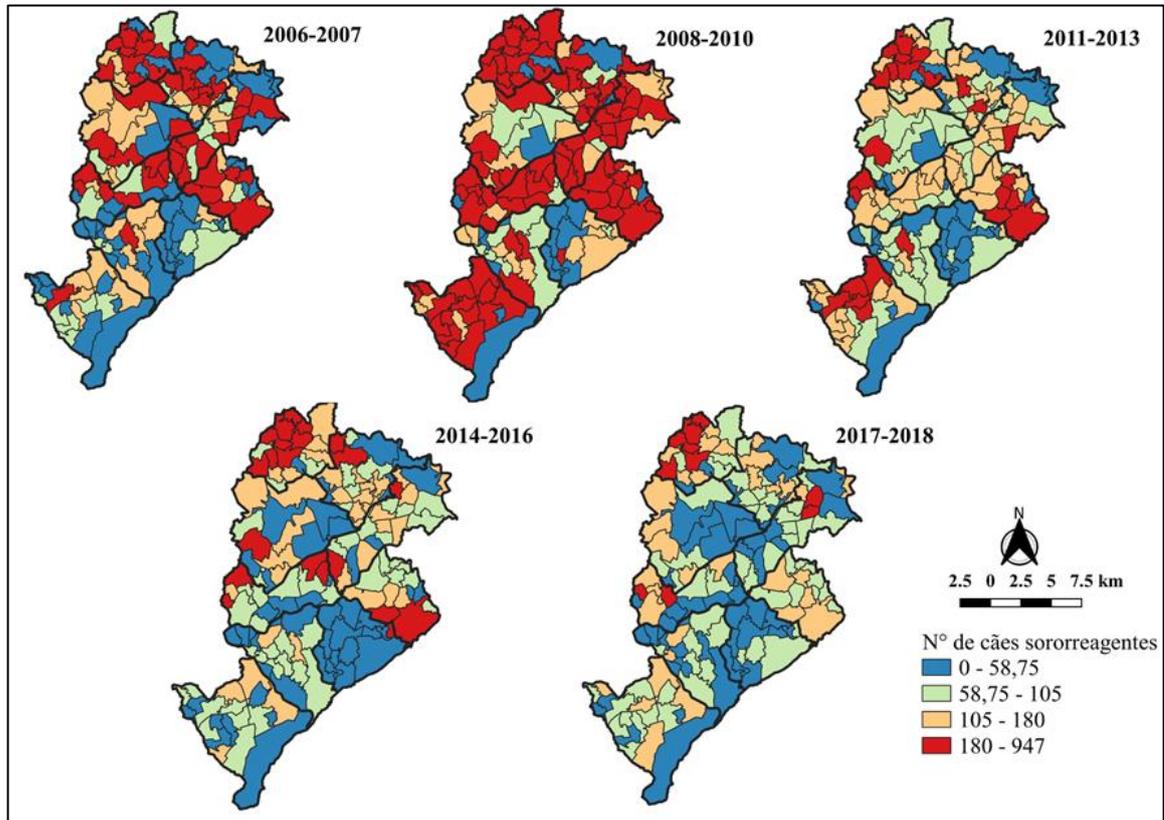


FIGURA 4 Distribuição dos cães sororreagentes, por quartis, em Belo Horizonte, MG, Brasil, 2006 a 2018

Quando se trata da PCS, observa-se que a mudança de normas do controle, artificialmente aumenta após 2013, quando a amostragem passa a ser maior por demanda espontânea, que por inquérito canino de amostras proporcionais da população. A variação na infecção canina foi demonstrada nos mapas temáticos da PCS cumulativa bruta (Figura 5A) e suavizada (Figura 5B). Ao longo dos primeiros oito anos de estudo, nota-se uma melhora do indicador de saúde canina (PCS, taxas bruta e suavizada) com os melhores valores verificados no período de 2011 a 2013. A partir de 2014 ocorre uma mudança no cenário, altas PCS foram verificadas, como observado na Tabela 1 e Figuras 5A e 5B, principalmente no último período de estudo (2017-2018) em grande parte das áreas de abrangência dos Centros de Saúde de Belo Horizonte.

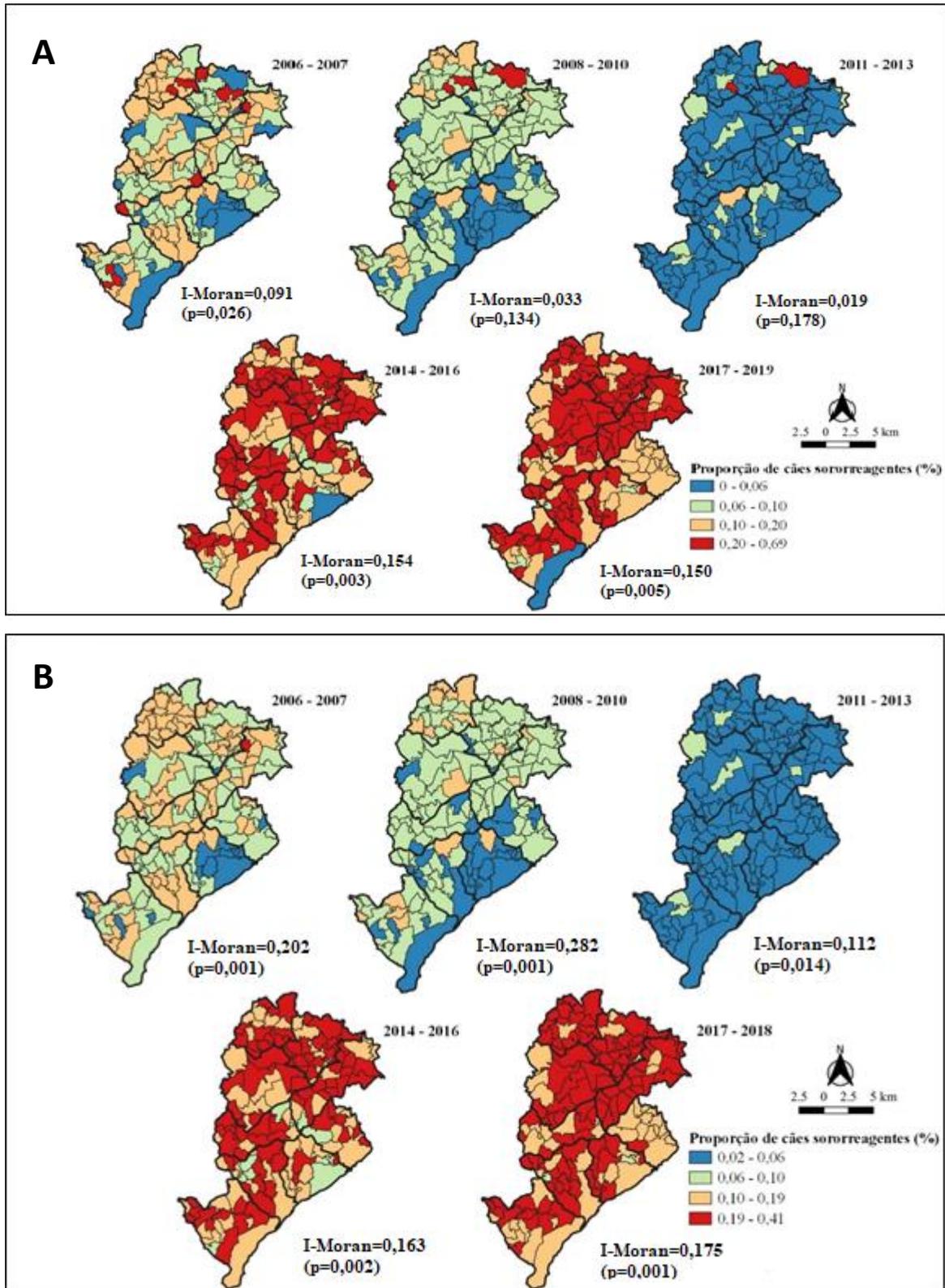


FIGURA 5 Proporção de cães sororreagentes por quartis e índice de Moran, Belo Horizonte, MG, Brasil, de 2006 a 2018. (a) taxa bruta; (b) taxa suavizada

O índice de Moran global para a PCS (taxa bruta e suavizada) em Belo Horizonte é apresentado nas Figuras 5A e 5B. A análise da PCS (taxa bruta) apresentou autocorrelação espacial significativa para os períodos 2014 – 2016 (0,154; $p < 0,01$) e 2017 – 2018 (0,150; $p < 0,01$). O índice de Moran global para a PCS (taxa suavizada) foi significativo ($p < 0,01$) em todos os períodos de estudo. Em relação ao LISA, destaca-se a presença de *clusters* de áreas de abrangência com maiores proporções de cães sororreagentes e cujos vizinhos também possuíam altas proporções (padrão alto/alto), sobretudo nas RA Venda Nova (12 pequenas áreas), Nordeste (11 pequenas áreas) e Norte (7 pequenas áreas) (Figura 6). Assim, as maiores proporções estavam localizadas na região norte de Belo Horizonte. Além disso, nota-se nos períodos de 2008 – 2010 (11 pequenas áreas) e 2017 – 2018 (13 pequenas áreas) uma maior quantidade de *clusters* de áreas de abrangência com padrão alto/alto. Observou-se a presença de *clusters* de áreas de abrangência com padrões alto/baixo e baixo/alto. Houve *clusters* com o padrão baixo/baixo, principalmente, nas áreas de abrangência das RA Centro-Sul (36 pequenas áreas) e Leste (15 pequenas áreas), considerando o período de estudo (Figura 6). Nota-se uma diminuição de *clusters* com o padrão baixo/baixo nas áreas de abrangência das RA Centro-Sul e aumento desse padrão no RA Leste ao longo do tempo. A ocorrência de casos de LVH tende a se concentrar em locais próximos a áreas com maior PCS. Áreas de risco prioritárias podem ser claramente distintas a partir da estimativa de densidade de Kernel dos casos de LVH e do índice de Moran local das PCS suavizadas.

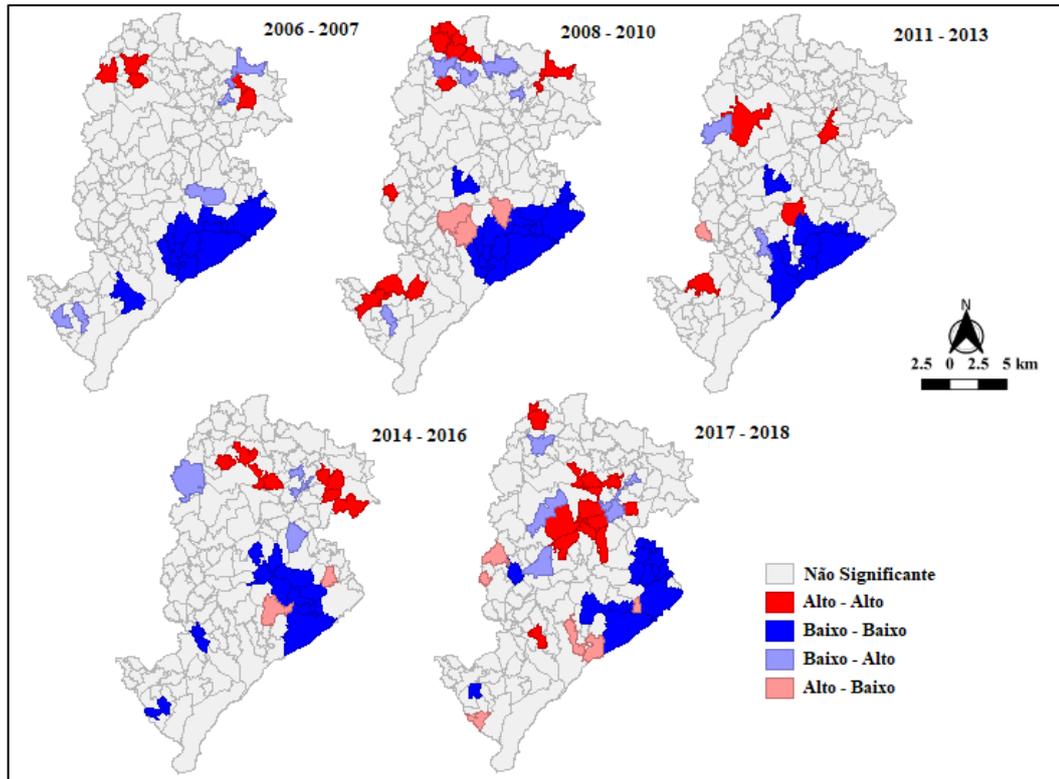


FIGURA 6 Índice de Moran Local ($p < 0,05$) da proporção de cães sororreagentes (taxa suavizada), Belo Horizonte, MG, Brasil, de 2006 a 2018

4 | DISCUSSÃO

Neste estudo, nota-se uma queda do número de casos novos de LVH em Belo Horizonte ao longo do período (Figura 2). Belo Horizonte convive com a LV desde 1994 e, possivelmente, a doença tenha sido introduzida no município a partir de casos existentes em Sabará, cidade limítrofe (Bevilacqua et al., 2001; Genaro et al., 1990; Oliveira et al., 2001). As RA de Belo Horizonte (Figura 1) Leste e Nordeste limitam-se geograficamente com Sabará e sugere-se que essas RA tenham sido a porta de entrada da doença (Bevilacqua et al., 2001). Alguns estudos têm relatado essa tendência de redução de casos de LVH (Silva et al., 2017; Morais et al., 2015). Bruhn et al. (2018a, b) e Morais et al. (2020) mencionaram a redução da incidência da LVH em Belo Horizonte de 2006 a 2013. A redução de casos da doença pode ser explicada pelo bom êxito e sustentabilidade dos trabalhos realizados pela Secretaria de Saúde. Além disso, devido ao processo de endemização da doença no município ao longo dos anos, mesmo com altas PCS, verificada no estudo (Tabela 1 e Figuras 5A-B), não houve um aumento no número de casos de LVH.

De 1994 a 2020 foram notificados em Belo Horizonte 1.913 casos novos de LVH, com uma média anual de aproximadamente 71 casos novos (Belo Horizonte, 2020). Essa situação classifica o município, segundo o Ministério da Saúde do Brasil, como zona de transmissão intensa para a *L. infantum* (Brasil, 2014) e segundo a WHO como área de alta carga para a LV (> 100 casos de LV) (Ruiz-Postigo; Grout; Jain, 2020). Esses casos foram reportados, principalmente, nas RA Nordeste (371, 19,4%), Noroeste (280, 14,6%) e Venda Nova (259, 13,4%) (Belo Horizonte, 2020). O presente estudo também mostrou que essas RA concentraram a maior parte dos casos de LVH. Alguns estudos têm demonstrado que os casos de LVH ocorrem de forma heterogênea em Belo Horizonte e Minas Gerais (Araújo et al., 2013; Arruda et al., 2019; Marques et al., 2017; Silva et al., 2017). Isso se deve à ampla extensão territorial, alta densidade populacional, presença de diferentes microambientes e ao processo de endemização da LV em Belo Horizonte (Caiaffa et al., 2005; Silva et al., 2017). O IDHM de Belo Horizonte (0,810) é o segundo maior de Minas Gerais e o 20º maior do país (IBGE, 2010). No entanto existe uma grande disparidade socioeconômica entre as microáreas que compõem o município. O índice de Gini da renda domiciliar *per capita* de Belo Horizonte em 2010 foi de 0,61 (Brasil, 2010). Esse índice mostra o alto nível de desigualdade social verificado no município.

Os cães têm sido considerados os reservatórios mais importantes da *Leishmania* em áreas urbanas (Giunchetti et al., 2006; Michalick & Ribeiro, 2011). Além disso, a presença de cães infectados é considerada um dos principais fatores de risco associados à LVH (Teixeira-Neto et al., 2014, Werneck, 2010). Nesse estudo, a maior PCS em Belo Horizonte foi de 24,1% (2016), já a PCS para o período de estudo (2006 a 2018) foi de 8,2% (Tabela 1). Baseado nos nossos resultados nota-se uma diminuição de cães testados e um aumento na PCS a partir de 2014. Durante o período de estudo houve mudanças nas medidas adotadas pelo município para a vigilância da doença e no protocolo de diagnóstico da LVC. A Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte realizou inquéritos censitários caninos para a vigilância da LVC até o ano de 2013. Após esse período foi realizado no município um inquérito amostral canino em 2018 e inquéritos censitários em raios a partir de casos humanos ou em áreas com grande demanda de coleta e elevada positividade em cães. O atendimento à demanda espontânea foi mantido em todo o período do estudo. Os testes sorológicos em série utilizados para o diagnóstico da LVC até agosto de 2013 em Belo Horizonte foram o ELISA (triagem) e a RIFI (confirmatório). Desde então o protocolo foi substituído pelo TR-DPP (triagem) e o ELISA (confirmatório). Segundo o Ministério da Saúde do Brasil, esperava-se com a implantação do TR-DPP solucionar ou

minimizar algumas dificuldades enfrentadas, como a redução do número de cães falso negativos e falso positivos, agilidade no recolhimento de animais infectados, diminuição da sobrecarga dos laboratórios e minimizar ou eliminar a intermitência no fornecimento de kits de ELISA (Brasil, 2011).

O mapa de densidade de Kernel (Figura 3) mostrou a ampla distribuição da LVH em Belo Horizonte ao longo dos períodos de estudo. *Hotspots* foram verificados em todas as RA, evidenciando também a endemização da doença no município. As análises realizadas nesse trabalho consideraram o endereço residencial do paciente como o possível local de infecção. Uma vez que a infecção pode não ter sido adquirida na residência. Logo, sugere-se pouca mobilidade dos indivíduos e desconsidera-se a possibilidade de exposição à doença em outros locais, como trabalho ou lazer (Carvalho & Nascimento, 2012). Ainda que as orientações da vigilância epidemiológica da LV na investigação dos prováveis locais de infecção considere a residência, o trabalho e o meio de transporte na Ficha de Investigação da Leishmaniose Visceral do SINAN (Brasil, 2014), apenas o endereço residencial estavam disponíveis para a localização do caso de LV.

Autocorrelação dos coeficientes suavizados para a PCS indicou que os *clusters* de áreas de abrangência dos Centros de Saúde com o padrão alto/alto estavam concentrados na região norte de Belo Horizonte, especificamente nas RA Venda Nova, Nordeste e Norte (Figura 6). Já *clusters* como o padrão baixo/baixo para a PCS foram verificados nas áreas de abrangência RA Centro-Sul e Leste. Essas representações gráficas podem demonstrar, visualmente, os padrões espaciais do risco de ocorrência de LVC, facilitando a compreensão do evento (Brasil, 2007, Oliveira et al., 2019). Além disso, a informação produzida por mapas suavizados permite a observação visual e a interpretação de padrões espaciais dos eventos, que pode contribuir para a tomada de decisão pelos gestores governamentais. Assim, com ações planejadas de maneira mais equânime, os gestores podem direcionar os recursos financeiros, humanos, materiais e tecnológicos para as áreas prioritárias, contribuindo para a efetividade no uso de recursos públicos (Oliveira et al., 2019).

Os mapas gerados no presente estudo sugerem uma proximidade de casos de LVH e da PCS. Estudos epidemiológicos realizados em várias áreas urbanas concluíram que a LVC geralmente precede a LVH (Bruhn et al., 2018b; Nunes et al., 2010; Oliveira et al., 2001). Alguns estudos ecológicos têm demonstrado a correlação espacial entre a LVC e LVH (Arruda et al., 2019; Teixeira-Neto et al., 2014) e uma maior probabilidade de casos humanos devido à presença de cães reagentes em área vizinha (Araújo et al., 2013; Camargo-Neves et al., 2001;

Oliveira et al., 2006). Teixeira-Neto et al. (2014) verificaram dependência espacial positiva entre LVH e LVC na qual a ocorrência de casos humanos tendeu a se concentrar em locais próximos a áreas com maior prevalência de LVC. Portanto, os mapas da distribuição espacial dos casos de LVH e da PCS do presente estudo sugerem que medidas de controle realizadas em Belo Horizonte podem ter um efeito significativo após um longo período.

Algumas limitações deste estudo devem ser mencionadas. As dificuldades encontradas no georreferenciamento dos alguns casos de LVH e LVC, por falta de endereço ou por esse estar inadequado, impediu a localização destes na área de estudo. Os dados secundários deveriam ser desenvolvidos não só para interesse da vigilância em saúde, mas também com a finalidade de pesquisa científica, o que evitaria a presença de informações perdidas nos bancos de dados.

Estudos ecológicos de base espacial permitem a visualização das regiões com maior prevalência da doença e, assim, auxiliam na identificação dos fatores de risco associados e no desenho de estratégias de vigilância e controle adequadas. Além disso, o conhecimento do contexto geográfico aumenta a capacidade de prever padrões de doenças e de identificar áreas-alvo com maior risco, reduzindo assim os custos dos programas de vigilância governamentais (Teixeira-Neto et al., 2014). Assim, como em outros estudos (Arruda et al., 2019; Barbosa et al., 2014; Silva et al., 2017; Silva et al., 2020), as técnicas de análise espacial aplicadas neste estudo são relativamente simples e podem ser desenvolvidas em softwares livres, o que facilita a difusão e aplicação dessa abordagem em áreas endêmicas por profissionais de saúde treinados. Essas ferramentas são de fácil implementação e interpretação, mesmo por profissionais não habituados à análise estatística espacial.

O presente estudo identificou padrões na distribuição espacial dos casos de LV durante 2006 a 2018, analisando as informações obtidas do SINAN e do SCZOO por meio de ferramentas de geoprocessamento. Essas informações podem apoiar autoridades de saúde a propor estratégias de vigilância dos casos de LV e auxiliar nos processos de tomada de decisão em Belo Horizonte e, além disso, prevenir o aumento do número de casos nos anos seguintes. Os resultados do presente estudo contribuem para aprofundar o entendimento atual sobre a expansão da LV em Belo Horizonte e outros locais no Brasil e, além disso, podem ajudar na implementação de medidas de controle e prevenção da LV direcionadas para áreas prioritárias, como a testagem dos cães, implementação de coleira inseticida, vacinação, manejo ambiental para reduzir a proliferação de flebotomíneos e atividades de educação em saúde. Demonstra a manutenção das áreas de baixa incidência e o deslocamento da incidência para o centro da

cidade e indica que a diminuição de inquéritos caninos dificulta o monitoramento do controle dos casos caninos e sua relação aos humanos.

A situação da LV em Belo Horizonte e em outros locais no Brasil é complexa. Ainda assim, as análises aplicadas neste estudo permitiram estabelecer prioridades para a vigilância epidemiológica. A abordagem neste artigo usando métodos de análise espacial contribui para uma melhor compreensão da distribuição de LV em áreas urbanas. Além disso, essas metodologias também podem ser usadas para avaliar a efetividade das ações e para aperfeiçoar as estratégias já adotadas pelos programas de vigilância da LV no Brasil e em outros locais.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela Bolsa de Produtividade em Pesquisa (Processo nº 150440/2013-8) de Rocha e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão de bolsa de doutorado de Braz. Agradecemos também à Secretaria de Saúde de Belo Horizonte por disponibilizar o banco de dados utilizados nesse estudo.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse quanto à publicação deste artigo.

REFERÊNCIAS

- Araújo, V. E. M., Pinheiro, L. C., Almeida, M. C. M., Menezes, F. C., Morais, M. H. F., Reis, I. A., Assunção, R. M., & Carneiro, M. (2013). Relative Risk of Visceral Leishmaniasis in Brazil: A Spatial Analysis in Urban Area. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 7(11), e2540. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0002540>
- Arruda, R. M. F., Cardoso, D. T., Teixeira-Neto, R. G., Barbosa, D. S., Ferraz, R. K., Morais, M. H. F., Belo, V. S., & Silva, E. S. (2019). Space-time analysis of the incidence of human visceral leishmaniasis (VL) and prevalence of canine VL in a municipality of southeastern Brazil: Identification of priority areas for surveillance and control. *Acta Tropica*, 197, 105052. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.105052>
- Barbosa, D. S., Belo, V. S., Rangel, M. E. S., & Werneck, G. L. (2014). Spatial analysis for identification of priority areas for surveillance and control in a visceral leishmaniasis endemic area in Brazil. *Acta Tropica*, 131, 56–62. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2013.12.002>
- Belo Horizonte. Secretaria Municipal de Saúde. Prefeitura de Belo Horizonte. (2020). Dados Epidemiológicos da LVH. Available: <<https://prefeitura.pbh.gov.br/saude/informacoes/vigilancia/vigilancia-epidemiologica/doencas-transmissiveis/leishmaniose>>. Accessed: 08 Oct. 2020.

- Bevilacqua, P. D., Paixão, H. H., Moderna, C. M., & Castro, M. C. P. S. (2001). Urbanização da leishmaniose visceral em Belo Horizonte. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 53(1), 1-8. <https://doi.org/10.1590/S0102-09352001000100001>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. (2006). Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral, 1. ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde. 120 p. Available: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_leish_visceral2006.pdf. Accessed: 16 June 2020.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. (2007). Introdução à estatística espacial para a saúde pública. Série: Capacitação e atualização em geoprocessamento em saúde, v. 3. Brasília: Ministério da Saúde. 120 p. Available: http://www.escoladesaude.pr.gov.br/arquivos/File/TEXTOS_CURSO_VIGILANCIA/capacitacao_e_atualizacao_em_geoprocessamento_em_saude_3.pdf. Accessed: 08 Oct. 2020.
- Brasil. Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde – DATASUS. (2010). Índice de Gini da Renda Domiciliar *per capita* - Minas Gerais. Índice de Gini da renda domiciliar *per capita* segundo Município. Período: 1991, 2000 e 2010. Brasília: Ministério da Saúde. Available: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/ibge/censo/cnv/ginimg.def>. Accessed: 25 Oct. 2020.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. (2011). Nota Técnica Conjunta nº 1, de Esclarecimentos sobre substituição do protocolo diagnóstico da leishmaniose visceral canina (LVC). Brasília: Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis/ Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. (2014). Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. 1. ed., 5. reimpr. Brasília: Ministério da Saúde. 120 p. Available: <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2019/05/2014-Manual-de-vigil%C3%A2ncia-e-controle-da-leishmaniose-visceral.pdf>. Accessed: 25 June 2020.
- Bruhn, F. R. P., Morais, M. H. F., Bruhn, N. C. P., Cardoso, D. L., Ferreira, F., & Rocha C. M. B. M. (2018a). Human visceral leishmaniasis: factors associated with deaths in Belo Horizonte, Minas Gerais state, Brazil from 2006 to 2013. *Epidemiology and Infection*, 146(5), 565–570. <https://doi.org/10.1017/s0950268818000109>
- Bruhn, F. R. P., Morais, M. H. F., Cardoso, D. L., Bruhn, N. C. P., Ferreira, F., & Rocha, C. M. B. M. (2018b). Spatial and temporal relationships between human and canine visceral leishmaniasis in Belo Horizonte, Minas Gerais, 2006–2013. *Parasites & Vectors*, 11(1), 372. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2877-6>
- Caiaffa, W. T., Almeida, M. C. M., Oliveira, C.D.L., Friche, A. A. L., Gesteira e Matos, S., Dias, M. A. S., Cunha, M. C. M., Pessanha, E., & Proietti, F. A. (2005). The urban environment from the health perspective: the case of Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, 21(3), 958-967. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2005000300032>
- Camargo-Neves, V. L. F., Katz, G., Rodas, L. A. C., Poletto, D. W., Lage, L. C., Spínola, R. M. F., & Cruz, O. G. (2001). Utilização de ferramenta de análise espacial na vigilância epidemiológica de Leishmaniose Visceral Americana – Araçatuba, São Paulo, Brasil 1998–1999. *Cadernos de Saúde Pública*, 17, 1263–1267. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2001000500026>
- Carvalho, R. M. de; & Nascimento, L. F. C. (2012). Spatial distribution of dengue in the city of Cruzeiro, São Paulo state, Brazil: Use of geoprocessing tools. *Revista do Instituto de*

- Medicina Tropical de São Paulo*, 54(5), 261-266. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652012000500005>
- Genaro, O., Costa, C. A., Williams, P., Silva, J. E., Rocha, N. M., Lima, S. L., & Mayrink, W. (1990). Ocorrência de calazar em área urbana da Grande Belo Horizonte, MG. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 23(2), 121. <https://doi.org/10.1590/S0037-86821990000200011>
- Giunchetti, R. C., Mayrink, W., Genaro, O., Carneiro, C. M., Corrêa-Oliveira, R., Martins-Filho, O. A., Marques, M. J., Tafuri, W. L., Reis, A. B. (2006). Relationship between canine visceral leishmaniosis and the *Leishmania (Leishmania) chagasi* burden in dermal inflammatory foci. *Journal of Comparative Pathology*, 35(2-3), 100-107. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2006.06.005>
- IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (2010). Índice de Desenvolvimento Humano de Belo Horizonte. Available: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/mg/belo-horizonte/pesquisa/37/30255?localidade1=31&localidade2=0&tipo=ranking>. Accessed: 26 Nov. 2020.
- IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (2020). Cidades@ - Minas Gerais - Belo Horizonte. Available: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/mg/belo-horizonte/panorama>. Accessed 02 December 2020.
- Marques, L. H. S., Rocha, I. C. M., Reis, I. A., Cunha, G. M. R., Oliveira, E., Pfeilsticker, T. R., Araújo, V. E. M., Morais, M. H. F., Rabello, A., & Carneiro, M. (2017). *Leishmania infantum*: illness, transmission profile and risk factors for asymptomatic infection in an endemic metropolis in Brazil. *Parasitology*, 144(4), 546-556. <https://doi.org/10.1017/s0031182016002134>
- Melo, S. N., Teixeira-Neto, R. G., Werneck, G. L., Struchiner, C. J., Ribeiro, R. A. N., Sousa, L. R., Melo, M. O. G., Carvalho Júnior, C. G., Penaforte, K. M., Manhani, M. N., Aquino, V. V., Silva, E. S., & Belo, V. S. (2018). Prevalence of visceral leishmaniasis in a population of freeroaming dogs as determined by multiple sampling efforts: a longitudinal study analyzing the effectiveness of euthanasia. *Preventive Veterinary Medicine*, 161, 19-24. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2018.10.010>
- Michalick, M. S. M., & Ribeiro, R. R. (2011). Leishmaniose Visceral Americana. In Neves, D. P., Melo, A. L., Linardi, P. M., & Vitor, R. W. A. eds. *Parasitologia Humana*, (pp. 69-88): Atheneu.
- Morais, M. H. F. Fiuza, V. O. P., Araújo, V. E. M., Menezes, F. C., & Carneiro, M. (2015). Avaliação das atividades de controle da leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, 2006-2011. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 24(3), 485-496. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000300014>
- Morais, M. H. F., Sabroza, P. C., Pessanha, J. E., & Sobral, A. (2020). Visceral leishmaniasis control actions: epidemiological indicators for its effectiveness evaluation in a Brazilian urban area. *Cadernos de Saúde Pública*, 36(5), e00060219. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00060219>
- Nunes, C. M., Pires, M. M., da Silva, K. M., Assis, F. D., Goncalves Filho, J., & Perri, S. H. V. (2010). Relationship between dog culling and incidence of human visceral leishmaniasis in an endemic area. *Veterinary Parasitology*, 170(1-2), 131-133. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.01.044>
- Oliveira, C. D. L., Assunção, R. M., Reis, I. A., & Proietti, F. A. (2001). Spatial distribution of human and canine visceral leishmaniasis in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil, 1994-1997. *Cadernos de Saúde Pública*, 17(5), 1231-1239. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2001000500023>

- Oliveira, C. D. L., Diez-Roux, A., César, C. C., & Proietti, F. A. (2006). A case-control study of microenvironmental risk factors for urban visceral leishmaniasis in a large city in Brazil, 1999–2000. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 20(6), 369–376. <https://doi.org/10.1590/s1020-49892006001100002>
- Oliveira, A. L. S., Luna, C. F., Quinino, L. R. M., Magalhães, M. A. F. M., & Santana, V. C. M. (2019). Análise espacial dos homicídios intencionais em João Pessoa, Paraíba, 2011–2016. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 28(1), e2018184. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742019000100003>
- PAHO/WHO. Pan American Health Organization /World Health Organization. Department of Neglected Infectious Diseases. (2019). Leishmaniasis: Epidemiological Report of the Americas. 2019. Report Leishmaniasis, n. 7, March 2019, 7 p. Available: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/50505/Leishreport2019_eng.pdf. Accessed: 26 May 2020.
- Ruiz-Postigo, J. A., Grout, L., & Jain, S. (2020). Global leishmaniasis surveillance, 2017–2018, and first report on 5 additional indicators. *Weekly epidemiological record*. World Health Organization. 95(5), 265–280.
- Silva, T. A. M., Coura-Vital, W., Barbosa, D. S., Oiko, C. S. F., Morais, M. H. F., Tourinho, B. D., Melo, D. P. O., Reis, I. A., & Carneiro, M. (2017). Spatial and temporal trends of visceral leishmaniasis by mesoregion in a southeastern state of Brazil, 2002–2013. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 11(10), e0005950. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005950>
- Silva, W. J., Cardoso, D. T., Morais, M. H. F., Carneiro, M., Moraga, P., & Barbosa, D. S. (2020). Spatiotemporal patterns and integrated approach to prioritize areas for surveillance and control of visceral leishmaniasis in a large metropolitan area in Brazil. *Acta Tropica*, 211, 105615. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2020.105615>
- Teixeira-Neto, R. G. Silva, E. S. Nascimento, R. A., Belo, V. S., Oliveira, C. D. L., Pinheiro, L. C., & Gontijo, C. M. F. (2014). Canine visceral leishmaniasis in an urban setting of Southeastern Brazil: an ecological study involving spatial analysis. *Parasites & Vectors*, 7, 485. <https://doi.org/10.1186/s13071-014-0485-7>
- Werneck, G. L. (2010). Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 26(4), 644. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2010000400001>
- WHO. World Health Organization. (2018a). Global Health Observatory (GHO) data. Leishmaniasis - Situation and trends. Available: http://www10.who.int/gho/neglected_diseases/leishmaniasis/en/. Accessed: 26 May 2020.
- WHO. World Health Organization. (2018b). Weekly Epidemiological Record (WER). Global leishmaniasis surveillance update, 1998–2016. 93(40), 521–540. Available: <https://www.who.int/wer/2018/wer9340/en/>. Accessed: 26 May 2020.

CONCLUSÕES

Esse trabalho destaca melhorias feitas na vigilância da LV em Belo Horizonte desde 2006. No entanto, é necessário financiamento sustentado e constância para fortalecer ainda mais a vigilância e o controle da doença no município. O presente estudo confirmou a endemicidade e a diminuição dos casos de LVH em Belo Horizonte. Em síntese, as variáveis sexo, faixa etária e raça/etnia foram preditores significativos para a LV e coinfeção LV-HIV. O que demonstra a necessidade de melhorar as políticas sociais voltada para os grupos mais vulneráveis. A partir das análises de séries temporais foi verificada a relação temporal entre o CI_LVH e PCS. A abordagem neste estudo usando métodos de análise espacial contribuíram para uma melhor compreensão da distribuição de LV em áreas urbanas. Para comparar as séries históricas antes e depois de 2013 há de se ter os cuidados necessários para não chegar a conclusões falsas, já que a mudança da plataforma diagnóstica e a amostragem canina podem trazer confusão a análise dos dados. Além disso, essas metodologias também podem ser usadas para avaliar a efetividade das ações e para aperfeiçoar as estratégias já adotadas pelos programas de vigilância e controle da LV em Belo Horizonte e em outros locais.