



**FÁBIO RAPHAEL PASCOTI BRUHN**

**AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA  
LEISHMANIOSE VISCERAL EM BELO  
HORIZONTE, MINAS GERAIS, 2006 A 2013**

**LAVRAS – MG**

**2015**

**FÁBIO RAPHAEL PASCOTI BRUHN**

**AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA LEISHMANIOSE VISCERAL  
EM BELO HORIZONTE, MINAS GERAIS, 2006 A 2013**

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 Doutor.

Orientadora

Dra. Christiane Maria Barcellos Magalhães da Rocha

Coorientadora

Dra. Maria Helena Franco Morais

**LAVRAS – MG**

**2015**

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

Bruhn, Fábio Raphael Pascoti.

Avaliação epidemiológica da leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, 2006 a 2013 / Fábio Raphael Pascoti Bruhn.  
– Lavras : UFLA, 2015.

155 p. : il.

Tese(doutorado)–Universidade Federal de Lavras, 2015.

Orientadora: Christiane Maria Barcellos Magalhães da Rocha.  
Bibliografia.

1. *Leishmania infantum*. 2. Saúde Pública. 3. Análise espacial. I.  
Universidade Federal de Lavras. II. Título.

**FÁBIO RAPHAEL PASCOTI BRUHN**

**AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA LEISHMANIOSE VISCERAL  
EM BELO HORIZONTE, MINAS GERAIS, 2006 A 2013**

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 Doutor.

APROVADA em 12 de maio de 2015.

Dra. Maria Helena Franco Morais	SMSA/PBH
Dra. Elizangela Guedes	UFLA
Dra. Joziana de Paiva Muniz	UFLA
Dra. Stela Márcia Pereira	UFLA
Dr. Thales Augusto Barçante	UFLA

Dra. Christiane Maria Barcellos Magalhães da Rocha  
Orientadora

**LAVRAS – MG**

**2015**

## **AGRADECIMENTOS**

A todos que tornaram possível a realização deste trabalho. Desde a população de Belo Horizonte e Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte pela confiança depositada no nosso trabalho; a CAPES, pelo auxílio financeiro e aos professores, colegas de curso, profissionais e secretária do Programa de Graduação e Pós-Graduação em Medicina Veterinária da Universidade Federal de Lavras.

Aos professores do DMV, como a Stella, Joziana Muniz, Antônio Marcos, Marcos Aurélio e, especialmente, à orientadora e amiga Christiane Maria Barcellos Magalhães da Rocha e Maria Helena Franco Morais, pelo exemplo de profissionalismo e competência na orientação, e, mais importante, pela grande ajuda, apoio e amizade desenvolvidos ao longo desses anos de trabalho.

Aos amigos Edna, Jonata, Juliana, Marina, Marcelo, July, Fernanda, Débora e Denis, colegas do laboratório de epidemiologia da UFLA, cuja ajuda na organização e análise de dados foi imprescindível para a conclusão desta pesquisa.

À Christiane M. B. M. Rocha, Denis L. Cardoso, Maria Helena F. Morais e Nádia C. Pereira, pela disponibilidade e imprescindível ajuda no desenvolvimento das análises e organização da tese. Sem sua ajuda, não teríamos conseguido.

A todos os amigos: Caio, Charles, Davi, Guilherme, Leonardo, Leonardo Vaz, Priscila, Ronaldo e Tiago, entre outros não citados, alguns distantes, mas igualmente importantes, pela grande amizade e companheirismo ao longo destes anos.

Finalmente e mais importante, aos meus pais Romilda e Valfrido, irmão Fernando e à Fernanda, sobrinhos Gabriela e Thiago, esposa Nádia, e a Deus, por tudo.

## RESUMO

Objetivou-se neste estudo avaliar a relação temporal e espacial entre os casos de leishmaniose visceral canina (LVC) e humana (LVH) em Belo Horizonte/MG, no período de 2006 a 2013, além de avaliar a associação entre possíveis fatores de risco ao óbito por LVH ocorridos no município neste período. Assim, foi realizado um estudo observacional e ecológico retrospectivo, por meio da análise de dados secundários, gerados pelo serviço de saúde na rotina de controle da enfermidade em Belo Horizonte /MG. Foram avaliadas as informações referentes à taxa de incidência de casos humanos, além da soroprevalência canina, de acordo com as ações de controle, realizadas nas 148 áreas de abrangência dos centros de saúde, entre 2006 e 2013. Foram feitas análises descritivas das variáveis levantadas, como sexo, idade, cor da pele e escolaridade dos casos de LVH, além de testes de qui-quadrado e Exato de Fisher, visando avaliar a associação entre essas variáveis e os óbitos por LVH e coinfeção pelo vírus causador da aids, por meio do *software* SPSS 20.0. As análises temporais foram realizadas utilizando o *software* Gretl 1.9.12. Dessa forma, foram construídas as séries temporais dos dados e, assim, avaliada a existência de tendência e sazonalidade, bem como ajustados modelos ARIMA com posterior análise de intervenção e modelos VAR para testar a relação temporal entre as variáveis. Nas análises espaciais, a identificação dos *clusters* foi feita pela análise *Hot Spot*, por meio da estatística *Getis-OrdGi*. As análises espaciais foram realizadas por meio do *software* Arc Gis for desktop 10.2.1. Entre 2006 e 2013 houve 866 casos de LVH em Belo Horizonte/MG e, destes, 111 vieram a óbito. Indivíduos do gênero masculino, mais velhos e coinfectados pelo HIV apresentaram maior risco de morrer por LV em Belo Horizonte ( $p < 0,05$ ). Por meio de análises temporais, foi possível verificar que a proporção de prevalência da LVC e a proporção de reservatórios no ambiente apresentaram uma relação de influência sobre os casos de LVH ( $p < 0,05$ ). Ao observar os mapas de distribuição de casos de LVH, LVC e óbitos, é possível verificar que a ocorrência de casos humanos está aparentemente associada aos casos caninos ocorridos em anos anteriores. As ocorrências de casos humanos no espaço parecem se deslocar para áreas de maior concentração de reservatórios após 2009. Esses resultados sugerem que medidas que avaliem as ações de controle da LV devem ser realizadas, ao longo do tempo, como por meio de séries temporais, considerando que o efeito de tais medidas pode ocorrer após longos períodos de tempo.

Palavras chave: *Leishmania infantum*. Saúde Pública. Análise espacial. Séries temporais. Epidemiologia. Fatores de risco.

## ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the temporal and spatial relation between cases of canine visceral leishmaniasis (CVL) and human visceral leishmaniasis (HVL) in Belo Horizonte, MG, Brazil, from 2006 to 2013, as well as evaluate the association between possible death risk factors of HVL that occurred in the municipality during this period. Therefore, we conducted a retrospective observational and ecological study by means of the analysis of secondary data generated by healthcare service in the control routine of the infirmity at Belo Horizonte. We evaluated the information regarding the incidence rate of human cases, in addition to the canine seroprevalence, according to the control actions performed in the 148 areas of coverage of the healthcare centers between 2006 and 2013. We performed descriptive analyzes of the surveyed variables, such as gender, age, skin color and education, of the HVL cases, in addition to chi-square and Fisher's exact tests, in order to evaluate the association between these variables and the deaths from HVL and co-infection by the aids virus, by means of the SPSS 20.0 statistical software. The temporal analyzes were performed using the Gretl 1.9.12 statistical software. Thus, we constructed the data time series, evaluating the existence of tendency and seasonality, as well as adjusting the ARIMA models with posterior intervention analysis and VAR models to test the temporal relation between the variables. In the spatial analysis, the identification of *clusters* was performed by the Hot Spot analysis, by means of the Getis-Ord Gi statistics. The spatial analysis were performed by means of the ArcGis software for desktop 10.2.1. Between 2006 and 2013, there were 866 cases of HVL in Belo Horizonte and, of these, 111 lead to death. Male, older individuals, co-infected with HIV, presented higher risk of death from VL in Belo Horizonte ( $p < 0.05$ ). By means of the temporal analysis, it was possible to verify that the proportion of CVL prevalence and the proportion of reservoirs in the environment influenced the HVL cases ( $p < 0.05$ ). When observing the distribution maps for HVL, CVL and deaths, we verified that the occurrence of human cases is apparently associated with canine cases occurred in previous years. The occurrences of human cases in space seem to dislocate to areas of higher concentration of reservoirs after 2009. These results suggest that measures that evaluate the control actions for VL must be performed over time, as by means of time series, considering that the effect of such measures can occur after long periods of time.

Keywords: *Leishmania infantum*. Public Health. Spatial analysis. Time series. Epidemiology. Risk factors.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 Áreas de abrangência que compõem os nove distritos sanitários de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2015 .....52
- Figura 2 Indicadores epidemiológicos<sup>2</sup> taxa de incidência (/100000 habitantes), taxa de mortalidade (/100000 habitantes) e taxa de letalidade (%) da leishmaniose visceral humana em Belo Horizonte, 2006 a 2013 .....67
- Figura 3 Série de casos de Leishmaniose visceral humana, janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.....83
- Figura 4 Série sem tendência e da respectiva função de autocorrelação e autocorrelação parcial da série de casos de leishmaniose visceral humana para o período compreendido entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.....84
- Figura 5 Função de autocorrelação e autocorrelação parcial dos resíduos e resíduos quadrados do modelo ARIMA (0, 1, 6), ajustado para a série de casos de leishmaniose visceral humana, no período de janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas .....86
- Figura 6 Série de proporção de prevalência (%) da leishmaniose visceral canina, para o período compreendido entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.....87
- Figura 7 Série de proporção de prevalência (%) da leishmaniose visceral canina, sem tendência e da respectiva função de autocorrelação e autocorrelação parcial, para o período compreendido entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais .....88

Figura 8	Função de autocorrelação e autocorrelação parcial dos resíduos e resíduos quadrados do modelo autorregressivo integrado de médias móveis (ARIMA) (1, 1, 1), ajustado para a série de proporção de prevalência (%) da leishmaniose visceral canina, 2006 a julho/2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.....	90
Figura 9	Série de proporção de prevalência de reservatório (%) da leishmaniose visceral canina, para o período compreendido entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.....	94
Figura 10	Série de proporção de prevalência de reservatório (%) de leishmaniose visceral canina, sem tendência e da respectiva função de autocorrelação e autocorrelação parcial, para o período compreendido entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.....	95
Figura 11	Função de autocorrelação e autocorrelação parcial dos resíduos e resíduos quadrados do modelo autorregressivo integrado de médias móveis (ARIMA) (1, 1, 1), ajustado para a série de proporção de prevalência de reservatório (%) de leishmaniose visceral canina, no período de janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.....	97
Figura 12	Série temporal de proporção de cães positivos (ELISA e RIFI) eutanasiados (%) para o período compreendido entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil..	100
Figura 13	Série de proporção de cães eutanasiados (%), sem tendência e da respectiva função de autocorrelação e autocorrelação parcial, para o período compreendido entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.....	101

Figura 14	Função de autocorrelação e autocorrelação parcial dos resíduos e resíduos quadrados do modelo autorregressivo integrado de médias móveis (ARIMA) (1, 1, 1), ajustado para a série de proporção de cães eutanasiados (%), no período de janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.....	103
Figura 15	Série de proporção de cães positivos (ELISA e RIFI) não eutanasiados (%), para o período compreendido entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil..	104
Figura 16	Série de proporção de cães não eutanasiados (%), sem tendência e da respectiva função de autocorrelação e autocorrelação parcial para o período compreendido entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.....	105
Figura 17	Função de autocorrelação e autocorrelação parcial dos resíduos e resíduos quadrados do modelo autorregressivo integrado de médias móveis (ARIMA) (1, 1, 1), ajustado para a série de proporção de cães não- eutanasiados (%), no período de janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.....	106
Figura 18	Distribuição dos casos de leishmaniose visceral humana e canina <sup>1</sup> por área de abrangência dos centros de saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006 .....	114
Figura 19	Distribuição dos casos de leishmaniose visceral humana e canina <sup>1</sup> por área de abrangência dos centros de saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2007 .....	115

Figura 20	Distribuição dos casos de leishmaniose visceral humana e canina <sup>1</sup> por área de abrangência dos centros de saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2008 .....	116
Figura 21	Distribuição dos casos de leishmaniose visceral humana e canina <sup>1</sup> por área de abrangência dos centros de saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2009 .....	117
Figura 22	Distribuição dos casos de leishmaniose visceral humana e canina <sup>1</sup> por área de abrangência dos centros de saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2010 .....	118
Figura 23	Distribuição dos casos de leishmaniose visceral humana e canina <sup>1</sup> por área de abrangência dos centros de saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006 .....	119
Figura 24	Distribuição dos casos de leishmaniose visceral humana e canina <sup>1</sup> por área de abrangência dos centros de saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2012 .....	120
Figura 25	Distribuição dos casos de leishmaniose visceral humana e canina <sup>1</sup> por área de abrangência dos centros de saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2013 .....	121
Figura 26	Mapeamento das áreas com <i>cluster</i> <sup>1</sup> de leishmaniose visceral canina <sup>2</sup> em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2007 .....	124
Figura 27	Mapeamento das áreas com <i>cluster</i> <sup>1</sup> de leishmaniose visceral canina <sup>2</sup> em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2008 .....	125
Figura 28	Mapeamento das áreas com <i>cluster</i> <sup>1</sup> de leishmaniose visceral canina <sup>2</sup> em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2010 .....	126
Figura 29	Mapeamento das áreas com <i>cluster</i> <sup>1</sup> de leishmaniose visceral canina <sup>2</sup> em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2011 .....	127
Figura 30	Mapeamento das áreas com <i>cluster</i> <sup>1</sup> de leishmaniose visceral canina <sup>2</sup> em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2013 .....	128

Figura 31	Mapeamento das áreas com <i>cluster</i> <sup>1</sup> de leishmaniose visceral humana em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006 .....	129
Figura 32	Mapeamento das áreas com <i>cluster</i> <sup>1</sup> de leishmaniose visceral humana em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006 .....	130
Figura 33	Mapeamento das áreas com <i>cluster</i> <sup>1</sup> de leishmaniose visceral humana em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2009 .....	131

## **ANEXOS**

### **ANEXO A**

Figura 1	Distribuição dos casos de leishmaniose visceral humana e de reservatórios caninos <sup>1</sup> por área de abrangência dos centros de saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006.....	146
Figura 2	Distribuição dos casos de leishmaniose visceral humana e de reservatórios caninos <sup>1</sup> por área de abrangência dos centros de saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2007.....	147
Figura 3	Distribuição dos casos de leishmaniose visceral humana e de reservatórios caninos <sup>1</sup> por área de abrangência dos centros de saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2008.....	148
Figura 4	Distribuição dos casos de leishmaniose visceral humana e de reservatórios caninos <sup>1</sup> por área de abrangência dos centros de saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2009.....	149
Figura 5	Distribuição dos casos de leishmaniose visceral humana e de reservatórios caninos <sup>1</sup> por área de abrangência dos centros de saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2010.....	150
Figura 6	Distribuição dos casos de leishmaniose visceral humana e de reservatórios caninos <sup>1</sup> por área de abrangência dos centros de saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2011 .....	151

Figura 7	Distribuição dos casos de leishmaniose visceral humana e de reservatórios caninos <sup>1</sup> por área de abrangência dos centros de saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2012.....	152
Figura 8	Distribuição dos casos de leishmaniose visceral humana e de reservatórios caninos <sup>1</sup> por área de abrangência dos centros de saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2013.....	153
Figura 9	Mapeamento das áreas com <i>cluster</i> <sup>1</sup> de leishmaniose visceral canina <sup>2</sup> em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006 .....	154

## **ANEXO B**

Figura 10	Interpretação do teste de autocorrelação espacial de <i>Hot Spot</i> , de acordo com diferentes níveis de significância estatísticos ( $\alpha$ =chance de erro tipo I) .....	155
-----------	---	-----

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Indicadores epidemiológicos médios anuais da Leishmaniose visceral humana em Belo Horizonte, de acordo com os distritos sanitários do município, 2006 a 2013.....	69
Tabela 2	Indicadores epidemiológicos médios anuais da Leishmaniose visceral humana em Belo Horizonte, de acordo com as faixas etárias, 2006 a 2013.....	71
Tabela 3	Associação pelo teste de teste de qui-quadrado entre idade e óbito por Leishmaniose visceral humana (LVH) em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006 a 2013 .....	72
Tabela 4	Indicadores epidemiológicos médios anuais da Leishmaniose visceral humana em Belo Horizonte, Minas Gerais, de acordo com as faixas etárias e sexo, 2006 a 2013 .....	73
Tabela 5	Associação pelo teste de teste de qui-quadrado entre idade e coinfeção por <i>Leishmania infantum</i> e vírus da aids em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006 a 2013 .....	77
Tabela 6	Resultados dos testes diagnósticos <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i> (ELISA) e Reação de Imunofluorescência indireta (RIFI) aplicados em cães de Belo Horizonte, 2006 a 2013 .....	79
Tabela 7	Indicadores epidemiológicos de morbidade (%) e aqueles relacionados ao histórico dos cães positivos (%) para leishmaniose visceral canina após diagnóstico por <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i> (ELISA) e Reação de Imunofluorescência indireta (RIFI) em Belo Horizonte .....	80

Tabela 8	Tempo médio, em dias, entre a coleta de sangue e a eutanásia de cães soropositivos para <i>Leishmania infantum</i> por <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i> (ELISA) e Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI) em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006 a 2013.....	81
Tabela 9	Teste de raiz unitária de Dickey-fuller, aumentado da série de casos de leishmaniose visceral humana, no período entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.....	84
Tabela 10	Modelo autorregressivo integrado de médias móveis (ARIMA) (0, 1, 6), ajustado* para a primeira diferença da série logaritimizada e modelos de intervenção de casos de leishmaniose visceral humana, para o período janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil .....	85
Tabela 11	Teste de raiz unitária de Dickey-fuller, aumentado da série de proporção de prevalência (%) da leishmaniose visceral canina, no período entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.....	88
Tabela 12	Modelo autorregressivo integrado de médias móveis (ARIMA) (1, 1, 1), ajustado* para a primeira diferença da série logaritimizada e modelos de intervenção da proporção de prevalência (%) da leishmaniose visceral canina, período entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, MG.....	89
Tabela 13	Resultados do critério de ordem de defasagem para o modelo autorregressivo vetorial, ajustado para as séries de casos de leishmaniose visceral humana e proporção de prevalência (%) de leishmaniose visceral canina, 2006 a julho/2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.....	91

Tabela 14	Modelos autorregressivos vetoriais (VAR) para analisar a relação dinâmica entre casos de leishmaniose visceral humana e proporção de prevalência (%) da leishmaniose visceral canina, 2006 a 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil .....	92
Tabela 15	Teste de Granger para os casos de leishmaniose visceral humana e proporção de prevalência (%) de leishmaniose visceral canina, 2006 a 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil .....	93
Tabela 16	Teste de raiz unitária de Dickey-fuller aumentado da série de proporção de prevalência de reservatório (%) de leishmaniose visceral canina, no período entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil .....	95
Tabela 17	Modelo autorregressivo integrado de médias móveis (ARIMA) (3, 1, 3), ajustado* para a primeira diferença e modelos de intervenção da série de proporção de prevalência de reservatório (%) da leishmaniose visceral canina, período entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.....	96
Tabela 18	Resultados do critério de ordem de defasagem, para o modelo autorregressivo vetorial, ajustado para as séries de casos de leishmaniose visceral humana e proporção de prevalência de reservatório (%) de leishmaniose visceral canina, no período entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.....	98

Tabela 19	Modelos autorregressivos vetoriais (VAR) para analisar a relação dinâmica entre casos de leishmaniose visceral humana e proporção de prevalência de reservatório (%) da leishmaniose visceral canina, 2006 a 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.....	99
Tabela 20	Teste de Granger para os casos de leishmaniose visceral humana e proporção de prevalência de reservatórios de leishmaniose visceral canina (%), 2006 a 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.....	99
Tabela 21	Teste de raiz unitária de Dickey-fuller, aumentado da série de proporção de cães eutanasiados (%), no período entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil ..	101
Tabela 22	Modelo autorregressivo integrado de médias móveis (ARIMA) (2, 1, 1), ajustado* para a primeira diferença e modelos de intervenção da série de proporção de cães eutanasiados (%), no período entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.....	102
Tabela 23	Teste de raiz unitária de Dickey-fuller, aumentado da série de proporção de cães não eutanasiados, no período entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil ..	105
Tabela 24	Modelo autorregressivo integrado de médias móveis (ARIMA) (0, 1, 1), ajustado* para a primeira diferença da série de proporção de cães não eutanasiados (%), no período entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.....	106

## LISTA DE SIGLAS

AA	Área de abrangência
ADF	Teste de Dickey-Fuller aumentado
AIC	Critérios de Informação de Akaike
ARIMA	Modelos autorregressivos integrados de médias móveis
BIC	Critérios de Informação Bayesiano de Schwarz
BH	Belo Horizonte
CDC	Centro de Controle de Doenças
CVE/SP	Centro de Vigilância Epidemiológica de São Paulo
DTN	Doenças tropicais negligenciadas
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
DPP	Teste rápido em plataforma dupla
DS	Distritos sanitários
GECOZ	Gerência de Controle de Zoonoses
GEEPI	Gerências de Epidemiologia e Informação
HCQ	Critérios de Informação de Hannan-Quinn
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IVS	Índice de Vulnerabilidade à Saúde
LV	Leishmaniose visceral
LVC	Leishmaniose visceral canina
LVH	Leishmaniose visceral humana
LZOOM	Laboratório de Controle de Zoonoses
MG	Minas Gerais
OIE	Organização Mundial de Saúde Animal
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds Ratio
PBH	Prefeitura de Belo Horizonte

PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PE	Proporção de eutanasiados
PNE	Proporção de não eutanasiados
PPC	Proporção de soroprevalência canina
PR	Proporção de reservatórios
PRODABEL	Empresa de Processamento de Dados da Prefeitura de Belo Horizonte
PVC-LV	Programa de Vigilância e Controle de Leishmaniose Visceral
RIFI	Reação de imunofluorescência indireta
RR	Risco Relativo
SIG	Sistema de informação geográfico
SINAN	Sistema Nacional de Agravos de Notificação
SMSA/BH	Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte
SUS	Sistema Único de Saúde
TI	Taxa de incidência
TL	Taxa de letalidade
TM	Taxa de mortalidade
VAR	Modelos Autorregressivos Vetoriais
WHO	World Health Organization

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	22
2	REFERENCIAL TEÓRICO .....	25
2.1	Cadeia epidemiológica da leishmaniose visceral .....	25
2.2	Prevalência, incidência e letalidade em humanos .....	27
2.3	Prevalência e incidência em cães .....	28
2.4	Prevalência do vetor <i>Lutzomyia longipalpis</i> .....	30
2.5	Fatores de risco para cães.....	32
2.6	Fatores de risco para humanos.....	33
2.7	Controle da LV .....	36
2.8	Controle da LV em Belo Horizonte/MG .....	39
2.9	Dificuldades no controle .....	40
2.10	Análises espaciais .....	44
2.10.1	Análise da autocorrelação espacial.....	44
2.10.2	Sistema de informação geográfico (SIG).....	46
2.11	Análise temporal .....	47
2.12	Sistemas de informação de vigilância em saúde.....	48
3	OBJETIVOS .....	50
3.1	Objetivo geral .....	50
3.2	Objetivos específicos .....	50
4	MATERIAL E MÉTODOS .....	51
4.1	Caracterização do objeto de estudo.....	51
4.2	Coleta de dados .....	52
4.3	Processamento e análise dos dados.....	54
4.3.1	Análises estatísticas descritivas .....	54
4.3.2	Análises estatísticas indutivas.....	55
4.3.3	Análises temporais .....	56
4.3.4	Modelos autorregressivos integrados de médias móveis (ARIMA).....	57
4.3.5	Análise de intervenção .....	59
4.3.6	Modelos autorregressivos vetoriais (VAR) .....	61
4.3.7	Análise espacial .....	64
4.3.8	Ética .....	65
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	66
5.1	LVH em Belo Horizonte .....	66
5.2	LVC em Belo Horizonte.....	78
5.3	Séries temporais.....	82
5.3.1	Casos humanos.....	82
5.3.2	Proporção de prevalência canina .....	86
5.3.3	Incidência de casos de LVH x proporção de prevalência da LVC .....	90

<b>5.3.4</b>	<b>Proporção de prevalência de reservatório .....</b>	<b>93</b>
<b>5.3.5</b>	<b>Incidência de casos de LVH x proporção de prevalência de reservatório da LVC .....</b>	<b>97</b>
<b>5.3.6</b>	<b>Proporção de cães soropositivos eutanasiados .....</b>	<b>100</b>
<b>5.3.7</b>	<b>Proporção de cães positivos não eutanasiados .....</b>	<b>103</b>
<b>5.4</b>	<b>Análises espaciais .....</b>	<b>111</b>
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>132</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>134</b>
	<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>135</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>146</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças tropicais negligenciadas (DTN) são um grupo de enfermidades que apresentam em comum elevada morbidade e/ou letalidade. Endêmicas em 149 países afetam principalmente indivíduos em situação de vulnerabilidade, o que conduz a custos econômicos e sociais elevados, em virtude da capacidade dessas doenças de segregar, desfigurar, incapacitar e levar ao óbito (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014). Assim, investir no desenvolvimento de alternativas no controle é necessário e se configura como prioridade da Organização Mundial da Saúde (OMS) no intuito de proteger a vida de mais de 1,5 bilhão de pessoas afetadas por essas enfermidades pelo mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

Dentre as DTN destacam-se as doenças zoonóticas, que são aquelas em que no ciclo de transmissão há participação de um hospedeiro humano e um ou mais espécies de animais vertebrados. De acordo com a WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014), para o manejo e controle dessas doenças, é importante a integração da medicina com as ciências veterinárias, o que deu origem à abordagem “uma só saúde”, que preconiza uma atuação multidisciplinar, considerando a grande complexidade do ecossistema de transmissão dos agentes etiológicos das zoonoses (PALATNIK-DE-SOUZA; DAY, 2011).

Uma das mais importantes doenças zoonóticas negligenciadas é a leishmaniose visceral (LV), que é uma enfermidade infecciosa com apresentação crônica e sistêmica, cuja letalidade, em caso de não tratamento, pode chegar a 90% (BRITO et al., 2014). Apesar da elevada letalidade, a maior parte das infecções por *Leishmania infantum* em humanos são assintomáticas, sendo mais susceptíveis ao desenvolvimento dos sinais clínicos os indivíduos em situações socioeconômicas precárias e com deficiência imunológica, geralmente

associadas à desnutrição e coinfeção pelo vírus causador da aids, principalmente, em situações em que o tratamento antiviral não é instituído de maneira eficaz (ALVAR et al., 2012; ARGAW et al., 2013; BELO et al., 2013b; FAUCHER et al., 2012; GRAMICCIA et al., 2013). Essa situação justifica o fato de que, apesar de existir 98 países com casos relatados de leishmaniose no mundo, a maioria dos casos de Leishmaniose visceral humana (LVH) se concentra no Brasil, Bangladesh, Etiópia, Índia, Sudão e Sudão do Sul (ALVAR et al., 2012).

De fato, no Brasil, a LV ainda constitui um grave problema de saúde pública (HOLCMAN et al., 2013). No país, entre 1990 e 2013, houve 74.980 novos casos de LV no Brasil, com incidência média anual de 3.124 casos, o que representou uma taxa de incidência (TI) média no país de 1,8 casos /100.000 habitantes, entre 1990 e 2013 (BRASIL, 2014).

É importante destacar ainda que a doença tem se expandido pelo país, principalmente ao meio urbano, em razão da alta densidade dos hospedeiros, crescimento desordenado e a presença de extensas áreas de pobreza nestas áreas. Isso pode ser verificado em Belo Horizonte (BH), capital de Minas Gerais (MG).

Em Belo Horizonte/MG, segundo a Secretaria Municipal de Saúde (SMSA/Belo Horizonte), entre 1994 e 2009, foram notificados 1.215 casos de LV em humanos, com incidência média de 33 casos/100.000, e letalidade de 12,4%, indicadores com valores bem superiores à média brasileira. Ainda, segundo dados da SMSA/BH, em 2013, foram observados 39 novos casos humanos, com taxa de letalidade (TL) de 18% (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE, 2014).

No Brasil, uma das causas do aumento na morbidade da LVH é a dificuldade dos serviços de saúde municipais em efetivar as determinações do Programa de Vigilância e Controle de Leishmaniose Visceral (PVC-LV), principalmente, relacionadas à estratificação de áreas de risco para realização de

borrifações domiciliares e ao controle do cão soropositivo por meio da eutanásia, por se tratarem de medidas caras e, ainda, pouco aceitas por parte da população.

Assim, considerando os impactos causados pela leishmaniose no país, é importante investir no desenvolvimento de novas propostas de controle, além de avaliar e melhorar a abordagem que vem sendo utilizada. Para essa melhoria, é necessário considerar as características locais da enfermidade, tais como distribuição espacial e temporal e os fatores de risco associados, além de avaliar a adequação das medidas de controle realizadas.

Nesse contexto, destaca-se que a melhoria no fluxo de informação do sistema de saúde brasileiro, associada à utilização de técnicas estatísticas espaciais e temporais, tem melhorado a análise de dados produzidos na rotina dos serviços de saúde. Esses tipos de ferramentas estatísticas são importantes, pois consideram a distribuição das doenças e seus determinantes, o que ajuda na compreensão do processo saúde doença e na adoção de medidas educativas, profiláticas e de controle, bem como no monitoramento e vigilância destes parâmetros.

No município de Belo Horizonte, a LVH vem sendo notificada desde 1994. Desde então, de forma pioneira, o serviço de saúde se estruturou de forma a produzir dados relacionados ao controle da enfermidade, que podem ser avaliados com vistas a subsidiar conhecimentos relacionados à importância da distribuição espacial, para identificar áreas de maior ocorrência e, portanto, prioritárias, visando à otimização dos recursos humanos e financeiros para diminuição do impacto negativo gerado pela LV.

Isso posto, objetivou-se neste estudo avaliar a relação temporal e espacial entre os casos de leishmaniose visceral canina (LVC) e humana nas diferentes regiões administrativas do município de Belo Horizonte/MG, no período de 2006 a 2013.

## **2 REFERENCIAL TEÓRICO**

A LVH é causada por infecção por protozoários do gênero *Leishmania* transmitidos por flebotomíneos, também conhecidos como “mosquito palha” ou “birigui”. É encontrada nos trópicos, subtropicais e Europa meridional.

Há diferentes formas diferentes de leishmaniose e as mais comuns são a cutânea, que causa feridas na pele, e visceral, que afeta alguns órgãos internos como fígado, medula óssea e baço.

No presente referencial teórico, será abordada a cadeia epidemiológica que envolve a transmissão da LV para humanos e cães.

### **2.1 Cadeia epidemiológica da leishmaniose visceral**

É importante descrever o processo de identificação dos mecanismos envolvidos no processo de propagação das doenças. Tais mecanismos constituem a essência do modelo de transmissão adotado em epidemiologia, denominado cadeia epidemiológica ou cadeia de transmissão, que envolve os hospedeiros, os agentes patogênicos e os meios pelos quais eles infectam os susceptíveis. Esse método foi desenvolvido com intuito de demonstrar, de maneira sumária, o processo de propagação de doenças transmissíveis em populações animais ou humanos (CORTES, 1993). Tal demonstração contempla a trajetória do agente, desde o hospedeiro transmissor até o susceptível, passando pelo ambiente externo, toda essa relação determinada pelo ecossistema. Tem por utilidade orientar o estudo da história natural das doenças transmissíveis, mas também para racionalizar as ações de controle desenvolvidas (THURSFIELD, 2007). A seguir, serão caracterizadas particularidades da cadeia epidemiológica da LV, com destaque à epidemiologia da enfermidade no Brasil.

Aproximadamente 30 espécies de *Leishmania* infectam humanos, animais domésticos e silvestres, em 98 países (ALVAR et al., 2012; BHANG et al., 2013). No continente americano, o agente etiológico da LV é *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* (MAIA-ELKHOURY et al., 2008).

A transmissão ocorre, por meio da picada de um inseto da família Psychodidae, gênero *Lutzomyia*, sendo *Lutzomyia longipalpis*, que é endêmica na América Central e do Sul, Mediterrâneo e partes da Ásia, o principal vetor da doença no Brasil (BRITO et al., 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

A leishmaniose humana pode se apresentar clinicamente na forma cutânea, mucocutânea e visceral; os cães participam da epidemiologia das formas visceral e cutânea (BANETH; SOLANO-GALLEGO, 2006).

Dentre os animais domésticos e silvestres, que podem servir de reservatório do agente etiológico da LVH, o cão é o mais importante na epidemiologia da doença no Brasil, em função da sua alta susceptibilidade ao inseto vetor e sensibilidade à infecção por *Leishmania*, proximidade com humanos, alta densidade em ambientes urbanos e rurais, além de apresentar o parasitismo na pele, independente da apresentação clínica da doença, o que favorece sua transmissão para humanos (GIUNCHETTI et al., 2006; MICHALSKY et al., 2007; MOLINA et al., 1994).

Apesar disso, há outras formas de infecção possíveis, principalmente, ausência do vetor, como a transmissão sexual, já relatada entre humanos (SYMMERS, 1960) e cães (SILVA et al., 2009) e vertical entre cães (FREEMAN et al., 2010; MASUCCI et al., 2003).

## 2.2 Prevalência, incidência e letalidade em humanos

A LVH é uma doença com apresentação crônica e sistêmica, cuja letalidade, em caso de não tratamento, pode chegar a 90% (BRITO et al., 2014). Os principais fatores que determinam a disseminação da LV são a ocupação humana de ambientes silvestres, naturalmente endêmicos, migração de áreas rurais para urbanas, principalmente quando associados a problemas sociais e econômicos, geralmente presentes em áreas suburbanas (ALVAR; YACTAYO; BERN, 2006; DESJEUX, 2004).

Estima-se que 350 milhões de pessoas estejam em risco de infecção em todo o mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010), com uma incidência de 200 a 400.000 novos casos e 20 a 40.000 mortes anualmente (ALVAR et al., 2012). Embora seja considerada uma doença, principalmente, de países tropicais, a LV é endêmica em alguns países europeus, principalmente, nas situações de elevada prevalência em cães, mesmo que assintomáticos (reservatórios), em áreas de foco (MIRCEAN et al., 2014).

No Brasil, de acordo com o Ministério da Saúde (BRASIL, 2014), entre 1990 e 2013, houve 74.980 novos casos de LV no Brasil, com incidência média anual de 3.124 casos, o que representou uma taxa de incidência média no país de 1,8 casos /100.000 habitantes, entre 1990 e 2013. Além disso, é importante destacar que a LV se disseminou no país, principalmente nos últimos 20 anos, tornando-se um grave problema em termos de saúde pública (HOLCMAN et al., 2013). Ou seja, até 1993, 95,4% dos casos de LVH eram restritos ao norte e nordeste do país. Já, em 2003, essas áreas apresentaram 78,1% dos casos, demonstrando aumento de 21,8% dos casos de LV nas regiões sudeste e centro-oeste do país (BRASIL, 2006).

Por exemplo, no estado de São Paulo, entre 1999 e 2009, 1750 casos de LV em humanos foram confirmados, distribuídos entre 54 municípios, com uma

TL média de 9,7% (COMITÊ DE LEISHMANIOSE VISCERAL AMERICANA DA SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO, 2011). Em Minas Gerais, na cidade de Governador Valadares, entre 2008 e 2011, foram confirmados 86 casos autóctones de LVH, com uma taxa de letalidade de 16,2% (BARATA et al., 2013).

Além disso, nas últimas décadas, um número crescente de casos de LVH tem sido reportado em grandes cidades do país, incluindo Belo Horizonte/MG. Araújo et al. (2013), ao analisarem a ocorrência dos casos de LV em humanos em Belo Horizonte/MG, observaram que, em 1994, os primeiros casos de LVH foram notificados, com uma incidência de 1,4 casos/100.000 habitantes e letalidade de 20,7%. Entre 1994 e 2007, por meio de análises de séries temporais, Lopes et al. (2010) observaram um total de 994 casos e TL média de 11,7%, além de uma tendência de aumento na incidência da doença ao longo do tempo ( $p < 0,05$ ). Já entre 2007 e 2009, Araújo et al. (2013) verificaram uma incidência média de 6,2 casos/100.000 habitantes, com letalidade de 14,7%.

Segundo a SMSA/BH, em Belo Horizonte, entre 1994 e 2009, foram notificados 1.215 casos de LV em humanos, com incidência média de 33 casos/100.000, e letalidade de 12,4%. Ainda, segundo dados da SMSA/BH, em 2013, foram observados 39 novos casos humanos, com taxa de letalidade de 18%. Já, em 2014, até abril, dois novos casos foram diagnosticados, nenhum deles letal (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE, 2014).

### **2.3 Prevalência e incidência em cães**

A prevalência da LV canina já foi estudada em diversos trabalhos realizados pelo mundo. Na Europa, Hamel et al. (2012) verificaram que, na Romênia, 2,8% dos cães avaliados eram soropositivos pela Reação de Imunofluorescência indireta (RIFI) a *Leishmania* sp. No Irã, Mohebbali (2013)

verificou uma prevalência de 12,2% entre cães de áreas urbanas e rurais consideradas endêmicas para LVH, entre 2002 e 2012.

No continente americano, a doença se encontra presente em diversos países. De acordo com Turchetti (2014), nos Estados Unidos, a LV é um problema em ascensão, por estar presente, principalmente, em algumas raças de cães específicas, como o Foxhound, com prevalência, baseada em PCR quantitativo, próxima a 20% (BOGGIATTO et al., 2011). Segundo Petersen e Barr (2009), a presença do agente etiológico, nesta raça específica, em locais cuja participação dos vetores da LV na manutenção da doença é pouco provável, ocorre em virtude da transmissão vertical. No Brasil, país com maior morbidade e mortalidade no continente americano, a doença se encontra disseminada em todas as regiões. Brito et al. (2014) observaram que, na cidade de Jaciara, Mato Grosso, a partir de 2005, após a notificação de casos humanos, foram feitos os primeiros inquéritos sorológicos na população canina. Assim, com o aumento no número de cães avaliados, ao longo dos anos, o número de soropositivos encontrados aumentou, variando de 15 a 70%. Esses resultados, segundo os autores, demonstram a necessidade de ações integradas para o controle do vetor e, conseqüentemente, diminuição no número de casos de LVC e LVH no estado.

Braga, Langoni e Lucheis (2014), ao avaliar amostras de sangue de cães das cidades de Botucatu, estado de São Paulo e Campo Grande, Mato Grosso do Sul, áreas endêmicas para LVH, verificaram prevalências elevadas (68%), principalmente, na cidade da região Centro-oeste. Em Botucatu, após cultura, 6% dos animais avaliados eram positivos. É importante destacar que, segundo os autores, o fato das amostras da cidade de Campo Grande terem sido coletadas de cães do Centro de Controle de Zoonoses da cidade, pode ter contribuído com a alta prevalência encontrada, mesmo em comparação a outras áreas endêmicas para a doença no país, pois, muitas vezes, cães são levados até este centro após apresentarem sinais clínicos ou terem sido diagnosticados com a LV.

Em outras áreas endêmicas do Brasil, como na cidade de Recife/PE, Albuquerque et al. (2007) verificaram uma elevada soropositividade (64%) em cães assintomáticos. Em Dracena/SP, foram verificadas prevalências que variavam de 16,4% a 34,4%, entre 2005 e 2012 (HOLCMAN et al., 2013). Já, em Minas Gerais, na cidade de Divinópolis, em 2011, Penaforte et al. (2013) encontraram uma prevalência de 13,6% (103/755) de cães soropositivos, após aplicação dos testes sorológicos de *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) e Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI).

Em Belo Horizonte/MG, a presença do vetor e do reservatório canino já foi descrita, em alguns estudos epidemiológicos, em que foi observada uma distribuição geográfica desigual entre os diferentes setores administrativos da cidade. Araújo et al. (2013), após avaliarem dados secundários do Sistema de Informações, para controle de zoonoses registrados entre 1993 e 2009, observaram uma prevalência de 7,8% de cães positivos, após aplicação dos testes sorológicos ELISA e RIFI em 470.479 cães. Também, em Belo Horizonte/MG, Coura-Vital et al. (2013), após avaliarem cães divididos em coortes de exposição, durante 15 meses (abril de 2009 a agosto de 2010), observaram uma TI 6,5/1000 cães-meses de acompanhamento (95% CI 5.1–8.2). Ainda, segundo dados da SMSA/BH, entre 1993 e 2009, foi verificada uma prevalência de 6,1% dos cães positivos entre aqueles submetidos à sorologia (107.225/1.750.503). Já, em 2013, 4,3% dos cães testados eram positivos (4.862/113.997); destes, 15,1% (734) não foram eutanasiados (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE, 2014).

#### **2.4 Prevalência do vetor *Lutzomyia longipalpis***

A rápida urbanização, modificações ambientais e a grande capacidade de adaptação do *L. longipalpis*, são consideradas as principais causas associadas ao

aumento no número de casos notificados de LV no Brasil nos últimos anos (GONTIJO; MELO, 2004; MAIA-ELKHOURY et al., 2008; RANGEL; VILELA, 2008; WERNECK, 2008).

Destaca-se, ainda, que a maior parte dos vetores se encontra no ambiente peridomiciliar, em função da maior presença dos cães nestes ambientes e do hábito dos flebotomíneos se posicionarem próximos aos abrigos dos animais de estimação (HOLCMAN et al., 2013; MARGONARI et al., 2006; RESENDE et al., 2006; SARAIVA et al., 2011). Apesar disso, Holcman et al. (2013) também verificaram uma grande quantidade de *L. longipalpis* no intradomicílio, indicando um hábito alimentar eclético que representa um aumento no risco de infecção aos humanos.

Além disso, na maior parte dos estudos que avaliaram a prevalência do *L. longipalpis*, em diversas regiões brasileiras, foi verificado que esta espécie é a mais prevalente dentre os flebotomínios capturados por meio de armadilhas. No estado de São Paulo, CVE/SP (COMITÊ DE LEISHMANIOSE VISCERAL AMERICANA DA SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO, 2011) cita a presença do *L. longipalpis* em 108 dos 645 municípios do estado; em 25 destes não houve transmissão confirmada para humanos. Rangel et al. (2012) verificaram que, em Dracena/SP, área endêmica para LVH, de 5889 flebotomínios encontrados, 99,8% eram *L. longipalpis*, enquanto Holcman et al. (2013), na mesma cidade, observaram que, após capturar flebotomíneos entre 2005 e 2012, 99,7% (54,820) eram *L. longipalpis*.

Costa et al. (2013b) capturaram 24226 flebotomínios, ao longo de um ano em Passira/PE, sendo 97,8% *L. longipalpis*. Em Três Lagoas/MG foram coletadas 4277 flebotomínios, sendo *L. longipalpis* 87,0% do total (OLIVEIRA et al., 2010).

Em Belo Horizonte/MG, Souza et al. (2004) observaram que, de 3871 espécimes de flebotomíneos capturados entre abril de 2001 e março de 2003,

68,2% eram *L. longipalpis*; esta espécie foi a mais prevalente em seis das nove regionais administrativas da cidade.

## 2.5 Fatores de risco para cães

Apesar da importância de se compreender melhor os fatores de risco associados à LV em cães, para um controle mais eficaz da doença (PENAFORTE et al., 2013), estes ainda são pouco conhecidos (RONDON et al., 2008). Além disso, segundo Belo et al. (2013a), a maior parte apresenta uma fraca associação ao parasito, situação esta também verificada por Penaforte et al. (2013), que não encontraram fator estatisticamente associado à LVC ( $p < 0,05$ ), após aplicação dos testes de qui-quadrado e regressão logística a dados coletados de cães da cidade de Divinópolis/MG em 2011.

Em outros estudos, porém, foram verificados que a exposição do cão ao vetor e pior situação econômica do dono são os principais fatores de risco para a LV canina (COURA-VITAL et al., 2013; COURA-VITAL et al., 2011).

Em Belo Horizonte/MG, Coura-Vital et al. (2011), por meio de um estudo seccional realizado com dados de 1443 cães, demonstraram que o hábito do cão de dormir no quintal, menor renda do proprietário (menos que dois salários mínimos), baixo conhecimento sobre o vetor e a não submissão do cão a testes sorológicos para LV periodicamente são fatores de risco a soroprevalência de *L. infantum* em cães. Também em Belo Horizonte, Coura-Vital et al. (2013), após avaliarem cães divididos em coortes de exposição durante 15 meses (abril 2009 a agosto de 2010), observaram que pelos curtos, a presença de folhas secas e esterco no jardim das casas onde os animais são mantidos, o hábito de dormir no jardim e a presença de sinais clínicos, ao longo do acompanhamento, foram considerados fatores de risco para a soroconversão, enquanto a aplicação de inseticidas nas casas fator de proteção.

## 2.6 Fatores de risco para humanos

A maior parte das infecções por *L. infantum* em humanos são assintomáticas, sendo mais susceptíveis aos sinais clínicos os indivíduos com deficiência imune, geralmente, associadas à desnutrição e coinfeção pelo vírus HIV, principalmente em situações em que o tratamento antiviral não é instituído de maneira eficaz (ALVAR et al., 2012; ARGAW et al., 2013; FAUCHER et al., 2012; GRAMICCIA et al., 2013).

Maia-Elkhoury et al. (2008) verificaram, após avaliarem a ocorrência da LVH no Brasil, a partir de dados do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN), entre 2001 e 2005, que a LVH estava distribuída em todas as faixas etárias avaliadas, mas principalmente entre crianças abaixo dos 10 anos (56,7%); destas, 43,4% tinham menos que cinco anos. Além disso, Prado et al. (2011) e Barata et al. (2013) verificaram que, em Minas Gerais, indivíduos do sexo masculino são mais acometidos. De maneira semelhante, no Mato Grosso, Mestre e Fontes (2007) observaram que a LV acomete principalmente homens e crianças abaixo dos cinco anos.

Brito et al. (2014) observaram que, na cidade de Jaciara, Mato Grosso, entre 2003 e 2012, a incidência média observada foi de 10 casos/100000 habitantes e crianças e indivíduos do sexo masculino, também, são os mais acometidos, principalmente, nos meses de maio, junho e julho, portanto nos meses seguintes após a época de maior densidade do vetor (abril e maio). Em Belo Horizonte/MG, Borges et al. (2008) observaram, por meio de um estudo longitudinal de caso controle, que crianças abaixo dos seis anos, sexo masculino e baixa escolaridade, são fatores de risco para LV ( $p < 0,05$ ).

A maior susceptibilidade das crianças pode ser explicada pela imaturidade imunológica, agravada pela má nutrição, comum em áreas endêmicas (BRASIL, 2009). Em relação à sazonalidade, apesar do verificado

por Brito et al. (2014), Mestre e Fontes (2007) observaram que, em Mato Grosso, a transmissão não apresenta padrão sazonal, o que, segundo os autores, pode ser explicado pela duração do período de incubação da doença, que é variável, além das diferenças no tempo para busca de atendimento médico após infecção.

Segundo Bern, Maguire e Alvar (2008) e Araújo et al. (2013), o risco de apresentar LVH é maior em situações socioeconômicas precárias, principalmente, porque essa situação geralmente está associada a deficiências imunológicas comumente verificadas em indivíduos nesta situação.

Segundo Argaw et al. (2013), ao estudar os fatores de risco para a LVH, por meio de um estudo de caso-controle (150 casos e 300 controles), realizado entre residentes e migrantes de diversas regiões da Etiópia e Belo et al. (2013b), ao realizar uma meta-análise dos estudos que avaliaram os fatores de risco associados à LV em humanos nas Américas, os fatores de risco para LVH apresentam um caráter social, essencialmente ligado à pobreza e baixo nível educacional, que conduzem a uma maior vulnerabilidade da população, não apenas à LVH, que pode ocorrer como doença secundária a outras enfermidades, como por exemplo à aids.

Assim, a presença de mosquiteiro na cama, o fato do chefe de família ser alfabetizado e consumo de carne pelo menos uma vez por mês são fatores de proteção, enquanto infecção por HIV, possuir residência feita de capim sob estrutura de madeira, baixa renda, chefe de família ser trabalhador, o hábito de dormir fora de casa, principalmente, durante a estação chuvosa e próximo a animais de produção e cães, são fatores de risco para LV em humanos (ARGAW et al., 2013).

Esses fatores supracitados, apesar de estarem relacionados às características epidemiológicas inerentes ao local estudado, também estão presentes em outras regiões do mundo, principalmente, em situações de pobreza

verificadas nas grandes cidades, indicam que, ao se adotar estratégias de controle para LV, devem-se considerar aquelas baseadas nos conceitos de ecoepidemiologia, portanto vinculadas a medidas de impacto sob a população, por exemplo, relacionadas à educação sanitária (BERN; MGUIRE; ALVAR, 2008; LOBO et al., 2013; RIBEIRO et al., 2013).

No Brasil, situações semelhantes já foram descritas por pesquisadores de diferentes regiões. Assim, segundo Almeida, Medronho e Werneck (2011), Cerbino Neto, Werneck e Costa (2009) e Werneck et al. (2007) em Teresina/PI, o maior risco para LVH está relacionada à menor infraestrutura urbana e condições de vida precárias.

Em Belo Horizonte /MG, Caiaffa et al. (2005) verificaram a existência de uma maior ocorrência de doenças transmitidas por vetores nas regiões mais pobres da cidade. Por outro lado, Margonari et al. (2006), por meio de análises espaciais nesta mesma cidade, não verificaram associação entre áreas de pobreza e casos de LVH. Segundo estes autores, essa situação pode ser explicada pelo fato de que, mesmo que tenha surgida nestas áreas, a transmissão rápida desta doença favoreceu a disseminação a todas as áreas da cidade.

Já, Araújo et al. (2013), após estudar fatores de risco para LV em humanos relacionados a recursos urbanos (por exemplo de coleta de lixo) e socioeconômicas (como renda e escolaridade), por meio de análise espacial, 2007 a 2009 e Oliveira et al. (2006), ambos em Belo Horizonte, verificaram que um maior risco da LV está principalmente relacionada à baixa renda e nível educacional, além do número de cães infectados por habitantes e na vizinhança dos casos. Margonari et al. (2006), nesta mesma cidade, verificaram uma correlação espacial entre os casos de LVC e LVH entre 2001 e 2002.

## 2.7 Controle da LV

A vigilância epidemiológica é um dos componentes do PVC-LV, que atua visando diminuir os riscos de transmissão da *L. infantum* para humanos, mediante controle da população de reservatórios e do agente transmissor.

É importante destacar que a vigilância da LVH compreende a vigilância entomológica, de casos humanos e casos caninos (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE, 2014). Assim, as principais medidas preventivas do PVC-LV no Brasil são baseadas no monitoramento do vetor nas residências e nos ambientes peridomiciliares, no intuito de avaliar a distribuição sazonal do *L. longipalpis* e, conseqüentemente, direcionar medidas de controle, baseadas no controle químico, por meio de inseticidas (pulverizado ou por meio de colares impregnados) em determinadas épocas do ano. Além disso, o PVC-LV preconiza inquéritos sorológicos em cães e, em caso de positividade, a eutanásia do reservatório, educação sanitária aos proprietários, sendo estes esclarecidos quanto à importância e formas de se controlar a doença (BRASIL, 2014).

No ano de 2014, o Ministério da saúde lançou um novo Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (BRASIL, 2014), no qual expõe que essas medidas supracitadas, quando adotadas de maneira isolada, não apresentam efetividade na redução dos casos e na disseminação da LVH no país, determinando, assim, a importância da avaliação da efetividade das ações propostas pelo PVC-LV e adotadas pelos sistemas de saúde. Assim, tendo em vista as dificuldades no controle, nesta nova abordagem, o Ministério da Saúde propõe que as medidas de controle devem ser baseadas em uma caracterização das áreas de maior risco de transmissão. Além disso, neste novo enfoque determina-se a incorporação de municípios silenciosos, ou seja, sem casos confirmados de LVC ou LVH, no sistema de vigilância das mesmas. Nas áreas com transmissão, as medidas de controle devem ser diferenciadas a cada área

trabalhada, após estratificação epidemiológica, associadas às medidas tradicionais, que devem ser aplicadas de maneira integral.

Além dessas medidas de controle, Silva et al. (2011) ressalta que a identificação de circunstâncias que propiciam a disseminação e manutenção da LV em determinado local, baseadas em indicadores de ecoepidemiologia, devem ser usados para o estabelecimento de prioridades na implementação de medidas de controle, reduzindo assim o custo operacional e aumentando a efetividade das medidas de controle. Neste sentido, em 2012, o Brasileish (grupo de estudos sobre a leishmaniose animal) se reuniu na cidade de Belo Horizonte/MG, no intuito de discutir aspectos relacionados à situação epidemiológica da LV canina e seu controle no Brasil. Dessa reunião foram publicadas recomendações para o manejo e controle da LV canina no país (RIBEIRO et al., 2013).

Segundo esse relatório, para um controle eficaz, inicialmente é necessária a adoção das seguintes medidas: i. educação sanitária à população de áreas endêmicas, ii. controle do reservatório, por meio de microchipagem, o que permitiria rastrear a situação de saúde de cada animal de estimação, iii. aplicação de testes diagnósticos da LV canina acurados, a fim de se evitar a ocorrência de falsos positivos e iv. utilização de medidas de controle dos vetores nas formas adultas (inseticidas) ou larvárias (eliminação do excesso de material orgânico presente no ambiente).

Ainda, nesse contexto, segundo Lobo et al. (2013), campanhas educativas à população são necessárias e devem ser contínuas, para a conscientização da população sobre a importância do controle da LV e para apresentar resultados e provocar a participação ativa da comunidade na redução das condições que facilitam a transmissão da doença. É importante destacar que, além disso, segundo Tauil (2001), outros setores públicos devem estar envolvidos nestas ações, ao possibilitar o melhoramento nas condições de urbanização e habitação, principalmente, por meio de coleta regular de lixo,

abastecimento permanente de água encanada e a educação escolar e sanitária à população.

Apesar disso, em Belo Horizonte, mesmo sendo uma área endêmica para LVH e LVC, segundo Borges et al. (2008), o nível de conhecimento da população em relação à doença se restringe a informações superficiais e a atitudes preventivas inespecíficas, o que dificulta a implementação eficiente das medidas de controle.

Além do que já foi exposto, é importante ressaltar a necessidade da aplicação do conceito de “uma saúde”. Em países em desenvolvimento, ainda se observa que as doenças em humanos e animais apresentam essencialmente um caráter social, o que tem fortalecido a chamada epidemiologia social na avaliação dos fatores relacionados às doenças. Essa situação se baseia na constatação de que a maioria das doenças infecciosas está associada à pobreza e ao desenvolvimento. Em países mais pobres, a causalidade das doenças infecciosas, especialmente as chamadas doenças negligenciadas (grande parte zoonoses ou com envolvimento de vetores, como a LV) está ligada à miséria e suas relações, como falta de acesso a terra, educação, água de qualidade, dentre outras.

Assim, a distribuição desigual de doenças e seus determinantes sociais, resultando, por exemplo, em graves epidemias, como a recente de Ebola na África, dengue e LV no Brasil, tem indicado um estado de urgência, demonstrando assim a necessidade de cooperação multidisciplinar para responder a esses desafios. Nesse sentido, considerando a globalização dos problemas de saúde e que a maior parte das doenças que acometem humanos tem a participação de animais no seu ciclo epidemiológico, a Organização Mundial de Saúde (OMS), Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) e o Centro de Controle de Doenças (CDC), dentre outras, vêm buscando trabalhar com o conceito da promoção da saúde integral, que busca harmonizar os seres

humanos, animais e ambiente, denominado “uma só saúde”. Trata-se de uma abordagem interdisciplinar, que prevê a associação da medicina humana a veterinária, com enfoque no ambiente e na ecologia que envolve a ocorrência de doenças em humanos e animais.

## **2.8 Controle da LV em Belo Horizonte/MG**

Considerando a ocorrência do primeiro caso notificado de LVH em Belo Horizonte/MG, no ano de 1994, a doença apresentou processo de expansão territorial no município. As taxas de letalidade são altas, com média de 1994 a 2009 de 12,4%, passando para 18% em 2013, mesmo com a diminuição observada na prevalência de cães soropositivos entre os períodos de 1993 – 2009 (6,1%) e 2013 (4,3%) (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE, 2014).

O controle no município de Belo Horizonte/MG baseia-se, inicialmente, na análise da situação epidemiológica, com o objetivo de indicar as ações de prevenção e controle a serem adotadas. Assim, as ações de controle, baseadas na eliminação dos cães soropositivos, borrifações de imóveis, para controle da forma adulta do vetor e educação sanitária, principalmente voltada à redução dos criatórios das formas imaturas do *L. longipalpis*, são desenvolvidas, de acordo com a estratificação das áreas de transmissão ou de risco, considerando os casos humanos e também a incidência da doença na população da área, os percentuais de positividade canina, condições ambientais favoráveis à transmissão e áreas com reincidência recente de casos humanos (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE, 2014).

## 2.9 Dificuldades no controle

No Brasil, a urbanização dos casos de LV é uma tendência que representa um dos maiores desafios no controle da doença. Além deste, outro fator que contribui para a gravidade da LV são as situações de silêncio epidemiológico, ou seja, áreas em que não se conhece a distribuição de casos, em função da não realização de inquéritos sorológicos, considerando que, para um controle eficaz da doença no país, é importante a realização de estudos epidemiológicos, para o dimensionamento e elucidação de áreas endêmicas para a doença no país (BRAGA; LANGONI; LUCHEIS, 2014).

Situação semelhante também já foi relatada na Europa por Mircean et al. (2014), que verificaram que uma das principais causas da dificuldade no controle da LV é a falta de preocupação dos médicos veterinários com o diagnóstico da LVC, por considerá-la ausente, mesmo sem a confirmação por meio de estudos epidemiológicos. Essa situação é especialmente importante, pois, segundo esses autores, uma vez que cães são os reservatórios da doença, o risco para humanos aumenta uma vez que medidas de controle sobre esses animais que seriam necessárias, não são adotadas.

Conforme já discutido, o PVC-LV tem como objetivo a redução nas taxas de morbidade e letalidade da LVH, por meio do diagnóstico precoce, associado ao tratamento de casos humanos e redução no risco de transmissão por meio da eliminação dos reservatórios de *L. infantum*. Porém, de acordo com Camargo-Neves et al. (2001), a execução destas ações isoladas sem análise sistemática que possibilite avaliar o impacto de tais medidas, acaba por torná-las inócuas. Assim, o que se observa é que, apesar da implementação dessas estratégias, principalmente em áreas endêmicas para a doença, a incidência continua elevada em diversas regiões do país (COSTA et al., 2013a).

Segundo Araújo et al. (2013), as dificuldades encontradas pelo PVC-LV em áreas urbanas estão relacionadas ao controle do vetor e do reservatório.

Em relação ao controle do vetor da LV, destacam-se as dificuldades relacionadas ao combate das formas adultas e imaturas de *L. longipalpis*. De acordo com Holcman et al. (2013), após avaliar a presença do vetor entre 2005 e 2012 em Dracena/SP, as principais dificuldades estão relacionadas à excessiva presença de material orgânico acumulado, o que propicia o desenvolvimento das formas imaturas, associada à falta de utilização adequada de produtos químicos para controle das formas adultas do vetor (pulverização e uso de coleiras impregnadas com inseticidas), principalmente nas áreas de residência dos casos humanos.

Além disso, segundo Brito et al. (2013), problemas no controle da LVH após a ocorrência de casos em Jaciara, Mato Grosso, ocorreram em função da falta de ações direcionadas ao ambiente peridomiciliar, o que permitiu a continuidade do vetor nessas áreas. Segundo esses autores, apesar das estratégias de controle terem foco na eliminação dos reservatórios positivos, por questões operacionais relacionadas ao próprio serviço oficial de controle, essas ações, muitas vezes, não são tomadas em tempo adequado para se evitar a transmissão de *L. infantum*. Em relação ao vetor, esses mesmos autores verificaram a presença do *L. longipalpis*, ao longo de todo ao ano, o que evidencia a susceptibilidade dos humanos e cães à LV em qualquer época.

De acordo com Colla-Jacques, Casanova e Prado (2010), a precipitação e a temperatura são os principais fatores que determinam a quantidade de umidade no solo, o que, conseqüentemente, influencia na qualidade da matéria orgânica que *L. longipalpis* utiliza para deposição dos ovos. Assim, segundo esses autores, a sazonalidade é uma característica da distribuição deste vetor e, conseqüentemente, dos casos da LV em humanos e cães, o que indica que o conhecimento sobre as épocas de maior ocorrência do vetor é importante para

implementação de medidas de controle. Porém, na região Sudeste do Brasil, a ausência de estações climáticas bem delimitadas conduz a dificuldades em estabelecer as épocas de maior presença do vetor, principalmente em estudos cuja avaliação é feita durante um curto tempo. Lopes et al. (2010), ao estudar a distribuição dos casos humanos e caninos de LV em Belo Horizonte/MG entre 1994 e 2007, por meio de séries temporais, observaram a ausência de sazonalidade na ocorrência da doença em cães, o que, segundo os autores, pode ser explicado pela presença do vetor na área estudada ao longo de todo o ano, mesmo que sua presença seja maior nas épocas de chuva.

Já, em relação ao controle do reservatório, destacam-se os problemas relacionados à falta de diagnóstico acurado dos cães positivos e morosidade entre o teste positivo e a eutanásia, muitas vezes, gerada pela não aceitação dos proprietários em relação à eutanásia. Além disso, mesmo quando há eliminação, é comum a substituição do cão eutanasiado por filhotes susceptíveis, mantendo assim o risco de transmissão a humanos, elevado (COURA-VITAL et al., 2011). Segundo Romero e Boelaert (2010), o Brasil é o único país que realiza a eliminação de reservatórios como estratégia de controle da LVH, aproximadamente, 850.000 cães são testados e, destes, 25.000 são eutanasiados após resultados positivos todos os anos (DYE, 1996).

Nesse contexto, a fim de corrigir alguns problemas relacionados ao diagnóstico da LV em cães, atualmente, o PVC-LV recomenda a substituição dos testes sorológicos RIFI e ELISA por um teste baseado em cromatografia, o teste rápido em plataforma dupla (DPP). Trata-se de um teste diagnóstico de triagem, que agrega precisão ao diagnóstico da LV canina, além de fornecer o resultado em apenas 15 minutos (DPP; Bio-Manguinhos/Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasil) (SANTIS et al., 2013). Coura-Vital et al. (2014) verificaram que a prevalência e incidência da infecção depois de aplicados os testes de DPP e confirmatório por meio de ELISA em cães é maior do que se observava com a

ELISA e RIFI, o que evidencia que a presença do parasito em áreas endêmicas tem sido subestimada.

Segundo Lopes et al. (2010), os primeiros casos humanos relatados em Belo Horizonte/MG de LVH foram precedidos de casos de LVC. Esses resultados indicam que, segundo Araújo et al. (2013), estratégias de controle da LV em grandes centros urbanos devem focar o reservatório canino. Porém, é importante destacar o que discute Costa et al. (2013a), ou seja, que a eliminação de cães positivos não é uma medida eficaz se não associada a outras estratégias, como o controle dos vetores, principalmente, em áreas endêmicas. Segundo esses autores, para se atingir uma efetividade satisfatória no controle da doença, é necessário considerar a necessidade de medidas específicas para cada caso, por exemplo, em função de taxas de transmissão diferenciadas entre diferentes cidades e entre regiões de uma mesma cidade e que é necessária continuidade na aplicação das medidas ao longo do tempo. Além disso, Bouzid, Hooper e Hunter (2013) destacam que ainda há pouco conhecimento científico a respeito da efetividade da eliminação de cães positivos no controle da LV em humanos no Brasil.

Além do já exposto, o controle da LV é dificultado pelas dificuldades relacionadas às ações de controle, não só por problemas técnico-operacionais do próprio serviço, mas também pela crescente resistência dos proprietários em permitir o acesso dos agentes de saúde às suas residências para controle químico e coleta de sangue animal para diagnósticos dos cães, pela recusa para entrega do animal positivo para eutanásia, e, ainda, pelo crescente número de tratamento canino, realizado por médicos veterinários, apesar da proibição pelo Ministério da Saúde (LOPES et al., 2010).

## **2.10 Análises espaciais**

A análise espacial pode ser definida como um conjunto de ferramentas necessárias para manipular informações espacialmente referenciadas. Aplicada à medicina veterinária ou à saúde pública veterinária e humana (principalmente na vigilância ambiental em saúde), permite o mapeamento de doenças e avaliação de riscos, por algoritmos e visualização de mapas temáticos (THURSFIELD, 2007).

De acordo com O'Sullivan e Unwin (2010), a análise espacial deve ser realizada em três fases. A primeira fase é de visualização e descrição dos dados espaciais, realizada por meio de mapas e representação gráfica, permitindo identificar padrões de distribuição. Seguidamente, devem utilizar-se técnicas de análise exploratória na procura de hipóteses e modelos apropriados ao fenômeno em estudo que, finalmente, são submetidos a técnicas de estatística espacial.

Uma forma de realizar análises exploratórias de dados espaciais é por meio do mapeamento dos casos associados com variáveis explicativas. Já, em reação à análise de dados espaciais, destacam-se as técnicas que avaliam a dependência e autocorrelação espacial dos pontos.

### **2.10.1 Análise da autocorrelação espacial**

A dependência e a heterogeneidade geográfica são dois conceitos estruturantes da análise de fatos e fenômenos espaciais. Na realidade, os estudos geográficos revelam um denominador comum: a preocupação em descobrir se no espaço de inscrição dos fatos e dos fenômenos há relações de dependência entre os atributos dos lugares (PEREIRA, 2014). De acordo com Tobler (1970), julga-se que existe dependência espacial quando a relação entre os atributos de

lugares mais próximos é mais forte que a relação que existe entre os mesmos atributos de lugares mais distantes.

De acordo com Pereira (2014), a representação gráfica tende a refletir a heterogeneidade geográfica, qualquer que seja o tipo de divisão de classes usado (por intervalos naturais, por quantis ou segundo o desvio padrão), porém, não permite a verificação de autocorrelação espacial. Ainda, segundo esse autor, a observação empírica exige o recurso à análise exploratória de dados, sendo papel da estatística espacial testar as hipóteses, segundo as quais a existência ou inexistência de padrões depende da alta ou baixa autocorrelação espacial observada. É neste sentido que surge o conceito de autocorrelação espacial, que pode ser definida como a expressão computacional da dependência espacial (PEREIRA, 2014).

A análise espacial permite identificar a estrutura de correlação espacial que melhor descreve os dados e possui a capacidade de revelar *clusters* espaciais, que são o excesso de eventos ou valores no espaço geográfico, que devem ser vistos como um padrão espacial que é diferente da variação geográfica que se espera que ocorra na ausência dos processos espaciais que estão a ser analisados (JACQUEZ, 2008).

Existem vários métodos de identificação e medição desses *clusters* espaciais, com destaque ao índice de Moran e a análise de *Hot spot*. Ambos os métodos são baseados em estatística inferencial, ou seja, os seus resultados são sempre validados, com base num teste de hipóteses, que permite averiguar se o processo espacial que promoveu o padrão observado resulta de uma mudança aleatória (FUCKS et al., 2003). Quanto mais positivo for o valor de  $I$  de Moran, maior será a correlação positiva entre os dados. O inverso, ou seja, valores negativos de  $I$  de Moran indicam uma associação (ou correlação) negativa (PEREIRA, 2014).

Já em relação à estatística de Getis e Ord, para valores positivos de *z-score*, quanto maior esse valor, maior a intensidade de *cluster* de valores elevados (*hot spot*). Para valores negativos, quanto menor o valor, maior a intensidade de *cluster* de baixos valores (*cold spot*) (PEREIRA, 2014).

### **2.10.2 Sistema de informação geográfico (SIG)**

A distribuição das doenças pode ser analisada utilizando os sistemas de informação geográficos (SIG). Estes são sistemas computadorizados usados para coleta, armazenamento, manejo e análise de dados espaciais. Por meio do SIG, é possível proceder a ações relacionadas a i. visualização, por meio da criação de mapas, a partir dos *shapes* da área de interesse, cujo mapeamento de eventos de saúde é a ferramenta primária, variando desde a distribuição pontual de eventos até superposições complexas de mapas de incidência de doença os quais descrevem a distribuição de determinadas variáveis de interesse; ii. análise exploratória de dados, mais utilizada para descrever padrões espaciais e relação entre mapas e iii. Modelagem, utilizada quando se pretende testar formalmente uma hipótese ou estimar relações, como, por exemplo, entre a incidência de uma determinada doença e atributos ambientais (THURSFIELD, 2007).

Existem diversas alternativas de modelagem espacial utilizadas em epidemiologia, como análises de Buffer (estipular áreas de risco em torno de uma propriedade com surto); análises de sobreposição de dois ou mais bancos de dados, para verificar, por exemplo, se uma medida de controle está sendo efetiva na redução de casos de um agravo; análise de rede, que permite descrever as rotas de trânsito de animais num país, e assim, determinar áreas de risco para introdução de agravos; e modelos Bayesianos de distribuição de casos ou óbitos, pois este tipo de modelo é adequado por utilizar informações de áreas vizinhas e períodos subsequentes, para estimar as taxas de determinado local e tempo,

suavizando, assim, a distribuição das estimativas, portanto permite avaliar a incidência mesmo em áreas que não apresentaram casos ou óbitos no período analisado; dentre outras análises (ARAÚJO et al., 2013).

### **2.11 Análise temporal**

Trata-se de uma ferramenta extremamente útil, para a defesa sanitária animal e saúde pública, pois possibilita descrever a distribuição e o comportamento (tendência, ciclicidade, sazonalidade e variações irregulares) dos casos de doenças, ao longo do tempo, como, por exemplo, a distribuição da soroprevalência canina e incidência dos casos humanos, além das atividades de controle do reservatório e do vetor. Essa análise, ainda, permite relacionar a distribuição temporal dos casos com outras variáveis independentes.

Embora a distribuição dos casos e a análise dos correlogramas auxiliem na estimação, várias técnicas para diagnóstico do modelo mais adequado estão disponíveis, tais como os diferentes critérios de informação e testes estatísticos, conduzindo o pesquisador a diferentes possibilidades na escolha do modelo mais adequado aos objetivos do seu estudo (OTERO; ROZENFELD; GADELHA, 2001).

Ainda, por meio dessa técnica, é possível realizar previsões, que, segundo Helfenstein (1996) são importantes, pois auxiliam os serviços de saúde, ao demonstrar a frequência esperada das doenças e, assim, melhorar o planejamento na distribuição dos recursos, o que é ainda mais importante em áreas endêmicas. Esta técnica pode também ser utilizada como complementar ao método de análise de intervenção em séries temporais. Ou seja, uma previsão obtida dos dados antes da intervenção pode ser comparada com a atual obtida depois da intervenção, como por exemplo, a utilização de medidas específicas de

controle de doenças (HELFENSTEIN, 1996), fornecendo, dessa forma, uma medida de efetividade das ações desenvolvidas.

## **2.12 Sistemas de informação de vigilância em saúde**

A informação em saúde é a base para a gestão dos serviços, pois orienta a implantação, acompanhamento e avaliação dos modelos de atenção à saúde e das ações de prevenção e controle de doenças. Para tanto, é fundamental que essas informações/dados disponíveis tenham qualidade e retratem de forma fidedigna a situação de saúde nos diversos estados e municípios brasileiros (BRASIL, 2007).

Um sistema de informação tem como propósito geral facilitar a formulação e avaliação das políticas, planos e programas de saúde, subsidiando o processo de tomada de decisões. Um de seus objetivos básicos, na concepção do Sistema Único de Saúde (SUS), é possibilitar a análise da situação de saúde em nível local tomando como referência microrregiões homogêneas e considerando, necessariamente, as condições de vida da população na determinação do processo saúde-doença. A esfera local tem, então, responsabilidade não apenas com a alimentação do sistema de informação em saúde, mas também com sua organização e gestão (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2010).

Atualmente, os atuais recursos do processamento eletrônico estão sendo amplamente utilizados pelos sistemas de informação em saúde, aumentando sua eficiência na medida em que possibilitam a obtenção e processamento de um volume de dados cada vez maior, além de permitirem a articulação entre diferentes subsistemas (BRASIL, 2007).

Os dados derivados desses sistemas complementam os de notificação, tanto com relação a casos que deixaram de ser notificados, quanto por aportarem

outras variáveis de análise, que podem auxiliar na detecção de fatores de riscos locais que determinam a ocorrência das doenças. Por exemplo, por meio da análise do SINAN e outros bancos de dados, podem-se buscar responder a questões como porque da LVH apresenta coeficientes de letalidade maiores que a média nacional na cidade de Belo Horizonte/MG, ou seja, quais fatores de risco estão presentes nesta cidade que determinam essa elevada letalidade.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar a relação temporal e espacial entre a LVC e a LVH e os fatores associados ao óbito por LVH no município de Belo Horizonte/MG, no período de 2006 a 2013.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- a) Avaliar a distribuição espacial e temporal dos casos de LVH e LVC.
- b) Avaliar a correlação espacial e temporal entre LVH e a LVC.
- c) Avaliar os fatores associados ao óbito por LVH em Belo Horizonte.

## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

Foi realizado um estudo observacional e ecológico retrospectivo, por meio da análise de dados secundários relacionados ao controle da LV, em Belo Horizonte/MG.

Foram avaliadas as informações referentes à taxa de incidência e de letalidade de casos humanos, além da prevalência da infecção canina, entre 2006 e 2013.

### **4.1 Caracterização do objeto de estudo**

Belo Horizonte é a capital do estado de Minas Gerais. Tem população estimada para 2013 de 2.479.165 habitantes, distribuídos em 331,4 km<sup>2</sup> (densidade de 7.167 habitantes/Km<sup>2</sup>), sendo a sexta cidade mais populosa do Brasil. A maior parte da população residente é alfabetizada (91%), apresenta produto Interno Bruto (PIB) per capita, em 2011, de R\$23.053,07 e abrangência de saneamento básico de 96,1% (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2014).

A cidade, que está localizada a uma altitude de 852, entre latitude 19°49'01'' S e longitude 43°57'21'', apresenta inverno seco e verão chuvoso, com temperatura média anual de 21°C, umidade relativa do ar de 65% e precipitação anual de 1.500 mm.

Em Belo Horizonte, o serviço de saúde é organizado espacialmente em nove Distritos Sanitários (DS), distintos quanto às estatísticas de demografia, habitação, educação e saúde e que correspondem às Regionais Administrativas de Barreiro, Centro Sul, Leste, Nordeste, Noroeste, Norte, Oeste, Pampulha e Venda Nova. Esses distritos são ainda divididos em 148 áreas de abrangência dos Centros de Saúde (AA) (Figura 1). Para esta divisão são considerados

conjuntos de setores censitários, a existência de barreiras geográficas e agregação, transporte e homogeneidade de características. Nessas áreas, 328 estabelecimentos de saúde do SUS atendem uma população que varia de 2.197 a 45.171, com média de 15.331 habitantes (ARAÚJO et al., 2013).



Figura 1 Áreas de abrangência que compõem os nove distritos sanitários de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2015

#### 4.2 Coleta de dados

Foram utilizados bancos de dados com informações sobre os casos e óbitos por LVH e LVC por área de abrangência das unidades de saúde, assim

como aquelas referentes às ações de controle da LV, fornecidas pelas Gerências de Epidemiologia e Informação (GEEPI) e de Controle de Zoonoses (GECOZ) da SMS/BH.

Os dados utilizados no presente estudo são aqueles referentes aos dados sobre sororreatividade canina, vinculada às ações de controle contra LV, realizadas entre 2006 a 2013, presentes no Sistema de Informação de Controle de Zoonoses (SCZOO) e referem-se a: i. identificação dos cães examinados em inquéritos censitários; ii. resultados laboratoriais obtidos; iii. endereçamento de todos os cães examinados, para realização das análises espaciais, iv. Histórico dos cães sororreagentes. Os dados utilizados foram georreferenciados pelo Sistema de Informação da SMSA/BH, a partir da base de dados de endereçamento digitalizada no município pela Empresa de Processamento de Dados da Prefeitura de Belo Horizonte (PBH) (PRODABEL).

Para os casos de LVH confirmados e residentes em Belo Horizonte/MG, foram utilizados dados referentes à data de ocorrência do óbito, idade, sexo, escolaridade, cor da pele e coinfeção entre *L. infantum* e vírus da aids; data de início dos sintomas e local provável de infecção obtidos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

A coleta e processamento dos exames laboratoriais dos cães foram realizados, segundo protocolo do Ministério da Saúde, com amostras de sangue coletadas em papel filtro e examinadas pelas técnicas de ELISA, para triagem e RIFI, como confirmatório. Os exames foram realizados no Laboratório de Controle de Zoonoses da SMSA/BH (LZOON). O período analisado foi até julho de 2013, pois, a partir desse período, os testes usados no diagnóstico da LVC em Belo Horizonte mudaram, segundo recomendação do PVC-LV. Assim, foi feita a substituição dos testes sorológicos RIFI e ELISA por um teste baseado em cromatografia, o DPP. Trata-se de um teste diagnóstico de triagem, que agrega precisão ao diagnóstico da LV canina, além de fornecer o resultado em

apenas 15 minutos (DPP; Bio-Manguinhos/Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasil) (SANTIS et al., 2013).

### **4.3 Processamento e análise dos dados**

Os dados foram analisados por meio de análises estatísticas descritivas e indutivas, no intuito de caracterizar a relação entre casos de LVC e LVH em Belo Horizonte, entre 2006 e 2013.

#### **4.3.1 Análises estatísticas descritivas**

Foram feitas análises descritivas de todas as variáveis levantadas nos bancos de dados relacionados ao controle canino e casos humanos. Para avaliar o efeito da presença do reservatório canino sobre a LVH em Belo Horizonte, foram construídos indicadores relacionados à morbidade da doença em cães, como a i. proporção de soroprevalência canina (PPC), ii. proporção de reservatórios (PR), iii. proporção de eutanasiados (PE) e iv. proporção de não eutanasiados (PNE).

- (i) PPC= cães positivos no ELISA e RIFI / todos os avaliados;
- (ii) PR = cães positivos no ELISA e negativo ou indeterminado na RIFI / todos os avaliados;
- (iii) PE = cães positivos (ELISA e RIFI) eutanasiados / positivos no ELISA e RIFI;
- (iv) PNE = positivos (ELISA e RIFI) não eutanasiados / positivos no ELISA e RIFI.

Para a descrição das variáveis quantitativas, como idade e indicadores, foram utilizadas médias  $\pm$  desvio padrão ou mediana e distância interquartílica (terceiro quartil – primeiro quartil), esta última medida quando os dados não apresentavam distribuição normal pelo teste de Kolmogorov-smirnov.

Para a caracterização da morbidade e mortalidade da LVH em Belo Horizonte, foram construídos os indicadores i. taxa de incidência (TI), ii. taxa de mortalidade (TM) e iii. taxa de letalidade (TL).

$$(i) \quad TI = ([\text{casos de LVH} - \text{recidivas}] / \text{população}) \times 100000;$$

$$(ii) \quad TM = (\text{óbitos por LVH} / \text{população}) \times 100000;$$

$$(iii) \quad TL^* = (\text{óbitos por LVH} / [\text{casos de LVH} + \text{recidivas}]) \times 100.$$

\* no cálculo da TL por ano, além das recidivas, foram incorporados ao denominador os casos prevalentes, ou seja, aqueles cujo início dos sintomas ocorreram em anos anteriores ao ano do óbito.

Foi feita análise estatística descritiva bivariada entre os indicadores acima descritos e o sexo, idade, cor da pele, coinfeção pelo vírus da aids e escolaridade dos casos de LVH.

As análises estatísticas foram realizadas por meio do *software* estatístico SPSS 20.0.

#### **4.3.2 Análises estatísticas indutivas**

Inicialmente foram feitos testes de Qui-Quadrado ou Exato de Fisher, este último quando havia menos que cinco observações em pelo menos uma célula na tabela de contingência do teste, visando avaliar a associação entre as variáveis sexo, idade, cor da pele e escolaridade dos casos de LVH e a ocorrência de óbitos por LVH e coinfeção com vírus da aids. As variáveis

envolvidas nessas análises foram aquelas contidas no sistema de informação que originou o banco de dados analisado no presente estudo. Para as variáveis associadas com nível de confiança mínimo de 95% ( $p < 0,05$ ) pelo teste de Qui-Quadrado ou Exato de Fisher, foi calculado o risco por meio do risco relativo (RR) (quando a variável dependente era o óbito por LVH) ou a chance por meio da *odds ratio* (OR) (quando a variável dependente era a coinfeção pelo vírus causador da aids). Para ambas as mediadas de associação, foram calculadas os intervalos de confiança a 95% (IC.95%).

Todas as análises estatísticas de associação foram realizadas por meio do *software* SPSS 20.0.

#### **4.3.3 Análises temporais**

As séries analisadas foram a incidência de casos de LVH, PPC, PR, PE e PNE, no período entre 2006 e 2013.

As análises temporais foram realizadas utilizando o *software* estatístico Gretl 1.9.12 (*GNU Regression, Econometric and Time-series Library*). Dessa forma, foram construídas as séries temporais dos dados, determinado se há existência dos componentes tendência e sazonalidade, bem como ajuste de modelos autorregressivos integrados de médias móveis (ARIMA), com posterior análise de intervenção, para melhor caracterização dos componentes das séries temporais e construídos modelos autorregressivos vetoriais (VAR) e testes de Granger, para caracterizar a relação dinâmica ao longo do tempo entre as variáveis analisadas.

#### 4.3.4 Modelos autorregressivos integrados de médias móveis (ARIMA)

De um modo geral, uma série temporal,  $\{Y_t, t=1:n\}$  pode ser decomposta na soma  $Y_t = T_t + S_t + a_t$ , em que a tendência ( $T_t$ ) pode ser entendida como um aumento ou diminuição gradual das observações, ao longo de um período; a sazonalidade ( $S_t$ ) mostra flutuações ocorridas em períodos (menores que um ano) e a componente aleatória ou erro ( $a_t$ ) mostra as oscilações aleatórias irregulares. A suposição usual é que  $a_t$  seja uma série puramente aleatória ou ruído branco independente com média zero e variância constante (MORETTIN; TOLOI, 2006).

O ARIMA é um caso geral dos modelos propostos por Box e Jenkins (1970), desenvolvido para descrever séries não estacionárias, ou seja, séries que não possuem média constante, no período de análise, nas quais os parâmetros quase sempre são pequenos. Os modelos ARIMA representam modelos em que a série não apresenta o componente sazonal, mas apresenta o componente tendência, ou esses componentes são homogêneos não estacionários.

O modelo ARIMA considera a tendência da série temporal, de ordem (p,d,q) e pode ser representado por:

$$\phi(B)(1-B)^d Y_t = \theta(B)a_t$$

sendo,  $\phi(B) = 1 - \phi_1 B - \phi_2 B^2 - \dots - \phi_p B^p$  o polinômio autorregressivo de ordem  $p$ ,  $\theta(B) = 1 - \theta_1 B - \theta_2 B^2 - \dots - \theta_q B^q$  o polinômio de médias móveis de ordem  $q$ ,  $B$  o operador de retardo tal que  $B^j Y_t = Y_{t-j}$  e  $d$  é o número de diferenças necessárias para retirar a tendência da série e transformá-la em estacionária (MORETTIN; TOLOI, 2006).

Antes de se conduzir qualquer análise, é importante definir se a série é estacionária, para então estabelecer a estrutura do modelo que ajustará os dados da série. Uma série é considerada estacionária, quando suas observações ocorrem aleatoriamente ao redor de uma média constante, refletindo alguma forma de equilíbrio constante (MORETTIN; TOLOI, 2006). Contudo, a maioria das séries apresenta algum tipo de não-estacionariedade, apresentando, por exemplo, tendência ou sazonalidade. O procedimento mais comum, para tornar uma série não-estacionária em estacionária, consiste em acrescentar diferenças sucessivas à série original até se obter uma série estacionária (MORETTIN; TOLOI, 2006). A avaliação da estacionariedade pode ser observada, a partir da análise da função de autocorrelação (fac), uma vez que, quando não há estacionariedade, as autocorrelações amostrais decaem muito lentamente (OTERO; ROZENFELD; GADELHA, 2001). Além disso, pode ser aplicado o teste de raiz unitária de Dickey-Fuller (DICKEY; FULLER, 1979), para determinar a estacionariedade das séries. Este teste apresenta como hipótese nula a presença de raiz unitária na série temporal na série analisada (MARGARIDO; MEDEIROS JUNIOR, 2006).

Além da estacionariedade, é importante verificar a existência de correlações significativas entre as observações e, conseqüentemente, a necessidade de se ajustar o modelo da série. Para isso, em vez de observar as autocorrelações residuais individualmente, pode-se testar se um grupo de autocorrelações é significativamente diferente de zero por meio das chamadas estatísticas Q. Para modelos ARIMA, como os aplicados no presente estudo, Box e Jenkins (1970) sugeriram o uso do teste de Box-Pierce. Neste teste, valores elevados de Q fornecem indicação de que, ao menos uma correlação entre as observações é diferente de zero, e, portanto, um modelo de séries temporais deve ser ajustado aos dados antes de se realizar a previsão (EHLERS, 2009). Se o modelo for apropriado, a estatística.

$$Q(k) = n(n + 2) + \sum_{j=1}^k \frac{r_j^2}{(n - j)}$$

terá, aproximadamente, uma distribuição qui-quadrado ( $\chi^2$ ) com  $K-p-q$  graus de liberdade. Assim, o procedimento de identificação dos modelos ARIMA consiste, basicamente, de três partes: (i) verificar a necessidade de transformação na série original com objetivo de estabilizar a variância; (ii) tomar diferenças nas séries tantas vezes quantas forem necessárias para se obter uma série estacionária; e (iii) identificar o processo ARMA (p, q) resultante da análise da função de autocorrelação e autocorrelação parcial (MORETTIN; TOLOI, 2006).

Após ajustados possíveis modelos da série, a escolha do melhor modelo deve ser feita com base em um conjunto de critérios. Um modelo é considerado bom, quando utiliza no processo de modelagem um menor número de parâmetros, observados na função de autocorrelação e autocorrelação parcial do correlograma, além de baixos valores dos critérios de informação Akaike (AIC), Hannan-Quinn e Bayesiano de Schwartz.

#### 4.3.5 Análise de intervenção

No presente estudo, as análises de intervenção foram desenvolvidas para melhor caracterizar as séries temporais dos casos humanos, prevalência canina, de reservatórios, de cães eutanasiados e não eutanasiados. Segundo Morettin e Toloi (2006), a análise de intervenção corresponde à análise de ocorrência de algum tipo de evento, em dado instante de tempo  $t$ , conhecido *a priori*, que pode se manifestar em instante de tempo subsequente e que afeta temporariamente ou permanentemente a série analisada. A análise de intervenção consiste justamente em avaliar os efeitos de tais eventos no comportamento da série.

Uma classe geral de modelos que leva em conta a ocorrência de múltiplas intervenções é dada por:

$$Z_t = \sum_{j=1}^k \vartheta_j(B) X_{j,t} + N_t$$

em que  $X_{j,t}$  são variáveis de intervenção do tipo degrau ou impulso onde  $j = 1, 2, \dots, k$  e  $k$  representam o número de intervenções.  $\vartheta_j(B)$  são funções racionais da forma:

$$\frac{W_j(B)B^{b_j}}{\delta_j(B)}$$

em que  $W_j(B) = W_{j,0} - W_{j,1}B - \dots - W_{j,s}B^s$  e  $\delta_j(B) = 1 - \delta_{j,1}B - \dots - \delta_{j,r}B^r$  são polinômios em  $B$ ,  $b_j$  é a defasagem no tempo para o início do efeito da  $j$ -ésima intervenção e  $N_t$  é a série livre do efeito das intervenções e é denominada série residual (MORETTIN; TOLOI, 2006).

Em muitos casos, o fator intervenção pode sofrer interferências de outras três componentes presentes em séries econômicas: tendência, sazonalidade e erro aleatório, as quais conduzem o pesquisador a falsas conclusões, visto que a inclinação ou mudança de nível na série pode não necessariamente representar uma intervenção (BORGATTO; SÁFADI, 2000). Por essa razão, a análise de intervenção requer o ajuste de uma série estacionária ruído branco. Desta maneira, a construção de modelos de intervenção consiste em acrescentar aos modelos ARIMA os efeitos de variáveis exógenas, por meio de uma função de transferência.

#### 4.3.6 Modelos autorregressivos vetoriais (VAR)

No presente estudo, os modelos VAR foram aplicados visando caracterizar a relação temporal entre a prevalência de LVC e os casos de LVH em Belo Horizonte.

Os modelos VAR e o teste de Granger permitem identificar a relação dinâmica entre: (i) a séries de incidência de casos de LVH e proporção de prevalência de LVC; (ii) incidência de casos de LVH e proporção de prevalência de reservatório de LVC; (iii) incidência de casos de LVH e proporção de cães eutanasiados; e (iii) incidência de casos de LVH e proporção de cães não eutanasiados.

A modelagem VAR, e não o pesquisador, determina a estrutura dinâmica de um modelo (FARIAS; SÁFADI, 2010). Os modelos VAR consistem de modelos para uma série temporal vetorial  $X_t$  com  $n$  componentes  $X_{1z}$ ,  $X_{2z}$ ,  $X_{nz}$  observadas no tempo (MORETTIN, 2008). Os modelos VAR consistem de equações simultâneas nas quais se considera um vetor de variáveis endógenas em conjunto, de forma que cada variável endógena é explicada por seus valores defasados e pelos valores passados de todas as demais variáveis endógenas do modelo (GUJARATI, 2006).

As estimativas para as equações nos modelos VAR são representadas por

$$X_{1t} = \alpha + \sum_{j=1}^k \beta_j X_{1t-j} + \sum_{j=1}^k \gamma_j X_{2t-j} + \alpha_{1t}$$

em que  $\alpha_{1t}$  representa os termos de erros estocásticos, denominados impulsos ou inovações ou choques (GUJARATI, 2006).

Para estimar as equações de modelos VAR é necessário antes identificar o comprimento máximo de defasagens. De acordo com Gujarati (2006), incluir muitos termos defasados consumirá graus de liberdade e poderá gerar problemas de multicolinearidade. Contudo, incluir um número pequeno de defasagens poderá gerar erros de especificação. Por essa razão, recomenda-se o uso de critérios de seleção, como o Akaike ou Schwarz e escolher o modelo que resultar em valores mais baixos nesses critérios (GUJARATI, 2006).

Os modelos VAR permitem ainda a análise da relação entre variáveis no tempo, visto que, embora a análise de regressão lide com a dependência de uma variável em relação a outras, isso não implica necessariamente causalidade (FARIAS; SÁFADI, 2010). Na avaliação de programas de saúde como o da LV, uma questão importante é o tipo de inferência necessária para se afirmar que os resultados observados, tanto de processo quanto de impacto, foram efetivamente decorrentes da intervenção. Avaliações de adequação investigam se os objetivos do programa foram alcançados. As avaliações de plausibilidade, se os objetivos foram alcançados em virtude do programa ou de fatores externos. Surge então o teste de Granger pressupondo que a informação relevante para a previsão das variáveis  $X_t$  e  $Y_t$  está contida na própria série temporal em análise, de forma que, para testar se X causa Y, a hipótese nula é  $\sum_{j=1}^p \beta_j = 0$  "X não causa Y", com estimativas de duas regressões (FARIAS; SÁFADI, 2010). De acordo com Farias e Sáfadi (2010), estimamos inicialmente uma regressão de Y em relação a valores defasados de Y, bem como a valores defasados de X na regressão irrestrita, de forma que

$$Y = \sum_{i=1}^p \alpha_i Y_{t-i} + \sum_{i=1}^p \beta_i X_{t-i} + \alpha_t$$

Em um estágio seguinte, uma regressão de  $Y$ , considerando apenas sua relação com valores defasados de  $Y$ , denominada regressão restrita, é conduzida de maneira que

$$Y = \sum_{i=1}^p \alpha_i Y_{t-i} + \alpha_t$$

A soma de quadrados dos resíduos de cada regressão é utilizada para calcular a estatística  $F$  e testar se o grupo de coeficientes  $\beta$  é significativamente diferente de zero, de forma que se o valor da estatística  $F$  for superior ao valor crítico de  $F$  ( $q$ ,  $N-K$ ) no nível de significância selecionado, rejeita-se a hipótese nula e, nesse caso, "X causa Y" (FARIAS; SÁFADI, 2010).

O teste de Granger requer que as variáveis sejam integradas de mesma ordem. Considerando o fato de que grande parte das variáveis, no presente estudo, apresenta tendência e de que suas médias e variâncias variam ao longo do tempo, torna-se necessária a análise da ordem de integração das duas séries em estudo. Para tanto, utiliza-se o teste Dickey-Fuller Ampliado (ADF), a fim de se testar a presença de raiz unitária sob a hipótese de que a série temporal em questão é estacionária em torno de uma tendência de tempo fixa.

O teste aplicado de raiz de unitária é baseado na seguinte especificação:

$$\Delta y_t = \delta y_{t-1} + \sum \delta_i \Delta y_{t-i} + a_t \quad (\text{I})$$

$$\Delta y_t = \mu + \delta y_{t-1} + \sum \delta_i \Delta y_{t-i} + a_t \quad (\text{II})$$

$$\Delta y_t = \mu + \beta t + \delta y_{t-1} + \sum \delta_i \Delta y_{t-i} + a_t \quad (\text{III})$$

Se o modelo ajustado for o (I), nem um intercepto nem uma tendência temporal estarão incluídos na regressão. Se for ajustado o modelo (II), um intercepto será adicionado e, se for ajustado o modelo (III), um intercepto e uma tendência temporal serão adicionados.

#### 4.3.7 Análise espacial

Para a realização das análises espaciais, foram utilizados pontos georreferenciados, de acordo com as coordenadas x e y dos cães examinados, casos de LVH e óbitos por LV.

Para a realização de análises exploratórias dos dados espaciais, foram construídos mapas temáticos de distribuição dos casos humanos e caninos de LV, sobre as áreas de abrangência das unidades de saúde de Belo Horizonte. Os *shapefiles* (formato de armazenamento de dados espaciais, que contém a posição, a forma e os atributos dos elementos geográficos) da cidade de Belo Horizonte utilizados foram aqueles disponibilizados pela SMS/BH. Os mapas foram construídos anualmente, com base na sobreposição dos casos humanos sobre os caninos, estes contabilizados em cada área de abrangência que ocorreram. A divisão das classes de ocorrência de casos caninos foi determinada de acordo com a distribuição dos casos de LVC e de reservatórios ao longo dos anos.

No presente estudo, a identificação dos *clusters* espaciais foi feita, por meio da análise *Hot Spot (Getis-OrdGi)*, que identifica *clusters* de localizações com elevados valores (*hotspots*) e *clusters* de localizações de baixos valores (*cold spot*), utilizando a estatística *Getis-OrdGi* (ANSELIN, 1995).

De acordo com Getis e Ord (1992), a análise de *Hot Spot* mede a concentração ou a falta de concentração da soma dos valores associados à variável de estudo na totalidade da área. Assumindo que segue uma distribuição

normal, quando a probabilidade associada (valor de p) a um *z-score* é positiva ou negativamente maior que um nível específico de significância, obtém-se associação espacial positiva ou negativa. Assim, para valores positivos de *z-score*, quanto maior esse valor, maior a intensidade de *cluster* de valores elevados (*hot spot*). Para valores negativos, quanto menor o valor, maior a intensidade de *cluster* de baixos valores (*cold spot*) (PEREIRA, 2014).

#### **4.3.8 Ética**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Lavras (UFLA), sob protocolo nº 832.274/2014.

## **5 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **5.1 LVH em Belo Horizonte**

Entre 2006 e 2013 houve 866 casos de LVH em Belo Horizonte/MG e, destes, 111 vieram a óbito (TI média anual =4,18 casos / 100.000 habitantes; TM média anual=0,56 óbitos / 100.000 habitantes; TL média anual=11,17%). Foi possível verificar um pico na TI em 2008, seguida por uma queda que se acentuou a partir de 2011 e, em 2013, foram observados os menores valores da série histórica avaliada. Mesmo que a TL tenha se mantido elevada ao longo dos anos avaliados, apresentou pico em 2009 (19,61%). Neste mesmo ano, foi verificada a maior TM (1,20 casos / 100.000 habitantes) (Figura 2).

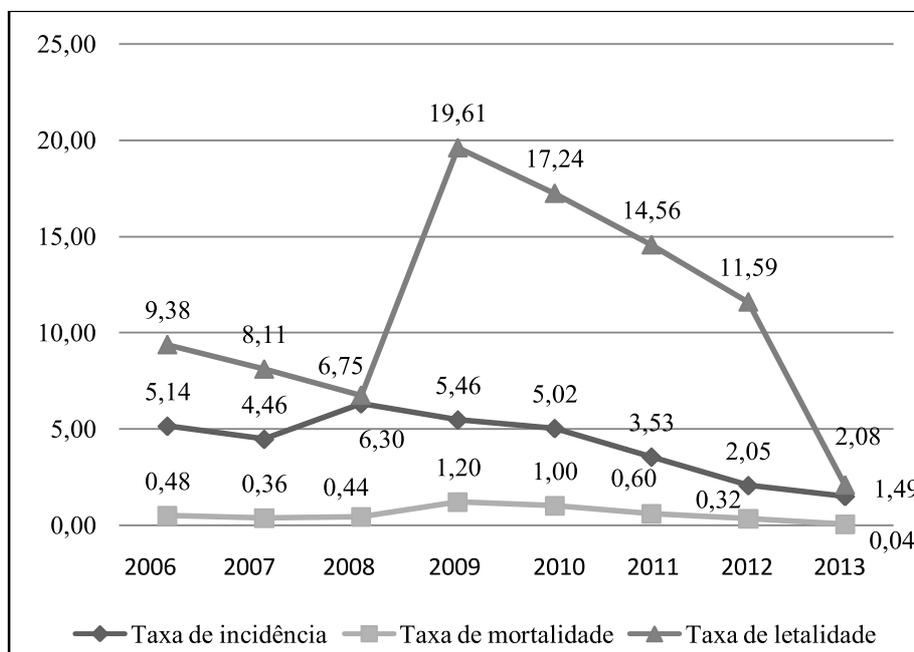


Figura 2 Indicadores epidemiológicos<sup>2</sup> taxa de incidência (/100000 habitantes), taxa de mortalidade (/100000 habitantes) e taxa de letalidade (%) da leishmaniose visceral humana em Belo Horizonte, 2006 a 2013

<sup>1</sup> até julho/2013.

<sup>2</sup> população estimada para 2014 (01/07) = 2.491.109 (IBGE, 2014).

Taxa de incidência = casos notificados/população (x 100.000); Taxa de mortalidade = óbitos /população (x 100.000); Taxa de letalidade (%) = óbitos/casos incidentes + prevalentes (recidivas e casos cujos primeiros sintomas apareceram em anos anteriores ao óbito).

No Brasil, entre 1990 e 2013, houve 74.980 novos casos de LV, com incidência média anual de 3.124 casos, o que representou uma TI média no país de 1,8 casos /100.000 habitantes (Ministério da Saúde, 2014), valor bem abaixo da TI média observada em Belo Horizonte no presente estudo (4,18 casos / 100.000 habitantes).

A LV vem se disseminando por diversas regiões brasileiras. No país, até 1993, 95,4% dos casos de LVH eram restritos ao norte e nordeste do país. Já, em

2003, essas áreas apresentaram 78,1% dos casos, com concomitante aumento nos casos de LV nas regiões sudeste e centro-oeste do país (BRASIL, 2006).

Por exemplo, no estado de São Paulo, entre 1999 e 2009, 1750 casos de LV em humanos foram confirmados, distribuídos entre 54 municípios, com uma TL média de 9,7% (COMITÊ DE LEISHMANIOSE VISCERAL AMERICANA DA SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO, 2011), valor abaixo ao verificado em Belo Horizonte (13%), mesmo esta sendo uma região endêmica, o que indica a gravidade da doença na cidade. Porém, também em Minas Gerais, na cidade de Governador Valadares, entre 2008 e 2011, foram confirmados 86 casos autóctones de LVH, associados a uma TL de 16,2% (BARATA et al., 2013), portanto acima do verificado em Belo Horizonte no presente estudo.

De fato, nas últimas décadas, um número crescente de casos de LV tem sido reportado em grandes cidades do país, incluindo Belo Horizonte/MG. Araújo et al. (2013), ao analisarem a ocorrência dos casos de LV em humanos em Belo Horizonte/MG, observaram que, em 1994, os primeiros casos de LVH foram notificados, com uma TI = 1,4 casos/100.000 habitantes e TL = 20,7%. Entre 1994 e 2007, por meio de análises de séries temporais, Lopes et al. (2010) observaram um total de 994 casos e TL média de 11,7%. Já, entre 2007 e 2009, Araújo et al. (2013) verificaram uma TI média de 6,2 casos/100.000 habitantes, com TL de 14,7%. Ainda, segundo a SMSA/BH, no município, entre 1994 e 2009, foram notificados 1.215 casos de LVH, com TI média de 33 casos/100.000 e TL de 12,4%.

Esses estudos realizados em Belo Horizonte, ao longo dos anos, confirmam o que foi verificado no presente trabalho, ou seja, que a TL da doença se mantém elevada no município, mesmo que tenha diminuído, em relação aos primeiros casos autóctones, verificados na década de 90. Essa situação epidemiológica conduz a necessidade de estudos que avaliem os fatores

associados ao óbito nessa cidade, no intuito de caracterizar a cadeia epidemiológica da doença visando a um controle mais direcionado e eficaz.

Com base na avaliação da distribuição dos casos e óbitos entre distritos sanitários de Belo Horizonte entre 2006 e 2013 (Tabela 1), é possível constatar que as maiores TI foram observadas nos distritos sanitários Nordeste, Venda Nova, Noroeste e Norte, enquanto as maiores TM foram verificadas nos distritos sanitários Venda Nova, Nordeste e Oeste. Em relação à TL, é importante destacar os distritos Oeste, Pampulha e Venda Nova, que apresentaram valores bem mais elevados que os demais distritos observados ao longo dos anos (Tabela 1).

Tabela 1 Indicadores epidemiológicos médios anuais da Leishmaniose visceral humana em Belo Horizonte, de acordo com os distritos sanitários do município, 2006 a 2013

Distrito sanitário	Casos	Óbitos	População <sup>1</sup>	TI	TM	TL (%)
Barreiro	77	11	282582	3,36	0,49	14,10
Centro-sul	36	2	282848	1,55	0,09	5,41
Leste	94	9	238539	4,61	0,47	9,00
Nordeste	156	14	290353	6,54	0,60	8,75
Noroeste	148	17	268038	6,67	0,79	11,11
Norte	96	10	210964	5,21	0,59	9,62
Oeste	74	16	309447	2,95	0,65	21,33
Pampulha	45	7	226009	2,43	0,39	15,22
Venda nova	133	21	266371	5,96	0,99	15,11

<sup>1</sup>Censo demográfico (2010) (IBGE, 2014).

TI = taxa de incidência = casos notificados/população (x 100.000); TM = taxa de mortalidade = óbitos /população (x 100.000); TL (%) = taxa de letalidade=óbitos/casos incidentes + prevalentes (recidivas).

Os casos de LVH se distribuíram de maneira desigual de acordo com o sexo e a cor da pele dos indivíduos. Pessoas do gênero masculino somaram 536 casos (61,9%) de LV em Belo Horizonte, com uma TL = 14,6%, enquanto os do

sexo feminino somaram 330 casos (38,1%) e uma TL = 8,7%. Após aplicação do teste de associação do qui-quadrado, foi possível conformar a maior TL entre indivíduos do gênero masculino, que apresentam, aproximadamente, 2 vezes mais risco de morrer de LVH em Belo Horizonte ( $p = 0,005$ ; RR = 1,89; IC.95% = 1,21 – 2,97).

Já, em relação à cor da pele, pessoas caracterizadas como de cor preta ou parda apresentaram maior morbidade (preta = 144 casos; parda = 215 casos; 41,5%), seguidos pelos de cor branca (151 casos; 17,5%). É importante destacar que, em grande parte dos casos (33,8%), a cor da pele foi ignorada na construção do sistema de informação. Dentre os óbitos cuja cor da pele foi relatada (102; 99,0%), apesar da maior TL ocorrer entre indivíduos de cor de pele branca (14,6%), seguido pelos de cor parda (12,1%) e preta (10,5%), não houve diferença estatisticamente significativa ( $p=0,408$ ) na ocorrência de óbitos em função da cor da pele em Belo Horizonte.

A idade é comumente caracterizada como um fator de risco sobre a morbidade e mortalidade da LV (MAIA-ELKHOURY et al., 2008). No presente estudo, foi verificada uma maior gravidade da doença com a idade. Após categorização da idade em intervalos de 5 e 10 anos (Tabela 2), seguindo a mesma padronização do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), no censo demográfico de 2010 (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2014), foi possível observar que a maior TI ocorreu entre indivíduos de 0 a 5 anos (18,71 casos/100.000 habitantes), seguido por indivíduos de 6 a 10 anos (5,78 casos/100.000 habitantes).

Já, em relação aos indicadores de mortalidade, foi verificado um expressivo aumento com o avançar da idade, caracterizando a importância da doença como problema de saúde principalmente entre aqueles indivíduos mais vulneráveis da população. Neste contexto, destaca-se a elevada TL da doença

entre indivíduos com mais de 40 anos, em especial aos com mais de 70 anos, quando chegou a 35,59% (Tabela 2).

Tabela 2 Indicadores epidemiológicos médios anuais da Leishmaniose visceral humana em Belo Horizonte, de acordo com as faixas etárias, 2006 a 2013

Idade	Casos	Óbitos	População	TI	TM	TL
0 a 5	202	6	133606	18,71	0,56	2,94
6 a 10	67	1	144868	5,78	0,09	1,49
11 a 15	33	0	171491	2,41	0,00	0,00
16 a 20	33	1	182710	2,26	0,07	3,03
21 a 25	51	5	218778	2,69	0,29	9,09
26 a 30	63	4	230762	3,03	0,22	5,71
31 a 40	106	9	392643	2,99	0,29	7,63
41 a 50	110	27	334249	4,00	1,01	23,89
51 a 60	86	21	266867	3,89	0,98	23,60
61 a 69	58	16	162201	4,47	1,23	27,59
70 ou mais	57	21	136976	5,02	1,92	35,59

<sup>†</sup> censo demográfico (2010) (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2014).

TI = taxa de incidência = casos notificados/população (x 100.000); TM = taxa de mortalidade = óbitos /população (x 100.000); TL (%) = taxa de letalidade=óbitos/casos incidentes + prevalentes (recidivas).

Após aplicação de testes de qui-quadrado, objetivando comparar a proporção de óbitos entre diferentes faixas etárias, o comportamento observado nas TM e TL, em relação à idade, observada por meio da estatística descritiva, foi confirmado (Tabela 3). Ou seja, foi possível observar que o risco de um caso morrer por LV é o mesmo entre indivíduos de 1 a 18 anos ( $p > 0,05$ ). Porém, após essa idade, o risco aumenta ( $P < 0,05$ ) e indivíduos com mais de 60 anos apresentam maior risco de morrer pela doença em relação a todas as demais categorias de idade ( $p < 0,05$ ), reforçando, assim, que idosos constituem um

grupo de risco nesta doença e, portanto, medidas profiláticas direcionadas aos indivíduos nessa situação devem ser tomadas pelos serviços de saúde (Tabela 3).

Tabela 3 Associação pelo teste de teste de qui-quadrado entre idade e óbito por Leishmaniose visceral humana (LVH) em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006 a 2013

Idade (anos)	Óbitos por LVH		Valor de p	Risco relativo	IC (95%)
	Não	Sim			
1 - 5	194	6	-	1	
5 - 12	81	1	0,677	-	-
12 - 18	36	1	1,000	-	-
19 - 59	335	61	0,000	1,15	1,10-1,20
> 60	79	39	0,000	1,45	1,27-1,65
5 - 12	81	1	-	1	
12 - 18	36	1	0,527	-	-
19 - 59	335	61	0,000	1,17	1,11-1,23
> 60	79	39	0,000	1,46	1,29-1,66
12 - 18	36	1	-	1	
19 - 59	335	61	0,045	1,15	1,07-1,23
> 60	79	38	0,000	1,44	1,26-1,65
19 - 59	336	61	-	1	
> 60	79	38	0,000	1,25	1,10-1,43

Ao avaliar os indicadores epidemiológicos de morbidade e mortalidade da LVH entre as diferentes faixas etárias e sexo (Tabela 4), é possível observar que a TI se encontra mais elevada na faixa etária de crianças de 0 a 5 anos, seguido de crianças de 6 a 10 anos em ambos os gêneros. Destaca-se, também, que os indicadores epidemiológicos se apresentam maiores entre indivíduos do gênero feminino apenas entre crianças de 0 a 10 anos, pois depois dessa idade, eles aumentam entre indivíduos do sexo masculino, alcançando valores mais elevados na média geral em todos os indicadores, mas com destaque as taxas de mortalidade específica ( $TME_{feminina} = 0,3$  óbito / 100.000 habitantes e

TME<sub>masculina</sub> = 1,1 óbitos / 100.000 habitantes) e TL (TL<sub>feminina</sub> = 8,7% e TL<sub>masculina</sub> = 15,3%). Destaca-se, ainda, o observado aumento nas TL com a idade, tanto entre indivíduos do sexo feminino quanto masculino, neste último alcançando TL=50% entre indivíduos com mais de 70 anos de idade (Tabela 4).

Tabela 4 Indicadores epidemiológicos médios anuais da Leishmaniose visceral humana em Belo Horizonte, Minas Gerais, de acordo com as faixas etárias e sexo, 2006 a 2013

Idade	Casos		Óbitos		Pop. <sup>1</sup>		TI		TME		TL	
	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M
0 a 5	103	99	5	1	65371	86338	19,5	14,2	1,0	0,1	4,8	1,0
6 a 10	37	30	0	1	71221	73647	6,5	5,1	0,0	0,2	0,0	3,3
11 a 15	13	20	0	0	85153	86338	1,9	2,9	0,0	0,0	0,0	0,0
16 a 20	12	21	0	1	91815	90895	1,6	2,9	0,0	0,1	0,0	4,8
21 a 25	16	35	0	5	111588	106240	1,7	3,8	0,0	0,6	0,0	13,2
26 a 30	16	47	0	4	120055	110707	1,5	4,7	0,0	0,5	0,0	7,7
31 a 40	28	78	2	7	206008	186635	1,7	4,4	0,1	0,5	7,1	7,8
41 a 50	39	71	8	19	180419	153830	2,6	5,6	0,6	1,5	20,0	26,0
51 a 60	19	67	4	17	118479	118388	2,0	6,8	0,4	1,8	21,1	24,3
61 a 69	18	40	4	12	92810	69391	2,4	7,2	0,5	2,2	22,2	30,0
70 ou mais	29	28	6	15	87769	40207	4,1	8,1	0,9	4,7	20,7	50,0
Total	330	536	29	82	1230688	1122616	4,1	6,0	0,3	1,1	8,7	15,3

<sup>1</sup> População pelo censo demográfico (2010) (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2014)

TI = taxa de incidência = casos notificados/população na faixa etária (x 100.000); TME = taxa de mortalidade específica = óbitos na faixa etária/população naquela faixa etária (x 100.000); TL (%) = taxa de letalidade=óbitos/casos incidentes e prevalentes (recidivas); F = gênero feminino; M = gênero masculino.

A distribuição dos casos de LV, em função da idade e sexo dos acometidos em Belo Horizonte/MG, apresentou-se de maneira semelhante ao observado em outras cidades no Brasil, ou seja, uma maior susceptibilidade de crianças com até 10 anos de idade e, entre adultos, aqueles do gênero masculino. Maia-Elkhoury et al. (2008), ao avaliar a ocorrência da LVH no Brasil, a partir

de dados do Sinan entre 2001 e 2005, a LVH estava distribuída em todas as faixas etárias avaliadas, mas principalmente entre crianças abaixo dos 10 anos (56,7%); destas, 43,4% tinham menos que cinco anos. Além disso, Prado et al. (2011) e Barata et al. (2013) verificaram que, em Minas Gerais, indivíduos do sexo masculino são mais acometidos. De maneira semelhante, no Mato Grosso, Mestre e Fontes (2007) observaram que a LV acomete principalmente homens e crianças abaixo dos cinco anos. Brito et al. (2014) observaram que, na cidade de Jaciara, Mato Grosso, entre 2003 e 2012, a TI média observada foi de 10 casos/100000 habitantes e crianças e indivíduos do sexo masculino também são os mais acometidos, principalmente, nos meses de maio, junho e julho, portanto nos meses seguintes após a época de maior densidade do vetor (abril e maio).

De acordo com Brasil (2009), a maior susceptibilidade das crianças pode ser explicada pela imaturidade imunológica, agravada pela má nutrição, comum em áreas endêmicas.

A escolaridade também é um fator de influência sobre a ocorrência de casos de LV (ARAÚJO et al., 2013; ARGAW et al.; 2013; BORGES et al., 2008). Porém, no presente estudo, a verificação da influência desse fator foi dificultada pela elevada perda de dados observada no sistema de informação ao longo do período avaliado. Dos 866 casos descritos no sistema, em 338 (39,1%) a escolaridade foi caracterizada como ignorada e, em 43,2%, havia valores ausentes. Dentre os casos cuja escolaridade estava caracterizada (135; 15,6%), foi observada uma distribuição dos casos de LV semelhante entre as categorias de anos de estudo, porém a TL se mostrou mais acentuada entre indivíduos com menor escolaridade. Assim, observou-se que 36 (27%) indivíduos apresentavam até 3 anos, 50 (37%) de 4 a 7 anos e 49 (37%) mais de 8 anos de escolaridade. Porém, em relação à TL, foi observado que dos 15 óbitos (13,9% do total) cuja escolaridade foi caracterizada, as maiores TL foram observadas entre indivíduos com até 3 anos (16,7%), seguido por aqueles com 3 a 7 anos (10,0%) e por

aqueles com mais de 8 anos de escolaridade (8,2%). Estatisticamente, essa relação entre idade e óbitos por LV não se confirmou ( $p = 0,215$ ), possivelmente pela relevante perda de dados em relação aos óbitos observados (86,1% de perdas) nesta variável no sistema de informação, que pode apresentar viés, principalmente, com aqueles de menor escolaridade.

Segundo Argaw et al. (2013), ao estudar os fatores de risco para a LVH, por meio de um estudo de caso-controle (150 casos e 300 controles), realizado entre residentes e migrantes de diversas regiões da Etiópia e Belo et al. (2013b), ao realizar uma meta-análise dos estudos que avaliaram os fatores de risco associados à LV em humanos nas Américas, os fatores de risco para LVH apresentam um caráter social, essencialmente ligados à pobreza e baixo nível educacional, que conduzem a uma maior vulnerabilidade da população, não apenas à LVH, que pode ocorrer como doença secundária a outras enfermidades, como, por exemplo, à aids.

Já, Araújo et al. (2013), após estudar fatores de risco para LV em humanos relacionados a recursos urbanos (por exemplo de coleta de lixo) e socioeconômicas (como renda e escolaridade), por meio de análise espacial, 2007 a 2009 e Oliveira et al. (2006), ambos em Belo Horizonte, verificaram que um maior risco da LV está principalmente relacionada à baixa renda e nível educacional, além do número de cães infectados por habitantes e na vizinhança dos casos.

Em Belo Horizonte, a coinfeção da *L. infantum* e, vírus causador da aids, mostrou-se um problema de saúde importante, uma vez que, dos 488 casos de LV que relataram conhecer sua situação quanto à infecção pelo vírus, 70 (15%) apresentavam a coinfeção. No total de casos, em 335 (40,7%) foram relatados desconhecer seu status de infecção pelo vírus, o que indica que a prevalência de coinfeção pode ser ainda maior, uma vez que a apresentação da infecção pelo vírus da aids pode constituir um fator de risco para o

desenvolvimento dos sinais clínicos da LV, fator determinante para a busca pela atenção médica e, conseqüentemente, a notificação do caso. Já a TL dos coinfectados (27,3%) se mostrou bastante superior às taxas dos não coinfectados (12,1%), reafirmando assim o problema de saúde que a coinfeção entre *L. infantum* pelo vírus do HIV representa à população de Belo Horizonte. A idade mediana dos casos de LVH que apresentavam coinfeção pelo vírus da aids foi de 41 anos (distância interquartilica = 17 anos) e dos que não apresentaram foi de 26 anos (distância interquartilica = 43,25 anos).

No presente estudo, foi verificado que a associação entre infecção pelo vírus da aids e óbito por LV, observada por meio de análise descritiva dos dados, confirmou-se estatisticamente. Ou seja, foi verificado que indivíduos coinfectados apresentam 2,26 vezes mais risco de morrer por LV em relação a pessoas não coinfectadas ( $p = 0,012$ ; RR = 2,26; IC.95% = 1,18 – 4,32), assim, como indivíduos do gênero masculino, que têm 2,4 maior chance de desenvolver a coinfeção do que pessoas do gênero feminino ( $p=0,000$ ; OR=2,69; IC.(95%) = 1,57 – 4,61). Destaca-se ainda que, em Belo Horizonte, não houve associação entre coinfeção por *L. infantum* e pelo vírus da aids e escolaridade e cor da pele dos indivíduos.

Outra variável que mostrou associação com a coinfeção da *L. infantum* com o vírus da aids foi a idade. No presente estudo, foi verificado que indivíduos com maior idade apresentam maior chance de apresentar coinfeção ( $p<0,05$ ) (Tabela 5). Assim, não foi verificada diferença na proporção de coinfeção entre pessoas de 1 a 18 anos ( $p>0,05$ ), porém, principalmente, a partir dos 19 anos até os 59 anos, a chance de coinfeção aumenta ( $p<0,05$ ). Apesar desse comportamento, que sugere que a coinfeção depende essencialmente da exposição ao risco de contrair o vírus da aids, mais provável entre adultos que entre indivíduos mais jovens, é interessante notar que o risco de coinfeção entre indivíduos com mais de 60 anos tende novamente a

diminuir, por exemplo, não havendo diferença estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ) na chance de coinfeção entre pessoas com mais de 60 anos e aquelas com idade entre 12 e 18 anos. Além disso, ainda nesse contexto, no presente estudo foi verificado que pessoas com mais de 60 anos apresentam 0,33 vezes menos chance de apresentar a coinfeção que indivíduos com idade entre 18 a 59 anos ( $p = 0,004$ . OR = 0,33; IC.95% = 0,14 – 0,75) (Tabela 5).

Tabela 5 Associação pelo teste de teste de qui-quadrado entre idade e coinfeção por *Leishmania infantum* e vírus da aids em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006 a 2013

Idade (anos)	HIV		Total	Valor de p	Odds ratio	IC (95%)
	Não	Sim				
1 - 5	108	0		-	1	
5 - 12	40	0		0,47	-	-
12 - 18	21	0		0,22	-	-
19 - 59	187	64		0,000	37,68	5,15-275,43
> 60	62	6		0,004	12,10	1,46-100,71
5 - 12	40	0		-	1	
12 - 18	21	0		0,66	-	-
19 - 59	187	64		0,000	14,17	1,91-105,13
> 60	61	6		0,082	-	-
12 - 18	21	0		-	1	
19 - 59	187	64		0,02	7,60	1,1-57,56
> 60	61	6		0,329	-	-
19 - 59	188	64		-	1	
> 60	61	6		0,004	0,33	0,14-0,75

A análise dos resultados apresentados no presente estudo relacionados à epidemiologia da *L. infantum* e sua relação com o vírus da aids sugerem que um dos fatores de risco que tem contribuído com as elevadas taxas de morbidade, mortalidade e letalidade da LV em Belo Horizonte é a coinfeção pelo vírus da aids, por estar presente em elevada quantidade na população, culminando em TL mais altas que a média da população, principalmente, entre indivíduos de 19 a

59 anos. Além disso, esses resultados sugerem que medidas contra a leishmaniose passam também pela educação sanitária relacionada à prevenção da infecção pelo vírus da aids, além de campanhas que estimulem a busca por diagnóstico e, em caso positivo, a aplicação do tratamento recomendado. Ainda nesse contexto, segundo Lobo et al. (2013), campanhas educativas à população são necessárias e devem ser contínuas, para a conscientização da população sobre a importância do controle da LV, no intuito de promover a participação ativa da comunidade na redução das condições que facilitam a disseminação da doença.

## **5.2 LVC em Belo Horizonte**

No total, foram realizados diagnósticos sorológicos em 1.305.938 cães de Belo Horizonte, entre 2006 e 2013. Deste total, 26.762 (2,1%) estavam caracterizados no sistema de informação com dados ausentes, resultando em 1.279.176 cães cujos testes diagnósticos foram aplicados (Tabela 6).

Dentre os possíveis resultados dos diagnósticos, destaca-se que a maioria dos testes resultou em negativo (86,6%), enquanto os positivos (ELISA e RIFI) foram 6,7% do total. O restante dos cães constitui os animais que foram positivos no ELISA, mas apresentaram resultado negativo na RIFI (4,5%), caracterizados na rotina do serviço como animais a monitorar, e aqueles positivos na ELISA, mas com resultado inconclusivo na RIFI (1,9%), cuja recomendação do serviço de saúde é refazer a coleta após três meses. Em ambos os casos, o cão permanece no ambiente sem ser eutanasiado, constituindo assim um potencial reservatório do agente no ambiente. Apenas 0,5% dos testes não foram realizados em função da perda da amostra (Tabela 6).

Tabela 6 Resultados dos testes diagnósticos *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) e Reação de Imunofluorescência indireta (RIFI) aplicados em cães de Belo Horizonte, 2006 a 2013

DS	AI	IN	MO	NR	RE	NR	Total	PPC (%)	PR (%)
Barreiro	5	2586	8911	117056	9380	386	138324	8,34	6,78
Centro-sul	6	876	2962	66766	2501	47	73158	5,25	3,42
Leste	10	2503	5867	136286	9221	533	154420	5,44	5,97
Nordeste	18	3430	8423	138772	12378	1333	164354	7,27	7,53
Noroeste	4	3511	7358	172885	13049	884	197691	5,52	6,60
Norte	11	3435	7425	151868	11856	982	175577	6,22	6,75
Oeste	2	1451	4316	86215	5688	273	97945	5,90	5,81
Pampulha	12	1570	3983	69371	5508	388	80832	6,90	6,82
Venda nova	7	4214	7897	168255	15561	941	196875	6,18	7,90
Total	75	23576	57142	1107474	85142	5767	1279176	6,34	6,40

DS: distrito sanitário.

AI: Amostra imprópria = exame diagnóstico não realizado.

IN: Indeterminado = positivo na ELISA e indeterminado na RIFI.

MO: Monitorar = positivo na ELISA e negativo na RIFI.

NR: Não reativo = exame negativo.

RE: Reativo = exame positivo na ELISA e RIFI.

TR: Técnica não realizada = técnica de diagnóstico não realizada.

PPC = proporção de prevalência canina = cães positivos na ELISA e RIFI/ cães avaliados.

PR = proporção de prevalência de reservatórios (cães não eutanasiados pelo serviço de saúde) = cães positivos no ELISA / cães avaliados.

É importante destacar que a vigilância da LVH compreende a vigilância entomológica, de casos humanos e casos caninos (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE, 2014). Assim, as principais medidas preventivas do PVC-LV no Brasil são baseadas no monitoramento do vetor nas residências e nos ambientes peridomiciliares, no intuito de avaliar a distribuição sazonal do *L. longipalpis* e, conseqüentemente, direcionar medidas de controle, baseadas no controle químico, por meio de inseticidas (pulverizado ou por meio de colares impregnados) em determinadas épocas do ano. Além disso, o PVC-LV preconiza inquéritos sorológicos em cães e, em caso de positividade, a eutanásia do reservatório, educação sanitária aos proprietários, sendo estes esclarecidos quanto à importância e formas de se controlar a doença (BRASIL, 2014). Assim,

para avaliar a adequação dessa medida de controle, foram construídos os indicadores (PPC, PR, PE, PNE), com intuito de melhor discriminar a ação desenvolvida no controle do reservatório canino da leishmaniose visceral em Belo Horizonte.

Na tabela 7 se encontram os valores médios e seu desvio padrão dos indicadores construídos. A observação dessa tabela indica que a prevalência canina vem diminuindo, ao longo dos anos, de  $11,91 \pm 3,93\%$  em 2006 a  $3,54 \pm 0,40\%$  em 2013. Em relação à proporção de prevalência dos reservatórios, é interessante ressaltar que, no ano de 2009, houve um aumento importante na discordância entre os testes diagnósticos, atingindo  $12,08 \pm 2,67\%$  dos cães testados. Já, em relação à proporção de não eutanasiados, verificou-se um aumento, ao longo dos anos, passando de  $2,4 \pm 0,9\%$  em 2006 para  $13,5 \pm 1,3\%$  em 2013.

Tabela 7 Indicadores epidemiológicos de morbidade (%) e aqueles relacionados ao histórico dos cães positivos (%) para leishmaniose visceral canina após diagnóstico por *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) e Reação de Imunofluorescência indireta (RIFI) em Belo Horizonte

Ano	PPC (%)	PR (%)	PE (%)	PNE (%)
2006	11,9±3,9	4,8±1,4	80,9±2,7	2,4±0,9
2007	10,4±3,6	3,7±2,4	81,0±3,7	5,9±1,3
2008	7,5±1,9	6,0±4,9	87,0±2,8	7,4±2,0
2009	7,7±3,8	12,1±2,7	88,3±1,5	9,1±2,1
2010	7,9±1,3	9,3±2,7	88,4±3,5	10,0±1,4
2011	6,5±3,6	6,9±2,7	86,4±2,6	10,2±1,7
2012	3,1±0,7	4,1±1,0	83,3±2,4	11,8±2,2
2013*	3,5±0,4	6,9±3,7	84,6±3,6	13,5±1,3

PPC = proporção de prevalência canina = cães positivos na ELISA e RIFI/ cães avaliados.

PR = proporção de prevalência de reservatórios (cães não eutanasiados pelo serviço de saúde) = cães positivos no ELISA / cães avaliados.

PE = cães eutanasiados / cães positivos no ELISA e RIFI.

PNE = cães não eutanasiados / cães positivos no ELISA e RIFI. \* até julho/2013.

Esse aumento na proporção de não eutanasiados, observada ao longo do tempo em Belo Horizonte, pode estar relacionado à dificuldade do sistema de saúde em eutanasiar cães diagnosticados como positivos. Essa dificuldade está relacionada, principalmente, à falta de diagnóstico acurado dos cães positivos e morosidade entre o teste positivo e a eutanásia, muitas vezes, gerada pela não aceitação dos proprietários em relação à eutanásia (COURA-VITAL et al., 2011). No presente estudo, verificou-se que o tempo médio entre a coleta do sangue do cão para diagnóstico e a ação do serviço de saúde (eutanásia ou não), caso o resultado seja positivo ou indeterminado (repete-se a coleta do sangue), foi de  $78,25 \pm 26,94$  dias. Já, o tempo médio observado entre a coleta do sangue do cão diagnosticado como positivo no ELISA e RIFI e a eutanásia foi de  $56,1 \pm 17,4$  dias (Tabela 8), com tendência de queda observada entre 2006 e 2013 ( $P < 0,05$ ).

Tabela 8 Tempo médio, em dias, entre a coleta de sangue e a eutanásia de cães soropositivos para *Leishmania infantum* por *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) e Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI) em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006 a 2013

Mês	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013 <sup>1</sup>	Total
Janeiro	83,4	76,8	69,5	48,7	69,5	49,8	50,7	44,5	61,6
Fevereiro	44,4	69,3	71,4	53,7	71,9	32,1	31,6	38,1	51,6
Março	57,1	78,3	70,5	46,9	58,6	39,1	37,0	33,5	52,6
Abril	74,4	57,7	36,0	53,3	60,9	36,8	26,9	34,9	47,6
Maiο	51,1	126,5	52,9	45,7	54,0	39,7	39,2	39,3	56,1
Junho	68,6	67,7	53,3	52,7	55,4	42,1	46,3	41,5	53,4
Julho	95,8	67,8	50,1	48,8	56,8	88,9	43,1	33,3	60,6
Agosto	86,6	69,0	54,6	52,6	69,7	37,6	39,0	-	58,4
Setembro	83,7	68,7	52,5	53,1	57,5	38,2	38,0	-	56,0
Outubro	47,4	74,3	54,6	41,5	49,3	41,6	36,9	-	49,4
Novembro	61,4	76,4	68,2	55,2	55,2	46,2	45,7	-	58,3
Dezembro	65,3	95,2	65,8	88,7	64,6	47,6	47,0	-	67,7
Total	68,3	77,3	58,3	53,4	60,3	45,0	40,1	37,9	56,1

<sup>1</sup>até julho/2013.

### **5.3 Séries temporais**

Esta seção tem o objetivo de analisar o comportamento das séries de casos de LVH, PPC, PR, PE e PNE, por meio de modelos ARIMA.

#### **5.3.1 Casos humanos**

A série de casos humanos compreende o período entre 2006 a 2013. Uma das pressuposições necessárias, para a análise de séries temporais, é estacionariedade, ou seja, a série deve - se desenvolver no tempo, ao redor de uma média e variância constante, refletindo uma forma de equilíbrio estável. Para tanto, é necessário obter uma série livre de tendência e sazonalidade.

A análise do gráfico da série histórica de casos humanos indica, inicialmente, a componente tendência e sugere que a série é não-estacionária (Figura 3). A análise do gráfico amplitude x média indica que o modelo é multiplicativo e que, portanto, será necessária a transformação logarítmica nos dados.

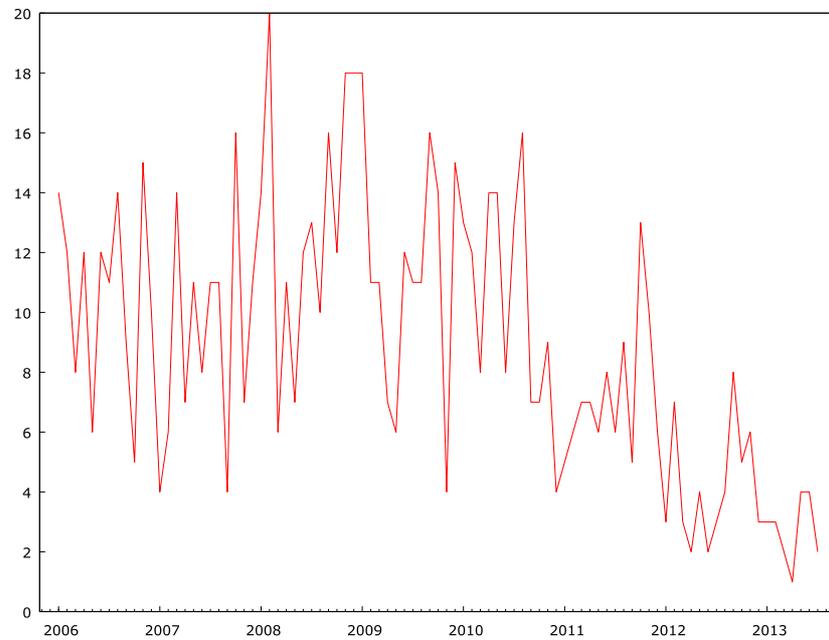


Figura 3 Série de casos de Leishmaniose visceral humana, janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Posteriormente foi realizado o teste ADF (mensal com constante e sem constante, tanto em nível quanto em sua diferença) para verificar se a variável em estudo apresenta características de estacionariedade (Tabela 9). Os resultados encontrados, para o teste de raiz unitária, indicam que a série analisada é não-estacionária e que somente após o acréscimo da primeira diferença à variável logaritmizada é que esta se torna estacionária.

Tabela 9 Teste de raiz unitária de Dickey-fuller, aumentado da série de casos de leishmaniose visceral humana, no período entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Categorias de análise	Teste com constante	Teste sem constante
	Valor de p	Valor de p
Série logaritimizada	0,96	0,16
1ª diferença da série logaritimizada	0,00	0,00

Ao acrescentar a primeira diferença à série original logaritimizada, para eliminar a componente tendência, obtém-se o correlograma representado pela Figura 4, indicando que, ao eliminar a componente tendência com a primeira diferença, a série se torna estacionária, mas não ruído branco, pois permanecem períodos de defasagem, fora do intervalo de confiança, sendo necessária a modelagem da série por um método autorregressivo ou de médias móveis.

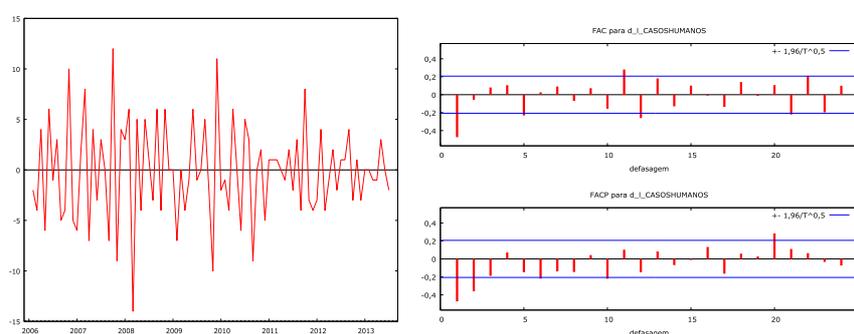


Figura 4 Série sem tendência e da respectiva função de autocorrelação e autocorrelação parcial da série de casos de leishmaniose visceral humana para o período compreendido entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Os resultados encontrados, para as funções de autocorrelação e autocorrelação parcial da série logaritimizada, após acrescentar a primeira diferença, forneceram informações para o ajuste de um modelo autorregressivo

integrado de médias móveis incompleto (ARIMA 0, 1, 6) com intervenção, apresentado na Tabela 10.

Tabela 10 Modelo autorregressivo integrado de médias móveis (ARIMA) (0, 1, 6), ajustado\* para a primeira diferença da série logaritimizada e modelos de intervenção de casos de leishmaniose visceral humana, para o período janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Variável	Coefficiente	Erro-padrão	Z	Valor de p
Theta_1	-1,03	0,05	-19,53	0,00
Theta_5	-0,37	0,11	-3,335	0,00
Theta_6	0,55	0,09	5,674	0,00
Dummy_jan_2008_3	0,28	0,09	3,096	0,00
Dummy_jan_2008_4	-0,30	0,0	-3,366	0,00

\*Critério de Akaike: 103,40; Critério de Schwarz: 118,19; Critério Hannan-Quinn: 109,35.

O ajuste do modelo ARIMA com intervenção indica que o pico nos casos de LVH em janeiro de 2008 com defasagens de 3 e 4 períodos ( $p = 0,000$ ), o que sugere uma possível intervenção na série, já que após este período o comportamento da série se alterou, apresentando tendência de queda nos meses seguintes nos casos de LVH .

Os resultados encontrados para o modelo indicam que este é um ruído branco, já que não há lags fora do intervalo de confiança no correlograma dos resíduos deste modelo, bem como  $Q < \chi^2$  (Figura 5). Os resultados indicam que a série modelada não apresentou evidências de heterocedasticidade na variância dos resíduos (observado no correlograma dos resíduos quadráticos). Esses resultados reafirmam não haver a necessidade de ajuste de modelos de volatilidade condicional, como é o caso dos modelos ARCH.

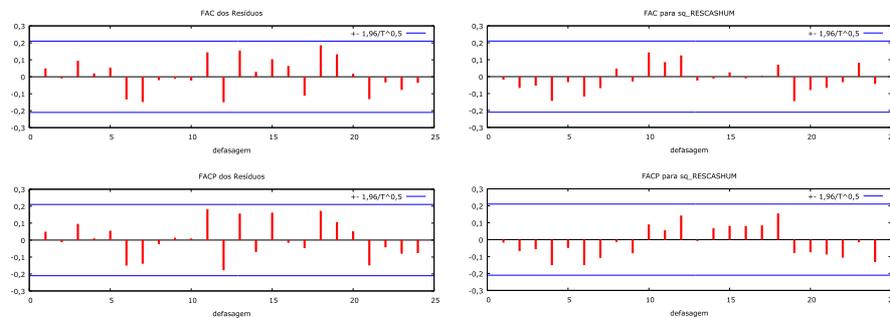


Figura 5 Função de autocorrelação e autocorrelação parcial dos resíduos e resíduos quadrados do modelo ARIMA (0, 1, 6), ajustado para a série de casos de leishmaniose visceral humana, no período de janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas

### 5.3.2 Proporção de prevalência canina

A série de dados de proporção de prevalência canina compreende o período entre 2006 a 2013. A análise visual do gráfico da série histórica de prevalência canina indica inicialmente a componente tendência e sugere que a série é não-estacionária (Figura 6). Adicionalmente, a análise do gráfico amplitude x média indica que o modelo é multiplicativo e que, portanto, será necessária a transformação logarítmica nos dados.

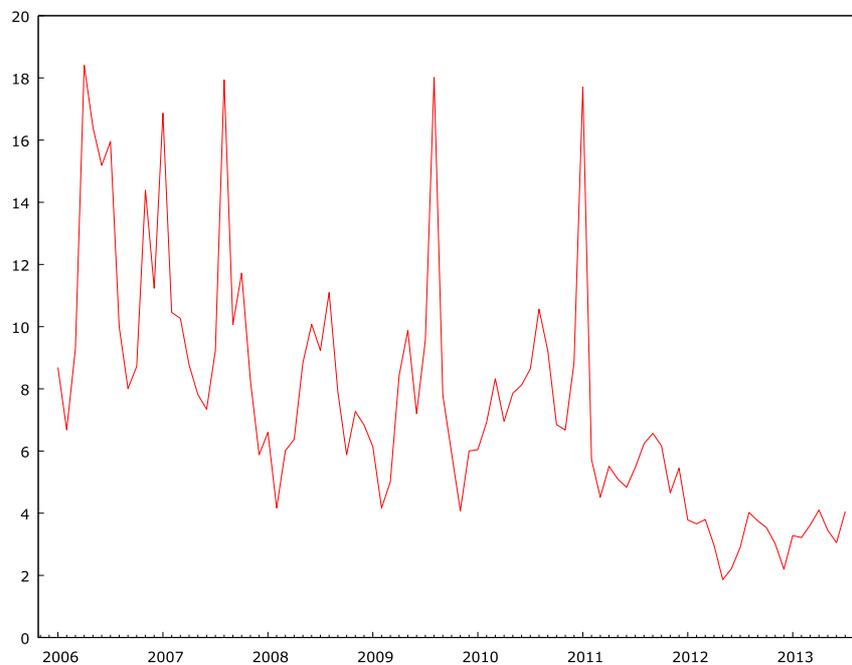


Figura 6 Série de proporção de prevalência (%) da leishmaniose visceral canina, para o período compreendido entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Posteriormente foi realizado o teste de ADF para verificar se a variável em estudo apresenta características de estacionariedade. O teste ADF foi estimado para a série mensal com constante e sem constante, tanto em nível quanto em sua diferença (Tabela 11). Por meio do teste de raiz unitária, verificou-se que a série analisada não é estacionária e que, portanto, somente após o acréscimo da primeira diferença à variável logaritmizada é que se esta se tornou estacionária.

Tabela 11 Teste de raiz unitária de Dickey-fuller, aumentado da série de proporção de prevalência (%) da leishmaniose visceral canina, no período entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Categorias de análise	Teste com constante	Teste sem constante
	Valor de p	Valor de p
Série logaritimizada	0,853	0,110
Primeira diferença da série logaritimizada	0,000	0,000

Ao acrescentar a primeira diferença à série origina logaritimizada, para eliminar a componente tendência, obtém-se o correlograma representado pela Figura 7, indicando que, ao eliminar a componente tendência com a primeira diferença, a série se torna estacionária, mas não ruído branco, visto que há períodos de defasagem fora do intervalo de confiança, sendo necessária a modelagem da série por um método autorregressivo ou de médias móveis. Assim, por meio do Teste ADF e pela visualização do correlograma, foi possível observar que a série de proporção de prevalência de LVC em Belo Horizonte apresenta tendência e não sazonalidade ( $p < 0,05$ ).

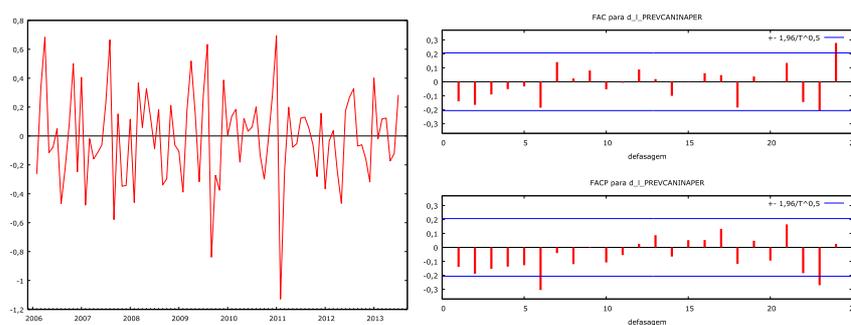


Figura 7 Série de proporção de prevalência (%) da leishmaniose visceral canina, sem tendência e da respectiva função de autocorrelação e autocorrelação parcial, para o período compreendido entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais

Os resultados encontrados para as funções de autocorrelação e autocorrelação parcial da série logaritimizada, acrescentada à primeira diferença (Figura 10) forneceram informações para o ajuste de um modelo autorregressivo integrado de médias móveis (ARIMA) (0, 1, 2) com intervenção apresentado na Tabela 12.

Tabela 12 Modelo autorregressivo integrado de médias móveis (ARIMA) (1, 1, 1), ajustado\* para a primeira diferença da série logaritimizada e modelos de intervenção da proporção de prevalência (%) da leishmaniose visceral canina, período entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, MG

Variável	Coefficiente	Erro-padrão	Z	p-valor
Phi_1	0,62	0,08	7,20	0,00
Theta_1	-1,00	0,06	-14,94	0,00
Dummy_jan_2011	0,68	0,24	2,82	0,00
Dummy_jan_2011_1	-1,83	0,43	-4,19	0,00
Dummy_jan_2011_2	1,13	0,25	4,49	0,00

\*Critério de Akaike: 25,99; Critério de Schwarz: 40,93; Critério Hannan-Quinn: 32,01.

O ajuste do modelo ARIMA com intervenção ajustado indica que, dentre os períodos de intervenção testados, o pico na série de proporção de prevalência de LVC, em janeiro de 2011, com defasagens de 1 e 2 períodos ( $p = 0,000$ ) sugere uma possível intervenção na série, já que, após este período, o comportamento da série parece ter sido alterado, apresentando tendência de queda.

Os resultados encontrados para o modelo indicam que o modelo é um ruído branco, já que não há lags fora do intervalo de confiança no correlograma dos resíduos deste modelo, bem como  $Q < \chi^2$  (Figura 8). Após o ajuste dos modelos da classe ARMA, foi feita a análise dos resíduos da série a fim de verificar a presença do fator ARCH. Os resultados indicam que a série modelada não apresentou evidências de heterocedasticidade na variância dos resíduos e

indicam que não há necessidade de ajuste de modelos de volatilidade condicional ARCH.

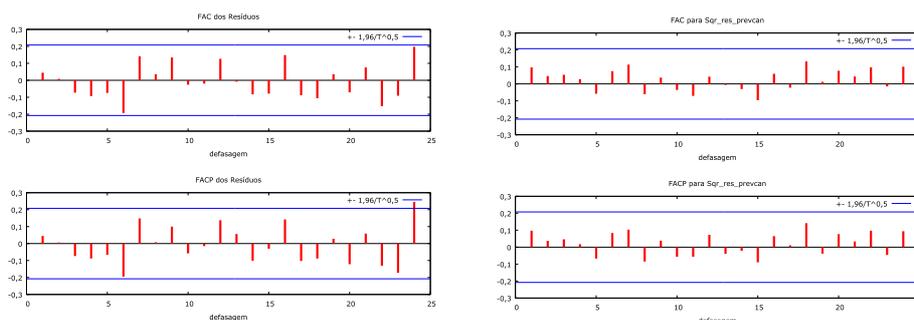


Figura 8 Função de autocorrelação e autocorrelação parcial dos resíduos e resíduos quadrados do modelo autorregressivo integrado de médias móveis (ARIMA) (1, 1, 1), ajustado para a série de proporção de prevalência (%) da leishmaniose visceral canina, 2006 a julho/2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

### 5.3.3 Incidência de casos de LVH x proporção de prevalência da LVC

Um pressuposto dos modelos VAR é de que as variáveis incluídas no modelo sejam estacionárias. Por meio do teste de raiz unitária ADF, realizada anteriormente, foi possível identificar que as séries de casos humanos e de prevalência canina não são estacionárias e que, portanto, somente após acrescentar a primeira diferença à série original é que elas se tornam estacionárias. A importância da realização deste teste está no fato de que a regressão de uma série temporal não-estacionária contra outra série também não-estacionária pode produzir uma regressão espúria (GUJARATI, 2006).

Dado que as séries são integradas de mesma ordem, torna-se necessária a realização do teste de cointegração utilizando o método de Johansen. Antes de realizar o teste de cointegração, há que se determinar o número de defasagens no modelo (numero de meses de ocorrência da variável independente anteriores que

vão influenciar a variável dependente), utilizando o método de seleção de defasagem de vetores autorregressivos (VAR). A seleção de defasagens foi feita levando em consideração os Critérios de Informação de Akaike (AIC), Bayesiano de Schwarz (BIC) e Hannan-Quinn (HQC), conforme os resultados apresentados na Tabela 13.

Tabela 13 Resultados do critério de ordem de defasagem para o modelo autorregressivo vetorial, ajustado para as séries de casos de leishmaniose visceral humana e proporção de prevalência (%) de leishmaniose visceral canina, 2006 a julho/2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Defasagem	Critério*		
	AIC	BIC	HQC
1	10,674681	10,793782	10,722432
2	10,553228	10,791430*	10,648730*
3	10,552868	10,910172	10,696121
4	10,481975	10,958381	10,672980
5	10,536597	11,132103	10,775352
6	10,420661**	11,135269	10,707167

\*Indica defasagem selecionada pelos critérios de informação de Akaike (AIC), Bayesiano de Schwarz (BIC) e Hannan-Quinn (HQC).

Com base nos resultados encontrados para os critérios Bayesiano de Schwarz (BIC) e Hannan-Quinn (HQC), a defasagem selecionada foi 2 períodos. O teste de cointegração de Johansen indicou a presença de dois vetores de cointegração entre as duas variáveis analisadas e a hipótese nula da existência de dois vetores de cointegração foi rejeitada, sugerindo a existência de duas relações de cointegração para o modelo proposto. Esse resultado sugere a adequação do modelo VAR, uma vez que o número de vetores de cointegração é igual ao número de variáveis, de forma que, ao incluir todas as variáveis em nível na especificação VAR, a combinação linear entre elas faz com que a

tendência estocástica entre as séries se anulem, produzindo um relacionamento estacionário (GUJARATI, 2006).

Os resultados encontrados para o modelo VAR, que objetivou analisar a relação dinâmica entre proporção de prevalência canina e casos humanos, estão, apresentados na Tabela 14. O modelo VAR indica que a quantidade de casos de LVH em Belo Horizonte é determinada positivamente pela proporção de prevalência da doença em cães, ocorrida principalmente há dois meses passados ( $p = 0,03$ ). Além disso, verificou-se a relação intraespecífica de influência na ocorrência da enfermidade. Casos humanos se mostraram influenciados pela ocorrência de casos humanos e casos caninos pela ocorrência de casos caninos. Essa relação pode ser explicada pela cadeia epidemiológica da doença, uma vez que esta envolve vetores e fontes de infecção que, uma vez presente no ambiente, aumentam a chance de indivíduos que coabitam o ambiente se infectarem.

Tabela 14 Modelos autorregressivos vetoriais (VAR) para analisar a relação dinâmica entre casos de leishmaniose visceral humana e proporção de prevalência (%) da leishmaniose visceral canina, 2006 a 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Variáveis independentes	Variáveis dependentes			
	Casos humanos		Prevalência canina	
	Coefficiente	Valor de p	Coefficiente	Valor de p
CH_1	-0,67	0,00	-0,09	0,24
CH_2	-0,35	0,00	-0,03	0,68
PPC_1	-0,07	0,58	-0,31	0,00
PPC_2	0,27	0,03	-0,18	0,09
R <sup>2</sup>	0,39		0,11	
R <sup>2</sup> ajustado	0,37		0,08	
Durbin-Watson	2,08		1,99	

CH\_1: casos humanos em um mês passado.

CH\_2: casos humanos em dois meses passados.

PPC\_1: proporção de prevalência canina há um mês passado.

PPC\_2: proporção de prevalência canina há dois meses passados.

De maneira complementar, os resultados encontrados para o Teste de Granger indicam que existe uma relação de antecedência entre a proporção de prevalência canina e os casos humanos ( $p=0,05$ ), assim como entre a proporção de prevalência canina e os casos caninos ( $p=0,01$ ). Por outro lado, no presente estudo, não foi observada relação de antecedência entre os casos humanos e a proporção de prevalência canina ( $p=0,49$ ) (Tabela 15).

Tabela 15 Teste de Granger para os casos de leishmaniose visceral humana e proporção de prevalência (%) de leishmaniose visceral canina, 2006 a 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Direção da relação	Valor de F	Valor de p
Casos humanos → Casos humanos	23,16	0,00
Prevalência canina → Casos humanos	2,94	0,05
Casos humanos → Prevalência canina	0,70	0,49
Prevalência canina → Prevalência canina	4,80	0,01

#### 5.3.4 Proporção de prevalência de reservatório

A série de dados de prevalência de reservatório compreende o período entre janeiro de 2006 a julho de 2013. A análise visual do gráfico da série histórica de prevalência de reservatório indica inicialmente a ausência da componente tendência e sugere que a série é não-estacionária (Figura 9). Adicionalmente, a análise do gráfico amplitude x média indica que o modelo é aditivo e que, portanto, não será necessária a transformação logarítmica nos dados.

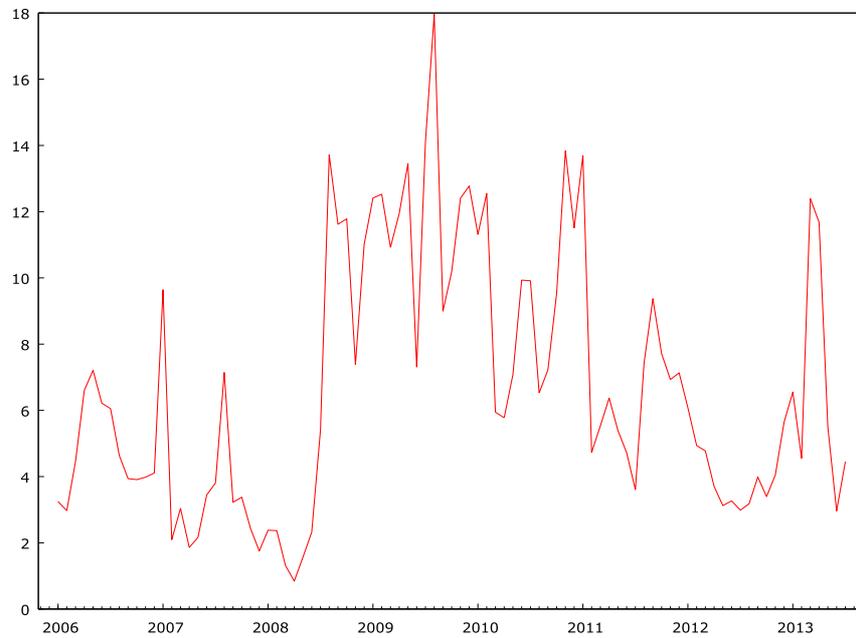


Figura 9 Série de proporção de prevalência de reservatório (%) da leishmaniose visceral canina, para o período compreendido entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

O teste ADF foi estimado para a série mensal com constante e sem constante, tanto em nível quanto em sua diferença (Tabela 15). Por meio do teste de raiz unitária, verifica-se que a série analisada é não-estacionária e que, portanto, somente após o acréscimo da primeira diferença à variável é que se esta se torna estacionária (Tabela 16).

Tabela 16 Teste de raiz unitária de Dickey-fuller aumentado da série de proporção de prevalência de reservatório (%) de leishmaniose visceral canina, no período entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Categorias de análise	Teste com constante	Teste sem constante
	Valor de p	Valor de p
Série original	0,538	0,289
Primeira diferença da série original	0,000	0,000

Ao acrescentar a primeira diferença à série original para eliminar a componente tendência, obtém-se o correlograma representado na Figura 10, indicando que, ao eliminar a componente tendência com a primeira diferença, a série se torna estacionária, mas não ruído branco, visto que há períodos de defasagem fora do intervalo de confiança. Assim, por meio do Teste ADF e pela visualização do correlograma, foi possível observar que a série de proporção de prevalência de reservatórios em Belo Horizonte apresenta tendência e não sazonalidade ( $P < 0,05$ ).

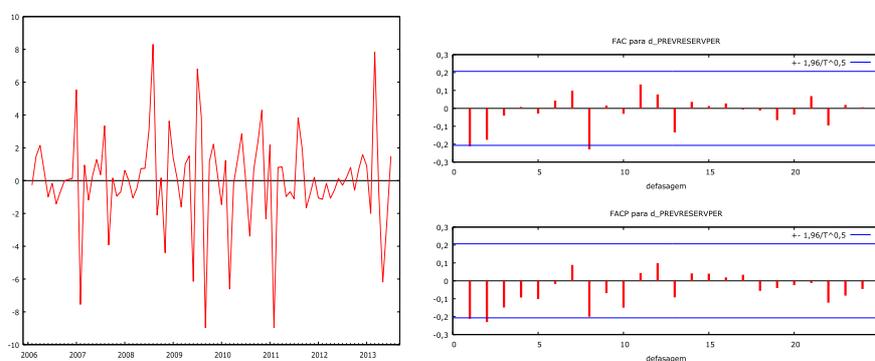


Figura 10 Série de proporção de prevalência de reservatório (%) de leishmaniose visceral canina, sem tendência e da respectiva função de autocorrelação e autocorrelação parcial, para o período compreendido entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Os resultados encontrados, para as funções de autocorrelação e autocorrelação parcial da série acrescentada à primeira diferença, forneceram informações para o ajuste de um modelo autorregressivo integrado de médias móveis (ARIMA 3, 1, 3) incompleto com intervenção, apresentado na Tabela 17.

Tabela 17 Modelo autorregressivo integrado de médias móveis (ARIMA) (3, 1, 3), ajustado\* para a primeira diferença e modelos de intervenção da série de proporção de prevalência de reservatório (%) da leishmaniose visceral canina, período entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Variável	Coefficiente	Erro-padrão	Z	Valor de p
Phi_1	0,99	0,07	12,61	0,00
Phi_3	-0,18	0,08	-2,25	0,02
Theta_1	-1,49	0,03	-39,96	0,00
Theta_3	0,49	0,03	13,19	0,00
Dummy_abril_2008	0,76	0,06	11,42	0,00
Dummy_agosto_2009	-6,87	1,36	-5,04	0,00
Dummy_agosto_2009_1	5,97	1,31	4,53	0,00

\* Critério de Akaike: 425,40; Critério de Schwarz: 445,40; Critério Hannan-Quinn: 433,46.

O ajuste do modelo ARIMA com intervenção ajustada indica que, dentre os períodos de intervenção testados, foi encontrado como estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ) a queda ocorrida em abril/2008 ( $p = 0,000$ ), seguida de um aumento expressivo na proporção de prevalência de reservatórios, culminando num pico observado em agosto/2009 ( $p = 0,000$ ). Esse pico de 2009 sugere uma possível intervenção na série, já que, após este período, o comportamento da série se alterou, apresentando tendência de queda após agosto/2009.

Os resultados encontrados para o correlograma dos resíduos do modelo indicam que se trata de um ruído branco, já que não há lags fora do intervalo de confiança no correlograma dos resíduos deste modelo, bem como  $Q < \chi^2$  (Figura

11). Os resultados indicaram que a série modelada não apresentou evidências de heterocedasticidade na variância dos resíduos (observado no correlograma dos resíduos quadráticos e no teste  $Q < \chi^2$ ). Esses resultados indicam que não há necessidade de ajuste de modelos de volatilidade condicional ARCH.

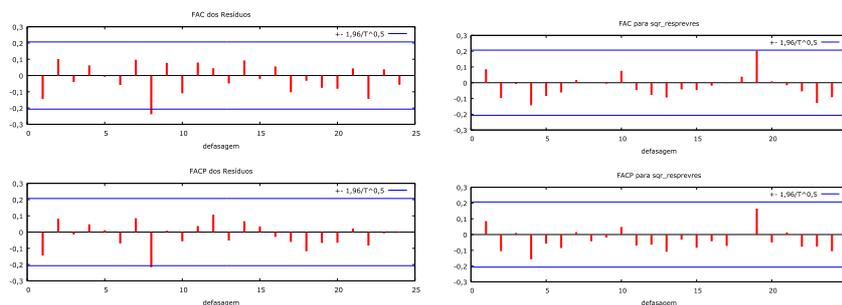


Figura 11 Função de autocorrelação e autocorrelação parcial dos resíduos e resíduos quadrados do modelo autorregressivo integrado de médias móveis (ARIMA) (1, 1, 1), ajustado para a série de proporção de prevalência de reservatório (%) de leishmaniose visceral canina, no período de janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

### 5.3.5 Incidência de casos de LVH x proporção de prevalência de reservatório da LVC

Um pressuposto dos modelos VAR é de que as variáveis incluídas no modelo sejam estacionárias. Por meio do teste de raiz unitária ADF, realizada anteriormente, foi possível identificar que as séries de casos humanos e de prevalência de reservatório não são estacionárias e que, portanto, somente após acrescentar a primeira diferença à série original é que elas se tornam estacionárias. A seleção de defasagens do modelo VAR foi feita levando em consideração os Critérios de Informação de Akaike (AIC), Bayesiano de

Schwarz (BIC) e Hannan-Quinn (HQC), conforme os resultados apresentados na Tabela 18.

Tabela 18 Resultados do critério de ordem de defasagem, para o modelo autorregressivo vetorial, ajustado para as séries de casos de leishmaniose visceral humana e proporção de prevalência de reservatório (%) de leishmaniose visceral canina, no período entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Defasagem	Critério		
	AIC	BIC	HQC
1	10,707218	10,822971	10,753750
2	10,545156	10,776662*	10,638219*
3	10,534836*	10,882096	10,674432
4	10,604113	11,067125	10,790240
5	10,680410	11,259176	10,913069
6	10,672504	11,367023	10,951695

\*Indica defasagem selecionada pelos critérios de informação de Akaike (AIC), Bayesiano de Schwarz (BIC) e Hannan-Quinn (HQC).

Com base nos resultados encontrados para os critérios BIC e HQC, a defasagem selecionada foi 2 períodos. O teste de cointegração de Johansen indicou a presença de dois vetores de cointegração entre as duas variáveis analisadas e a hipótese nula da existência de dois vetores de cointegração foi rejeitada, sugerindo a existência de duas relações de cointegração para o modelo proposto.

Os resultados encontrados para o modelo VAR, para analisar a relação dinâmica entre casos humanos e prevalência de reservatórios, são apresentados na Tabela 19 e indicam que a quantidade de casos humanos é influenciada positivamente pela proporção de reservatórios de LV em Belo Horizonte, principalmente, quando ocorrida há dois meses antes dos casos humanos ( $p = 0,03$ ).

Tabela 19 Modelos autorregressivos vetoriais (VAR) para analisar a relação dinâmica entre casos de leishmaniose visceral humana e proporção de prevalência de reservatório (%) da leishmaniose visceral canina, 2006 a 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Variáveis independentes	Variáveis dependentes			
	Casos humanos		Prevalência de reservatório	
	Coefficiente	Valor de p	Coefficiente	Valor de p
CH_1	-0,67	0,00	0,07	0,35
CH_2	-0,30	0,00	0,12	0,11
PR_1	-0,14	0,31	-0,24	0,02
PR_2	0,30	0,04	-0,19	0,08
R-quadrado	0,40		0,13	
R-quadrado ajustado	0,38		0,09	
Durbin-Watson	2,10		2,04	

CH\_1: casos humanos em um mês passado.

CH\_2: casos humanos em dois meses passados.

PR\_1: proporção de reservatórios caninos há um mês passado.

PR\_2: proporção de reservatórios caninos há dois meses passados.

De maneira complementar, os resultados encontrados para o Teste de Granger indicam que existe uma relação de antecedência entre a proporção de prevalência de reservatórios e os casos humanos ( $p = 0,03$ ). Por outro lado, no presente estudo, não foi observada relação de antecedência estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ) entre os casos humanos e a proporção de prevalência de reservatórios (0,27) (Tabela 20).

Tabela 20 Teste de Granger para os casos de leishmaniose visceral humana e proporção de prevalência de reservatórios de leishmaniose visceral canina (%), 2006 a 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Relação de antecedência	Valor de F	Valor de p
Casos humanos → Casos humanos	22,23	0,00
Prevalência reservatório → Casos humanos	3,38	0,03
Casos humanos → Prevalência reservatório	1,31	0,27
Prevalência reservatório → Prevalência de reservatório	3,48	0,03

### 5.3.6 Proporção de cães soropositivos eutanasiados

A série histórica da PE compreende o período entre janeiro de 2006 a julho de 2013. A análise visual do gráfico da série indica inicialmente que a série é não-estacionária (Figura 12). O gráfico amplitude x média indica que o modelo é aditivo e que, portanto, não será necessária a transformação logarítmica nos dados.

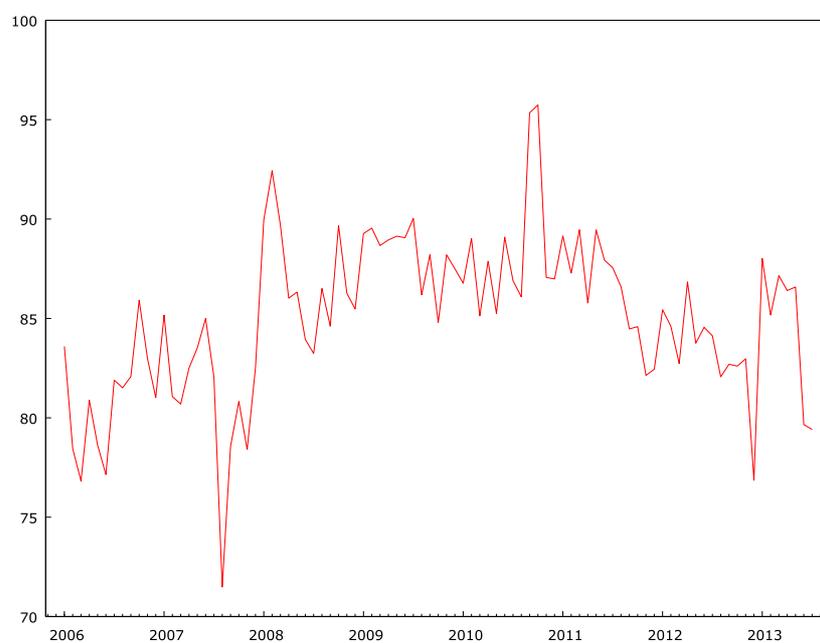


Figura 12 Série temporal de proporção de cães positivos (ELISA e RIFI) eutanasiados (%) para o período compreendido entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Por meio do teste de raiz unitária ADF, verifica-se que a série analisada é não-estacionária e que, portanto, somente após o acréscimo da primeira diferença à variável é que se esta se torna estacionária (Tabela 21).

Tabela 21 Teste de raiz unitária de Dickey-fuller, aumentado da série de proporção de cães eutanasiados (%), no período entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Categorias de análise	Teste com constante	Teste sem constante
	p-valor	p-valor
Série original	0,399	0,746
Primeira diferença da série original	0,000	0,000

Ao acrescentar a primeira diferença à série original, para eliminar a componente tendência, obtém-se o correlograma apresentado na Figura 13, indicando que, ao eliminar a componente tendência com a primeira diferença, a série se torna estacionária, mas não ruído branco. Assim, por meio do Teste ADF e pela visualização do correlogramas, foi possível observar que a série de proporção de cães eutanasiados em Belo Horizonte apresenta tendência e não sazonalidade ( $P < 0,05$ ).

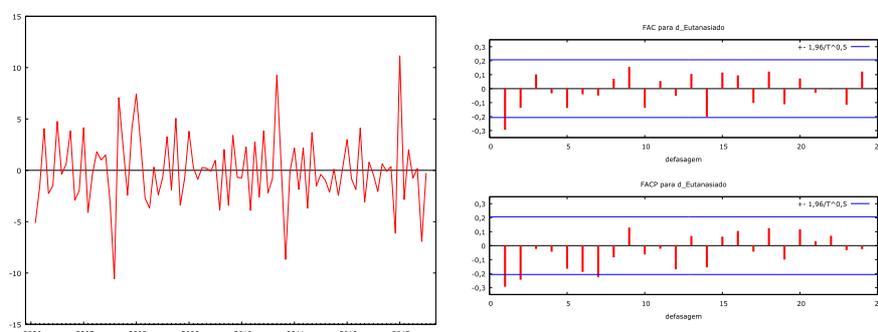


Figura 13 Série de proporção de cães eutanasiados (%), sem tendência e da respectiva função de autocorrelação e autocorrelação parcial, para o período compreendido entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Os resultados encontrados, para as funções de autocorrelação e autocorrelação parcial da série acrescentada à primeira diferença, forneceram informações para o ajuste de um modelo autorregressivo integrado de médias móveis ARIMA (2, 1, 1) incompleto com intervenção, apresentado na Tabela 22.

Tabela 22 Modelo autorregressivo integrado de médias móveis (ARIMA) (2, 1, 1), ajustado\* para a primeira diferença e modelos de intervenção da série de proporção de cães eutanasiados (%), no período entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Variável	Coefficiente	Erro-padrão	Z	Valor de p
Phi_1	-0,37	0,12	3,08	0,00
Theta_1	-0,88	0,05	-15,65	0,00
Dummy_Setembro_2010	0,14	0,08	1,74	0,08

\*Critério de Akaike: 464,53; Critério de Schwarz: 474,53; Critério Hannan-Quinn: 468,56.

O ajuste do modelo ARIMA, com intervenção ajustado, indica que, dentre os períodos de intervenção testados, apenas o período que corresponde à queda significativa que ocorreu em janeiro de 2010, na proporção de cães eutanasiados com defasagem de 1 período, exerceu influência significativa sobre o comportamento da série, sugerindo um possível efeito de intervenção.

Os resultados encontrados para o correlograma dos resíduos do modelo indicam que se trata de um ruído branco, dado que não há lags fora do intervalo de confiança no correlograma dos resíduos deste modelo e  $Q < \chi^2$  (Figura 14). Os resultados indicaram que a série modelada não apresentou evidências de heterocedasticidade na variância dos resíduos (observado no correlograma dos resíduos quadráticos) e reafirmam não haver a necessidade de ajuste de modelos de volatilidade condicional ARCH.

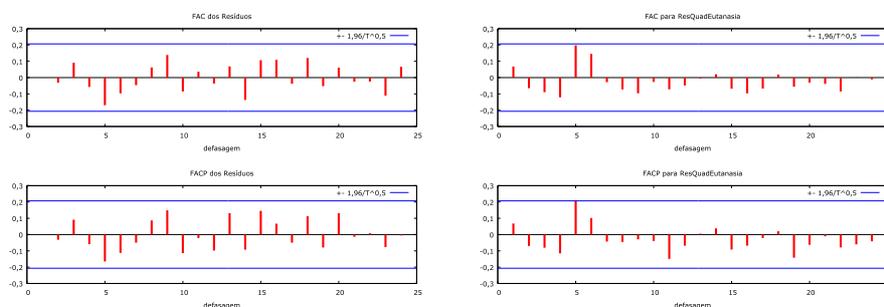


Figura 14 Função de autocorrelação e autocorrelação parcial dos resíduos e resíduos quadrados do modelo autorregressivo integrado de médias móveis (ARIMA) (1, 1, 1), ajustado para a série de proporção de cães eutanasiados (%), no período de janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

### 5.3.7 Proporção de cães positivos não eutanasiados

A série histórica da PNE compreende o período entre janeiro de 2006 a julho de 2013. A análise visual do gráfico da série indica que a série é não-estacionária (Figura 15), enquanto o gráfico amplitude x média indica que o modelo é aditivo, não havendo a necessidade de transformação logarítmica nos dados.

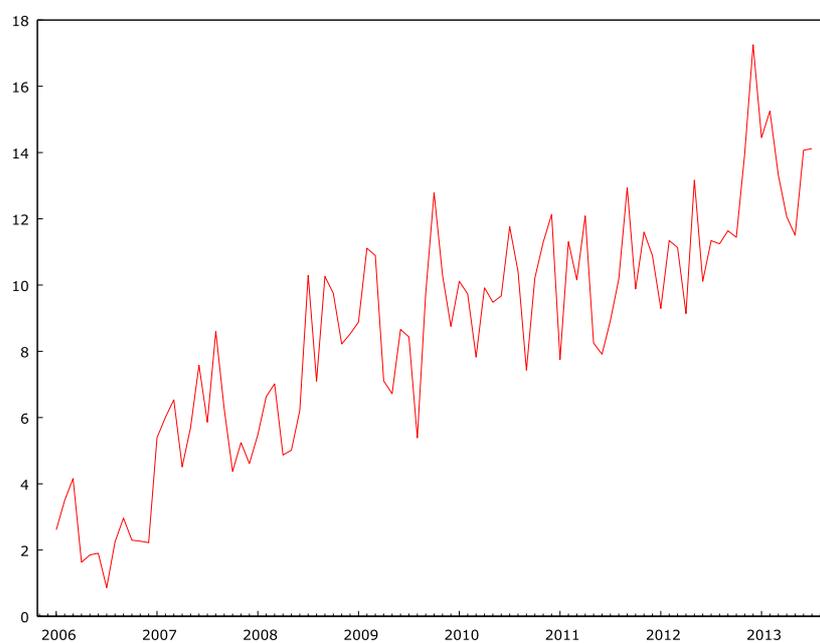


Figura 15 Série de proporção de cães positivos (ELISA e RIFI) não eutanasiados (%), para o período compreendido entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Por meio do teste de raiz unitária ADF, verifica-se que a série analisada é não-estacionária e que, portanto, somente após o acréscimo da primeira diferença à variável é que se esta se torna estacionária (Tabela 23). Assim, por meio do Teste ADF e pela visualização do correlogramas, foi possível observar que a série de proporção de cães não eutanasiados em Belo Horizonte apresenta tendência e não sazonalidade ( $P < 0,05$ ).

Tabela 23 Teste de raiz unitária de Dickey-fuller, aumentado da série de proporção de cães não eutanasiados, no período entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Categorias de análise	Teste com constante	Teste sem constante
	p-valor	p-valor
Série original	0,365	0,872
Primeira diferença da série original	0,000	0,000

Ao eliminar a componente tendência com a primeira diferença a série se torna estacionária, mas não ruído branco (Figura 16).

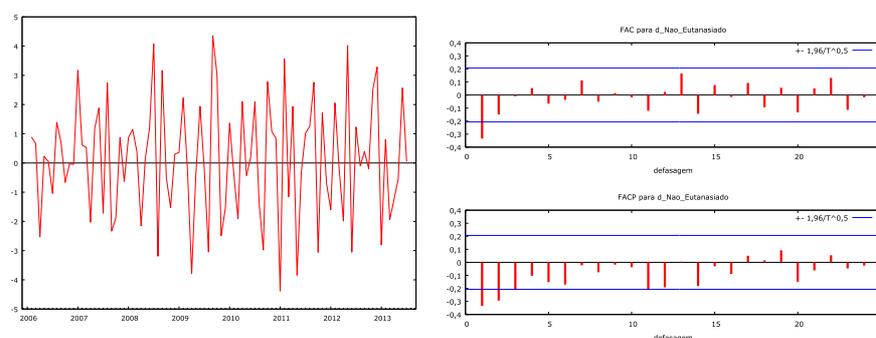


Figura 16 Série de proporção de cães não eutanasiados (%), sem tendência e da respectiva função de autocorrelação e autocorrelação parcial para o período compreendido entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Os resultados encontrados para as funções de autocorrelação e autocorrelação parcial da série acrescentada à primeira diferença forneceram informações para o ajuste de um modelo autorregressivo integrado de médias móveis (ARIMA 0, 1, 1) sem intervenção, visto que os períodos testados não causaram uma mudança significativa no comportamento da série ( $p > 0,05$ ), conforme indica a Tabela 24.

Tabela 24 Modelo autorregressivo integrado de médias móveis (ARIMA) (0, 1, 1), ajustado\* para a primeira diferença da série de proporção de cães não eutanasiados (%), no período entre janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Variável	Coefficiente	Erro-padrão	Z	Valor de p
Theta 1	-0,62	0,09	-6,41	0,00

\*Critério de Akaike: 361,867; Critério de Schwarz: 366,867; Critério Hannan-Quinn: 363,883.

Os resultados encontrados para o correlograma dos resíduos do modelo indicam um ajuste de modelo ruído branco, dado que não há lags fora do intervalo de confiança no correlograma dos resíduos deste modelo e  $Q < \chi^2$  (Figura 17). A série modelada não apresentou evidências de heterocedasticidade na variância dos resíduos (observado no correlograma dos resíduos quadráticos) e indica que não há a necessidade de ajuste de modelos de volatilidade condicional ARCH.

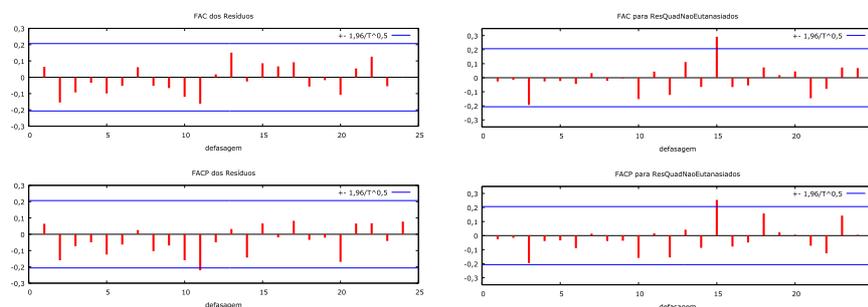


Figura 17 Função de autocorrelação e autocorrelação parcial dos resíduos e resíduos quadrados do modelo autorregressivo integrado de médias móveis (ARIMA) (1, 1, 1), ajustado para a série de proporção de cães não- eutanasiados (%), no período de janeiro de 2006 a julho de 2013, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

No presente estudo, foi verificado que todos os indicadores de morbidade e de qualidade do serviço de saúde apresentaram tendência ao longo

do tempo, porém não sazonalidade ( $p < 0,05$ ). As proporções de casos humanos, prevalência canina e prevalência de eutanasiados apresentaram tendência de queda, enquanto as proporções de reservatórios e de cães positivos não eutanasiados aumentaram ao longo do tempo. Essa tendência de aumento pode ser explicada pelas crescentes discordâncias entre os testes diagnósticos ELISA e RIFI, levando à caracterização de cães com status de indeterminado e a monitorar situações na qual o animal, mesmo sendo positivo na ELISA, não é eutanasiado. Como cães com resultado indeterminado e a monitorar entram no numerador no cálculo dos indicadores, baseados nas proporções de reservatórios e de não eutanasiados, é possível explicar a observada tendência de aumento nesses indicadores ao longo do tempo, o que pode representar um risco epidemiológico elevado, uma vez que a manutenção desses potenciais reservatórios de *L. infantum* no ambiente pode constituir em um maior risco para humanos e animais.

Em relação à sazonalidade, ao contrário do presente estudo, Brito et al. (2014) observaram que, na cidade de Jaciara, Mato Grosso, entre 2003 e 2012, indivíduos são mais acometidos nos meses de maio, junho e julho, portanto, nos meses seguintes, após a época de maior densidade do vetor (abril e maio). Apesar do verificado por Brito et al. (2014), Mestre e Fontes (2007) observaram que, em Mato Grosso, a transmissão não apresenta padrão sazonal, o que, segundo os autores, pode ser explicado pela duração do período de incubação da doença, que é variável, além das diferenças no tempo para busca de atendimento médico após infecção.

De acordo com Colla-Jacques, Casanova e Prado (2010), a precipitação e a temperatura são os principais fatores que determinam a quantidade de umidade no solo, o que, conseqüentemente, influencia na qualidade da matéria orgânica que *L. longipalpis* utiliza para deposição dos ovos. Assim, segundo esses autores, a sazonalidade é uma característica da distribuição deste vetor e,

consequentemente, dos casos da LV em humanos e cães, o que indica que o conhecimento sobre as épocas de maior ocorrência do vetor é importante para implementação de medidas de controle. Porém, na região Sudeste do Brasil, como em Belo Horizonte, a ausência de estações climáticas bem delimitadas conduz a dificuldades em estabelecer as épocas de maior presença do vetor, principalmente, em estudos cuja avaliação é feita durante um curto tempo. Lopes et al. (2010), ao estudar a distribuição dos casos humanos e caninos de LV em Belo Horizonte/MG entre 1994 e 2007, por meio de séries temporais, observaram a ausência de sazonalidade na ocorrência da doença em cães, o que, segundo os autores, pode ser explicado pela presença do vetor na área estudada, ao longo de todo o ano, mesmo que sua presença seja maior nas épocas de chuva.

Por meio dos modelos VAR e Granger, foi possível verificar que, em Belo Horizonte, entre os anos de 2006 e 2013, a proporção de soroprevalência canina e a proporção de reservatórios no ambiente apresentaram uma relação de influência sobre os casos em humanos ( $p < 0,05$ ). É importante destacar que o modelo VAR e o teste de Granger avaliam se variações de uma variável independente poderiam preceder variações em uma independente (GUJARATI, 2006), porém, não permitem uma avaliação da complexidade e multicausalidade envolvida na cadeia epidemiológica de transmissão de um agente etiológico como a *L. infantum*, e nem na adequação de uma medida de controle como o controle de reservatórios em uma área extensa e endêmica como Belo Horizonte.

Além disso, é importante destacar que cães sororreagentes são identificados, na maior parte dos casos, por meio de busca ativa na rotina do controle da LV e do serviço de saúde (*screenings*), enquanto casos humanos são aqueles sintomáticos, notificados no sistema de saúde após diagnóstico individual. Portanto, a LV é diagnosticada, nesses hospedeiros, em situações epidemiológicas distintas, característica essa que deve ser levada em

consideração na avaliação dessa relação de antecedência, mas que não foi modelado nas avaliações temporais e espaciais realizadas no presente estudo.

Apesar disso, outros autores já destacaram que eutanásia do reservatório canino, mesmo sendo uma medida de controle preconizada no Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (BRASIL, 2014), quando adotada de maneira isolada, não apresenta efetividade na redução dos casos e na disseminação da LVH no país, determinando assim a importância da avaliação da efetividade das ações propostas pelo PVC-LV e adotadas pelos sistemas de saúde (BRASIL, 2014).

Ainda nesse contexto, de acordo com Camargo-Neves et al. (2001), a execução destas ações isoladas sem análise sistemática que possibilite avaliar o impacto de tais medidas, acaba por torná-las inócuas. Assim, o que se observa é que, apesar da implementação dessas estratégias, principalmente em áreas endêmicas para a doença, a incidência continua elevada em diversas regiões do país (COSTA et al., 2013a).

Além disso, é importante destacar o que discute Costa et al. (2013a), ou seja, que a eliminação de cães positivos não é uma medida eficaz se não associada a outras estratégias, como o controle dos vetores, principalmente em áreas endêmicas. Segundo esses autores, para se atingir uma efetividade satisfatória no controle da doença, é necessário considerar a necessidade de medidas específicas para cada caso, por exemplo, em função de taxas de transmissão diferenciadas entre diferentes cidades e entre regiões de uma mesma cidade e que é necessária continuidade na aplicação das medidas ao longo do tempo.

Neste sentido, Ribas et al. (2013), após avaliarem o impacto das estratégias de controle adotadas pelo PVC-LV, por meio de modelos matemáticos, observaram que o controle do vetor, por exemplo, por meio da utilização nos cães de colares impregnados com inseticida, é uma medida mais

efetiva na redução dos casos de LVH que a eliminação dos cães positivos. Segundo esses autores, a estratégia de eutanasiar cães positivos poderia ser eliminada, sem que isso representasse um maior risco à população humana. Além disso, Penaforte et al. (2013), após investigarem a eutanásia de cães da cidade de Divinópolis/MG, em 2011, área endêmica para LV, observaram que essa medida de controle precisa ser mais bem regulamentada, não apenas na cidade estudada, mas em todo o país. Segundo esses autores, a legislação ainda é pouco clara em relação aos critérios para se considerar um cão positivo, o que determinaria a eutanásia. Segundo Penaforte et al. (2013) e Coura-Vital (2013), essa situação, associada à recusa dos proprietários em permitir a eutanásia de seus animais e à falta de aplicação de inquéritos sorológicos em diversas regiões do país, mesmo após recomendações do ministério da saúde, geram as falhas no controle da doença atualmente observadas em humanos no Brasil.

Essas situações já foram relatadas, por exemplo, em Minas Gerais, na cidade de Belo Horizonte/MG. Segundo Araújo et al. (2013), neste município, o PVC-LV apresenta dificuldades no controle da doença, por ser uma área territorialmente grande, que apresenta ambientes urbanos bastante variáveis, elevada densidade humana e canina e altas TI e prevalência da LV, fatores que propiciam a disseminação da doença. Além disso, Lopes et al. (2010) observaram que, em Belo Horizonte/MG, entre 1994 e 2007, em média 20% dos cães soropositivos para *L. infantum*, não foram eutanasiados e, de acordo com a SMSA/BH (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE, 2014), em 2013, aproximadamente 15% dos cães soropositivos não foram eliminados, portanto, permaneceram no ambiente como fonte de infecção do agente etiológico ao vetor. No presente estudo, a taxa de não eutanásia média observada entre 2006 e 2013 foi de  $8,79 \pm 1,61\%$  dos cães soropositivos (ELISA e RIFI).

Além disso, segundo Lopes et al. (2010), as dificuldades de manter o diagnóstico associado à demora em se realizar a eutanásia são, provavelmente,

os elementos de maior peso que refletem na baixa resolutividade do programa em vigência na cidade. Além disso, o município enfrenta dificuldades no desenvolvimento das ações de controle, não só por problemas técnico-operacionais do próprio serviço, mas também pela crescente resistência dos proprietários em permitir o acesso dos agentes de saúde às suas residências para controle químico e coleta de sangue animal para diagnósticos dos cães, pela recusa para entrega do animal positivo para eutanásia, e, ainda, pelo crescente número de tratamento canino, realizado por médicos veterinários, apesar da proibição pelo Ministério da Saúde (LOPES et al., 2010).

#### **5.4 Análises espaciais**

Compreender a complexidade geográfica da doença representa um grande benefício na prestação de cuidados de saúde, permitindo a identificação de áreas de maior prevalência cuja implementação de programas de prevenção e controle é mais urgente (Pereira, 2014).

Ao observar os mapas de distribuição de casos de LVH, LVC e óbitos (figuras 18 a 25), é possível verificar que a ocorrência de casos humanos está aparentemente associada aos casos caninos ocorridos em anos anteriores. Essa característica pode ser visualizada tanto pelos mapas de distribuição quanto pelos mapas de *cluster*. Isso indica que medidas de controle sobre a LVH, que enfocam o controle do reservatório, podem surtir em efeito mais significativo após um período de tempo elevado, pelas próprias características da cadeia epidemiológica da doença, como o elevado período de incubação e sazonalidade na distribuição do vetor.

Ao longo das figuras de 18 a 25, é possível observar que os casos de LVH e LVC se concentram principalmente ao longo das áreas de abrangência compreendidas nos distritos sanitários de Venda Nova, Norte, Leste, Nordeste e

Noroeste, formando assim uma faixa de maior risco de ocorrência de casos caninos e, conseqüentemente, de casos humanos em Belo Horizonte. Araújo et al. (2013), ao avaliarem a associação entre o Índice de Vulnerabilidade a Saúde (IVS), composto por diferentes indicadores, que objetiva caracterizar diferentes regiões do município de Belo Horizonte quanto à vulnerabilidade social, verificaram que esse índice pode ser adequado para caracterizar o risco de adoecimento por LVH em Belo Horizonte. Neste sentido, é importante destacar que são justamente as áreas de abrangência que compõem os distritos sanitários com maior número de casos, visualizados por meio de mapas no presente estudo, aquelas que apresentam os maiores valores no IVS de Belo Horizonte. Além disso, é interessante ressaltar que esses distritos foram justamente aqueles que apresentaram, ao longo do tempo, as maiores TI da doença, com destaque aos distritos de Nordeste (TI = 6,41 casos / 100.000 habitantes), Venda Nova (TI = 5,91 casos / 100.000 habitantes), Noroeste (TI = 5,60 casos / 100.000 habitantes) e Norte (TI = 5,04 casos / 100.000 habitantes).

No presente estudo, a relação entre a prevalência do reservatório canino e a morbidade da doença em humanos foi avaliada temporalmente, por meio de modelos VAR complementados por testes de Granger, que confirmaram que casos humanos dependem da quantidade de casos caninos ocorridos até dois meses passados ( $p < 0,05$ ) (Tabelas 14 e 15).

Esses resultados indicam que medidas que avaliem a adequação dessas ações devem ser avaliadas, ao longo do tempo, como por meio de séries temporais, especialmente considerando que os efeitos de tais medidas podem ocorrer após longos períodos de tempo.

Observa-se que há uma mudança na distribuição dos casos humanos em relação aos casos caninos em torno de 2009, onde parecem se deslocar das áreas mais concentradas de casos positivos caninos para as áreas nas quais houve um expressivo aumento na ocorrência de reservatórios caninos, principalmente a

partir de 2008 (Figuras 1 a 9, ANEXO A). Isto pode estar relacionado ao aumento de proporção de reservatórios ao longo dos anos (ANEXO A). E que quando comparados os reservatórios aos cães positivos, a partir desse ano, os primeiros tomam uma proporção superior (Figura 3). Essa relação entre a ocorrência de reservatórios e casos de LVH, também, foi avaliada temporalmente por meio de modelos autorregressivos vetoriais complementados por testes de Granger, que confirmaram que casos humanos dependem da quantidade de reservatórios ocorridos até dois períodos passados ( $p < 0,05$ ) (Tabelas 19 e 20).

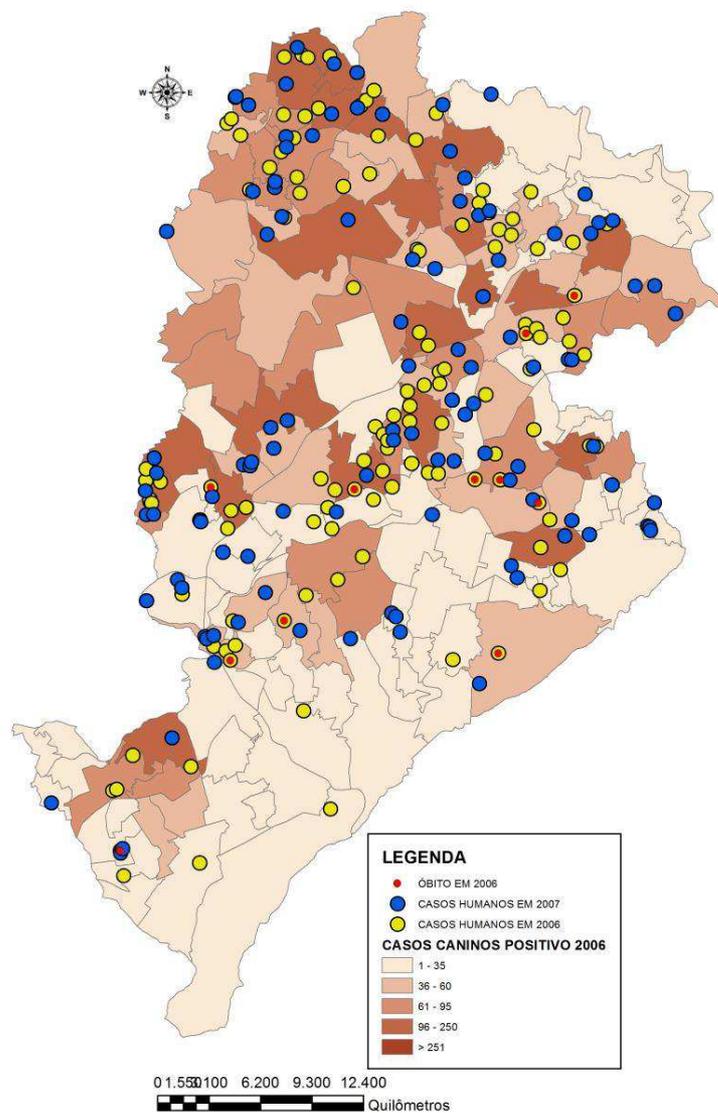


Figura 18 Distribuição dos casos de leishmaniose visceral humana e canina<sup>1</sup> por área de abrangência dos centros de saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006

<sup>1</sup> Casos caninos positivos na *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), porém negativo ou inconclusivo na Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI).

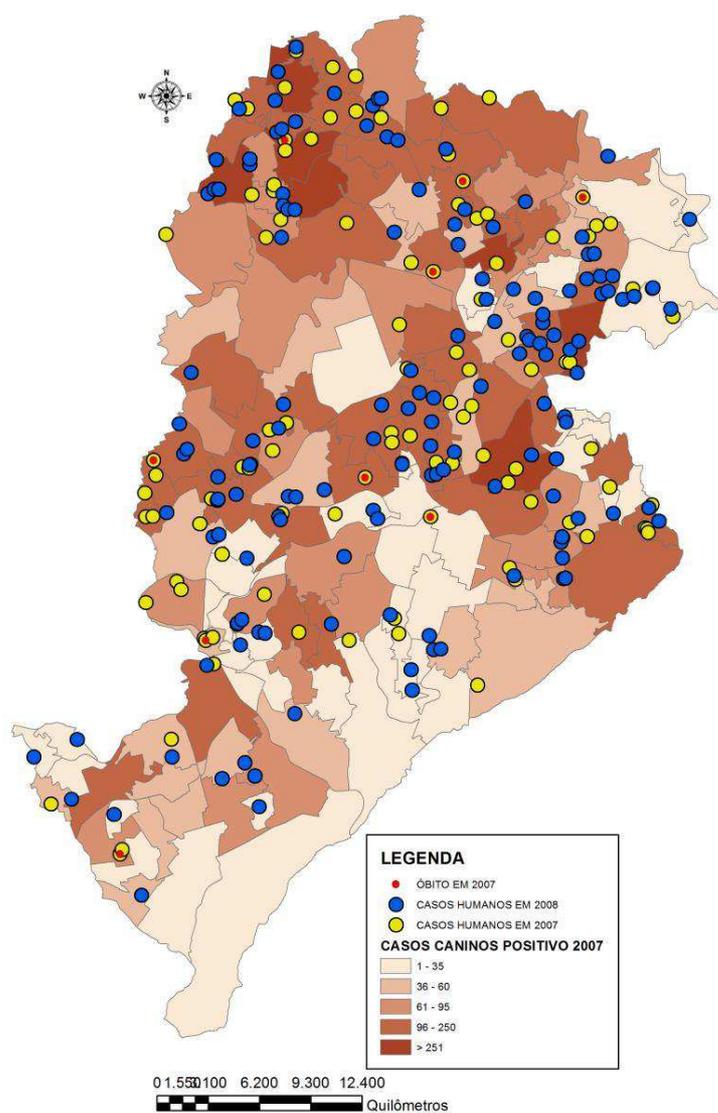


Figura 19 Distribuição dos casos de leishmaniose visceral humana e canina<sup>1</sup> por área de abrangência dos centros de saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2007

<sup>1</sup> Casos caninos positivos na *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), porém negativo ou inconclusivo na Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI).

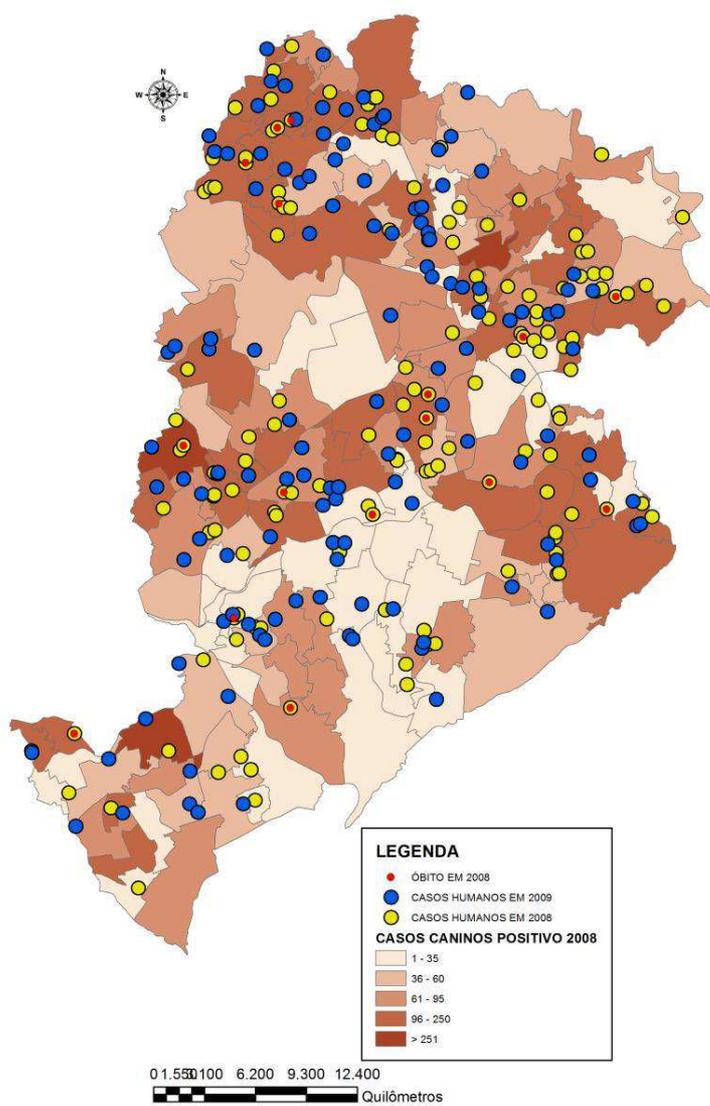


Figura 20 Distribuição dos casos de leishmaniose visceral humana e canina<sup>1</sup> por área de abrangência dos centros de saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2008

<sup>1</sup> Casos caninos positivos na *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), porém negativo ou inconclusivo na Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI).

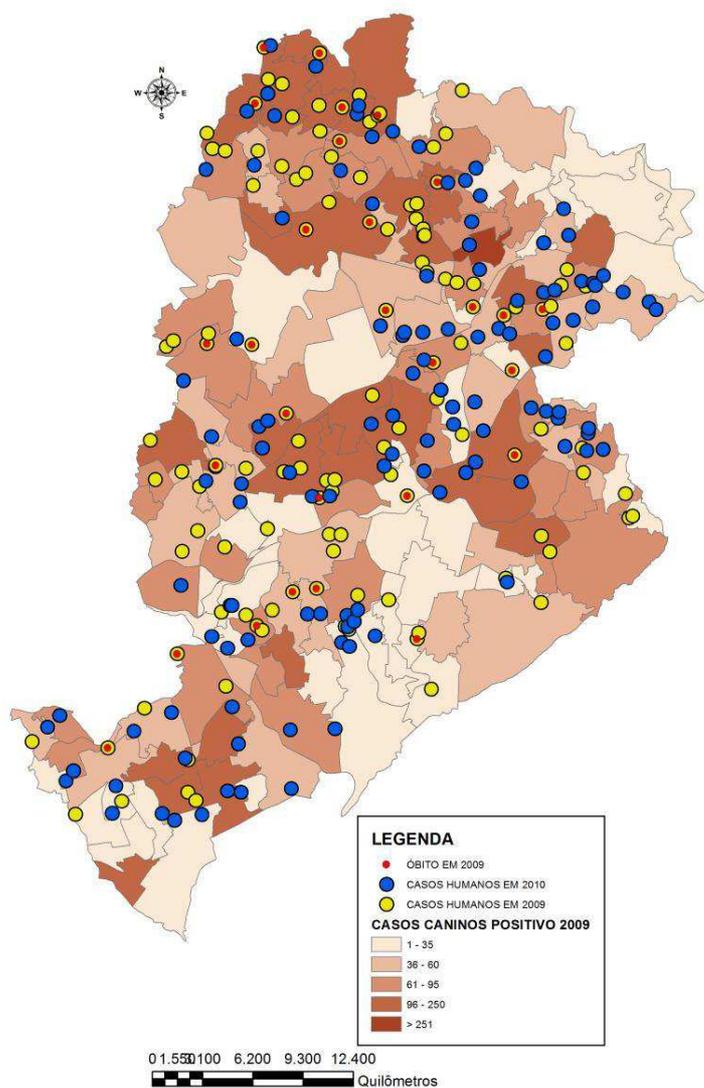


Figura 21 Distribuição dos casos de leishmaniose visceral humana e canina<sup>1</sup> por área de abrangência dos centros de saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2009

<sup>1</sup> Casos caninos positivos na *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), porém negativo ou inconclusivo na Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI).

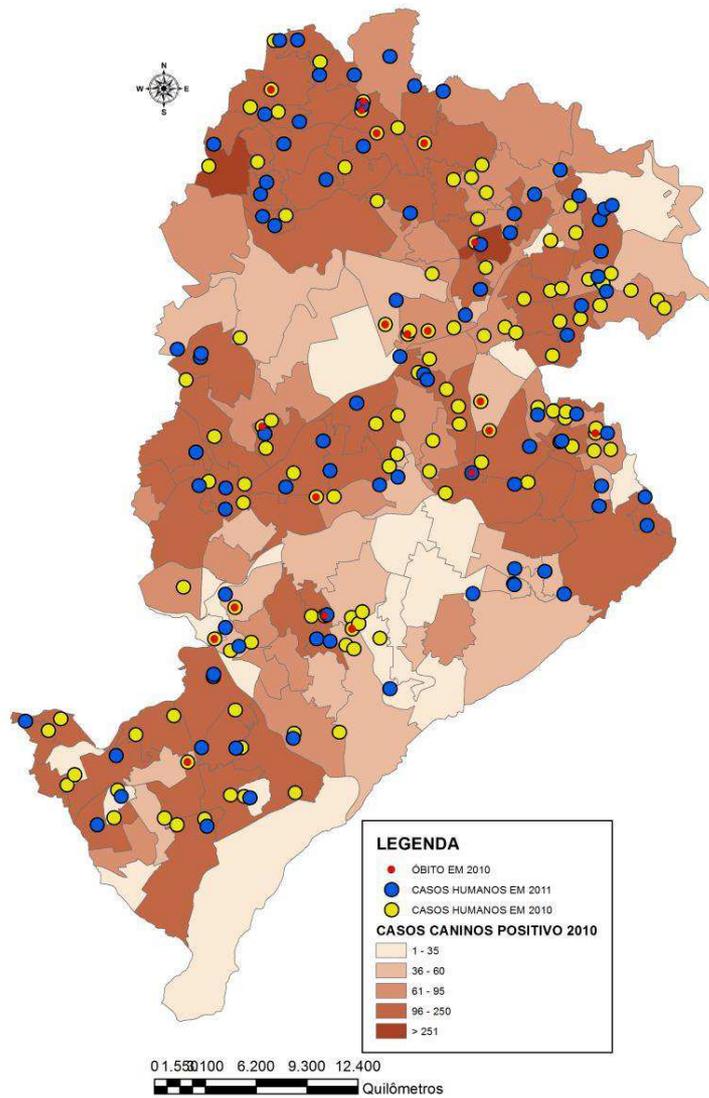


Figura 22 Distribuição dos casos de leishmaniose visceral humana e canina<sup>1</sup> por área de abrangência dos centros de saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2010

<sup>1</sup> Casos caninos positivos na *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), porém negativo ou inconclusivo na Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI).

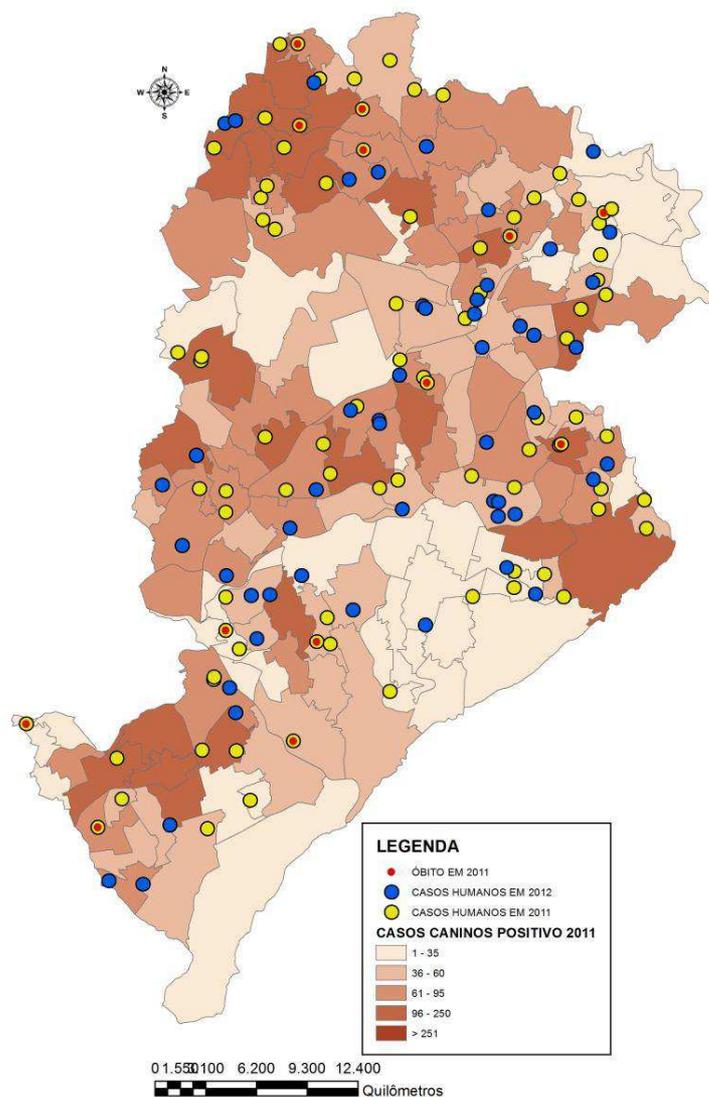


Figura 23 Distribuição dos casos de leishmaniose visceral humana e canina<sup>1</sup> por área de abrangência dos centros de saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006

<sup>1</sup> Casos caninos positivos na *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), porém negativo ou inconclusivo na Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI).

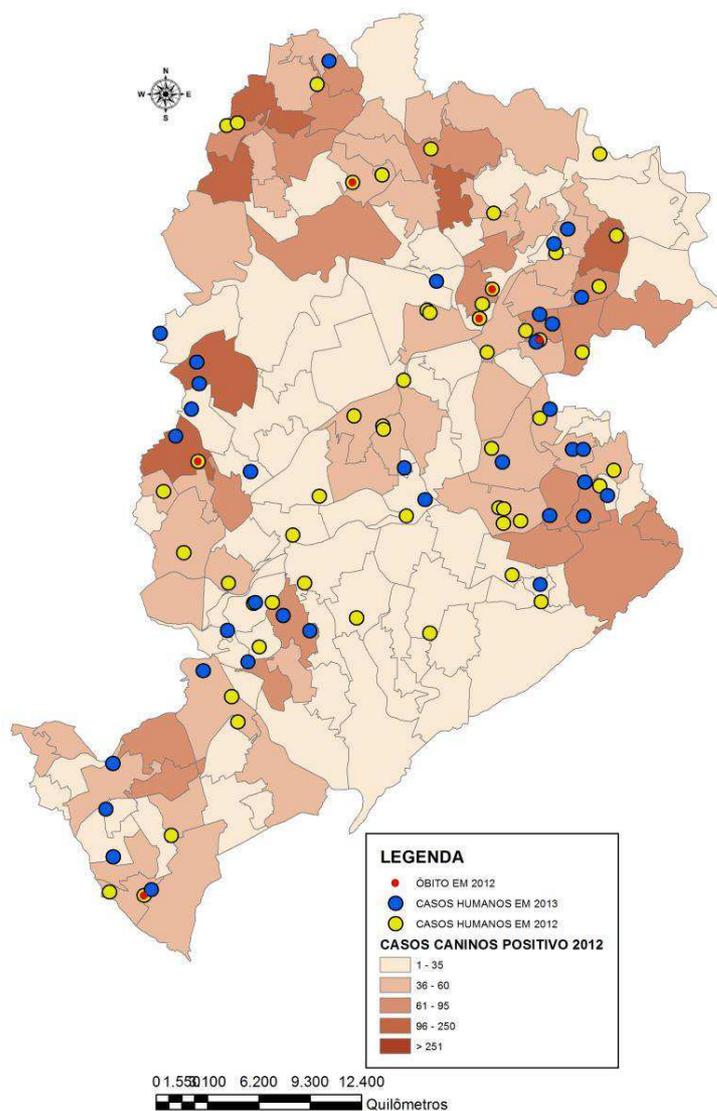


Figura 24 Distribuição dos casos de leishmaniose visceral humana e canina<sup>1</sup> por área de abrangência dos centros de saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2012

<sup>1</sup> Casos caninos positivos na *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), porém negativo ou inconclusivo na Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI).

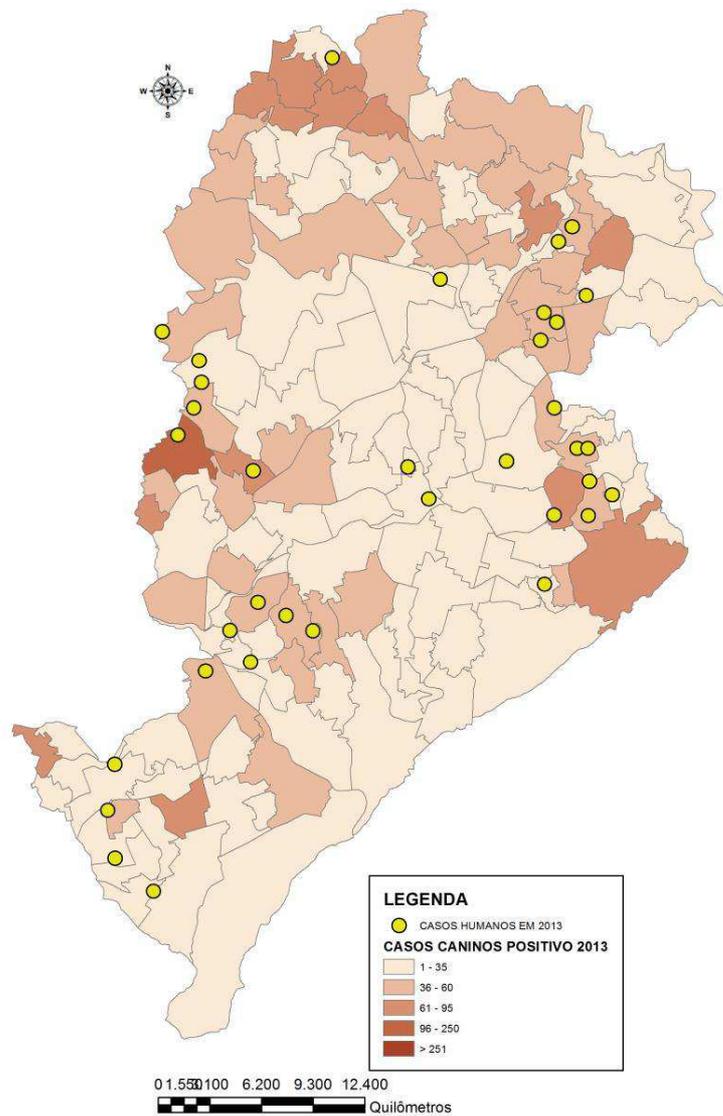


Figura 25 Distribuição dos casos de leishmaniose visceral humana e canina<sup>1</sup> por área de abrangência dos centros de saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2013

<sup>1</sup> Casos caninos positivos na *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), porém negativo ou inconclusivo na Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI).

A análise exploratória de dados espaciais no presente estudo permitiu, por meio de mapas de distribuição (Figuras 18 a 25 e 1 a 8 – ANEXO A), identificar padrões espaciais, confirmados estatisticamente por meio das análises de *Hot Spot*, que fornece mapas dos *clusters* dos casos humanos e caninos (positivos e reservatórios) de LV em Belo Horizonte. Apenas os mapas dos anos entre 2006 e 2013 que apresentaram a formação de *clusters* estatisticamente significativos ( $p < 0,05$ ) de casos de LVC (Figuras 26 a 30), reservatórios (Figura 9 - ANEXO A) e de casos de LVH (Figuras 31 a 33) estão apresentados. A interpretação do teste de *hot spot* pode ser encontrada na Figura 10 (ANEXO B).

A distribuição dos casos de LVC e humana por área de abrangência em Belo Horizonte apresenta como principal característica a aparente sobreposição de casos humanos e áreas com maior quantidade de casos caninos, associação essa confirmada no presente estudo por meio de técnicas de mapeamento dos *clusters* espaciais dos casos caninos e humanos da doença ( $p < 0,05$ ). Um exemplo disso são as áreas de abrangência localizadas no distrito sanitário Centro-sul, que apresentou, ao longo de todos os anos, a menor proporção de prevalência de casos caninos (PPC = 5,25%), além das menores taxas de incidência (TI = 1,68 casos / 100.000 habitantes), de mortalidade (TM = 0,13 casos / 100.000 habitantes) e de letalidade (TL = 7,89%) dentre todos os distritos sanitários observados.

Além disso, foram essas áreas de abrangência localizadas no distrito sanitário Centro-sul que, ao longo dos anos avaliados, apresentaram a maior ocorrência de *clusters* de poucos casos caninos de LV (*cold spot*) (Figura 26 a 30) e, ao longo de todos os anos, nessas áreas de abrangência, não foi verificado nenhum *cluster* de casos humanos. De maneira complementar, um importante *cluster* de casos caninos, nas áreas de abrangência, localizados no distrito sanitário de Venda Nova ( $p < 0,05$ ), principalmente, nos anos de 2007 e 2008 (Figuras 26 e 27), aparentemente esteve associado à formação de um *cluster* de

casos humanos no ano de 2009 (Figura 32). Além dessa, no presente estudo, verificou-se que a formação de *clusters* de casos de LVH em 2013, em áreas de abrangência localizadas nos distritos sanitários Noroeste e Nordeste, foram antecedidos pela formação de *clusters* de casos caninos nas mesmas regiões, existentes desde 2008, portanto, 6 anos antes da formação do *cluster* de casos humanos ocorrer.

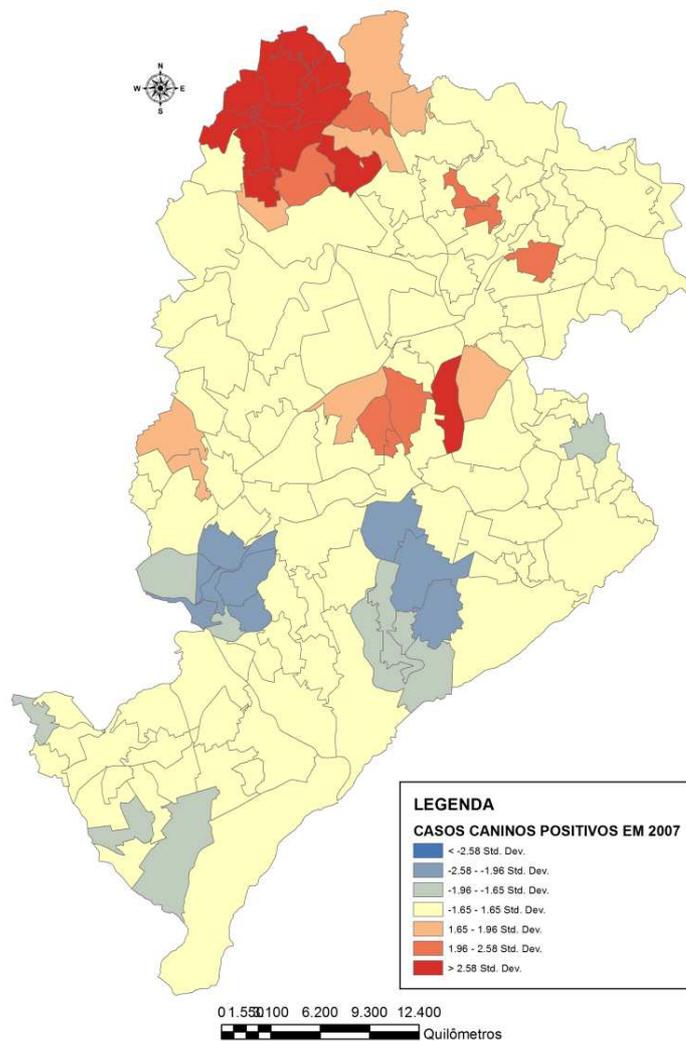


Figura 26 Mapeamento das áreas com *cluster*<sup>1</sup> de leishmaniose visceral canina<sup>2</sup> em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2007

<sup>1</sup> Análise de *Hot Spot*–ArcGis10.2.1 -*Cluster* de mais casos (*Hot Spot* – áreas em vermelho) e de menos casos (*Cold spots* – áreas em azul).

<sup>2</sup> Casos caninos positivos na *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), e na Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI).

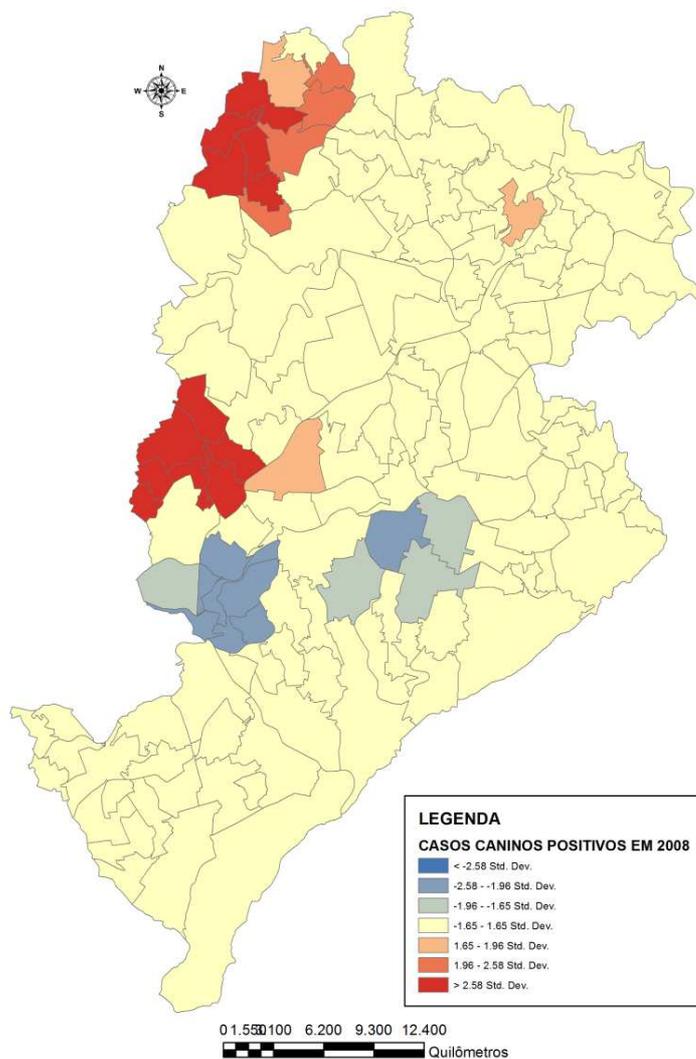


Figura 27 Mapeamento das áreas com *cluster*<sup>1</sup> de leishmaniose visceral canina<sup>2</sup> em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2008

<sup>1</sup> Análise de *Hot Spot*–ArcGis10.2.1 -*Cluster* de mais casos (*Hot Spot* – áreas em vermelho) e de menos casos (*Cold spots* – áreas em azul).

<sup>2</sup> Casos caninos positivos na *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), e na Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI).

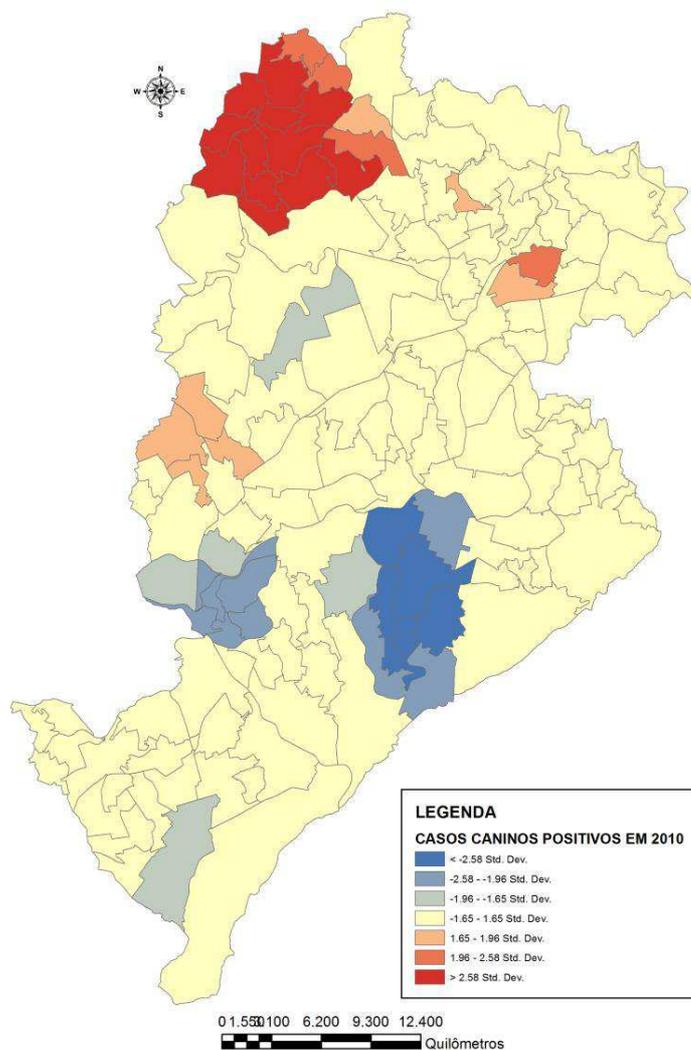


Figura 28 Mapeamento das áreas com *cluster*<sup>1</sup> de leishmaniose visceral canina<sup>2</sup> em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2010

<sup>1</sup> Análise de *Hot Spot*–ArcGis 10.2.1-*Cluster* de mais casos (*Hot Spot* – áreas em vermelho) e de menos casos (*Cold spots* – áreas em azul).

<sup>2</sup> Casos caninos positivos na *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), e na Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI).

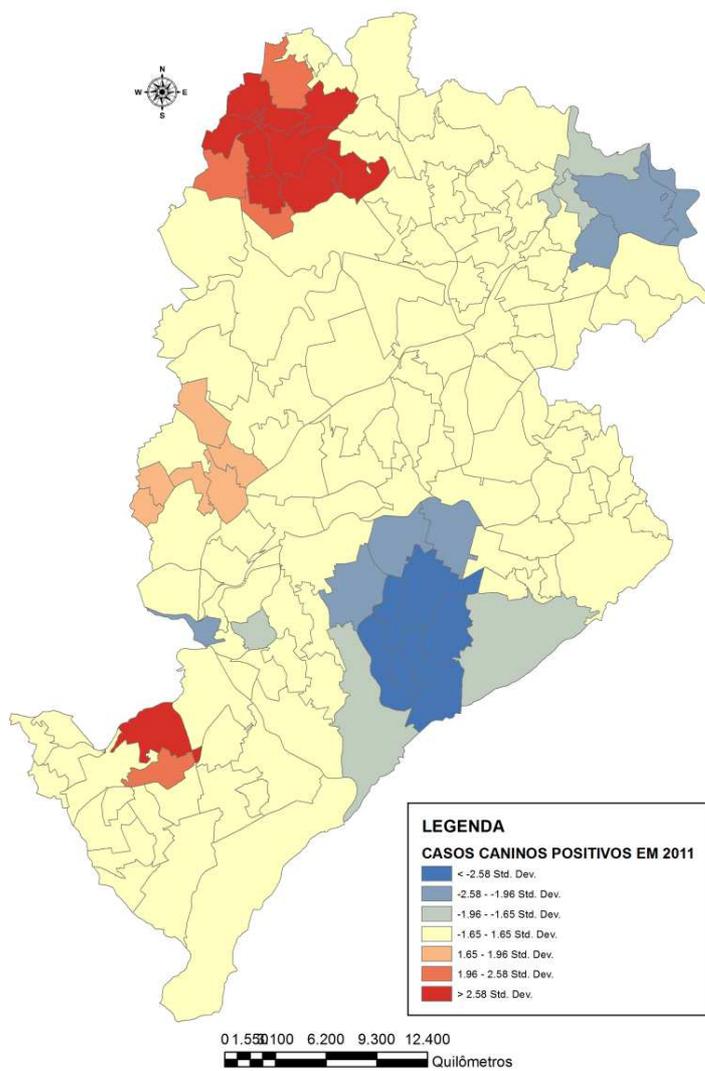


Figura 29 Mapeamento das áreas com *cluster*<sup>1</sup> de leishmaniose visceral canina<sup>2</sup> em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2011

<sup>1</sup> Análise de *Hot Spot*–ArcGis10.2.1 - *Cluster* de mais casos (*Hot Spot* – áreas em vermelho) e de menos casos (*Cold spots* – áreas em azul).

<sup>2</sup> Casos caninos positivos na *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), e na Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI).

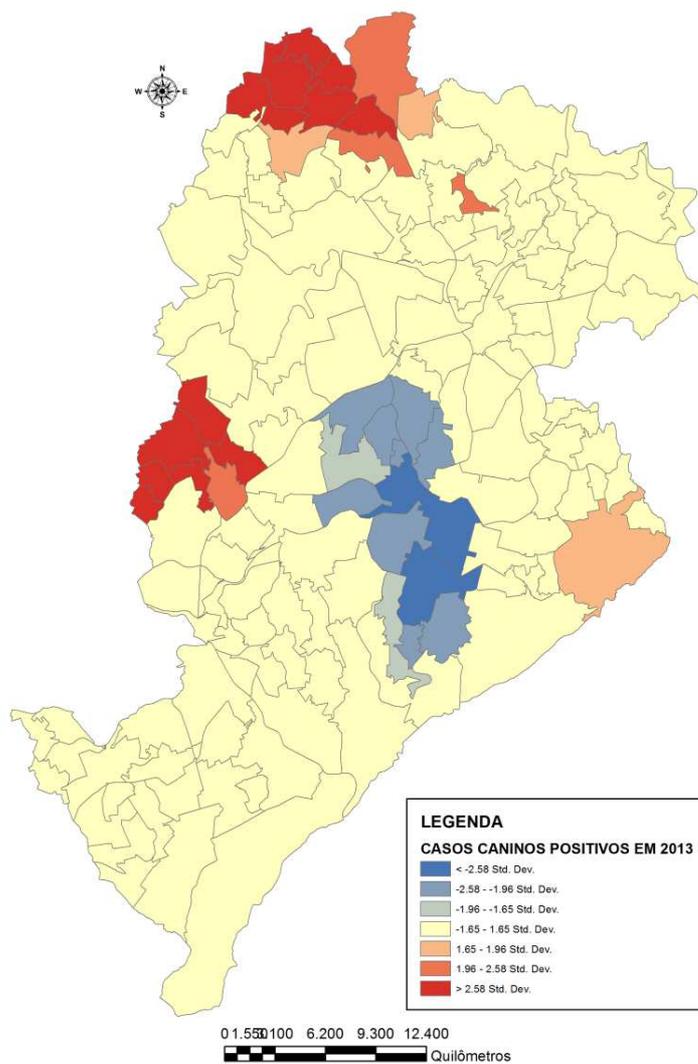


Figura 30 Mapeamento das áreas com *cluster*<sup>1</sup> de leishmaniose visceral canina<sup>2</sup> em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2013

<sup>1</sup> Análise de *Hot Spot* –ArcGis10.2.1 - *Cluster* de mais casos (*Hot Spot* – áreas em vermelho) e de menos casos (*Cold spots* – áreas em azul).

<sup>2</sup> Casos caninos positivos na *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), e na Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI).

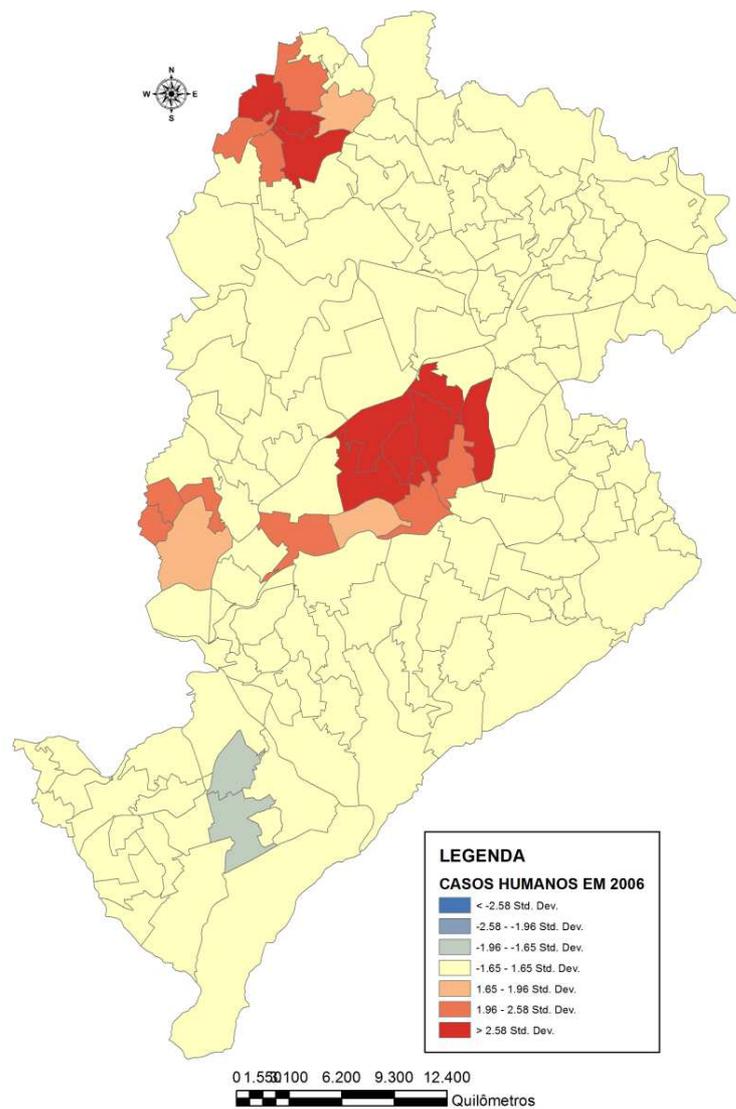


Figura 31 Mapeamento das áreas com *cluster*<sup>1</sup> de leishmaniose visceral humana em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006

<sup>1</sup>Análise de *Hot Spot*-ArcGis10.2.1 -*Cluster* de mais casos (*Hot Spot* – áreas em vermelho) e de menos casos (*Cold spots* – áreas em azul).

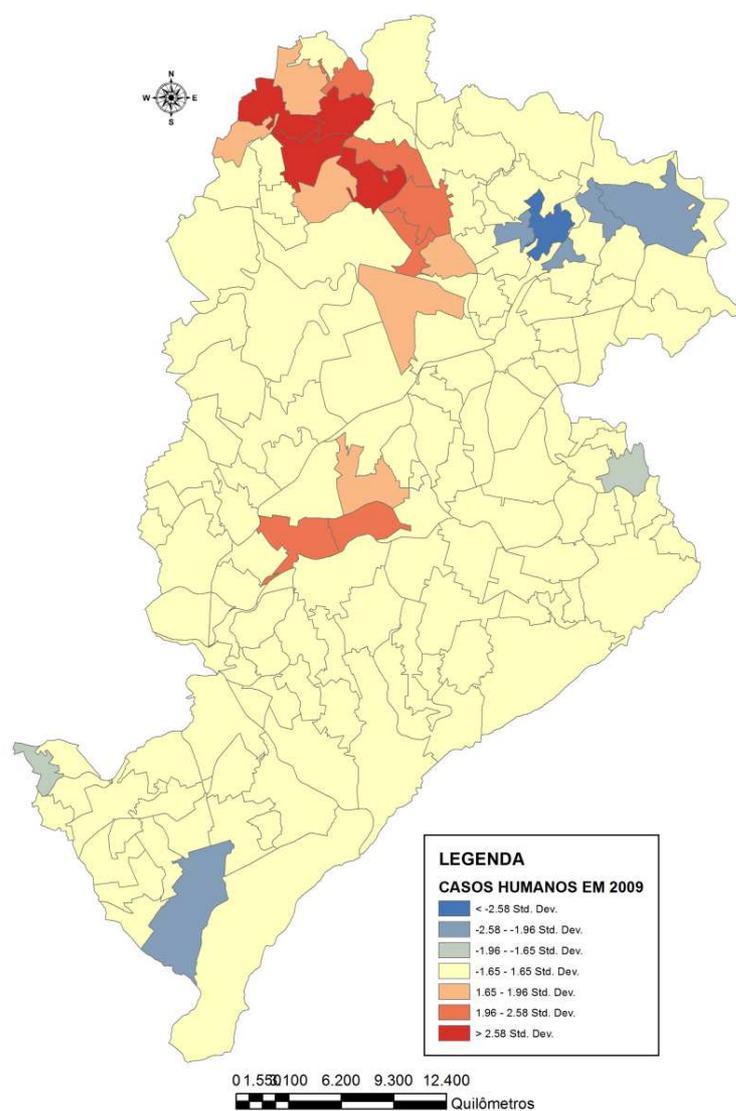


Figura 32 Mapeamento das áreas com *cluster*<sup>1</sup> de leishmaniose visceral humana em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006

<sup>1</sup> Análise de *Hot Spot*–ArcGis10.2.1 -*Cluster* de mais casos (*Hot Spot* – áreas em vermelho) e de menos casos (*Cold spots* – áreas em azul).

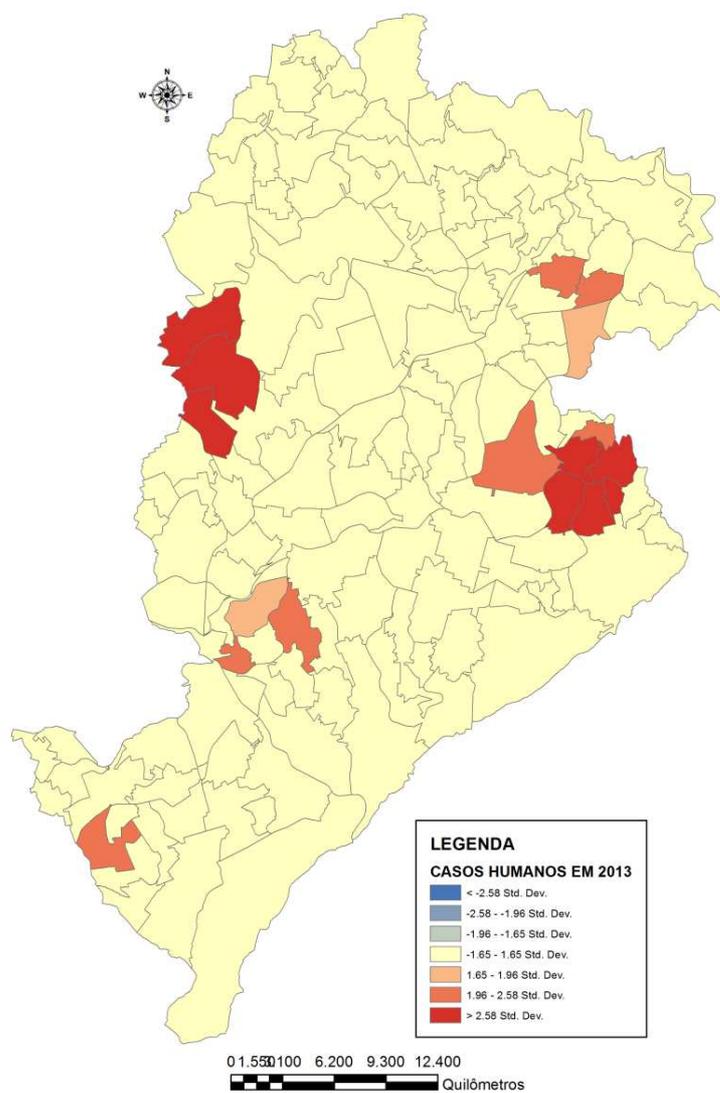


Figura 33 Mapeamento das áreas com *cluster*<sup>1</sup> de leishmaniose visceral humana em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2009

<sup>1</sup> Análise de *Hot Spot*–ArcGis10.2.1 -*Cluster* de mais casos (*Hot Spot* – áreas em vermelho) e de menos casos (*Cold spots* – áreas em azul).

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo, por meio de análises estatísticas que modelam o tempo na relação entre os casos de LVH, de acordo com os casos de cães soropositivos para LV, foi possível verificar que, em Belo Horizonte, os casos humanos foram precedidos pela ocorrência de reservatórios e casos caninos. Esse mesmo padrão foi observado, por meio de análises espaciais de distribuição de casos e de *hot spot*, pelas quais foi possível observar uma relação na formação de *cluster* de casos humanos com os *clusters* de casos caninos ocorridos em anos anteriores.

Além disso, foi verificado que, apesar da tendência de queda observada na LV em Belo Horizonte entre 2006 e 2013, os indicadores de morbidade, mortalidade e letalidade da LVH no município ainda se apresentam elevados em quase todos os anos avaliados. Isso indica que há necessidade de estudos que se aprofundem na elucidação dos fatores de risco que possam explicar as elevadas TL observadas ao longo do tempo, principalmente, entre indivíduos com mais de 40 anos de idade em Belo Horizonte. Um desses fatores de risco é a coinfeção pelo vírus da aids, estudado no presente estudo e que esteve presente em grande parte dos casos de LVH. Assim, foi verificado que a coinfeção pelo vírus da aids, juntamente com a maior idade e o gênero masculino que demonstraram ser fatores de risco ao óbito pela LVH em Belo Horizonte.

Na busca de novos métodos para avaliação de medidas de controle da LV, um dos desafios é estudar a participação do cão como fonte de infecção para os dípteros. No presente estudo foi verificado que a soroprevalência canina e de reservatórios caninos são complementares na caracterização dos cães que poderiam servir como fonte de infecção de *L. infantum*. Além disso, é importante ressaltar a necessidade de se buscar entender como a dinâmica da

eutanásia pode afetar a proporção de animais infectados no ambiente, com efeito sobre a ocorrência de casos humanos.

Assim, há necessidade de estudos para testar hipóteses que esse estudo levanta como: i. se há relação de dependência dos casos humanos com os casos caninos nas áreas de abrangência e ii. se os cães reservatórios vêm ganhando importância epidemiológica na transmissão para o homem, o que provavelmente se relaciona à diminuição dos positivos e da eutanásia.

## 7 CONCLUSÕES

Foram verificadas diferentes realidades epidemiológicas da LV nas áreas geográficas da cidade de Belo Horizonte/MG, ao longo do período de 2006 a 2013.

A distribuição dos casos de LVH e LVC apresenta tendência e não sazonalidade no período de 2006 a 2013. Já, a proporção de cães positivos não eutanasiados é acentuadamente crescente.

LVH e casos confirmados de LVC apresentaram tendência de redução em todo o período.

A prevalência de reservatório canino apresentou um significativo aumento em 2008, que modificou sua tendência. Apesar de ainda se manter em queda, mantém-se elevada desde então.

Há antecedência temporal dos casos caninos para os casos humanos em Belo Horizonte, especialmente após a formação de *clusters* espaciais de LVC.

Há antecedência temporal dos casos intraespecíficos, que indicam a existência de condições ambientais favoráveis para transmissão de *L. infantum*.

Nas análises temporais e espaciais, observa-se uma mudança de comportamento na ocorrência de casos caninos e de reservatórios em torno de 2008-2009, devendo ser investigadas suas causas.

Observa-se uma disseminação espacial dos reservatórios caninos de LV, ao longo dos anos, não associada à formação de *clusters*. A distribuição dos casos e dos *clusters*, nos anos em que foram observados, reforça as análises temporais com a tese de que os casos caninos antecedem os humanos e que, após 2009, os casos humanos se deslocam para áreas de maior prevalência de reservatórios.

Os fatores de risco para a letalidade foram idade superior de 40 anos de idade, coinfeção pelo vírus da aids e o gênero masculino.

## REFERENCIAS

- ALBUQUERQUE, A. R. et al. Aspectos clínicos de cães naturalmente infectados por *Leishmania (Leishmania) infantum* na região metropolitana do Recife. **Revista Clínica Veterinária**, São Paulo, v. 71, p. 78-80, 2007.
- ALMEIDA, A. S.; MEDRONHO, R. D. E. A.; WERNECK, G. L. Identification of risk areas for visceral leishmaniasis in Teresina, Piauí State, Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 84, n. 5, p. 681-687, May 2011.
- ALVAR, J. et al. Leishmaniasis world wide and global estimates of its incidence. **PLoS One**, San Francisco, v. 7, n. 5, e35671, 2012.
- ALVAR, J.; YACTAYO, S.; BERN, C. Leishmaniasis and poverty. **Trends in Parasitology**, Oxford, v. 22, n. 12, p. 552-557, Dec. 2006.
- ANSELIN, L. Local Indicators of Spatial Association - LISA. **Geographical Analysis**, Columbus, v. 27, n. 2, p. 93-115, Apr. 1995.
- ARAÚJO, V. E. M. 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.
- ARGAW, D. et al. Risk factors for visceral leishmaniasis among residents and migrants in Kafta-Humera, Ethiopia. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 7, n. 11, p. e2543, Nov. 2013.
- BANETH, G.; SOLANO-GALLEGO, L. Leishmaniasis. In GREENE, C. E. (Ed.). **Infectious disease of the dog and cat**. Saint Louis: Saunders Elsevier, 2006. p. 685-695.
- BARATA, R. A. et al. Epidemiology of visceral leishmaniasis in a reemerging focus of intense transmission in Minas Gerais State, Brazil. **BioMed Research International**, Washington, v. 2013, p. 01-06, 2013.
- BELO, V. S. et al. A systematic review and meta-analysis of the factors associated with *Leishmania infantum* infection in dogs in Brazil. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 195, n. 1-2, p. 01-13, July 2013a.

- BELO, V. S. et al. Factors associated with visceral leishmaniasis in the americas: a systematic review and meta-analysis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 7, n. 4, p. e2182, Apr. 2013b.
- BERN, C.; MAGUIRE, J. H.; ALVAR, J. Complexities of assessing the disease burden attributable to leishmaniasis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 2, n. 10, p. e313, 2008.
- BHANG, D. H. et al. An autochthonous case of canine visceral leishmaniasis in Korea. **Korean Journal of Parasitology**, Seoul, v. 51, n. 5, p. 545-549, Oct. 2013.
- BOGGIATTO, P. M. et al. Transplacental transmission of *Leishmania infantum* as a means for continued disease incidence in North America. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 5, n. 4, p. e1019, Apr. 2011.
- BORGATTO, A. F.; SÁFADI, T. Análise de intervenção em séries temporais: aplicações em transporte urbano. **Revista Brasileira de Estatística**, Rio de Janeiro, v. 61, n. 215, p. 81-102, 2000.
- BORGES, B. K. A. et al. Avaliação do nível de conhecimento e de atitudes preventivas da população sobre a leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 4, p. 777-784, abr. 2008.
- BOUZID, M.; HOOPER, L.; HUNTER, P. R. The effectiveness of public health interventions to reduce the health impact of climate change: a systematic review of systematic reviews. **PLoS One**, San Francisco, v. 8, n. 4, e62041, 2013.
- BOX, G. P.; JENKINS, G. M. **Time series analysis, forecasting and control**. San Francisco: Holden-Day, 1970. 537 p.
- BRAGA, A. R. C.; LANGONI, H.; LUCHEIS, S. B. Evaluation of canine and feline leishmaniasis by the association of blood culture, immunofluorescent antibody test and polymerase chain reaction. **Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, Botucatu, v. 20, n. 1, p. 5, Feb. 2014.
- BRASIL. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. **Vigilância em saúde**. Brasília: CONASS, 2007. 278 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica**: série A: normas e manuais técnicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 37 p. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_vig\\_epid\\_novo2.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vig_epid_novo2.pdf)>. Acesso em: 06 jun. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de controle e vigilância da leishmaniose visceral**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 120 p. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_controle\\_leishmaniose\\_visceral.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_visceral.pdf)>. Acesso em: 15 dez. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de controle e vigilância da leishmaniose visceral**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_controle\\_leishmaniose\\_visceral\\_1edicao.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_visceral_1edicao.pdf)>. Acesso em 25 nov. 2014.

BRITO, V. N. et al. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral em Jaciara, Estado de Mato Grosso, Brasil, de 2003 a 2012. **Brazilian Journal of Veterinary Parasitology**, Jaboticabal, v. 23, n. 1, p. 63-68, jan./mar. 2014.

CAIAFFA, W. T. et al. The urban environment from the health perspective: the case of Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 3, p. 958-967, May/June 2005.

CAMARGO-NEVES, V. L. F. et al. Utilização de ferramentas de análise espacial na vigilância epidemiológica de leishmaniose visceral americana – Araçatuba, São Paulo, Brasil, 1998-1999. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 5, p. 1263-1267, set./out. 2001.

CERBINO NETO, J.; WERNECK, G. L.; COSTA, C. H. Factors associated with the incidence of urban visceral leishmaniasis: an ecological study in Teresina, Piauí State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 7, p. 1543-1551, July 2009.

COLLA-JACQUES, F. E.; CASANOVA, C.; PRADO, A. P. Study of sandfly fauna in an endemic area of American cutaneous leishmaniasis and canine visceral leishmaniasis in the municipality of Espírito Santo do Pinhal, São Paulo, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 105, n. 2, p. 208-215, Mar. 2010.

COMITÊ DE LEISHMANIOSE VISCERAL AMERICANA DA SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO. Classificação epidemiológica dos municípios segundo o Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral Americana no Estado de São Paulo, atualizado em Novembro de 2011. **Bepa**, São Paulo v. 8, n. 96, p. 32-36, 2011. Disponível em: <[http://www.cve.saude.sp.gov.br/bepa/pdf/BEPA96\\_LVA.pdf](http://www.cve.saude.sp.gov.br/bepa/pdf/BEPA96_LVA.pdf)>. Acesso em: 10 jun. 2014.

CORTES, J. A. **Epidemiologia**: conceitos e princípios fundamentais. São Paulo: Livraria Varela, 1993. 227 p.

COSTA, D. N. C. C. et al. Culling dogs in scenarios of imperfect control: realistic impact on the prevalence of canine visceral leishmaniasis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 7 n. 8, p. e2355, Aug. 2013a.

COSTA, P. L. et al. Ecology of *Lutzomyia longipalpis* in an area of visceral leishmaniasis transmission in north-eastern Brazil. **Acta Tropica**, Netherlands, v. 126, n. 2, p. 99-102, May 2013b.

COURA-VITAL, W. et al. Evaluation of change in canine diagnosis protocol adopted by the visceral leishmaniasis control program in Brazil and a new proposal for diagnosis. **PLoS One**, San Francisco, v. 9, n. 3, p. e91009, Mar. 2014.

COURA-VITAL, W. et al. Prevalence and factors associated with *Leishmania infantum* infection of dogs from an urban area of Brazil as identified by molecular methods. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 5, n. 8, p. e1291, Aug. 2011.

COURA-VITAL, W. et al. Risk factors for seroconversion by *Leishmania infantum* in a cohort of dogs from an endemic area of Brazil. **PLoS One**, San Francisco, v. 8, n. 8, p. e71833, Aug. 2013.

DESJEUX, P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, Oxford, v. 27, n. 5, p. 305-318, Sept. 2004.

DICKEY, D.; FULLER, W. Distribution of the estimators for autoregressive time series with a unit root. **Journal of the American Statistical Association**, New York, v. 74, n. 366, p. 427-431, June 1979.

DYE, C. The logic of visceral leishmaniasis control. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 55, n. 2, p. 125-130, Aug. 1996.

EHLERS, R. S. **Análise de séries temporais**. 5. ed. Paraná: Editora da UFPR, 2009. 90 p. Disponível em: <<http://www2.icmc.usp.br/~ehlers/stemp/stemp.pdf>>. Acesso em: 10 abr. 2013.

FARIAS, H. P.; SÁFADI, T. Causalidade entre as principais bolsas de valores do mundo. **Revista de Administração Mackenzie**, São Paulo, v. 11, n. 2, p. 96-122, mar./abr. 2010.

FAUCHER, B. et al. Heterogeneity of environments associated with transmission of visceral leishmaniasis in South-Eastern France and implication for control strategies. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 6, n. 8, p. e1765, 2012.

FREEMAN, K. S. et al. Leishmaniasis in a dog native to Colorado. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 237, n. 11, p. 1288-1291, Dec. 2010.

FUCKS, S. et al. **Análise espacial de dados geográficos**. São José dos Campos: Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais, 2003. 12 p.

GETIS, A.; ORD, J. K. The analysis of spatial association by use of distance statistics. **Geographical Analysis**, Columbus, v. 24, n. 3, p. 189–206, July 1992.

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

GONTIJO C. M. F.; MELO, M. N. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual desafios e perspectivas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 7, n. 3, p. 338-349, set. 2004.

GRAMICCIA, M. et al. The burden of visceral leishmaniasis in Italy from 1982 to 2012: a retrospective analysis of the multi-annual epidemic that occurred from 1989 to 2009. **Euro Surveillance**, Saint-Maurice, v. 18, n. 29, p. 20535, July 2013.

GUJARATI, D. **Econometria básica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. 812 p.

HAMEL, D. et al. Epidemiological aspects on vector-borne infections in stray and pet dogs from Romania and Hungary with focus on *Babesia* spp. **Parasitology Research**, Berlin, v. 110, n. 4, p. 1537-1545, Apr. 2012.

HELFENSTEIN, U. Box-Jenkins modelling in medical research. **Statistical Methods in Medical Research**, London, v. 5, n. 1 p. 3-22, Mar. 1996.

HOLCMAN, M. M. et al. Spatial and seasonal distribution of *Lutzomyia longipalpis* in Dracena, a city in the western region of the State of São Paulo, Brazil, that is endemic with visceral leishmaniasis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 46, n. 6, p. 704-712, Nov./Dec. 2013.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. @Cidades. Belo Horizonte: IBGE, 2014. Disponível em: <<http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?lang=&codmun=310620&search=minas-gerais|belo-horizonte>>. Acesso em: 11 jun. 2014.

JACQUEZ, G. M. Spatial cluster analysis. In: FOTHERINGHAM, S.; WILSON, J. (Ed.). **The handbook of geographic information science**. New York: Blackwell Publishing, 2008. p. 395–416. Disponível em: <[http://www.biomedware.com/files/jacquez\\_ch22\\_preprint.pdf](http://www.biomedware.com/files/jacquez_ch22_preprint.pdf)>. Acesso em: 27 abr. 2015.

LOBO, K. S. et al. Conhecimentos de estudantes sobre Leishmaniose Visceral em escolas públicas de Caxias, Maranhão, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 18 n. 8, p. 2295-2300, ago. 2013.

LOPES, E. G. P. et al. Distribuição temporal e espacial da leishmaniose visceral em humanos e cães em Belo Horizonte - MG, 1993 a 2007. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 62, n. 5, p. 1062-1071, out. 2010.

MAIA-ELKHOURY, A. N. S. et al. Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 12, p. 2941-2947, Dec. 2008.

MARGARIDO, M. A.; MEDEIROS JUNIOR, H. Teste para mais de uma raiz unitária: uso do software SAS na elaboração de uma rotina para o teste Dickey-Pantula. **Pesquisa & Debate**, São Paulo, v. 17, n. 1, p. 149-170, 2006.

MARGONARI, C. et al. Epidemiology of visceral leishmaniasis through spatial analysis, in Belo Horizonte municipality, state of Minas Gerais, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 101, n. 1, p. 31-38, Feb. 2006.

MASUCCI, M. et al. Canine leishmaniasis in the newborn puppy. **Veterinary Research Communications**, Dordrecht, v. 27, n. 1, p. 771-774, Sept. 2003.

MESTRE, G. L. C.; FONTES, C. J. F. A expansão da epidemia da leishmaniose visceral no estado de Mato Grosso, 1995-2005. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 40, n. 1, p. 42-48, 2007.

MICHALSKY, E. M. et al. Infectivity of seropositive dogs, showing different clinical forms of leishmaniasis, to *Lutzomyia longipalpis* phlebotomine sand flies. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 147, n. 1-2, p. 67-76, June 2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Situação epidemiológica: dados 2014**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/726-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/leishmaniose-visceral-lv/11334-situacao-epidemiologica-dados>>. Acesso em: 29 abr. 2015.

MIRCEAN, V. et al. Autochthonous canine leishmaniasis in Romania: neglected (re) emerging? **Parasites & Vectors**, London, v. 7, p. 135, Mar. 2014.

MOHEBALI, M. Visceral leishmaniasis in Iran: review of the epidemiological and clinical features. **Iranian Journal of Parasitology**, Tehran, v. 8, n. 3, p. 348-358, July 2013.

MOLINA, R. et al. Infectivity of dogs naturally infected with *Leishmania infantum* to colonized *Phlebotomus perniciosus*. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 88, n. 4, p. 491-493, July/Aug. 1994.

MORETTIN, P. A. **Econometria financeira: um curso em séries temporais financeiras**. São Paulo: Edgard Blucher, 2008. 319 p.

MORETTIN, P. A.; TOLOI, C. M. C. **Análise de séries temporais**. 2. ed. São Paulo: Edgard Blucher, 2006. 729 p.

O'SULLIVAN, D.; UNWIN, D. J. **Geographic information analysis**. 2. ed. New Jersey: John Wiley & Sons, 2010. 432 p.

OLIVEIRA, C. D. et al. 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**, Washington, v. 20, n. 6, p. 369-376, Dec. 2006.

OLIVEIRA, G. M. G. et al. Flebotomíneos (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) no município de Três Lagoas, área de transmissão intensa de leishmaniose visceral, Estado de Mato Grosso do Sul, Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, Ananindeua, v. 1, n. 3, p. 83-94, set. 2010.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Módulos de princípios de epidemiologia para o controle de enfermidades: módulo 4: vigilância em saúde pública**. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2010. 52 p.

OTERO, U. B.; ROZENFELD, S.; GADELHA, A. J. Óbitos por desnutrição em idosos, São Paulo e Rio de Janeiro. Análise de séries temporais. 1980-1996. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, Rio de Janeiro, v. 4, n. 3, p. 191-205, 2001.

PALATNIK-DE-SOUSA, C. B.; DAY, M. J. One health: the global challenge of epidemic and endemic leishmaniasis. **Parasites & Vectors**, London, v. 4, n. 197, Oct. 2011.

PENAFORTE, K. M. et al. Infecção por Leishmania em uma população de cães: uma investigação epidemiológica relacionada ao controle da leishmaniose visceral. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, Jaboticabal, v. 22, n. 4, p. 592-596, out./dez. 2013.

PEREIRA, A. M. A. **Dependência e heterogeneidade geográfica da Diabetes mellitus tipo 2 na região de Lisboa: análise de sensibilidade e robustez das estatísticas espaciais**. 2014. 155 p. Dissertação (Mestrado em Gestão do Território) - Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, 2014.

PETERSEN, C. A.; BARR, S. C. Canine leishmaniasis in North America: emerging or newly recognized? **Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 39, n. 6, p. 1065-1074, Nov. 2009.

PRADO, P. F. et al. Epidemiological aspects of human and canine visceral leishmaniasis in Montes Claros, State of Minas Gerais, Brazil, between 2007 and 2009. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 44, n. 5, p. 561-566, Sept./Oct. 2011.

RANGEL, E. F.; VILELA, M. L. *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae, Phlebotominae) and urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 12, p. 2948-2952, Dec. 2008.

RANGEL, O. et al. The distribution pattern of *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae) in the peridomiciles of a sector with canine and human visceral leishmaniasis transmission in the municipality of Dracena, São Paulo, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 107, n. 2, p. 163-169, Mar. 2012.

RESENDE, M. C. et al. Seasonal variation of *Lutzomyia longipalpis* in Belo Horizonte, Minas Gerais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 39, n. 1, p. 51-55, Jan./Feb. 2006.

RIBAS, L. M. et al. Estimating the optimal control of zoonotic visceral leishmaniasis by the use of a mathematical model. **The Scientific World Journal**, London, v. 2013, p. 01-06, 2013.

RIBEIRO, V. M. et al. Control of visceral leishmaniasis in Brazil: recommendations from Brasileish. **Parasites & Vectors**, London, v. 6, n. 1, p. 8, Jan. 2013.

ROMERO, G. A.; BOELAERT, M. Control of visceral leishmaniasis in latin America: a systematic review. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 4, n. 1, p. e584, jan. 2010.

RONDON, F. C. et al. Cross-sectional serological study of canine *Leishmania* infection in Fortaleza, Ceará state, Brazil. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 155, n. 1-2, p. 24-31, Aug. 2008.

SANTIS, B. et al. Performance of DPP™ immunochromatographic rapid test (IRT) for canine visceral leishmaniasis: comparison with other serological methods in suspected dogs from Cuiabá, Mato Grosso State, Brazil. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 50, n. 3, p. 198-205, 2013.

SARAIVA, L. et al. Phlebotominae fauna (Diptera: Psychodidae) in an urban district of Belo Horizonte, Brazil, endemic for visceral leishmaniasis: characterization of favored locations as determined by spatial analysis. **Acta Tropica**, Basel, v. 117, n. 2, p. 137-145, Feb. 2011.

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE. Prefeitura de Belo Horizonte. **Informações sobre Leishmaniose**. Belo Horizonte: Prefeitura de Belo Horizonte, 2014. Disponível em: <[http://portalpbh.pbh.gov.br/pbh/ecp/comunidade.do?evento=portlet&pIdPlc=ecpTaxonomiaMenuPortal&app=saude&tax=12768&lang=pt\\_BR&p=5571&taxp=0](http://portalpbh.pbh.gov.br/pbh/ecp/comunidade.do?evento=portlet&pIdPlc=ecpTaxonomiaMenuPortal&app=saude&tax=12768&lang=pt_BR&p=5571&taxp=0)>. Acesso em: 28 maio 2014.

SILVA, A. V. M. et al. Ecological study and risk mapping of leishmaniasis in an endemic area of Brazil based on a geographical information systems approach. **Geospatial Health**, Naples, v. 6, n. 1, p. 33-40, Nov. 2011.

SILVA, F. L. et al. Venereal transmission of canine visceral leishmaniasis. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 160, n. 1-2, p. 55-59, Mar. 2009.

SOUZA, C. M. et al. Study on phlebotomine sand fly (Diptera: Psychodidae) fauna in Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 99, n. 8, p. 795-803, Dec. 2004.

SYMMERS, W. S. Leishmaniasis acquired by contagion: a case of marital infection in Britain. **Lancet**, London, v. 1, n. 7116, p. 127-132, Jan. 1960.

TAUIL, P. L. Urbanização e ecologia da dengue. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 17, p. 99-102, 2001. Suplemento.

THURSFIELD, M. **Veterinary epidemiology**. 3 ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007. 610 p.

TOBLER, W. R. A Computer movie simulating urban growth in the detroit region. **Economic Geography**, Worcester, v. 46, p. 234-240, June 1970.

TURCHETTI, A. P. et al. Sexual and vertical transmission of visceral leishmaniasis. **Journal of Infection in Developing Countries**, Italy, v. 8, n. 4, p. 403-407, Apr. 2014.

WERNECK, G. L. et al. Multilevel modelling of the incidence of visceral leishmaniasis in Teresina, Brazil. **Epidemiology and Infection**, Cambridge, v. 135, n. 2, p. 195-201, Feb. 2007.

WERNECK, G. L. Geographic spread and urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 12, p. 2937-2940, Dec. 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **First WHO report on neglected tropical diseases**: working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. Geneva: WHO, 2010. Disponível em: <[http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564090\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564090_eng.pdf)>. Acesso em: 14 jun. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Neglected tropical diseases**. Geneva: WHO, 2014. em: <[http://www.who.int/neglected\\_diseases/diseases/en/](http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/)>. Acesso em: 29 abr. 2015.

## ANEXOS

## ANEXO A – Mapas da distribuição dos casos de LVH e PR por área de abrangência de Belo Horizonte, 2006 a 2013

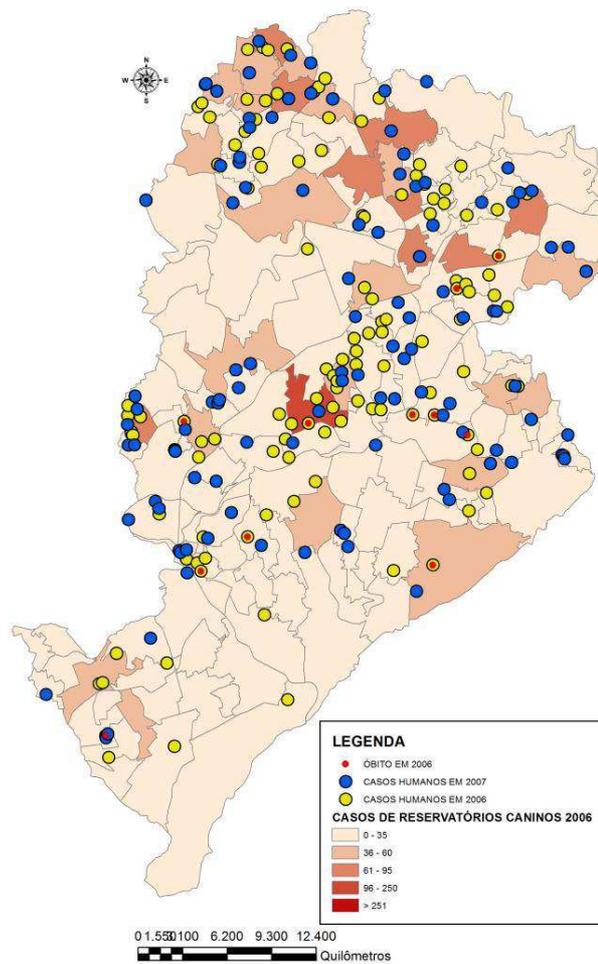


Figura 1 Distribuição dos casos de leishmaniose visceral humana e de reservatórios caninos<sup>1</sup> por área de abrangência dos centros de saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006

<sup>1</sup> cães positivos na *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), porém negativo ou inconclusivo na Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI) -(cães não eutanasiados).

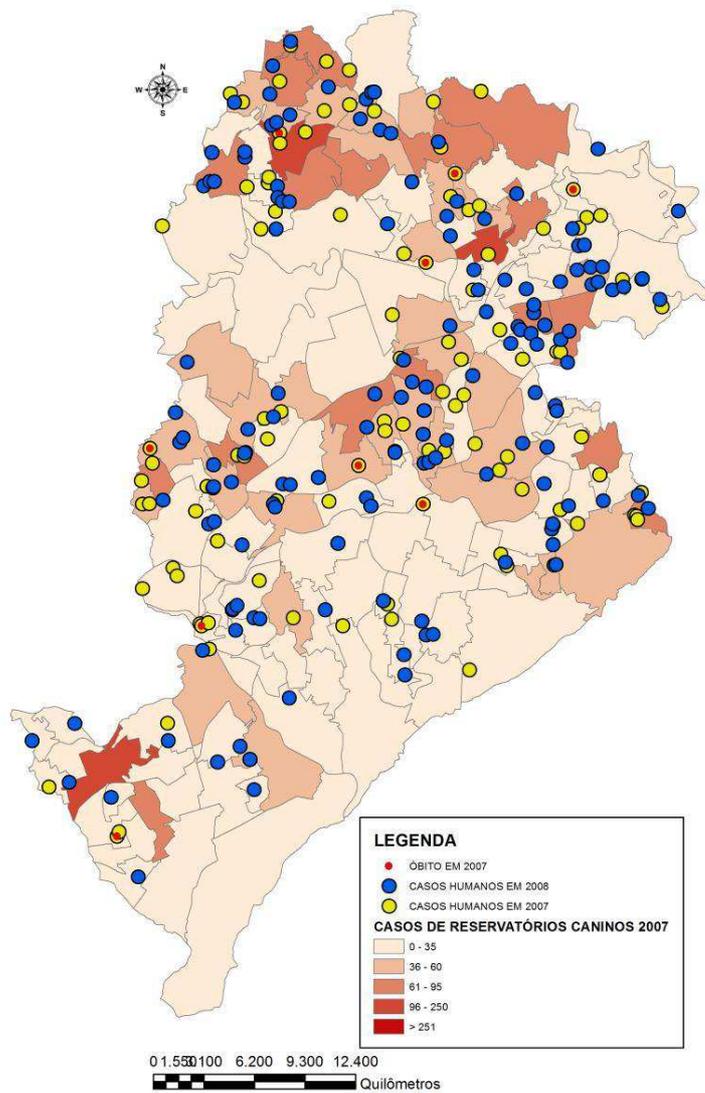


Figura 2 Distribuição dos casos de leishmaniose visceral humana e de reservatórios caninos<sup>1</sup> por área de abrangência dos centros de saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2007

<sup>1</sup> cães positivos na *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), porém negativo ou inconclusivo na Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI) -(cães não eutanasiados).

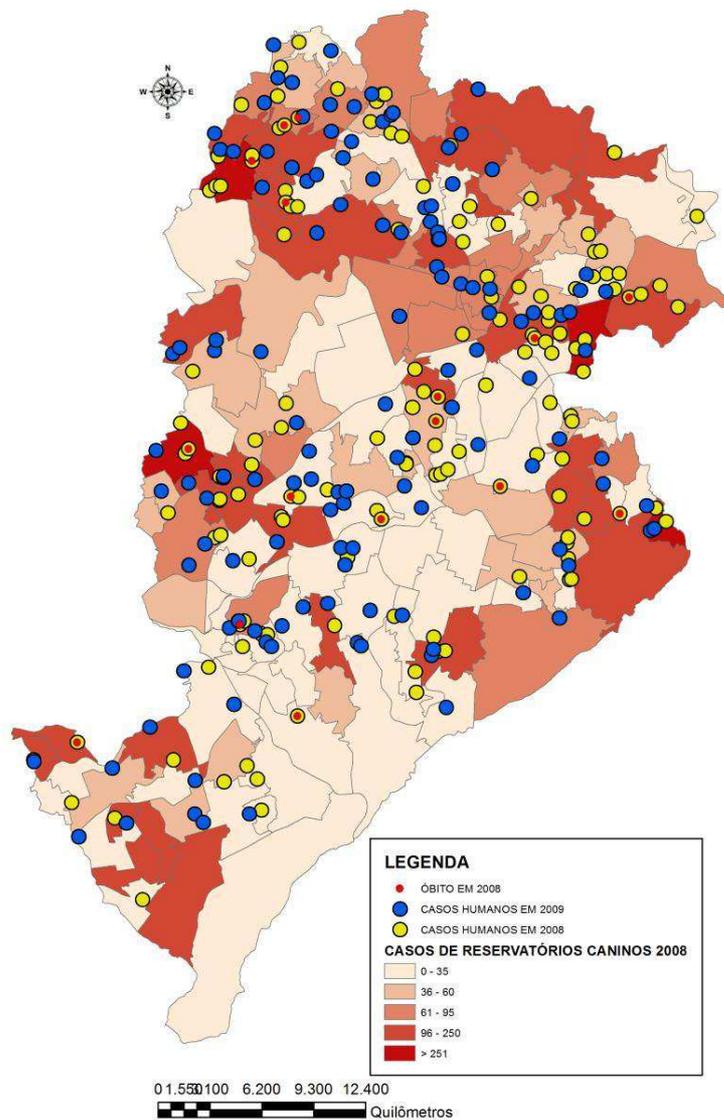


Figura 3 Distribuição dos casos de leishmaniose visceral humana e de reservatórios caninos<sup>1</sup> por área de abrangência dos centros de saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2008

<sup>1</sup> cães positivos na *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), porém negativo ou inconclusivo na Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI) -(cães não eutanasiados).

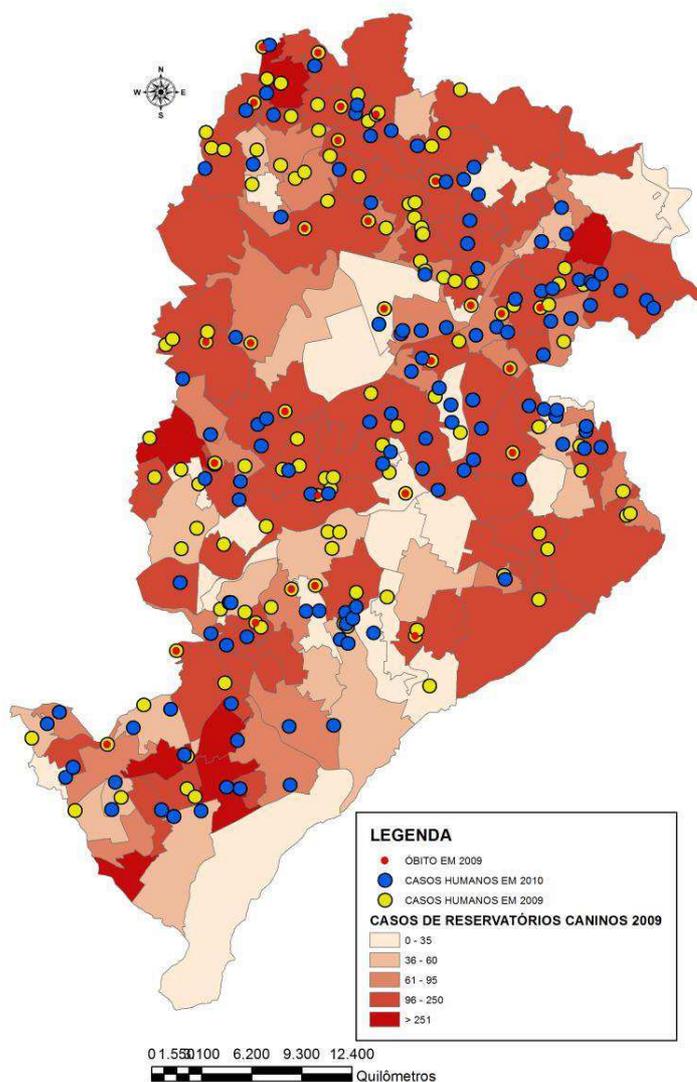


Figura 4 Distribuição dos casos de leishmaniose visceral humana e de reservatórios caninos<sup>1</sup> por área de abrangência dos centros de saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2009

<sup>1</sup>cães positivos na *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), porém negativo ou inconclusivo na Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI).

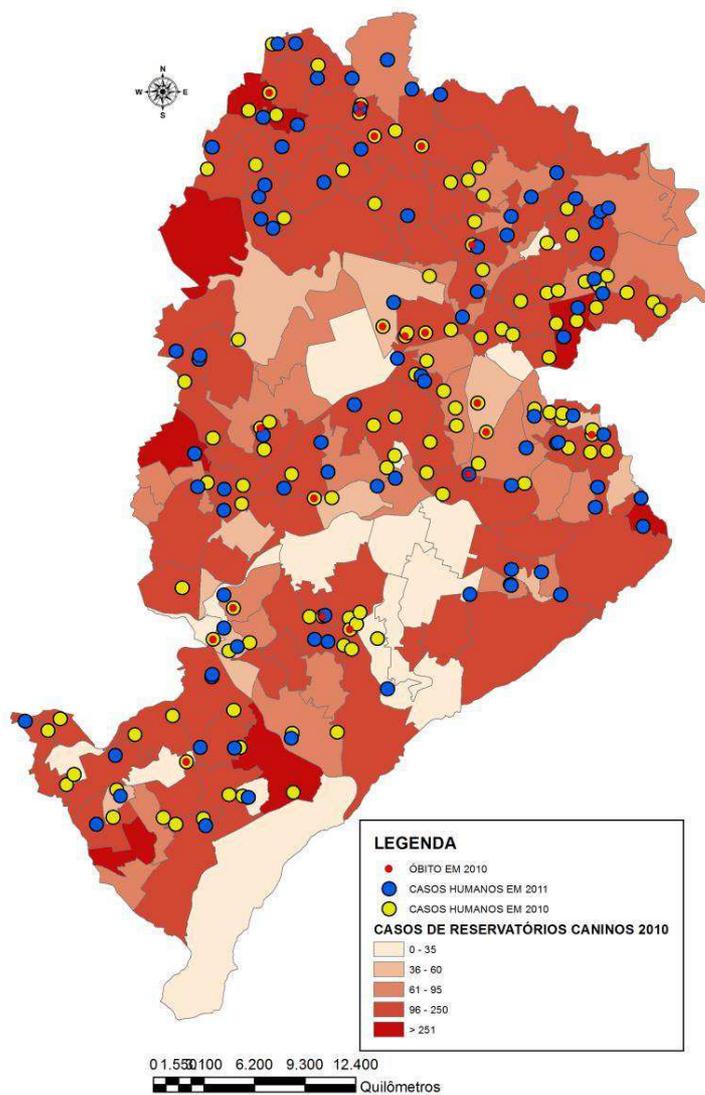


Figura 5 Distribuição dos casos de leishmaniose visceral humana e de reservatórios caninos<sup>1</sup> por área de abrangência dos centros de saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2010

<sup>1</sup> cães positivos na *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), porém negativo ou inconclusivo na Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI).

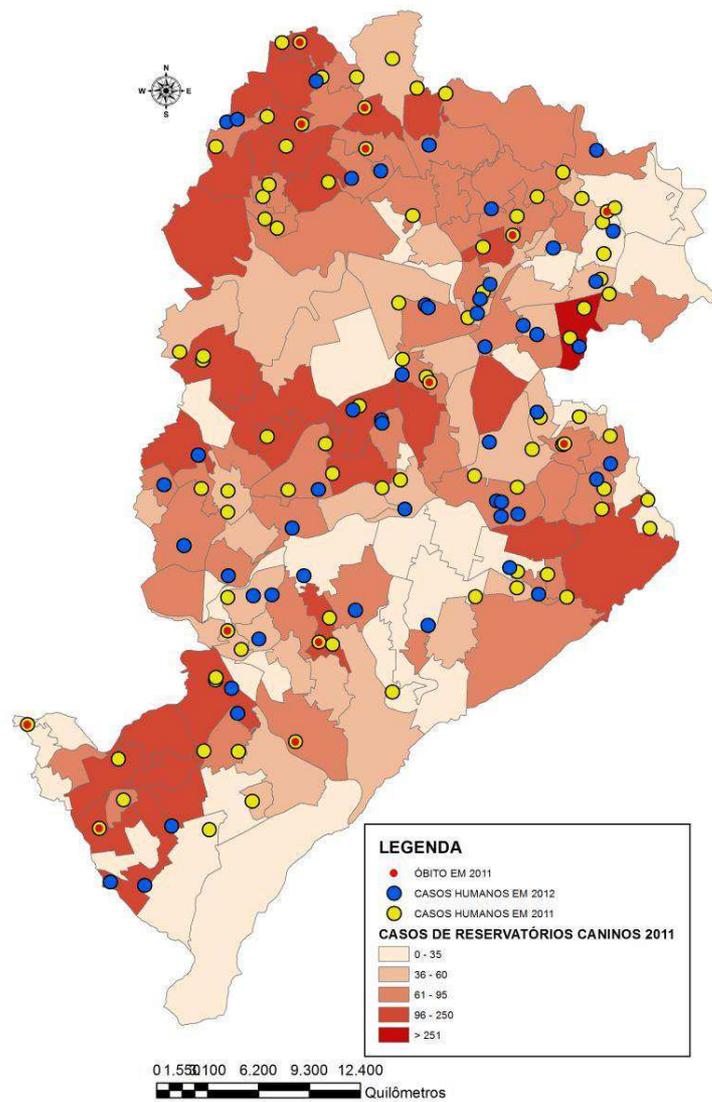


Figura 6 Distribuição dos casos de leishmaniose visceral humana e de reservatórios caninos<sup>1</sup> por área de abrangência dos centros de saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2011

<sup>1</sup> cães positivos na *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), porém negativo ou inconclusivo na Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI).

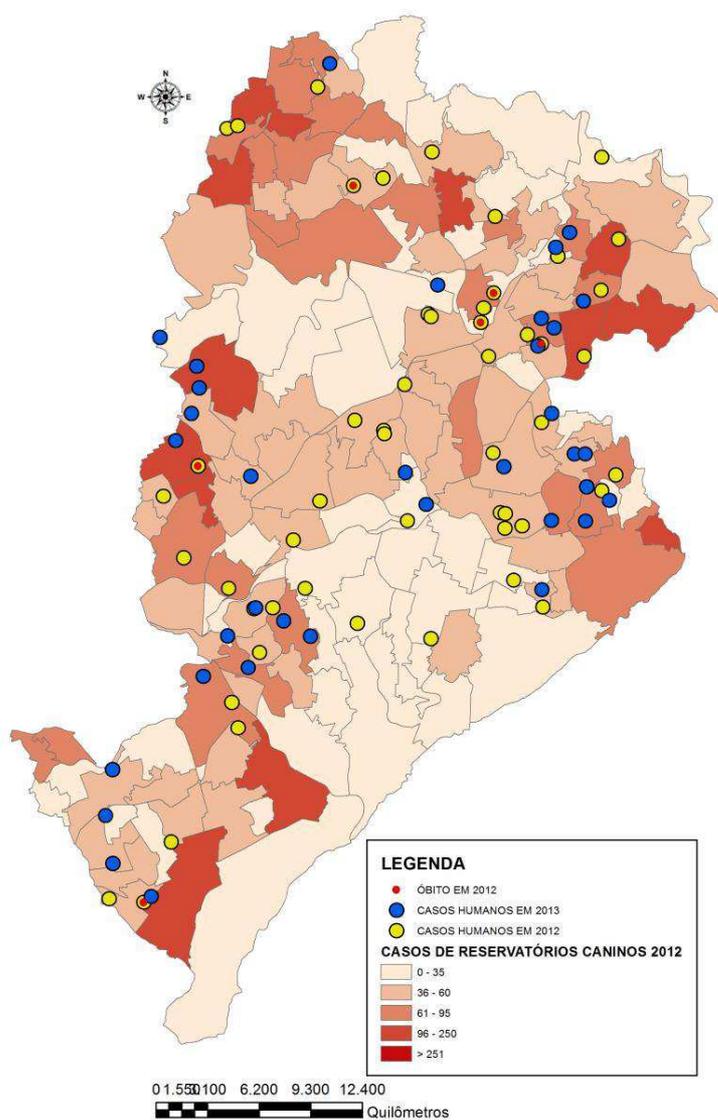


Figura 7 Distribuição dos casos de leishmaniose visceral humana e de reservatórios caninos<sup>1</sup> por área de abrangência dos centros de saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2012

<sup>1</sup> cães positivos na *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), porém negativo ou inconclusivo na Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI).

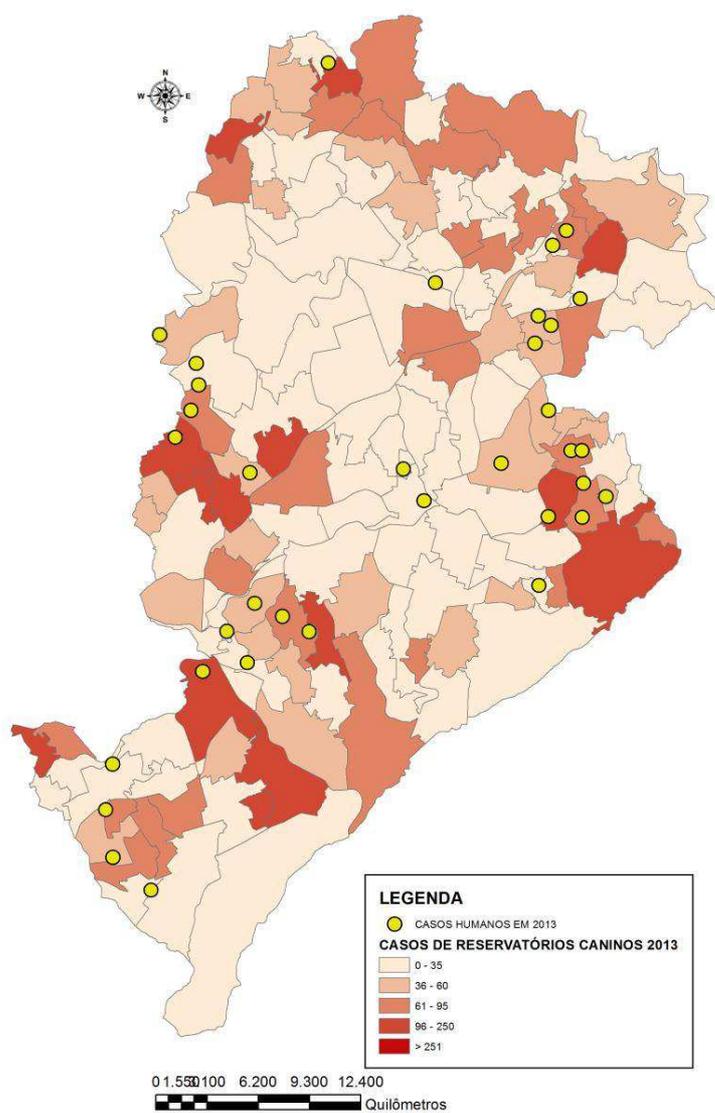


Figura 8 Distribuição dos casos de leishmaniose visceral humana e de reservatórios caninos<sup>1</sup> por área de abrangência dos centros de saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2013

<sup>1</sup> cães positivos na *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), porém negativo ou inconclusivo na Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI).

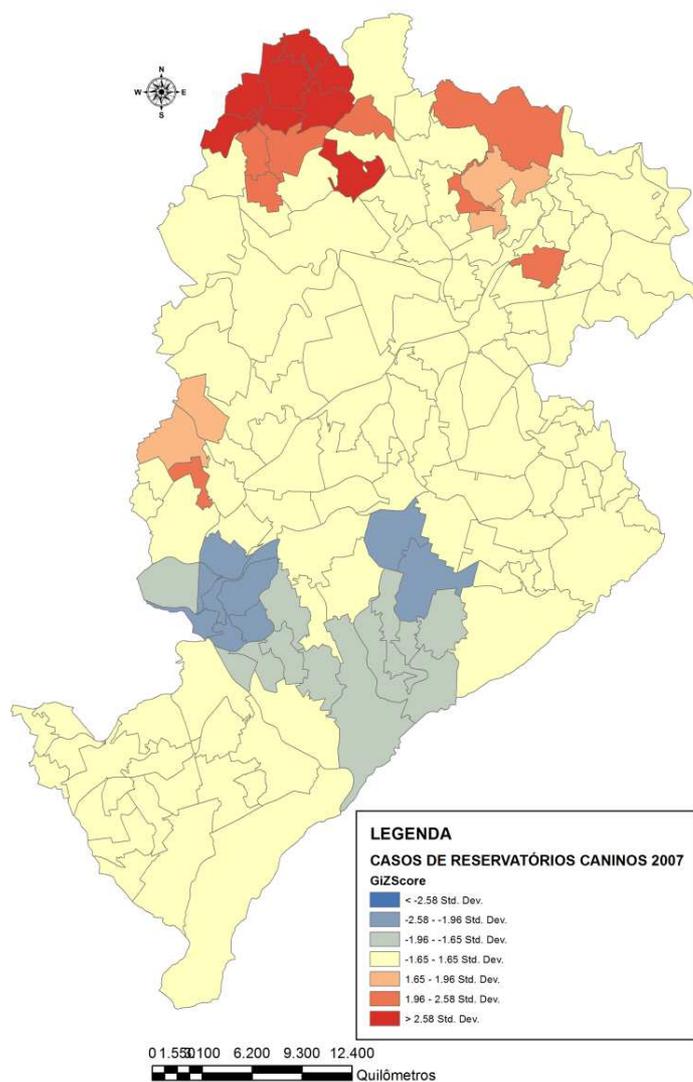


Figura 9 Mapeamento das áreas com *cluster*<sup>1</sup> de leishmaniose visceral canina<sup>2</sup> em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006

<sup>1</sup> Análise de *Hot Spot*–ArcGis10.2.1 -*Cluster* de mais casos (*Hot Spot* – áreas em vermelho) e de menos casos (*Cold spots* – áreas em azul).

<sup>2</sup> Casos reservatórios positivos na *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), porém negativo ou inconclusivo na Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI).

## ANEXO B – Interpretação do teste de Hot Spot

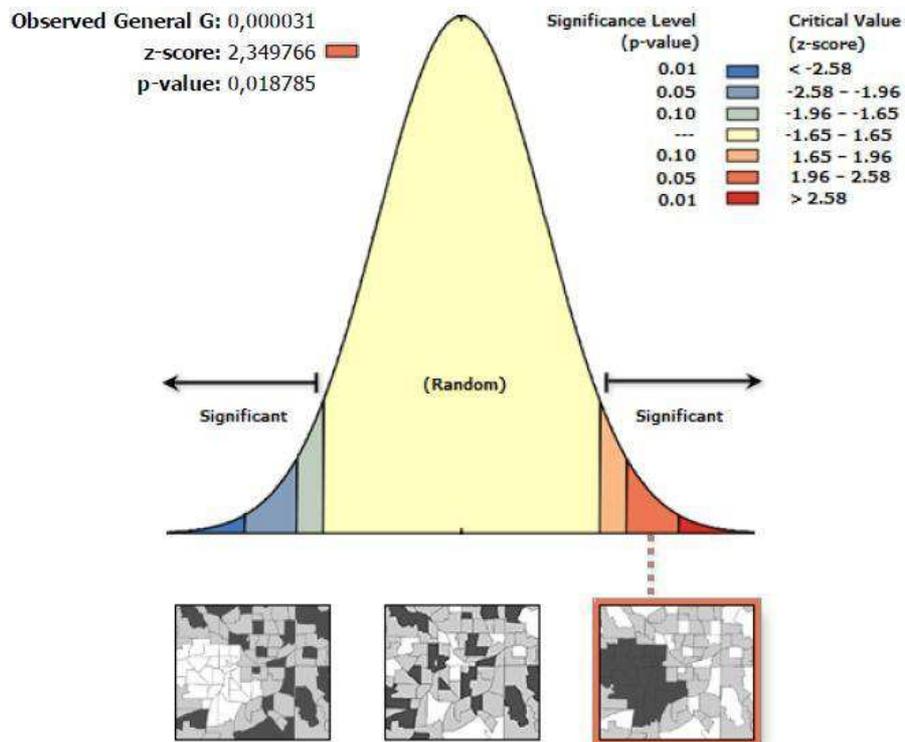


Figura 10 Interpretação do teste de autocorrelação espacial de *Hot Spot*, de acordo com diferentes níveis de significância estatísticos ( $\alpha$ =chance de erro tipo I)