

Valdelaine Etelvina Miranda de Araújo

Análise da distribuição espaço-temporal da leishmaniose
visceral e perfil clínico-epidemiológico dos casos e óbitos,
Belo Horizonte, Minas Gerais, 1994 a 2009

Belo Horizonte
Minas Gerais
2011

Valdelaine Etelvina Miranda de Araújo

Análise da distribuição espaço-temporal da leishmaniose
visceral e perfil clínico-epidemiológico dos casos e óbitos,
Belo Horizonte Minas Gerais, 1994 a 2009

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em
Parasitologia do Departamento de Parasitologia, do
Instituto de Ciências Biológicas da Universidade
Federal de Minas Gerais, como pré-requisito para a
obtenção do título de doutora em Ciências.

Área de concentração: Epidemiologia de doenças
infecciosas e parasitárias

Orientadora: Prof^a Dr^a Mariângela Carneiro

Coorientadores: Prof. Dr. Renato Martins Assunção
Prof^a. Dr^a Ilka Afonso Reis

Belo Horizonte
Minas Gerais
2011

Trabalho financiado pelo MCT/CNPq/CT-Saúde/MS/SCTIE/DECIT e FAPEMIG. Desenvolvido no Laboratório de Epidemiologia de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Departamento de Parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas/UFMG, em parceria com a Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte e Departamento de Estatística do Instituto de Ciências Exatas/UFMG.

(...) te lembra qui nóis num tem nada na
vida
o bem qui nós tinha Deus deu Deus levô
deixo nóis cuá a graça e as fôrças da
vida
cum quê nós amassa o pão cum suó

Puluxia das sete portas
(de “O tropeiro Gonsalin”)

Elomar Figueira Melo

A puluxia é um gênero de cantoria comum ao tropeiro que narra o cotidiano do aprontar e conduzir uma tropa.

À minha mãe.

Agradecimentos

Agradeço a todas as pessoas que fizeram parte da minha vida durante o curso de doutorado e de maneira especial:

Ao meu amado Rodrigo, que entendeu o objetivo e a necessidade de fazer o Doutorado juntamente com atividades profissionais, compartilhou-os comigo e, com jeitinho, os esquecia quando sentia a necessidade de levar a vida mais leve e até mesmo de fazer uma viagem em que artigos científicos, computador e livros, às vezes, não saíam de dentro da mala.

Ao meu pai e sua companheira Graça, por terem me proporcionado mais tempo para dedicar ao doutorado nos últimos meses.

Aos meus irmãos, Valdênio e Walkíra, pelo apoio e incentivo.

À querida Márcia Maria Pilatti, por fazer parte da nossa família.

À Divane Leite Matos, amiga e grande exemplo profissional, que sempre me incentivou e me mostrou o caminho para conciliar trabalho e estudo.

À professora Mariângela Carneiro, por aceitar o desafio de orientar uma aluna que não se dedicaria exclusivamente ao curso de Doutorado. Mostrou-me que é possível unir gentileza, simpatia, inteligência e elegância mesmo em momentos pouco favoráveis.

À Helen Ramos, que gentilmente me atendeu nas solicitações de dados secundários.

À Maria Cristina Almeida (Cori), pela disponibilidade em me ajudar, mesmo quando estava com a agenda cheia. Recebeu-me várias vezes à noite e muito me ensinou sobre geoprocessamento de dados.

À Fernanda Menezes, pela companhia nos vários finais de semana dedicados a esta pesquisa e pela ajuda no geoprocessamento dos dados.

À Fernanda Monducci Moreira e Tarcísio Siqueira pelo carinho, simplicidade e por me orientarem em direção a uma melhor qualidade de vida.

Aos colegas da Gerência de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde de Contagem (Isabela Farnezi Veloso, Rita Sibebe de Souza Esteves, Selma Costa de Sousa, Jussara Alves Cardoso Neves e Divane Leite Matos), pelo apoio.

Aos colegas da Pós-graduação, Débora Nunes Papa, Stefanne Aparecida Gonçalves, Francisca Helena Calheiros Zanin, Ana Paula da Silva, Wendel Coura-Vital, Maria Helena Franco Morais, Letícia Helena dos Santos Marques, Marcela Marques, Karina Benatti dos Santos, Iara Caixeta, Thaís Almeida Marques da Silva.

À Maria Aparecida Turci, que muito me apoiou e foi a pessoa que mais viabilizou as atividades profissionais com a dedicação ao curso de Doutorado. E fez tudo isso quando simplesmente acabara de me conhecer... Foi um anjo em minha vida.

À professora Cláudia Di Lorenzo, pelo estímulo ao trabalho com dados secundários. Mergulhar nessa idéia foi uma loucura, mas o aprendizado foi grande.

À professora Danielle Ferreira de Magalhães Soares, pelas carinhosas palavras de incentivo.

Aos colegas da Secretaria de Saúde de Belo Horizonte, pelo apoio: Vanessa de Oliveira P. Fiúza, Rodrigo Fabiano do Carmo Said, Maria da Consolação Magalhães Cunha, Eduardo Pessanha, Lúcia Paixão, Silvana Tecles Brandão, Celeste, Simone Marrocos de Resende, Helen Ramos e Solange.

À Bu que me disse, num dos momentos difíceis dessa caminhada: “Val, pense nos agradecimentos que você poderá fazer”. Essa frase marcou muito e serviu de apoio em outros momentos.

Aos professores Daniela Amaral e Petterson Tonini, pelos agradáveis momentos de conversa, e cumplicidade.

À Maria Helena, que iniciou essa caminhada comigo desde as disciplinas isoladas, passando pelas aulas de espanhol e o sonho sonhado juntas hoje é realidade.

Aos professores Ilka Afonso Reis e Renato Martins Assunção, meus coorientadores, por acreditarem na possibilidade de realizar esta pesquisa juntamente comigo, que gosto demais de estatística, apesar de saber muito pouco.

À Letícia Cavalari Pinheiro, pela paciência e simplicidade com que respondeu a todas as dúvidas que surgiam na minha cabeça e as quais não tinha pudor em expressar.

À Paola que não mediu esforços para me ensinar modelagem estatística de séries temporais. Sempre me atendeu com um sorriso no rosto e vibrava com o meu aprendizado.

À Sumara pelo carinho e por me emocionar pela dedicação às pessoas e ao trabalho.

À Profa. Maria Norma Melo pelo carinho, estímulo e exemplo.

Ao Prof. Evaldo Nascimento, que me abriu as portas do Departamento de Parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG e foi, inicialmente, o meu orientador.

A Deus, por ter me proporcionado saúde, a oportunidade de estudar e de conhecer pessoas que foram e sempre serão importantes na minha vida.

Resumo

A leishmaniose visceral (LV) tem se expandido, desde a década de 1980, para grandes centros urbanos do Brasil. Vários fatores contribuem para esta situação, dentre eles a grande mobilidade das pessoas, alterações ambientais e o adensamento populacional, que favorecem o contato entre seres humanos, vetores e outros animais. Nesse último grupo, o cão é o principal reservatório da doença no meio urbano. Dentre os objetivos do Programa de Controle da Leishmaniose Visceral (PCLV) estão a redução da morbimortalidade e da transmissão da LV. Considerando que a melhor definição das áreas de risco para LV pode maximizar as intervenções de prevenção e controle, os objetivos deste estudo foram analisar a distribuição espaço-temporal e o risco relativo da LV em Belo Horizonte e verificar a existência de associação entre o risco relativo e infecção canina, altitude, vegetação e as variáveis demográficas e sócio-econômicas presentes no Índice de Vulnerabilidade à Saúde. Outro objetivo, não menos importante, foi analisar o perfil clínico-epidemiológico dos casos e óbitos. A vegetação foi caracterizada a partir de imagens de satélite obtidas por sensoriamento remoto. No período estudado, 1994-2009, foram registrados 1.293 casos humanos de LV, incluindo 167 óbitos. Todas as variáveis estudadas foram georreferenciadas segundo as unidades geográficas de análise: distritos sanitários e áreas de abrangência das 146 unidades básicas de saúde de Belo Horizonte (BH). Este estudo possui dois delineamentos epidemiológicos: ecológico e coorte histórica. Os dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) foram utilizados para o estudo de coorte histórica que possibilitou identificar sinais e sintomas, presentes no momento da suspeita clínica do caso de LV, significativamente associados ao óbito: fraqueza (OR 2,90), co-infecção *Leishmania*-HIV (OR 2,36), idade ≥ 60 anos (OR 3,11), presença de outro quadro infeccioso (OR 3,22), fenômenos hemorrágicos (OR 3,50) e icterícia (OR 10,08). As crianças < 5 anos foram mais acometidas pela doença, enquanto as maiores letalidades foram observadas em indivíduos de 30-39 anos (20,21%) e ≥ 60 anos (24,42%). No delineamento ecológico, foram utilizadas modelagens estatísticas de dados espaço-temporais para avaliação da incidência e do risco relativo (RR) de LV. Os modelos lineares generalizados identificaram tendências crescentes de evolução temporal da incidência de LV em todos os distritos de BH com grandes variações entre os mesmos.

A partir de 2004, os distritos Barreiro e Oeste têm se caracterizado como as mais recentes áreas de aumento da incidência de LV, o que caracteriza a dificuldade de conter a expansão da doença. A modelagem bayesiana, com dependência espaço-temporal entre áreas vizinhas, permitiu melhor visualização e compreensão da variação espacial e tendência temporal da incidência de LV. Outra abordagem bayesiana permitiu identificar associação entre o RR de LV, renda média e razão de cães sororreagentes/habitante. Essa razão não tem sido descrita na literatura e, neste estudo, foi utilizada com sucesso. Concluiu-se que há heterogeneidade do RR entre as 146 áreas de BH, 25 das quais (17%) apresentaram os maiores valores de RR (1,5-2,55) e localizam-se nos distritos Leste, Nordeste, Noroeste, Norte e Venda Nova. Pelos resultados obtidos, considerou-se adequado o uso do Índice de Vulnerabilidade à Saúde para auxiliar no planejamento do PCLV, uma vez que seus componentes de renda e educação apresentaram significativa associação com o RR. A identificação de fatores associados ao óbito pode contribuir para melhor compreensão e redução da letalidade por LV. O SINAN é uma importante ferramenta do PCLV, mesmo frente à necessidade de melhoria na qualidade, subnotificação e consistência dos bancos de dados. Belo Horizonte é um centro urbano com transmissão ativa e expansão da LV, constituindo-se um desafio para o programa de vigilância e controle.

Palavras-chave: leishmaniose visceral, incidência, risco relativo, letalidade, modelagem de dados espaço-temporais

Abstract

Since the decade of 1980, the visceral leishmaniasis (VL) has expanded to major urban centers of Brazil. Several factors contribute to this situation and among them the great mobility of populations, environmental changes and the increase in population density, which promote contact between humans, vectors and other animals. In this latter group the dog is the main reservoir of disease in the urban environment. Among the goals of the Program of Surveillance and Control of Visceral Leishmaniasis (PCVL) are the reduction of morbidity and mortality and transmission of VL. Whereas the best definition of risk areas for VL can maximise the result of interventions for prevention and control, the objectives of this study were to analyze the spatio-temporal distribution and the relative risk of VL in Belo Horizonte, the clinical-epidemiological profile of cases and deaths. Other no less important objective was to verify the existence of association between the relative risk and canine infection, elevation, vegetation and demographic and socio-economic variables present in Health Vulnerability Index. The vegetation was characterized from the satellite images obtained by remote sensing. In the period studied, 1994-2009, 1293 human cases of VL were reported, including 167 deaths. All the studied variables have been geo-referenced according to the geographical units of analysis: sanitary districts and covered areas by 146 basic health units of Belo Horizonte (BH). This study has two epidemiological designs: ecological and historical cohort. The data of the Reportable Disease Information System Brazilian (SINAN-Brazilian Ministry of Health) were used in historic cohort study that enabled to identify signs and symptoms, present at the time of clinical suspicion of VL, significantly associated with death: weakness (OR 2.90), *Leishmania*-HIV co-infection (OR 2.36), age ≥ 60 years (OR 3.11), presence of other infectious (OR 3.22), hemorrhagic phenomena (OR 3.50) and jaundice (OR 10.08). Children younger than 5 years were most affected by the disease, while the higher lethality was observed in individuals of 30-39 years old (20.21%) and ≥ 60 years (24.42%). In ecological design, spatio-temporal data statistical modeling were used to evaluate the incidence and relative risk (RR) of VL. Generalized linear models have identified increasing trends of temporal evolution of the incidence of VL in all districts of BH with large variations between them. From 2004, the districts Barreiro and West have been characterized as the most

recent areas of increased incidence of VL, what characterizes the difficulty of containing the spread of the disease. Bayesian modeling, with spatio-temporal dependency between neighbouring areas, allowed better visualization and understanding of the evolution of the incidence of VL. Another Bayesian approach allowed to identify the association between RR of VL, average income and dogs serum reagent/inhabitant ratio. This reason has not been described in the literature and, in this study, was used with success. It was concluded that there is heterogeneity of RR among the 146 areas of BH, 25 of which (17%) had higher values of RR (1,5-2,55) and are located in East, Northeast, Northwest, North and Venda Nova. By the obtained results, it was considered appropriate to the use of Health Vulnerability Index to assist in the planning of the PCVL, since its components of income and education showed significant association with the RR. The identification of factors associated with death can contribute to better understanding and reduction of lethality by VL. The SINAN is an important tool of PCVL, even regard the need to improve the underreporting, and quality and consistency of databases. Belo Horizonte is an urban centre with active transmission and expansion of VL, becoming a challenge to the surveillance and control program.

Keywords: visceral leishmaniasis, incidence, relative risk, lethality, spatio-temporal data modeling

Sumário

1	Introdução.....	1
2	Revisão de literatura.....	4
2.1	Leishmaniose Visceral na Região Metropolitana de Belo Horizonte.....	4
2.2	Análise espacial em saúde.....	7
2.3	Programa Nacional de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral.....	8
2.4	Programa de Vigilância Controle da Leishmaniose Visceral em Belo Horizonte.....	9
2.5	Manifestações clínicas da leishmaniose visceral e fatores associados ao óbito.....	14
3	Objetivos.....	21
3.1	Objetivo geral.....	21
3.2	Objetivos específicos.....	21
4	Parceiros.....	22
5	Ética	22
6	Metodologia.....	22
6.1	Área de estudo.....	22
6.2	Unidade geográfica de análise e geoprocessamento.....	24
6.3	Índice de vulnerabilidade à saúde.....	24
6.4	Dados secundários sobre cães.....	26
6.5	Dados secundários sobre indivíduos.....	28
Capítulo 1	Leishmaniose visceral em Belo Horizonte: análise temporal da incidência do período de 1994 a 2009.....	29
1.1	Introdução.....	29
1.2	Metodologia.....	30
1.3	Resultados.....	32
1.4	Discussão.....	48
1.5	Conclusões.....	51
Capítulo 2	Leishmaniose visceral em Belo Horizonte: análise espaço-temporal da incidência de casos humanos do período de 2002 a 2009.....	53
2.1	Introdução.....	53
2.2	Metodologia.....	54
2.2.1	Dados secundários, base geográfica e programas computacionais.....	54
2.2.2	Modelo de taxas brutas de incidência de LV.....	55
2.2.3	Modelo Bayesiano de taxas de incidência de LV.....	57
2.3	Resultados.....	59
2.3.1	Resultados do Modelo de Taxas Brutas e do Modelo Bayesiano.....	59
2.4	Discussão.....	67
2.5	Conclusões.....	69

Capítulo 3	Leishmaniose visceral em Belo Horizonte: análise do risco relativo no período de 2007 a 2009.....	70
3.1	Introdução.....	70
3.2	Metodologia.....	71
3.2.1	Definição da série temporal de estudo.....	71
3.2.2	Casos humanos de leishmaniose visceral e risco relativo.....	72
3.2.3	Covariáveis.....	73
3.2.4	Modelagem do risco relativo de leishmaniose visceral	76
3.3	Resultados.....	78
3.4	Discussão.....	94
3.5	Conclusões.....	97
Capítulo 4	Leishmaniose visceral em Belo Horizonte: perfil clínico-epidemiológico de casos e óbitos do período de 2002 a 2009.....	99
4.1	Introdução.....	99
4.2	Metodologia.....	100
4.2.1	Delineamento do estudo e participantes.....	100
4.2.2	Junção dos bancos de duas versões do SINAN.....	101
4.2.3	Avaliação da consistência do banco de dados.....	101
4.2.4	Análise dos dados.....	102
4.3	Resultados.....	104
4.3.1	Resultados da análise descritiva.....	104
4.3.2	Resultados da análise dos casos clínicos de LV segundo a evolução.....	117
4.4	Discussão.....	121
4.5	Conclusões.....	133
	Conclusões Gerais.....	134
	Considerações finais.....	135
	Referências.....	178

Índice de Tabelas

Tabela 1	Municípios brasileiros com maior ocorrência de casos de leishmaniose visceral Brasil, 2006.....	10
Tabela 1.1	Casos de leishmaniose visceral, incidência, óbitos e letalidade em residentes de Belo Horizonte, 1994 a 2009.....	32
Tabela 1.2	Frequência de casos de leishmaniose visceral por ano de início de sintomas e distrito de residência, Belo Horizonte, 1994 a 2009	36
Tabela 1.3	Incidência de leishmaniose visceral (a cada 100 mil habitantes) segundo o ano de início de sintomas e distrito de residência, Belo Horizonte, 1994 a 2009.....	36
Tabela 1.4A	Modelos lineares generalizados das taxas de incidência de leishmaniose visceral segundo o distrito sanitário de residência, Belo Horizonte, 1994 a 2009	41
Tabela 1.4B	Modelos lineares generalizados das taxas de incidência de leishmaniose visceral segundo o distrito sanitário de residência, Belo Horizonte, 1994 a 2009.....	42
Tabela 3.1	Frequência de cães testados e sororreagentes para <i>Leishmania</i> e daqueles georreferenciados, Belo Horizonte, 2007-2009.....	80
Tabela 3.2	Frequência de cães sororreagentes para <i>Leishmania</i> segundo o distrito sanitário e ano de coleta da amostra, Belo Horizonte, 2007-2009.....	80
Tabela 3.3	Frequência de cães sororreagentes segundo a categoria e ano de coleta da amostra, Belo Horizonte, 2007-2009.....	81
Tabela 3.4	Parâmetros dos modelos univariados do risco relativo de leishmaniose visceral, Belo Horizonte, 2007-2009.....	92
Tabela 3.5	Estimativas dos coeficientes das covariáveis dos modelos multivariados do risco relativo de leishmaniose visceral, Belo Horizonte, 2007-2009.....	93
Tabela 4.1	Comparação das frequências de casos e óbitos por leishmaniose visceral notificados e incluídos no estudo, Belo Horizonte, 2002-2009.....	104
Tabela 4.2	Casos clínicos de leishmaniose visceral, incidência, óbitos e letalidade em residentes de Belo Horizonte de acordo com o ano de início de sintomas, 2002-2009.....	105
Tabela 4.3	Frequência de casos, óbitos e letalidade por leishmaniose visceral segundo faixa etária e sexo, Belo Horizonte, 2002-2009.....	106
Tabela 4.4	Frequência de casos de leishmaniose visceral segundo as faixas etárias e ano de início dos sintomas, Belo Horizonte, 2002-2009	107
Tabela 4.5	Média, desvio padrão, mediana, percentis e valores mínimo e máximo do intervalo de tempo (dias) entre as datas de início dos sintomas e de notificação dos casos de leishmaniose visceral (n=888) por faixa etária, Belo Horizonte, 2002-2009.....	107
Tabela 4.6	Mediana e percentis (25% e 75%) do intervalo de tempo (dias) entre as datas de início de sintomas e de notificação dos casos clínicos de leishmaniose visceral (curas e óbitos), entre o início dos sintomas e o óbito e entre a notificação e o óbito, Belo Horizonte, 2002-2009.....	108
Tabela 4.7	Intervalos de tempo (dias) entre as datas de início de sintomas e de notificação dos casos de Leishmaniose Visceral (curas e óbitos), Belo Horizonte, 2002-2009.....	113

Tabela 4.8	Intervalos de tempo (dias) entre as datas de início de sintomas e de notificação segundo o sexo do paciente com leishmaniose visceral, Belo Horizonte, 2002-2009.....	114
Tabela 4.9	Intervalos de tempo (dias) entre as datas de início de sintomas e de início do tratamento segundo a evolução e faixas etárias dos pacientes com leishmaniose visceral, Belo Horizonte, 2002-2009.....	114
Tabela 4.10	Frequência de febre, hepato e esplenomegalia nos casos de leishmaniose visceral (n=888), Belo Horizonte, 2002-2009.....	116
Tabela 4.11	Frequência de febre, hepato e esplenomegalia nos casos que evoluíram para o óbito por leishmaniose visceral (n=111), Belo Horizonte, 2002-2009.....	116
Tabela 4.12	Variáveis demográficas e clínicas analisadas segundo o óbito por leishmaniose visceral (sim x não), Belo Horizonte, 2002-2009 (regressão logística univariada).....	118
Tabela 4.13	Variáveis clínicas analisadas segundo o óbito por leishmaniose visceral (sim x não), Belo Horizonte, 2002-2009 (regressão logística univariada).....	119
Tabela 4.14	Fatores associados ao óbito por leishmaniose visceral, Belo Horizonte, 2002-2009 (regressão logística multivariada).....	120
Tabela 4.15	Sistema de escore prognóstico para o óbito por leishmaniose visceral, Belo Horizonte, 2007-2009.....	121

Índice de Quadro

Quadro 4.1	Comparativo entre as versões Windows e Net do SINAN.....	101
------------	--	-----

Índice de Figuras

Figura 1	Letalidade por leishmaniose visceral no Brasil, 1994 a 2008.....	2
Figura 2	Estratificação das áreas de abrangência dos Centros de Saúde de Belo Horizonte, segundo incidência acumulada de leishmaniose visceral, 2001- 2008.....	13
Figura 3	Belo Horizonte segundo os distritos sanitários, áreas de abrangência e municípios limítrofes.....	23
Figura 1.1	Casos de leishmaniose visceral, óbitos e letalidade, em residentes de Belo Horizonte, 1994 a 2009.....	33
Figura 1.2	Incidência de leishmaniose visceral (por 100 mil habitantes) nos distritos Barreiro, Centro-sul, Leste e Nordeste de Belo Horizonte, 1994-2009.....	37
Figura 1.3	Incidência de leishmaniose visceral (por 100 mil habitantes) nos distritos Noroeste, Norte, Oeste e Pampulha de Belo Horizonte, 1994-2009	38
Figura 1.4	Figura 1.4 - Incidência de leishmaniose visceral (por 100 mil habitantes) no distrito Venda Nova e no município de Belo Horizonte, 1994-2009.....	39
Figura 1.5	Incidência de leishmaniose visceral (por 100 mil habitantes) nos nove distritos sanitários de Belo Horizonte, 1994-2009.....	40
Figura 1.6	Coefficientes β_i (referente ao ano de início de sintomas) dos Modelos Lineares Generalizados da incidência média anual de leishmaniose visceral nos distritos sanitários de Belo Horizonte, 1994-2009.....	44
Figura 1.7	Aumento do risco de leishmaniose visceral entre dois anos consecutivos, nos distritos sanitários de Belo Horizonte, 1994-2009	44
Figura 1.8	Modelos Lineares Generalizados da incidência média anual de leishmaniose visceral segundo o distrito sanitário e ano de início de sintomas, Belo Horizonte, 1994-2009.....	46
Figura 1.9	Modelos Lineares Generalizados da incidência média anual de leishmaniose visceral nos distritos sanitários Leste e Nordeste e ano de início de sintomas, Belo Horizonte, 1994 a 2009.....	47
Figura 1.10	Modelos lineares generalizados da incidência de Leishmaniose Visceral segundo os distritos sanitários e ano de início de sintomas, Belo Horizonte, 1994-2009.....	47
Figura 2.1	Mapas de taxas de incidência de leishmaniose visceral (a cada 10 mil habitantes), estimadas pelo modelo de taxas brutas (coluna da esquerda) e pelo modelo bayesiano (coluna da direita), na cidade de Belo Horizonte dividida em áreas de abrangência, 2002 a 2009.....	62
Figura 2.2	Belo Horizonte dividida em distritos sanitários e áreas de abrangência.....	64
Figura 2.3	Belo Horizonte dividida em distritos sanitários (contorno preto) e áreas de abrangência (contorno azul), com destaque para algumas que apresentaram elevadas estimativas de incidência ao longo da série temporal.....	65
Figura 3.1	Curvas de nível e sua utilização para cálculo da altitude média de cada uma das áreas de abrangência de Belo Horizonte com auxílio do programa MapInfo 8.5.....	74
Figura 3.2	Mapas temáticos do risco relativo de leishmaniose visceral segundo as áreas de abrangência (A) e sobreposição com casos humanos (B), Belo Horizonte, 2007-2009.....	79
Figura 3.3	Belo Horizonte dividida em distritos sanitários (A) e áreas de abrangência (B) com destaque para as áreas sem casos georreferenciados de leishmaniose visceral no período de 2002-2009.....	79

Figura 3.4	Relação entre o risco relativo de leishmaniose visceral (eixo Y) e cães sororreagentes (eixo X), Belo Horizonte, 2007-2009.....	82
Figura 3.5	Mapas temáticos dos cães sororreagentes, Belo Horizonte, 2007 a 2009.....	84
Figura 3.6	Relação entre o risco relativo de Leishmaniose Visceral e a altitude, Belo Horizonte, 2007-2009.....	85
Figura 3.7	Mapas temáticos da altitude média por área de abrangência (A) e sobreposição com casos humanos de leishmaniose visceral (B), 2007-2009, Belo Horizonte.....	86
Figura 3.8	Relação entre o risco relativo de leishmaniose visceral e o Índice de Vulnerabilidade à Saúde (A) e entre o risco relativo e nove dos indicadores que compõem o IVS (B a J), Belo Horizonte, 2007-2009.....	87
Figura 3.9	Mapas temáticos do Índice de Vulnerabilidade à Saúde (IVS) médio por área de abrangência (A) e sobreposição com casos humanos de leishmaniose visceral (B), Belo Horizonte, 2007-2009.....	89
Figura 3.10	Mapas temáticos da porcentagem média de pessoas analfabetas ponderada pela população da área de abrangência (A) e sobreposição com casos humanos de leishmaniose visceral (B), Belo Horizonte 2002-2009.....	89
Figura 3.11	Mapas temáticos da porcentagem média de chefes de família com menos de 4 anos de estudo ponderada pelo número de imóveis da área de abrangência (A) e sobreposição com casos humanos de leishmaniose visceral (B), Belo Horizonte 2007-2009.....	90
Figura 3.12	Mapas temáticos da proporção média de chefes de família com até 2 salários mínimos ponderada pelo número de imóveis da área de abrangência (A) e sobreposição de casos humanos de leishmaniose visceral (B), Belo Horizonte, 2007-2009	90
Figura 3.13	Mapas temáticos da renda média (invertida) dos chefes de família ponderada pelo número de imóveis da área de abrangência (A) e sobreposição de casos humanos de leishmaniose visceral (B), Belo Horizonte, 2007-2009.....	91
Figura 3.14	Relação entre o risco relativo de leishmaniose visceral e NDVI (A) e entre o IVS e NDVI (B), Belo Horizonte, 2007-2009.....	91
Figura 3.15	Mapas temáticos da Diferença Normalizada do Índice de Vegetação (NDVI) (A) e sobreposição de casos humanos de leishmaniose visceral(B), Belo Horizonte, 2007-2009	92
Figura 4.1	Diagrama de box plot do intervalo de tempo (dias) entre as datas de início dos sintomas e de notificação dos casos de leishmaniose visceral (n=888) por faixa etária, Belo Horizonte, 2002-2009.....	109
Figura 4.2	Diagrama de box plot do intervalo de tempo (dias) entre as datas de início dos sintomas e do óbito por leishmaniose visceral segundo a faixa etária, Belo Horizonte, 2002-2009.....	110
Figura 4.3	Diagrama de box plot do intervalo de tempo (dias) entre as datas de notificação e do óbito por leishmaniose visceral segundo as faixas etárias, Belo Horizonte, 2002-2009.....	111
Figura 4.4	Estimativa de probabilidade acumulada de sobrevivência dos pacientes com leishmaniose visceral de acordo com o intervalo de tempo (dias) entre as datas de início dos sintomas e do óbito, Belo Horizonte, 2002-2009.....	112
Figura 4.5	Estimativa da probabilidade acumulada de sobrevivência dos pacientes com leishmaniose visceral de acordo com o intervalo de tempo (dias) entre as datas de início de sintomas e do óbito, segundo o sexo, Belo Horizonte, 2002-2009.....	112
Figura 4.6	Estimativa da probabilidade acumulada de sobrevivência dos pacientes com leishmaniose visceral segundo com o intervalo de tempo (dias) entre as datas de notificação e do óbito, Belo Horizonte, 2002-2009.....	113

Índice de Apêndices

Apêndice A	Código implementado no Programa R para estimativa das taxas de incidência de LV dos distritos sanitários de Belo Horizonte no período 2002-2009 utilizando o modelo linear generalizado (GLM)	136
Apêndice B	Saídas do programa R para os modelos GLM da incidência de casos de LV por distrito sanitário, Belo Horizonte, 1994-2009.....	139
Apêndice C	Código implementado no WinBugs para estimar as taxas de incidência de LV em Belo Horizonte para o período de 2002-2009 utilizando o modelo de taxas brutas e o modelo bayesiano proposto por Martínez-Beneito et al. (2008).....	143
Apêndice D	Script dos modelos de risco relativo de leishmaniose visceral implementado no WinBUGS 1.4.....	152
Apêndice E	Risco relativo médio da incidência de casos humanos de leishmaniose visceral por área de abrangência, Belo Horizonte, 2007-2009.....	159
Apêndice F	Índice de vegetação (NDVI) segundo as áreas de abrangência, Belo Horizonte, 2008.....	160
Apêndice G	Altitude média das áreas de abrangência de Belo Horizonte.....	163
Apêndice H	Saídas do programa WinBugs para os modelos de risco relativo de leishmaniose visceral.....	164

Índice de Anexos

Anexo A	Índice de Vulnerabilidade à Saúde (IVS) segundo os setores censitários e distritos sanitários de Belo Horizonte, 2003.....	170
Anexo B	Fonte de informação, peso específico e indicadores utilizados na construção do Índice de Vulnerabilidade à Saúde (IVS)	171
Anexo C	Fonte de dados para cálculo dos componentes do Índice de Vulnerabilidade à Saúde (IVS) 2003.....	172
Anexo D	Ficha de investigação epidemiológica para casos suspeitos/confirmados de leishmaniose visceral utilizada na versão Windows do SINAN	174
Anexo E	Ficha de investigação epidemiológica para casos suspeitos/confirmados de Leishmaniose Visceral utilizada na versão Net do SINAN.....	176

1 Introdução

A leishmaniose visceral (LV) é uma zoonose distribuída mundialmente. A Organização Mundial da Saúde estima que existam, por ano, 500 mil novos casos humanos e 59 mil mortes em decorrência da doença em todo o mundo (WHO 1990 e 2002; Miles et al. 1999; Desjeux 2004). A maior concentração de casos da doença (90%) ocorre em Bangladesh, Índia, Nepal, Sudão, Etiópia e Brasil (Miles et al. 1999; Queiroz et al. 2004; Rey et al. 2005; Brasil 2006b).

A LV, até meados da década de 1980, ocorria principalmente em áreas rurais e municípios de regiões menos desenvolvidas. Nas três últimas décadas, houve uma mudança de perfil epidemiológico devido ao estabelecimento de novas fronteiras da doença a partir de sua expansão e urbanização, comprovada pela ocorrência de inúmeros casos em cidades de grande e médio porte (Costa et al. 1990; Tesh 1995). Com o processo de urbanização, a doença apresenta-se em franca expansão no país e foi identificada como autóctone nas cinco regiões brasileiras. A região Sul era considerada indene para LV humana e canina (Brasil, 2010), mas ao final de 2008 houve registro dos primeiros cães infectados e, no início de 2009, dos primeiros casos humanos no Estado do Rio Grande do Sul (SVS/MS & SES/RS 2010).

Dentre os aspectos da mudança global que provavelmente influenciam a taxa de incidência e a distribuição mundial de doenças transmitidas por vetores são citados: urbanização, mudanças climáticas, comércio e circulação de pessoas, poluição, uso do solo, armazenamento de água e irrigação. Embora seja difícil prever a extensão, estima-se que, em 2030, cinco bilhões de pessoas estejam vivendo em áreas urbanas em todo o mundo (United Nations Population Division 2002). Esse intenso crescimento da população urbana poderá contribuir para a ocorrência de epidemias de doenças transmitidas por vetores em áreas urbanas (Sutherst 2004).

As medidas de controle preconizadas até então, não foram suficientes para contenção da doença no meio urbano. A situação atual de alta densidade populacional dos municípios acometidos, associada às alterações ambientais e condições inadequadas de vida contribui para a expansão geográfica e aumento do número de casos em áreas

urbanas e representa um grande desafio para adoção de novas formas e produtos para enfrentamento deste problema.

No Brasil, a LV é causada pela *Leishmania infantum* (= *L. chagasi*) e o vetor é o flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis*. Os cães são os mais importantes reservatórios do parasito em áreas urbanas. Segundo dados do Ministério da Saúde (2010), no período de 2001 a 2009, foram notificados 30.373 casos autóctones de LV no Brasil, o que resulta numa média de 3.375 casos anuais. Desse total, a maioria dos casos (75,70%) foram registrados nos Estados do Maranhão (15,72%), Minas Gerais (12,88%), Ceará (11,87%), Bahia (10,12%), Pará (9,56%), Tocantins (8,01%) e Piauí (7,54%) (Brasil 2010a).

Nos últimos anos, houve aumento da letalidade por LV em diversas regiões do país apesar dos fluxos estabelecidos para o tratamento específico e dos recursos de tratamento intensivo. Um dos principais fatores que podem ter contribuído para esse aumento da letalidade é o diagnóstico tardio dos casos (Brasil, 2006b). A série cronológica dos índices de letalidade por LV no Brasil, no período de 1994 a 2008, é apresentada na figura 1.

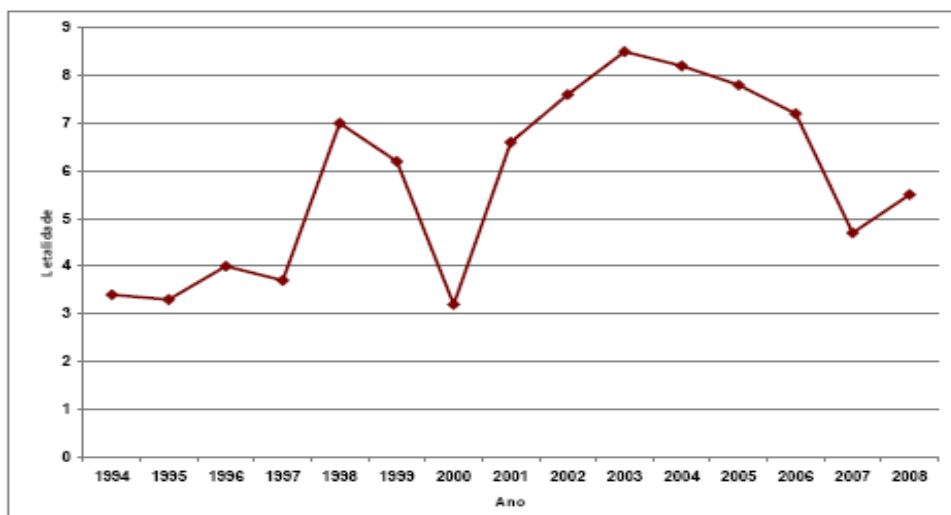


Figura 1- Letalidade por leishmaniose visceral no Brasil, 1994 a 2008

Fonte: SVS/MS (dados parciais de 2008)

Os fatores relacionados ao risco de morte por LV têm sido estudados, mas a letalidade se mantém elevada no Brasil, o que ressalta a importância do estudo desses fatores num grande centro urbano como Belo Horizonte. Por isso, pretende-se identificar e analisar

os sinais e sintomas, registrados no momento da suspeita clínica do caso, que estejam associados ao óbito por LV no município de Belo Horizonte.

É provável que a ação modificadora do homem interfira nas condições de transmissão e na determinação de ambientes associados à ocorrência de casos de LV. Por isso, a identificação detalhada dos locais de risco permite a adoção de estratégias direcionadas, específicas e, portanto, mais efetivas no controle da LV. Neste contexto, avaliações mais consistentes da distribuição espaço-temporal da doença e de seus possíveis fatores de risco servem de ferramenta para direcionar e priorizar estratégias de controle em grandes centros urbanos, onde a ocorrência da doença está relacionada ao vetor, aos hospedeiros potenciais e ao local em que as pessoas residem.

Acredita-se que a utilização de análises espaciais pode auxiliar na seleção de áreas para controle e na otimização de recursos humanos envolvidos no Programa de Vigilância e Controle da LV em Belo Horizonte. O geoprocessamento permite que camadas de informações sejam criadas e sobrepostas agregando diversos sistemas de informação, que são independentes entre si, além de permitir a adição de outras informações possibilitando assim a visualização de áreas com maior risco de transmissão.

A melhoria do fluxo de informação do sistema de saúde brasileiro, juntamente com a evolução de técnicas e equipamentos computacionais dos últimos anos, tem permitido a aplicação de geotecnologias em epidemiologia. Essa área vem colaborar na análise de dados, produzidos pelo setor saúde, sobre grupos populacionais considerando sua distribuição espacial e temporal, auxiliando a compreensão do processo saúde-doença nas populações e conseqüentemente na adoção de medidas educativas, profiláticas e de controle (Campos Junior 2007).

Diante do exposto, os objetivos deste estudo foram analisar a distribuição espaço-temporal e o risco relativo da leishmaniose visceral, o perfil clínico-epidemiológico dos casos e óbitos e a existência de associação entre o risco relativo e infecção canina, altitude, vegetação e variáveis demográficas e sócio-econômicas em Belo Horizonte, Minas Gerais, no período de 1994 a 2009.

2 Revisão de literatura

2.1 Leishmaniose Visceral na Região Metropolitana de Belo Horizonte

Na região metropolitana de Belo Horizonte, o primeiro caso humano autóctone de LV, por transmissão vetorial, foi relatado em 1989 (Genaro et al, 1990) no município de Sabará. Em 1992, cães sororreagentes foram detectados em Belo Horizonte (BH) e o primeiro caso humano ocorreu em 1994. Desde então o número de casos tem sido crescente, principalmente dentre crianças e pessoas mais velhas. Uma característica ecológica importante da doença em áreas urbanas é a concentração espacial de casos humanos associada à presença de cães (Oliveira et al. 2001). Em BH, a proporção de cães sororreagentes variou de 4,3 a 9,3% entre os anos de 1996 e 2007 (Fiúza et al. 2008).

Em BH, o número de casos de LV tem se elevado a cada ano desde 1994 (Luz et al 2001). Inicialmente identificada no Distrito Sanitário Leste, sua ocorrência foi posteriormente registrada em Distritos limítrofes como Nordeste, Norte, Venda Nova e, mais posteriormente, Noroeste e Pampulha (Genaro et al. 1990; Luz et al. 2001; PBH, 2008). No período de janeiro/1994 a março/2009, foram confirmados 1.239 casos autóctones da doença, dos quais 77% concentraram-se nos cinco primeiros distritos citados. Atualmente, a LV ocorre em todo o município de maneira desigual.

O grande número de óbitos tem contribuído para que BH tenha um dos mais elevados níveis de letalidade do país. No período de 1994 a 2009, a letalidade média foi de 13%, com variações entre 6,25% (em 1996) e 21,99% (2009). Em 1994, primeiro ano de registro de casos em BH, a letalidade foi uma das mais elevadas (20,69%) e preocupa o fato desse elevado nível ter sido novamente registrado em 2009.

O estudo de Oliveira et al. (2001) avaliou a distribuição espacial da LV em Belo Horizonte (BH) no período de 1994 a 1997. Observaram que os casos humanos ocorreram em áreas com elevada densidade de cães sororreagentes. Souza et al. (2006), utilizando técnicas de análise espacial, definiram locais de concentração de

leishmaniose canina em BH e demonstraram que 84,2% dos casos humanos estavam relacionados aos casos caninos. Segundo Borges (2006), em estudo caso-controle realizado em BH, pessoas que possuíam cães em suas residências apresentaram 2,17 mais chance de terem LV quando comparadas aos indivíduos sem cão na residência. Em relação ao número de cães, moradores de casas com apenas um cão tiveram 1,87 vezes mais chance de adquirirem LV e esta chance aumentou para 3,36 vezes dentre os moradores de casas com dois cães, quando comparados aos residentes de casas sem cão.

Segundo Oliveira et al (2006), a presença de animais na vizinhança da residência apresentou significativa associação com a ocorrência de LV. Descreveram também que, apesar de os cães serem os animais mais comuns na região metropolitana de BH, porcos, eqüídeos, vacas e marsupiais têm sido relatados. Esses autores mencionam a necessidade de estudos que avaliem como os diferentes níveis de urbanização estão relacionados à ocorrência de LV.

Além dos casos clínicos registrados, é importante considerar que a infecção assintomática em seres humanos tem sido relatada em áreas endêmicas rurais e recentemente em áreas urbanas (Badaro et al. 1986, Caldas et al. 2002, Moreno et al. 2006). O estudo transversal de base populacional realizado em Sabará, na região metropolitana de Belo Horizonte, revelou prevalência da infecção humana assintomática por *L. chagasi* entre 2,4% e 10,7%, dependendo do teste sorológico utilizado (Moreno et al. 2006 e 2009). Desta forma, a existência de infecção assintomática por *L. infantum* deve ser investigada para que se tenha estimativas da real prevalência da infecção em seres humanos.

Em Belo Horizonte, a presença do vetor foi avaliada nas últimas décadas. O estudo entomológico de Resende et al. (2006), conduzido em 1997, verificou predomínio de *Lutzomyia longipalpis*. Posteriormente, Souza et al. (2004) detectaram essa espécie, entre abril/2001 e março/2003, no peri e no intradomicílio, fato que sugere o seu comportamento sinantrópico. Dentre as espécies de flebotomíneos capturadas nas áreas verdes do município, a *L. longipalps* foi encontrada em pequeno número, o que exemplifica a sua adaptação às áreas urbanizadas. Nas áreas verdes, as espécies encontradas em maior número foram *L. whitman* e *L. intermedia*. Cinco anos depois,

Saraiva et al. (2011) realizam capturas entomológicas no período de julho/2006 a junho/2007. Relataram que 94% dos exemplares de *L. longipalps* foram capturados em áreas urbanas de BH e apenas 6% em áreas verdes, com diferença significativa entre essas proporções.

A heterogeneidade da exposição a fatores de risco leva à variabilidade espacial e temporal das taxas de ocorrência de doenças infecciosas (Anderson & May 1992; Woolhouse et al. 1997). Para compreender esses padrões de distribuição de doenças, é necessário considerar que nem todos os fatores de risco são reduzíveis a atributos locais ou individuais. Além disso, fatores que variam em uma ampla escala podem ser importantes determinantes de taxas de infecção em pequenas regiões (Werneck et al. 2007).

Os determinantes da ocorrência de zoonoses de origem vetorial, tal como a LV, também operam em vários níveis. Por exemplo, numa ampla escala, o clima e a cobertura vegetal determinam o habitat do vetor *L. longipalpis* e o tamanho e longevidade de sua população (Young & Lawyer, 1987; Quinnell & Dye, 1994; Dias-Lima et al. 2003). Na escala da comunidade, fatores como o uso da terra e a qualidade da habitação influenciam as populações de vetores e sua interação com pessoas susceptíveis (Tesh 1995; Dye 1996). Na escala individual, a idade e a deficiência nutricional aumentam o risco de desenvolvimento de manifestação clínica (Tesh 1995; Dye 1993). A interação de fatores, operando em diferentes níveis, indiscutivelmente influencia a distribuição e a concentração geográfica de casos de LV observadas nas Américas e outros locais (Magill 1995; Franke et al. 2002).

O estudo das distribuições espaciais e temporais da incidência de doenças e agravos à saúde, além de suas relações com fatores de risco potenciais, vem se constituindo em uma área do conhecimento extremamente propícia à aplicação e desenvolvimento de novos métodos e modelos estatísticos. Além disto, a análise dos dados distribuídos pelo espaço geográfico vem sendo cada vez mais valorizada na gestão de serviços de saúde, por apontar novos subsídios para planejamento e avaliação de ações (Barcellos & Bastos 1996 e 1997).

2.2 Análise espacial em saúde

O estudo quantitativo da distribuição das doenças ou serviços de saúde em que o objeto de estudo está referenciado geograficamente é denominado de análise espacial em saúde (Gesler 1986). Vale ressaltar que a análise espacial não se resume ao mapeamento de eventos.

As análises epidemiológicas sobre risco de doenças têm incorporado o avanço dos programas computacionais e dos sistemas de informações geográficas. A importância da metodologia em Estatística Espacial tem crescido nos últimos anos, uma vez que, em diversas áreas do conhecimento, problemas cujos objeto de estudo e dados envolvem um componente espacial têm sido cada vez mais frequentes (Reis, 1998).

A análise espacial em epidemiologia é utilizada para identificar padrões espaciais de morbidade e/ou mortalidade e os fatores associados a esses padrões, descrever processos de difusão de doenças, visando sua predição e controle. Além disso, apesar do aspecto aparentemente estático de um mapa, ele reflete sinteticamente complexos processos sociais, históricos, geográficos e ambientais (Medronho et al. 2009).

De acordo com Gatrell & Baylei (1996), os métodos para análise espacial podem ser divididos em três grupos, segundo seu propósito principal:

- visualização: em que o mapeamento de eventos de saúde é ferramenta primária;
- análise exploratória de dados: útil para descrever padrões espaciais e relações entre mapas;
- modelagem: utilizada para testar uma hipótese ou estimar relações, como, por exemplo, entre a incidência de uma determinada doença e variáveis ambientais.

No caso da Leishmaniose Visceral, o georreferenciamento dos dados permite avaliar a existência de associação entre áreas com ocorrência de infecção humana e altas taxas de prevalência canina, assim como densidades mais elevadas de *L. longipalpis*, ainda que em base apenas visual, sem que fosse testada esta associação. O georreferenciamento permite estabelecer, por intermédio dos mapas, potenciais áreas de maior risco de

ocorrência da doença (Camargo-Neves et al. 2001; Oliveira et al. 2001; Margonari et al. 2006; Werneck et al. 2007; Saraiva et al. 2011).

2.3 Programa Nacional de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral

O Programa Nacional de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (PCLV) do Ministério da Saúde (Brasil 2006b) objetiva a redução da letalidade e do grau de morbidade, assim como a diminuição dos níveis de transmissão da doença. Tem como estratégias o diagnóstico precoce e tratamento dos casos humanos, identificação e retirada de reservatórios caninos, controle vetorial e educação em saúde.

Na metodologia estabelecida pelo PCLV, cada município recebe uma pontuação diferenciada segundo a média de casos humanos de LV dos últimos cinco anos. Recentemente, foi reduzido para três anos o período para cálculo dessa média. A estratificação epidemiológica das áreas com transmissão de LV auxilia no direcionamento de medidas de controle a serem realizadas.

*Os municípios com média de casos menor que 2,4 estão classificados como municípios de **transmissão esporádica**, aqueles com a média de casos entre 2,4 e 4,4 estão classificados como de **transmissão moderada** e, aqueles com média de casos de 4,4 ou mais estão classificados como de **transmissão intensa** (Brasil, 2006b, p.42).*

O PCLV, editado em 2004, propõe a priorização de áreas de maior risco de ocorrência de casos humanos de LV para o desenvolvimento de ações de controle e também a incorporação de áreas sem ocorrência de casos humanos ou caninos nas ações de vigilância com objetivo de evitar ou minimizar a expansão da doença (Brasil, 2004).

O controle vetorial químico foi identificado como efetivo em algumas situações (Alencar 1961; Costa et al. 1990). No entanto, merecem destaque: as diferentes condições e produtos utilizados nesses estudos em comparação aos atuais; questões ambientais e de saúde ocupacional inerentes ao uso de produtos químicos; a

complexidade da operacionalização de seu uso; a exigência de grande demanda de recursos humanos e de insumos. Segundo o PCLV (Brasil, 2006b), para maior efetividade do controle vetorial é necessária a realização de alterações ambientais que dificultem o estabelecimento do vetor na área, o que depende de mudanças de comportamento da população, medida da qual se espera resultados a médio e longo prazos.

Alternativas para o controle químico tradicional têm sido estudadas. Maroli et al. (2001) e Gavgani et al. (2002) obtiveram resultados interessantes com uso de coleiras impregnadas com deltametrina em cães, reduzindo em 50% a taxa de infecção canina no primeiro ano e em 86% no segundo, quando comparado aos cães sem uso da coleira.

Outro ponto relevante do PCLV, nas áreas urbanas do Brasil, é a remoção do cão com sorologia anti-*Leishmania* reagente, que tem sido alvo de questionamentos. Ashford et al. (1998) e França-Silva et al. (2003) demonstraram que a retirada sistemática de cães infectados levou à diminuição da incidência humana e canina nas áreas estudadas. Alguns estudos que realizaram o sacrifício de cães sororreagentes como única forma de controle não alcançaram resultados satisfatórios (Dietze 1997; Moreira et al. 2004). O sacrifício de cães sororreagentes, muitas vezes sem sinal clínico da infecção, dificulta as ações de controle principalmente em áreas urbanas. No entanto, é fundamental buscar novas alternativas para o PCLV, especialmente, no que diz respeito à doença no espaço urbano.

2.4 Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral em Belo Horizonte

O número de casos, incidência e letalidade por LV dos vinte municípios brasileiros mais acometidos pela doença são apresentadas na Tabela 1. Pode-se observar que, em 2006, BH apresentou uma das menores incidências (5,63 por 100 mil habitantes) e apenas o município de São Luiz apresentou valor inferior (4,41 por 100 mil). No entanto, a letalidade verificada em BH foi uma das mais elevadas (10,37%), inferior apenas à do município de Ribeirão das Neves (12,5%) que é limítrofe com BH.

Tabela 1 – Municípios brasileiros com maior ocorrência de casos humanos de leishmaniose visceral, Brasil, 2006

UF	Código	Municípios	Casos 2005	Casos 2006	Incidência 2006 (100.000 hab.)	Óbito	Letalidade 2006
CE	230440	Fortaleza	117	197 ↑	8,15	17	8,63
MS	500270	Campo Grande	154	160 ↑	20,91	11	6,88
MG	310620	Belo Horizonte	122	135 ↑	5,63	14	10,37
PI	221100	Teresina	130	109 ↓	13,59	8	7,34
PA	150470	Moju	24	71 ↑	114,11	1	1,41
SP	350600	Bauru	36	69 ↑	19,35	4	5,80
PA	150210	Cametá	81	65 ↓	60,85	1	1,54
MA	211220	Timon	66	61 ↓	41,74	6	9,84
TO	170210	Araguaína	21	56 ↑	43,04	3	5,36
PA	150130	Barcarena	42	49 ↑	64,42	3	6,12
PA	150460	Mocajuba	39	46 ↑	208,57	2	4,35
MA	211130	São Luís	54	44 ↓	4,41	3	6,82
MG	315460	Ribeirão das Neves	32	40 ↑	12,39	5	12,50
MA	210330	Codó	66	39 ↓	33,88	3	7,69
MA	210530	Imperatriz	47	39 ↓	16,77	0	0,00
SP	351440	Dracena	5	39 ↑	94,90	2	5,13
CE	230730	Juazeiro do Norte	28	38 ↑	15,79	2	5,26
PA	150800	Tomé-Açu	27	34 ↑	65,88	1	2,94
MG	317040	Unai	51	33 ↓	43,28	2	6,06
RN	240800	Mossoró	20	32 ↑	13,93	0	0,00

Fonte: Programa de Controle de Leishmaniose/SVS/MS

O PCLV está implantado em BH, segundo as orientações técnicas do Ministério da Saúde, e suas estratégias de intervenção têm passado por atualizações, principalmente, a partir de revisões e readequações realizadas em 2004. Na estrutura do PCLV de Belo Horizonte, o Laboratório de Zoonoses (LZOON) realiza a sorologia das amostras de sangue canino e o Centro de Controle de Zoonoses (CCZ) o sacrifício dos cães sororreagentes. A partir de 2005, o LZOON teve sua capacidade ampliada para processar, mensalmente, 18 mil amostras de sangue canino. A Prefeitura de BH mantém, permanentemente, agentes de combate a endemias que trabalham exclusivamente nas ações de controle da doença. São ações programadas e realizadas de acordo com o perfil epidemiológico existente, visando atingir principalmente áreas de maior ocorrência de casos humanos e de infecção canina.

A Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte (SMSA-BH), antecipando às recomendações do Ministério da Saúde, realiza as ações de controle da LV por estratificação de regiões, áreas de abrangência (AA) e setores censitários desde 2003. As áreas sem casos deveriam receber ações de prevenção, uma vez que o quadro atual aponta para uma expansão do número de casos e da área geográfica de ocorrência da

doença. Essa ação não tem sido desenvolvida de forma satisfatória até o momento, devido às limitações operacionais, sendo a principal delas a intermitência no fornecimento de kits para diagnóstico sorológico canino. Vale ressaltar que o controle vetorial é definido, em parte, a partir dos resultados desses exames (Fiúza et al. 2008).

BH possui nove regionais e estratificava suas áreas de abrangência das Unidades Básicas de Saúde (AA) a partir da incidência acumulada de LV nos últimos cinco anos (Figura 2). Nessa figura, pode-se observar que as áreas sem registro de casos de LV diminuíram de 21 para 13 no período de 2001 a 2008. Recentemente, adequando às recomendações do Ministério da Saúde, essa estratificação passou a ser realizada para períodos de três anos. A incidência de LV nas AA é avaliada juntamente com a positividade canina e condições ambientais. Nas áreas com média, alta ou muito alta transmissão é priorizada a realização do inquérito sorológico censitário dos cães.

A SMSA-BH em parceria com a Empresa de Informática e Informação do Município de Belo Horizonte (PRODABEL) desenvolveu, em 1998, um sistema de informação, denominado SCZOO, para atender às demandas das Gerências de Controle de Zoonoses, inicialmente, relacionadas às ações de controle de dengue. A expansão geográfica e o aumento de casos de LV no município determinaram aumento da cobertura do PCLV e a necessidade de análise mais ágil e confiável dos dados gerados a partir das atividades executadas. Desse modo, o registro e acompanhamento manual de todo esse processo tornou-se inviável.

Então, foi incluído no SCZOO o componente da LV para atender às demandas das gerências de controle de zoonoses dos nove distritos sanitários, gerência central de zoonoses, Laboratório de Zoonoses e do Centro de Controle de Zoonoses para registro e acompanhamento das ações do PCLV em BH. Em 2006, foi iniciada a primeira etapa de ampliação do SCZOO que contemplou o inquérito sorológico canino desde o registro da coleta de amostra de sangue, resultado do exame sorológico, recolhimento e sacrifício do cão sororreagente. A segunda etapa contemplou o controle vetorial químico. Esse sistema de informação viabiliza o geoprocessamento dos resultados e, uma vez

geocodificados, a distribuição espacial e a identificação de clusters de cães sororreagentes podem ser realizadas com auxílio programas computacionais específicos.

As amostras de soro dos cães são avaliadas pelas técnicas de ELISA e RIFI no LZOON do município, segundo as orientações do PCLV (Brasil, 2004). O acesso aos resultados sorológicos é possível por meio da rede municipal de informática, mantida pela PRODABEL. Essa rede interliga as nove gerências regionais, o nível central de controle de zoonoses, LZOON e CCZ e o acesso aos resultados ocorre imediatamente após a conferência e validação dos mesmos pelo LZOON. Em alguns distritos sanitários de BH, tais resultados têm sido associados ao Índice de Vulnerabilidade à Saúde (IVS) e utilizados para priorizar áreas para o controle do vetor.

A implantação do sistema de informação SCZOO vem de encontro com a tendência, na área de saúde, de avaliação da distribuição espaço-temporal dos agravos à saúde e seus fatores determinantes. Werneck et al. (2002) consideram que a transmissão da LV é um processo focal e que o direcionamento de intervenções para as áreas com elevado risco pode ajudar a melhorar sua efetividade, reduzir custos operacionais e contribuir para a sustentabilidade do programa de controle.

Segundo o PCLV (Brasil, 2006b), em áreas com transmissão, análises periódicas dos indicadores epidemiológicos, operacionais, entomológicos, entre outros, devem ser realizadas para avaliar a efetividade das medidas de controle e a progressão da situação epidemiológica tais como: variações de incidência e letalidade; expansão ou redução das áreas de transmissão; condições ambientais que possam contribuir para o agravamento do problema.

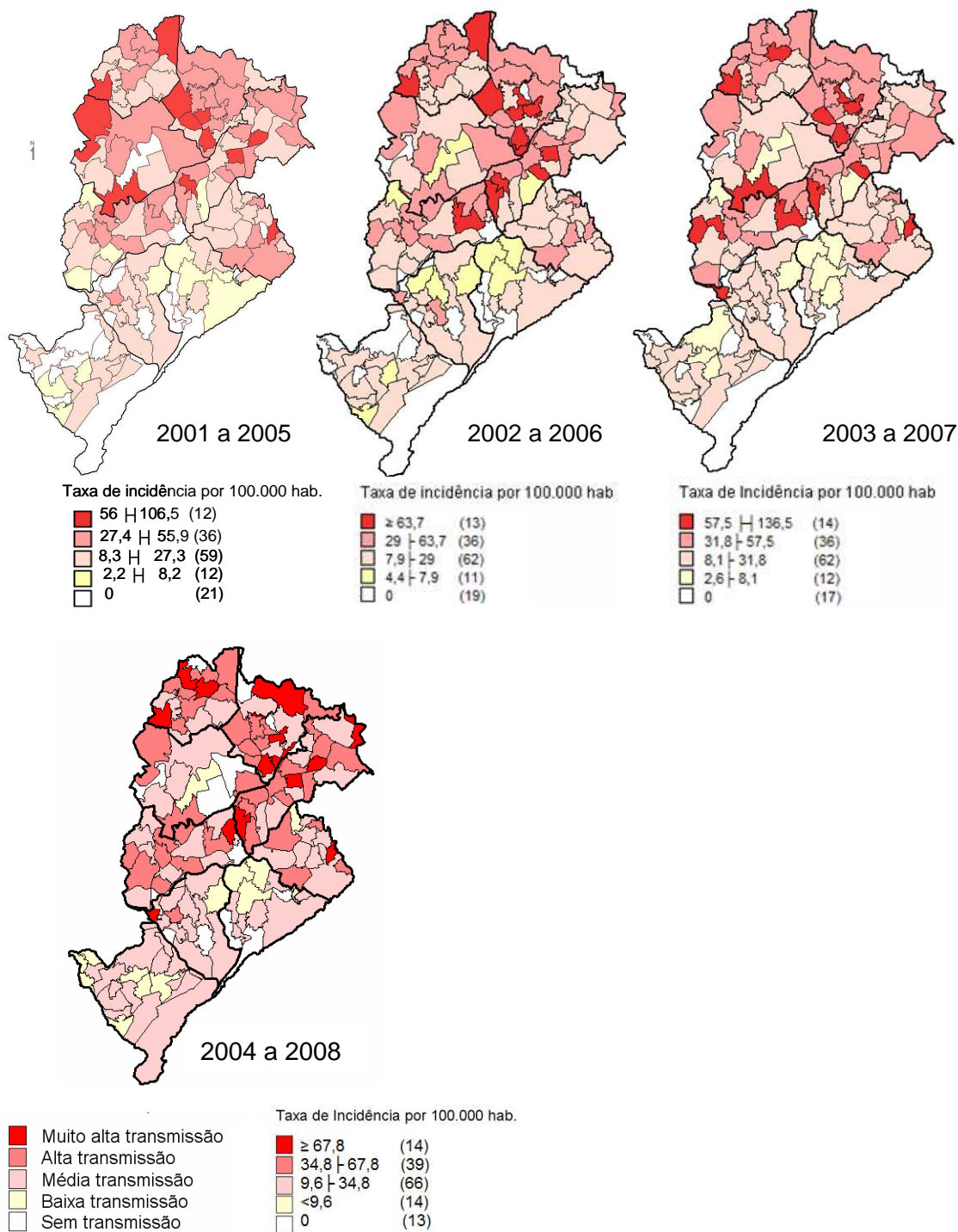


Figura 2- Estratificação das áreas de abrangência dos Centros de Saúde de Belo Horizonte, segundo incidência acumulada de Leishmaniose Visceral, 2001-2008

Fonte: GEEPI/SMSA-BH e GEZOZ/SMSA-BH

A Gerência de Epidemiologia e Informação da SMSA-BH elaborou, em 2003, o Índice de Vulnerabilidade à Saúde (IVS) para cada um dos setores censitários de Belo Horizonte. É um indicador composto e sintético que reúne variáveis socioeconômicas e

ambientais. Seu principal uso é identificar áreas, dentro do espaço urbano, para intervenção e alocação de recursos, favorecendo a proposição de ações intersetoriais (PBH 2003). Com certa frequência, esse índice tem sido incluído na tomada de decisão sobre as áreas a serem priorizadas para as ações do programa de controle da LV em Belo Horizonte.

As informações utilizadas na construção do Índice de Vulnerabilidade à Saúde e o mapa de BH com seus setores censitários classificados de acordo com esse índice são apresentados nos Anexos A e B, respectivamente.

2.5 Manifestações clínicas da leishmaniose visceral e fatores associados ao óbito

A LV é uma doença que apresenta, geralmente, curso prolongado, caracterizada por febre, palidez, emagrecimento, hepatoesplenomegalia, aumento de volume abdominal, pancitopenia, edema e linfadenopatia (Chappuis et al. 2007), porém com variabilidade entre os indivíduos (Zijlstra 1991; Herwaldt 1999), sendo comumente fatal se não tratada (Werneck et al. 2003).

A alta incidência de LV em crianças, nos primeiros anos de vida, associada ao elevado número de óbitos tem sido relatada (Grech et al. 2000; Abdelmoula et al. 2003; Pedrosa & Rocha 2004; Silva et al. 2005). Foi verificada que a letalidade aumenta proporcionalmente à idade na vida adulta, especialmente após os 60 anos de idade (Caldas et al. 2002; Oliveira et al. 2006).

O curso clínico da doença pode depender de fatores relacionados à natureza da resposta imune do hospedeiro e à virulência do parasito (Badaró 1986). Apesar de as infecções bacterianas e os distúrbios de coagulação terem sido identificados como os mais importantes preditores de pior prognóstico da LV (Andrade et al. 1990; Werneck et al. 2003; Seman et al. 1996; Pastorino et al. 2002), pouco ainda se sabe sobre o perfil clínico dos pacientes que evoluíram para o óbito no Brasil, principalmente diante do perfil de uma doença urbanizada (Oliveira et al. 2006; Costa 2008).

Nas duas últimas décadas, a LV foi reconhecida como importante doença oportunista em pacientes com HIV. A infecção pelo HIV eleva a chance de um indivíduo desenvolver um quadro clínico de LV, reduz as possibilidades terapêuticas e aumenta consideravelmente a possibilidade de reativações (Desjeaux 2004; WHO 2004; Werneck 2008).

A LV tem ressurgido, durante as últimas décadas, em muitas partes do mundo. Na década de 1970 ela reapareceu na Índia e, em 1980 e no início de 1990, foi caracterizada como doença tipicamente rural, porém emergente na maioria das cidades brasileiras (Arias et al. 1996). Foi detectada como uma importante infecção oportunista em pacientes com AIDS no sudeste da Europa e alcançado elevados níveis no Sudão (Seaman et al. 1996). A doença vem apresentando um perfil urbano no Brasil, com estabelecimento de novas fronteiras a partir de sua expansão e urbanização, comprovada pela ocorrência de inúmeros casos em cidades de grande e médio porte (Costa et al. 1990; Tesh 1995, Costa 2008, Maia-Elkhoury et al. 2008; Werneck 2008).

O estudo de Oliveira et al. (2006), realizado em BH, descreve os seguintes fatores de risco para LV: indivíduos maiores de 15 anos do sexo masculino; condições da casa; presença de animais; viver em área de transição urbano-rural. O estudo de Borges (2006), também conduzido em BH, relatou os seguintes fatores de risco: sexo masculino, idade inferior a 10 anos e a presença de plantas frutíferas no peridomicílio.

No Brasil, em geral, a resposta ao tratamento é satisfatória, mas a letalidade é elevada em algumas cidades (Jerônimo et al. 1994). Em Teresina, Werneck et al. (2002) descreveram em torno de 5% de letalidade. No entanto, trabalhos mais recentes mostraram que a letalidade pela LV no Brasil apresenta tendência crescente, com oscilação entre 7,0 e 13,3% (Rey et al. 2005; Oliveira et al. 2006; Cavalcante 2007), sendo esses níveis comparados aos dos campos de refugiados no Sudão (Seaman et al. 1996; Collin et al. 2004). O rápido processo de urbanização da doença, a expansão da epidemia de AIDS, o acometimento de grupos vulneráveis em consequência da grande força de transmissão da infecção e o diagnóstico tardio são condições provavelmente relacionadas.

A desnutrição foi descrita como fator de risco para a manifestação clínica da LV, especialmente em crianças vivendo em áreas endêmicas (Badaro et al, 1986). Porém ainda se discute sobre o prognóstico da doença em relação ao estado nutricional. Alguns estudos relataram que os pacientes desnutridos têm pior prognóstico, maior letalidade e maior índice de complicações (Werneck et al. 2003), como infecções bacterianas (Seaman et al. 1996; Pastorino et al. 2002; Colin, 2004). Os efeitos globais da desnutrição protéico-calórica e da deficiência seletiva de oligoelementos em pessoas com infecção por *Leishmania*, contudo, ainda não estão devidamente esclarecidos.

As complicações mais frequentemente associadas ao óbito são as infecções bacterianas e os distúrbios da coagulação sanguínea. A frequência de infecções bacterianas na LV varia, de acordo com a literatura nacional, de 11% (Queiroz et al. 2004) a 60% (Andrade et al. 1990) e podem ser a primeira manifestação da doença (Garcez et al. 1990). Diversos patógenos e diversas formas de apresentação dessas infecções foram descritas, mas as infecções respiratórias e urinárias parecem ser as mais importantes (Andrade et al. 1990; Barati et al. 2007). As alterações de coagulação sanguínea têm sido descritas, há muito tempo no Brasil, como no trabalho de Alencar (1958) e são fortemente associadas ao risco de morte por LV. Manifestações hemorrágicas como equimoses, epistaxes, petéquias, sangramentos digestivos e de mucosas gengivais podem ocorrer isoladamente ou em associação e podem ocasionar complicações graves com choque seguido de morte (Kotwal et al. 2000).

As manifestações hematológicas são comuns na LV e, juntamente com as infecções bacterianas, constituem os mais importantes fatores de risco para a morte (Pastorino et al. 2002; Werneck et al. 2003; Oliveira et al. 2006). As anormalidades mais frequentemente relatadas incluem anemia, leucopenia, plaquetopenia, síndrome hemolítica e alterações do sistema de coagulação sanguínea.

No Brasil, alguns pesquisadores estudaram os sinais e sintomas associados à evolução clínica desfavorável em pacientes com LV. Pastorino et al. (2002) compararam dados clínicos e laboratoriais no pré e pós-tratamento de pacientes com LV admitidos no Instituto da Criança do Departamento de Pediatria da USP entre 1981 e 1992. A média

da idade foi de 4 anos e 10 meses, com variação de 8 meses a 13,5 anos. Houve discreto predomínio do sexo masculino (1,29 masculino/1 feminino). O tempo médio de duração das queixas foi de 5,6 meses, sendo as queixas iniciais referidas pelos familiares e as principais manifestações clínicas, no momento do diagnóstico: esplenomegalia (100%), hepatomegalia (98,7%), anemia (98,7%) e febre (96,1%). Os autores ressaltaram que a unidade de saúde onde o estudo foi realizado está localizada em área não-endêmica, destacando a importância do reconhecimento clínico da LV na faixa etária pediátrica.

No Estado do Piauí, Werneck et al. (2003) relataram anemia grave, febre por mais de 60 dias, diarreia e icterícia como marcadores de mau prognóstico. Santos et al. (2002) acrescentaram que crianças com menos de um ano de idade, pacientes com comorbidades ou infecções bacterianas apresentavam maior risco de resposta insatisfatória ao tratamento com antimonialato de N-metilglucamina e necessitavam de suporte terapêutico para complicações.

Rey et al. (2005) realizaram estudo retrospectivo de 450 casos de LV em crianças residentes no Estado do Ceará, hospitalizadas entre os anos de 1995 e 2002. A maioria dos pacientes (59%) residia em áreas urbanas. A idade média foi de 4,4 anos (12% eram menores de 1 ano e 65% tinham menos de 5 anos de idade). Em crianças menores de 5 anos, a relação masculino:feminino foi de 1,48 ($p = 0,04$). As principais queixas foram febre (90%), palidez (90%) e aumento abdominal (75%). A duração média da doença antes da hospitalização foi de 7,9 semanas. Antes do tratamento, detectou-se esplenomegalia (99%) e hepatomegalia (95%). Desnutrição, edema, sangramento, icterícia e infecção intercorrentes foram relacionados com maior letalidade. As manifestações clínicas de doença grave (sangramento, edema, icterícia) não foram associadas a uma maior duração da doença. O antimonialato de N-metilglucamina foi utilizado no tratamento de 98% das crianças. A gravidade dos achados clínicos estaria relacionada à demora na assistência médica e à pouca idade dos pacientes. Os autores consideram que o desfecho pior está fortemente associado à presença sinais clínicos graves antes da hospitalização.

Em Belo Horizonte, Braga (2007) estudou os fatores associados à evolução clínica da LV em crianças, menores de 12 anos, hospitalizadas no período de 2001 a 2005. A maioria dos pacientes procedia de BH (39,6%) e RMBH (47,2%). A idade média foi de 4 anos, variando de 3,6 meses a 11,6 anos, com predomínio do sexo masculino (52%). O tempo entre o início de sintomas até a hospitalização variou de 2 a 300 dias, com média de 30,5 dias (desvio padrão = 38 dias) e 80% dos casos relataram aparecimento de sintomas em período igual ou inferior a 30 dias. Dentre os sintomas relatados se destacaram: febre (98,8%), hiporexia (52,8%), distensão abdominal (44,8%) e prostração (42,4%). Os sinais mais frequentes apresentados à admissão foram: esplenomegalia (98,4%), hepatomegalia (97,2%) e palidez (94,0%). No tratamento inicial foi utilizado o antimoniato de N-metilglucamina em 96,4% dos pacientes. Nove crianças evoluíram para o óbito e apresentaram, à admissão: sangramento (3), edema (6), icterícia (3), hepatoesplenomegalia (9) e sepse (7). Houve diferença significativa no tempo de doença antes da internação. No grupo com evolução satisfatória, a mediana foi de 15 dias (variação de 2 a 300) e no grupo com evolução insatisfatória foi de 21 dias (2 a 180). Algumas informações fornecidas pelos pais foram associadas com maior chance de evolução insatisfatória como: idade menor que 18 meses, icterícia, edema, dor abdominal e hemorragia. Ao exame clínico admissional, as maiores chances de evolução insatisfatória foram observadas em pacientes com sinais de desidratação, má perfusão capilar periférica, icterícia, edema, hemorragia, alteração do aparelho respiratório e hepatomegalia.

Costa (2009), a partir de estudo realizado em Teresina (Piauí), verificou predomínio de pacientes da área urbana (74,2%) e uma letalidade de 7,5% que foi significativamente mais elevada em pacientes menores de um ano (RR=3,1), acima de 30 anos (RR=5,5) e máxima em indivíduos de 50 anos ou mais (RR=13,3). As crianças menores de cinco anos representaram 52,4% dos pacientes e as menores de dois anos 35,6%. Não houve diferença de incidência entre os sexos durante a infância, mas o sexo masculino foi mais acometido a partir da adolescência, com significativa predominância a partir dos 20 anos de idade (RR=4,0). A média de tempo entre início dos sintomas e o diagnóstico foi de 61,1 dias. As manifestações clínicas mais frequentes foram: febre (95,8%), esplenomegalia (94,7%), palidez cutânea e mucosa (93,7%) e esses três sinais

concomitantes (85,6%). Outros sinais e sintomas frequentes foram: astenia (93,7%), aumento de volume abdominal (76,2%), emagrecimento (72,4%), hepatomegalia (71,9%), inapetência (70,0%). Na análise multivariada, o melhor conjunto de variáveis clínicas preditoras de morte incluiu a idade, coinfeção pelo HIV, presença de sangramentos, edema, vômitos, icterícia, dispnéia e infecções bacterianas. Nesse modelo, crianças abaixo de 2 anos e adultos acima de 30 anos apresentaram risco aumentado de morte por LV, sendo que, na idade adulta, o risco de morte aumentou proporcionalmente à idade e foi máximo em indivíduos acima de 50 anos. Esse autor elaborou um sistema de escore clínico e laboratorial para auxiliar na predição precoce do prognóstico de pacientes com LV e na definição de estratégias clínicas.

O estudo de Alvarenga et al. (2010), realizado em Campo Grande (MS), envolveu pesquisa de prontuários de 76 pacientes com diagnóstico de LV e o SINAN foi utilizado como fonte complementar de dados. A média de idade foi de 37,2 anos (desvio padrão = 14,8) e a maior parte dos casos (28%) foi registrada em indivíduos de 30-39 anos. O óbito acometeu 18,4% dos pacientes. Observaram predomínio de indivíduos do sexo masculino (74,7%). O início de sintomas em até 56 dias foi relatado por 54% dos pacientes e em 46% esse tempo foi maior. A presença de co-morbidade foi observada em 28,9% dos pacientes com letalidade de 50%. A droga de primeira escolha para o tratamento foi o antimoniato de N-metilglucamina (63,6%) e a anfotericina B utilizada em 36,4% dos casos. Esses autores sugerem que o prognóstico da doença é pior em indivíduos com co-morbidade e pior ainda quando o antimoniato de N-metilglucamina é administrado a esses indivíduos.

Também em Campo Grande (MS), Oliveira et al. (2010) realizaram estudo retrospectivo sobre os aspectos clínicos e laboratoriais da mortalidade por LV. Foram incluídos no estudo 55 pacientes atendidos em regime hospitalar no período de 2003 a 2008. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (74,5%). A idade variou de 6 meses a 93 anos, com média de 46,7 anos. A duração da doença, desde o início dos sintomas até a hospitalização, variou de 1 a 365 dias, com média 78,2 dias e mediana de 50 dias, sendo que em 60% dos casos os sintomas evoluíram em período inferior a 60 dias. Entre as principais manifestações clínicas destacaram-se: febre (89,1%), emagrecimento

(74,5%), esplenomegalia (71%), hepatomegalia (71%) e palidez (69%). Co-morbidades estiveram presentes em 70,9%, sendo a desnutrição e o etilismo as mais frequentes. O antimoniato de N-metilglucamina foi utilizado em 51% dos indivíduos. Do total de pacientes, 47 (85,5%) foram tratados e oito faleceram antes do início do tratamento, tendo como prováveis causas: presença de co-morbidades; demora na assistência médica e/ou diagnóstico tardio.

No Sudão, pacientes menores de 2 ou maiores de 45 anos e com duração da doença de cinco meses ou mais, associada à desnutrição, anemia, diarreia, vômitos, sangramento ou grande esplenomegalia apresentaram maiores riscos de morrer em decorrência da LV (Seaman et al. 1996; Collin et al. 2004). Abdelmoula et al. (2003) identificaram sete fatores associados ao mau prognóstico em crianças com LV: febre por mais de 21 dias, temperatura corporal baixa ou normal, fenômenos hemorrágicos, hemoglobina menor que 5,5g/dL, albumina menor que 3g/dL, velocidade de hemossedimentação menor que 25mm/h e tempo entre o início dos sintomas e a primeira consulta médica superior a 56 dias.

O estudo dos fatores associados ao óbito por LV seria um possível caminho para melhor compreensão da letalidade e pode auxiliar na tomada de decisões quanto às condutas clínicas, tratamento e ações do programa de vigilância e controle da LV. Por sua vez, a compreensão dos perfis de pacientes segundo sua evolução (cura ou óbito) pode contribuir para a identificação precoce daqueles que apresentam piores prognósticos na tentativa de prevenir complicações e reduzir a letalidade por LV.

3 Objetivos

3.1 Objetivo geral

Analisar a distribuição espaço-temporal da leishmaniose visceral e o perfil clínico-epidemiológico dos casos e óbitos em Belo Horizonte, Minas Gerais, no período de 1994 a 2009.

3.2 Objetivos Específicos

Analisar a evolução temporal da incidência de leishmaniose visceral em Belo Horizonte de 1994 a 2009.

Analisar a evolução espaço-temporal da incidência de leishmaniose visceral em Belo Horizonte de 2002 a 2009.

Caracterizar a distribuição espacial de cães sororreagentes para *Leishmania* em Belo Horizonte de 2007 a 2009.

Analisar o perfil clínico-epidemiológico dos indivíduos com leishmaniose visceral e identificar fatores associados ao óbito pela doença no período de 2002 a 2009.

Avaliar o risco relativo da leishmaniose visceral nas diferentes áreas de Belo Horizonte, considerando: infecção canina, características socioeconômicas, demográficas e ambientais.

Verificar existência de associação entre o risco relativo da leishmaniose visceral e o Índice de Vulnerabilidade à Saúde e também em relação aos componentes desse índice.

4 Parceiros

O estudo foi realizado no Laboratório de Epidemiologia do Departamento de Parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG (ICB-UFMG) em parceria com o Departamento de Estatística do Instituto de Ciências Exatas da UFMG (ICEX-UFMG) e Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura de Belo Horizonte (SMSA-PBH).

5 Ética

Este estudo recebeu aprovações dos comitês de ética em pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (nº 211/09) e da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte (nº 075.2008).

Atendendo aos pressupostos da ética em pesquisa, os bancos de dados foram processados em computadores da UFMG e da SMSA-PBH sob a guarda dos pesquisadores e mantendo o sigilo das informações.

6 Metodologia

6.1 Área de estudo

A área de estudo foi o município de Belo Horizonte (BH), capital do estado de Minas Gerais. Em 2000, segundo o censo demográfico do IBGE, a população de BH era de 2.238.526 habitantes. A cidade possui uma área de 331,4 km², onde reside 51,4% da população da Região Metropolitana de Belo Horizonte (RMBH), o que resulta numa densidade demográfica de 6.754,8 habitantes/km², bem maior que a da RMBH (460,71 habitantes/km²). Em 2010, a população aumentou para 2.375.444 habitantes, resultado de um crescimento de 6% (IBGE, 2000 e 2011) com aumento da densidade populacional para 7.167,02 habitantes/km². O município apresenta muitas diferenças intra-urbanas como, por exemplo, a existência de 30 vilas, sendo que 63% delas estão localizadas no distrito sanitário Noroeste.

A organização territorial dos serviços de saúde do município encontra-se subdividida em nove distritos sanitários: Norte, Nordeste, Noroeste, Sul, Pampulha, Barreiro, Centro-Sul e Oeste. A cidade possui, atualmente, 146 unidades básicas de saúde, cujas áreas de abrangência são estabelecidas com base nos 2.563 setores censitários, definidos pelo IBGE, que representam a unidade básica do território (Figura 3).

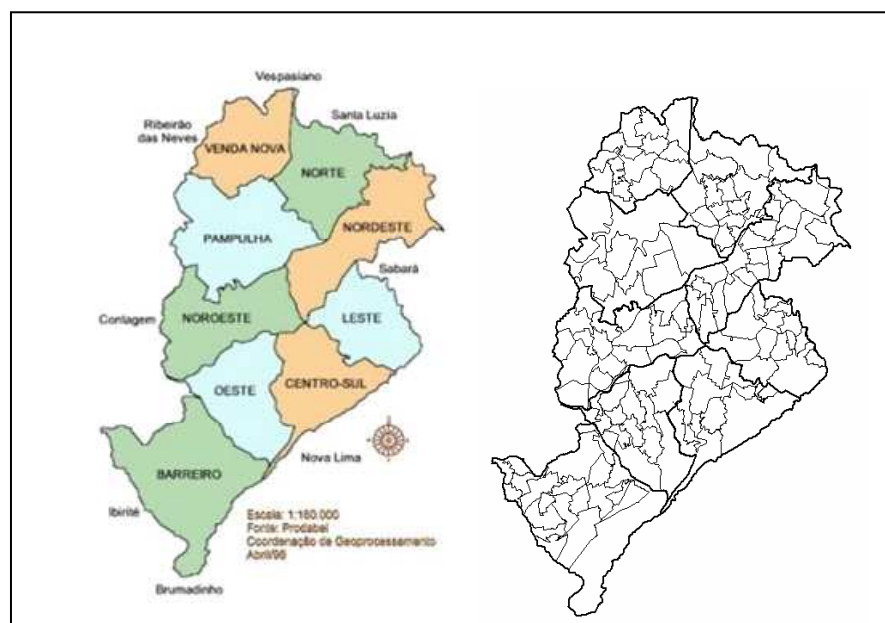


Figura 3 – Belo Horizonte segundo os distritos sanitários, áreas de abrangência e municípios limítrofes.

Fonte: PBH

As áreas de abrangência das unidades básicas de saúde são constituídas por setores censitários contíguos, respeitando-se os seus limites. A definição das áreas de abrangência foi realizada a partir do processo de territorialização do município, em 1992, considerando o acesso da população aos serviços, as barreiras geográficas e as malhas viárias. As áreas foram digitalizadas, passando a integrar a base geográfica do município (Malta et al. 2001) e são atualizadas devido à necessidade de reorganização da oferta de serviços com criação de novas unidades de saúde e/ou mudança na conformação espacial das áreas de abrangência das unidades existentes.

6.2 Unidade geográfica de análise e geoprocessamento

A unidade geográfica utilizada para análise da evolução temporal da incidência de LV, no período de 1994 a 2009, foi o distrito sanitário. Vale ressaltar que os nove distritos sanitários de BH são formados pelas áreas de abrangência das unidades básicas de saúde que totalizam 146.

Para as análises espaço-temporais da incidência de LV, no período de 2002 a 2009, a unidade geográfica utilizada foi a Área de Abrangência (AA) de cada uma das 146 Unidades Básicas de Saúde, segundo a base geográfica do ano de 2009. Houve, ao longo dos anos, atualizações quantitativas e espaciais das AA. Por isso, os casos de LV, ocorridos em diferentes anos, foram classificados segundo uma mesma base geográfica para que fosse possível realizar comparações entre as áreas.

Isso só foi possível a partir do geoprocessamento de todos os casos de LV, do período de 2002-2009 (n=964), para obtenção do ponto de localização dos mesmos em BH. Ressalta-se que esse ponto refere-se ao endereço de residência do indivíduo com LV. Para a identificação desses pontos foi realizada a laboriosa atividade de obtenção das coordenadas geográficas, de cada caso, da seguinte maneira: a partir do nome do logradouro foi pesquisado, manualmente, o código do mesmo que, adicionado ao número do imóvel, permitiu a definição das coordenadas geográficas de cada caso. Esse processo foi realizado com auxílio do software MapInfo Professional (versão 8.5) e da base geográfica da Rede Municipal de Informática da Prefeitura de BH mantida pela PRODABEL.

O processo de georreferenciamento não foi possível para 44 dos 964 casos de LV (4,56%) por se tratarem de indivíduos sem residência fixa (andarilhos) ou com inconsistências nos endereços. Desse modo, 920 casos (95,44%) foram georreferenciados segundo suas coordenadas geográficas e, em seguida, segundo as AA.

O geoprocessamento das ações do PCLV direcionadas aos cães tem sido realizado, a partir de 2006, de maneira automática após a implantação do módulo para LV no Sistema de Informação SCZOO.

6.3 Índice de vulnerabilidade à saúde

O Índice de Vulnerabilidade à Saúde (IVS) foi elaborado, em 2003, pela Gerência de Epidemiologia e Informação da SMSA-PBH. Trata-se de um indicador composto e sintético que reúne treze indicadores das seguintes categorias: saneamento, habitação, renda, educação e sociais/saúde (Anexo B). O IVS foi elaborado para cada um dos 2.563 setores censitários do município como pode ser visualizado no mapa apresentado no Anexo A.

O IVS tem como principal uso a identificação de áreas com condições socioeconômicas desfavoráveis dentro do espaço urbano, apontando áreas prioritárias para intervenção e alocação de recursos, favorecendo a proposição de ações intersetoriais (PBH, 2003). As informações utilizadas para a construção do IVS e o mapa de BH com os setores censitários classificados de acordo com esse índice são apresentados nos Anexos A, B e C. Os dados do IVS e de seus componentes, utilizados neste estudo, foram cedidos pela Gerência de Epidemiologia e Informação da SMSA-PBH.

O IVS tem sido utilizado, com alguma frequência, na priorização de áreas para as ações do PCLV em Belo Horizonte, juntamente com outros elementos decisórios. Por isso, neste estudo, foi realizada a comparação espacial entre os casos de LV e o IVS. A comparação envolveu também os componentes do IVS, separadamente, para identificação de qual(is) apresentaria(m) associação com a ocorrência da doença no espaço urbano. Considerou-se a importância de desagregar o IVS, que é formado por 13 indicadores, pelo fato de alguns deles, segundo a literatura científica, apresentarem possível associação com a ocorrência de LV, enquanto outros não tinham descrição que sugerisse tal associação.

6.4 Dados secundários sobre cães

Os dados sobre a sorologia dos cães para *Leishmania*, resultantes das ações do Programa de Vigilância e Controle da LV, foram utilizados na análise do risco relativo da LV em Belo Horizonte. De acordo com o censo realizado em 2007, pelas Gerências Distritais de Controle de Zoonoses de BH, a população canina era de 321.995 cães (1 cão/7 habitantes). Em 2009, o censo revelou uma população de 321.951 cães (1 cão/7,6 habitantes).

Os dados, do período de 2006 a 2009, foram cedidos pela Gerência de Controle de Zoonoses da SMSA-PBH a partir do sistema de informação SCZOO implantado em 2006.

O módulo para Leishmaniose Visceral do SCZOO reúne dados sobre as ações do programa de controle direcionadas aos cães: coleta de amostras de sangue para sorologia, destino do cão sororreagente (óbito, desaparecimento, sacrifício, recusa do proprietário quanto ao sacrifício), datas da coleta de sangue, do resultado da sorologia e do sacrifício, além das coordenadas geográficas do local de residência dos cães.

A avaliação da consistência dos bancos de dados do SCZOO permitiu constatar que, no ano de 2006, havia 11.462 imóveis cadastrados, mas sem resultado de sorologia (12,31%). A maioria desses imóveis não possuíam cães como igrejas, prédios públicos e comércio. Verificou-se também a existência de cães cujas amostras foram processadas pelo laboratório, mas sem registro do resultado da sorologia. Após esse diagnóstico inicial, procedeu-se a laboriosa etapa de complementação desse banco com a adição dos resultados faltantes, além de frequentes verificações da consistência dos dados. Ressalta-se que o banco de dados referente ao ano de 2006, primeiro ano de implantação do SCZOO, apresentou mais problemas que os anos seguintes.

Os dados do sistema de informação SCZOO utilizados neste estudo foram: coordenadas geográficas dos locais de residência dos cães, área de abrangência, distrito sanitário,

categoria e ano em que ocorreu a coleta da amostra de sangue e resultado do exame sorológico.

A coleta da amostra de sangue canino, de acordo com o PCLV realizado em BH, é classificada segundo as categorias: amostral, castração, censitário, contra-prova, denúncia, indeterminado, monitorar, resgate pelo Centro de Controle de Zoonoses (CCZ), em observação no CCZ e raio humano.

O processamento das amostras de sangue no Laboratório de Zoonoses de BH inclui a triagem por meio da técnica de ELISA e confirmação dos resultados sororreagentes por meio da técnica de RIFI. Após o processamento da amostra, os resultados são classificados segundo as categorias: reagente, não-reagente, indeterminado (com recomendação de nova coleta após 45 dias), técnica sorológica não realizada e amostra inadequada para análise.

Pelo fato do SCZOO permitir o geoprocessamento automático dos dados não foi necessária a etapa de obtenção das coordenadas geográficas como feito de maneira trabalhosa para os casos humanos de LV. No entanto, foram verificadas inconsistências em parte dessas coordenadas que precisaram ser corrigidas para a realização do estudo sobre o risco relativo da LV em Belo Horizonte.

Após a obtenção de um banco de dados com a maior consistência possível, foram obtidas as frequências de cães testados e sororreagentes por ano e categoria de coleta da amostra de sangue, área de abrangência e distrito sanitário de residência do animal. Foram calculados os percentuais de sorreatividade canina (n° de cães sororreagentes X 100/total de cães examinados) de acordo com o ano, distrito sanitário e categoria de coleta. Foram elaborados mapas temáticos sobre a distribuição espacial dos cães sororreagentes segundo o distrito sanitário, áreas de abrangência e ano de coleta da amostra de sangue.

6.5 Dados secundários sobre indivíduos

Os dados da população humana por área de abrangência e distrito sanitário, referente ao censo demográfico realizado pelo IBGE em 2000, foram cedidos pela Gerência de Epidemiologia e Informação da SMSA-PBH. Dentre essas áreas, a menor população era de 2.197 habitantes (área do Centro de Saúde Granja de Freitas) e a maior de 45.171 habitantes (área do Centro de Saúde Menino Jesus). Essas duas áreas pertencem, respectivamente, aos distritos sanitários Leste e Centro-sul e essa diferença em suas populações exemplifica diferenças intra-urbanas existentes no município.

Os bancos de dados sobre casos humanos de LV do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica (SISVE) foram cedidos pela mesma gerência supracitada.

A partir dos dados de casos humanos de leishmaniose visceral e da população residente em BH, foram realizados quatro estudos que possuem diferentes recortes no tempo e são descritos nos Capítulos 1, 2, 3 e 4 do presente texto.

Capítulo 1

Leishmaniose visceral em Belo Horizonte: análise temporal da incidência do período de 1994 a 2009

1.1 Introdução

O processo de modelagem estatística envolve três etapas (Dobson, 1990):

- especificação de equações plausíveis e das distribuições de probabilidade;
- estimação dos parâmetros utilizados nos modelos;
- elaboração de inferências.

Os avanços da estatística e dos programas computacionais têm permitido a utilização de métodos análogos àqueles desenvolvidos para modelos lineares nas seguintes situações (Dobson, 1990):

- as variáveis respostas apresentam distribuições diferentes da distribuição Normal;
- as associações entre a variáveis resposta e explicativas não são lineares simples, como no formato $y = X\beta + e$.

Os Modelos Lineares Generalizados (GLM) têm sido descritos na literatura, por exemplo, relacionados à epidemiologia ambiental com ênfase na poluição atmosférica (Pereira Filho et al, 2008; Nitta et al, 2010) e à neurociência para análise de imagens de ressonância magnética funcional (Monti, 2011). No entanto, não foram identificados artigos sobre a aplicação dessa modelagem em análises de séries temporais de incidência da Leishmaniose Visceral.

1.2 Metodologia

Para este estudo ecológico de tendência temporal, foi utilizada a série cronológica de 16 anos referente ao período de 1994-2009, que inclui 1.293 casos humanos de LV registrados em residentes de Belo Horizonte. Para cada caso, foi considerado o ano de início dos sintomas e o distrito de residência do indivíduo com LV. Por isso, 25 casos foram excluídos do estudo por se tratarem de pessoas sem residência fixa no município (andarilhos).

Os dados referentes ao ano de 2009 foram obtidos em 03/03/10 e, a seguir, são apresentadas considerações que explicam o motivo pelo qual eles são parciais:

- é provável que algum caso, com início de sintomas em 2009, tenha sido notificado após 03/03/10, devido ao longo período de incubação da doença;
- nessa data, algumas investigações clínico-epidemiológicas não tinham sido concluídas e, portanto, estavam ainda sem resultado sobre autoctonia e evolução do caso.

A análise prévia dos dados foi realizada na tentativa de identificar alguma tendência geral da incidência de LV ao longo da série cronológica. Para isso, analisou-se a taxa de incidência anual de LV, segundo os distritos sanitários de BH, no período de 1994 a 2009.

Pelo fato de a frequência de LV ser baixa na população de Belo Horizonte e se constituir numa variável quantitativa discreta com distribuição de probabilidade diferente do modelo probabilístico gaussiano (normal), foi utilizada a técnica de Modelos Lineares Generalizados para análise temporal da incidência média anual de LV (Dobson, 1990). Esses modelos acomodam variáveis com distribuição de probabilidade diferente do modelo gaussiano como, por exemplo, a distribuição de Poisson.

Segundo Triola (2008), a distribuição de Poisson é uma distribuição de probabilidade para variáveis aleatórias discretas, o que permite a denominação de distribuição de probabilidade discreta. Aplica-se a ocorrência de eventos ao longo de intervalos especificados. A variável aleatória é o número de ocorrências do evento no intervalo.

Esse intervalo pode ser de tempo (como neste estudo), distância, área, volume ou outra unidade. A probabilidade de ocorrência do evento x vezes, em um intervalo, é dada pela expressão:

$$P(x) = \frac{\mu^x \cdot e^{-\mu}}{x!} \quad \text{onde } e \approx 2,71828 \text{ e a média é representada por } \mu$$

Neste estudo, o modelo GLM ajustado possui as seguintes características:

- utiliza a distribuição de Poisson;
- considera o período de 1994 a 2009, perfazendo uma série cronológica de 16 anos;
- a variável resposta é a incidência média anual de LV;
- as variáveis explicativas são o ano de início de sintomas e a população do distrito sanitário em cada ano da série;
- a variável “população do distrito sanitário” foi incluída no modelo como “offset” para que atuasse como variável explicativa sem que houvesse a geração de um parâmetro (beta) para essa variável no modelo.

Os modelos lineares generalizados possuem a seguinte fórmula geral (Hamilton, 2004):

$$g[E(y)] = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k \quad ; \quad y \sim F$$

onde $g[\]$ é função “link” e F é a família de distribuição. Essa fórmula geral abrange muitos modelos específicos de acordo com a família de distribuição, como por exemplo: Normal (Gaussiana), Bernoulli ou Poisson.

A regressão de Poisson, por exemplo, requer que $g[\]$ seja uma função logaritmo natural e que y siga uma distribuição de Poisson:

$$\ln[E(y)] = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k \quad y \sim \text{Poisson}$$

Os pacotes estatísticos computacionais disponíveis atualmente permitem aos usuários especificarem não apenas a família de distribuição e a função “link”, mas também detalhes da estimação de variância, procedimentos de ajuste, “output” e “offset”.

O modelo GLM foi implementado com o auxílio do programa computacional “R”, utilizando-se o seguinte comando:

```
glm(formula = y ~ offset(log(pop)) + ano, family = poisson(link = "log"), data = ft)
```

Os resultados do ajuste do modelo para cada distrito sanitário de Belo Horizonte são exibidos no Apêndice A. Os valores de AIC (Critério de Informação) e de *residual deviance* foram utilizados para a comparação entre os modelo e quanto menor o valor melhor é o ajuste do modelo aos dados de LV (Akaike 1973; Dobson 1990).

1.3 Resultados

A frequência absoluta de casos e de óbitos por LV em residentes do município de Belo Horizonte, acompanhados dos indicadores de incidência (por 100 mil habitantes) e de letalidade, no período de 1994 a 2009, são apresentados na Tabela 1.1 e Figura 1.1. A menor taxa de incidência foi registrada em 2008 (6,61 casos a cada 100 mil habitantes) e a letalidade alcançou maiores níveis em 1994 (20,69%) e 2009 (21,99%).

Tabela 1.1 - Casos de Leishmaniose Visceral, incidência, óbitos e letalidade em residentes de Belo Horizonte, 1994 a 2009

Ano	Casos nº	Incidência (por 100 mil)	Óbitos nº	Letalidade (%)
1994	29	1,39	6	20,69
1995	46	2,18	4	8,70
1996	48	2,25	3	6,25
1997	47	2,17	4	8,51
1998	25	1,14	4	16,00
1999	33	1,49	3	9,09
2000	44	1,97	8	18,18
2001	57	2,52	9	15,79
2002	77	3,37	9	11,69
2003	103	4,47	10	9,71
2004	134	5,76	25	18,66
2005	110	4,63	10	9,09
2006	128	5,33	12	9,38
2007	110	4,54	9	8,18
2008	161	6,61	20	12,42
2009	141	5,75	31	21,99
Total	1293	..	167	12,92

Fontes: casos e óbitos (SMSA-PBH) e dados populacionais (IBGE)

Nota: dados sobre os casos de 2009 são parciais, atualizados em 03/03/10

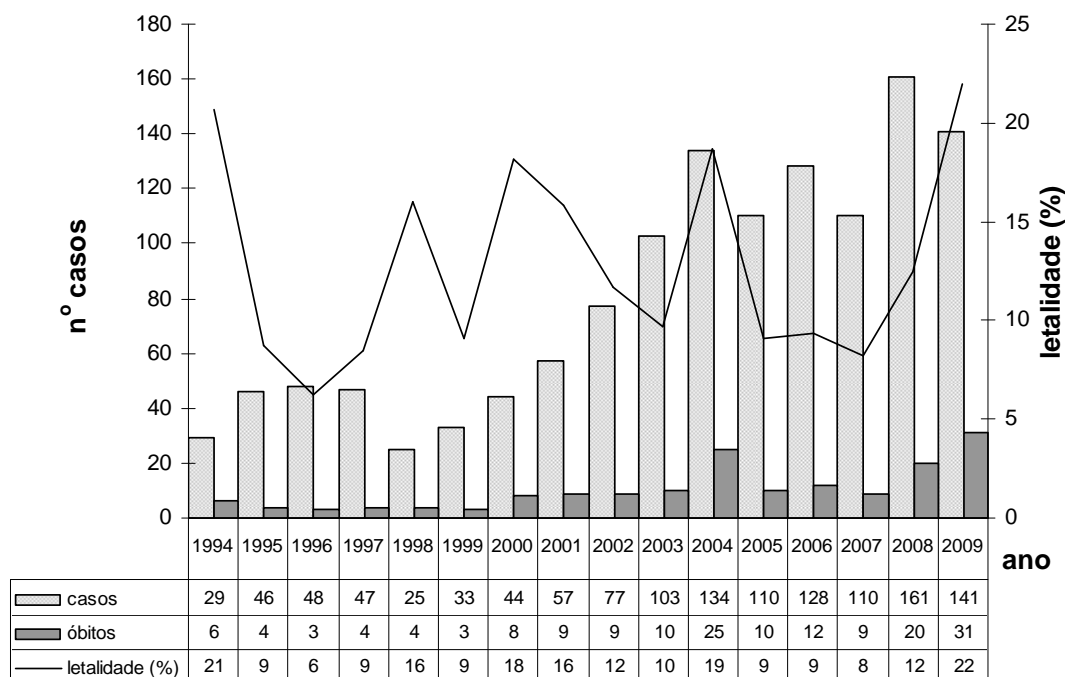


Figura 1.1 - Casos de Leishmaniose Visceral, óbitos e letalidade em residentes de Belo Horizonte, 1994 a 2009

Fontes: casos e óbitos (SMSA-BH) e dados populacionais (IGBE)

Nota: dados sobre os casos de 2009 são parciais, atualizados em 03/03/10

As séries cronológicas de casos e de incidência de LV, do período de 1994 a 2009, segundo o distrito sanitário de residência em Belo Horizonte, são apresentadas nas Tabelas 1.2 e 1.3 respectivamente. Em alguns anos da série, há casos sem definição do distrito de residência por se tratarem de indivíduos sem residência fixa no município, denominados de andarilhos.

Pode-se verificar que os primeiros casos clínicos autóctones de LV, em Belo Horizonte, foram registrados no ano de 1994 em dois distritos: Leste e Nordeste. No ano seguinte, casos foram registrados em cinco distritos: Centro-sul, Leste, Nordeste, Norte e Oeste. Em 1996, houve registro de casos em todos os distritos de BH, o que demonstra a expansão geográfica da doença no município (Tabelas 1.2 e 1.3).

No período estudado, a letalidade por LV apresentou o menor valor em 1996 (6,25%) e o maior em 2009 (21,99%). Em 1994, primeiro ano de ocorrência de casos em BH, a letalidade foi uma das mais elevadas (20,69%). No entanto, foi elevada também em

anos posteriores como 1998 (16%), 2000 (18,18%), 2001 (15,79%), 2002 (11,69%), 2004 (18,66%), 2008 (12,42%) e 2009 (21,99%).

Nas Figuras 1.2, 1.3, 1.4 e 1.5, são apresentadas as incidências observadas de LV nos distritos sanitários e também no município de BH no período de 1994 a 2009. A Figura 1.5 reúne as curvas dos nove distritos sanitários num mesmo gráfico, possibilitando a visualização de todas numa mesma escala e permitindo comparações entre elas.

Como os primeiros casos da doença registrados em BH acometeram pessoas residentes nos distritos Leste e Nordeste, esses distritos apresentaram, nos quatro primeiros anos da série, 1994 a 1997, incidências muito superiores às dos demais distritos. Já em 1998 e 1999, houve redução da incidência nesses dois distritos. Por exemplo, no ano de 1998 em relação ao ano anterior houve redução de 59% dos casos no distrito Leste e de 64% no distrito Nordeste.

Ao longo de 16 anos de história da leishmaniose visceral em Belo Horizonte, a incidência apresentou muitas variações em todos os distritos, como pode ser observado nas Tabelas 1.2 e 1.3 e nas Figuras 1.2, 1.3, 1.4 e 1.5.

Essas tabelas e figuras permitem observar que o distrito Barreiro teve o seu primeiro registro de caso autóctone de LV em 1996 (um caso) e registrou um caso por ano até 1999. Já o distrito Oeste teve seu primeiro caso autóctone em 1995, com registro de um caso nos anos de 1996 e 1997, dois em 1998 e nenhum em 1999. O distrito Pampulha teve seu primeiro registro de caso em 1996, seguido por um caso em 1997 e nenhum nos dois anos seguintes. Já o distrito Venda Nova iniciou com dois casos em 1996, sem registro em 1997, seguido de três casos em 1998, quatro em 1999, um em 2000 e nove casos em 2001. Nesse distrito, a partir de 2001, houve elevação da ocorrência da doença com registro de 164 casos no período de 2001-2009, o que representa 94% dos casos de toda a série cronológica de 1996 a 2009 (n= 174).

A observação das séries temporais das taxas de incidências (Figuras 1.2, 1.3, 1.4 e 1.5) permitiu verificar que elas variaram consideravelmente ao longo dos anos e de um

distrito para outro, sendo difícil identificar, em alguns distritos, um padrão geral da tendência temporal da incidência de LV. Observou-se também que os distritos Norte e Nordeste apresentaram as maiores taxas anuais de LV ao longo da série cronológica. Portanto, a partir dessa análise preliminar dos dados, com auxílio dos tradicionais gráficos de linha, não foi possível observar, com clareza, as tendências temporais da incidência de LV nos distritos Centro-sul, Leste, Nordeste e Pampulha. Nos demais distritos e no município de BH, é nítida a tendência crescente da incidência anual de LV ao longo da série estudada. Uma alternativa foi utilizar a técnica de Modelos Lineares Generalizados para melhor avaliar a evolução temporal de incidência de LV em Belo Horizonte.

Tabela 1.2 – Frequência de casos de Leishmaniose Visceral por ano de início de sintomas e distrito de residência, Belo Horizonte, 1994 a 2009

Distrito	Ano																Total
	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	
Barreiro	⁽¹⁾ -	-	1	1	1	1	3	1	3	2	6	6	9	5	10	14	63
Centro-sul	-	3	4	1	3	5	3	1	3	6	5	6	3	5	9	7	64
Leste	17	15	18	17	7	3	1	3	8	10	16	12	9	13	16	8	173
Nordeste	12	24	12	11	4	7	16	15	17	12	24	14	23	21	41	16	269
Noroeste	-	-	5	6	4	2	4	6	9	17	24	17	30	22	29	23	198
Norte	-	2	3	7	1	11	9	11	12	25	22	20	14	12	13	20	182
Oeste	-	1	1	1	2	-	4	3	3	3	10	11	10	7	9	15	80
Pampulha	-	-	1	1	-	-	3	8	5	11	6	10	3	6	5	6	65
Venda Nova	-	-	2	-	3	4	1	9	17	16	21	13	24	17	25	22	174
Indeterminado	-	1	1	2	-	-	-	-	-	1	-	1	3	2	4	10	25
Total	29	46	48	47	25	33	44	57	77	103	134	110	128	110	161	141	1293

Fonte: Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte (SMSA-PBH)

Nota: dados de 2009 parciais, atualizados em 03/03/10

(1) símbolo que corresponde a zero

Tabela 1.3 – Incidência de Leishmaniose Visceral (a cada 100 mil habitantes) segundo o ano de início de sintomas e distrito de residência, Belo Horizonte, 1994 a 2009

Distrito	Ano															
	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Barreiro	⁽¹⁾ -	-	0,41	0,40	0,40	0,39	1,14	0,38	1,12	0,74	2,20	2,16	3,20	1,76	3,51	4,87
Centro-sul	-	1,17	1,56	0,39	1,16	1,93	1,15	0,38	1,13	2,24	1,85	2,17	1,07	1,77	3,18	2,45
Leste	6,76	5,95	7,13	6,72	2,76	1,18	0,39	1,17	3,08	3,81	6,05	4,44	3,30	4,72	5,78	2,87
Nordeste	4,66	9,22	4,56	4,14	1,49	2,58	5,84	5,42	6,08	4,25	8,42	4,81	7,83	7,08	13,76	5,33
Noroeste	-	-	1,47	1,77	1,18	0,59	1,18	1,76	2,61	4,88	6,83	4,74	8,28	6,01	7,89	6,21
Norte	-	1,17	1,71	3,90	0,54	5,82	4,64	5,63	6,07	12,53	10,92	9,73	6,74	5,72	6,17	9,42
Oeste	-	0,39	0,39	0,38	0,76	-	1,49	1,11	1,10	1,09	3,59	3,87	3,48	2,41	3,09	5,11
Pampulha	-	-	0,81	0,78	-	-	2,11	5,59	3,45	7,53	4,07	6,64	1,97	3,91	3,24	3,86
Venda Nova	-	-	0,90	-	1,28	1,67	0,41	3,64	6,79	6,33	8,23	4,99	9,12	6,40	9,37	8,18
Total	1,39	2,18	2,25	2,17	1,14	1,49	1,97	2,52	3,37	4,47	5,76	4,63	5,33	4,54	6,61	5,75

Fontes: casos (SMSA-PBH) e dados populacionais (IGBE)

Nota: dados sobre casos de 2009 são parciais, atualizados em 03/03/10

(1) símbolo que corresponde a zero

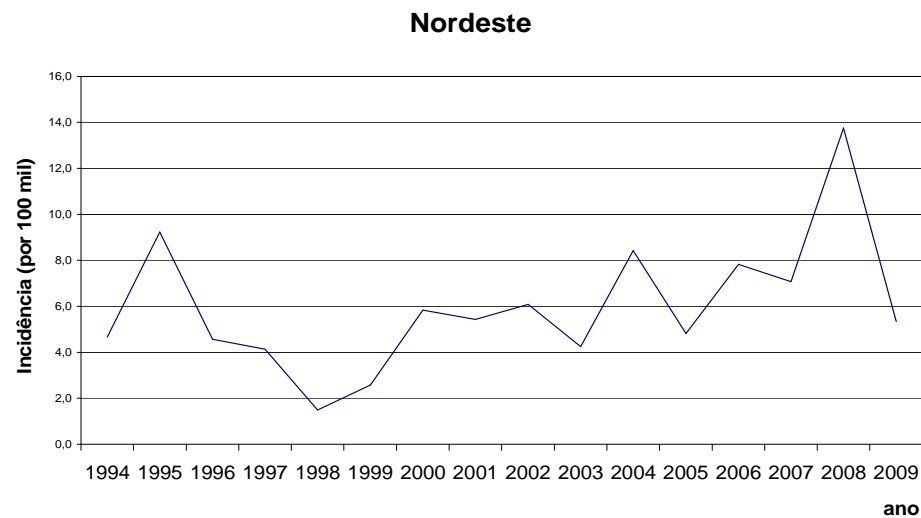
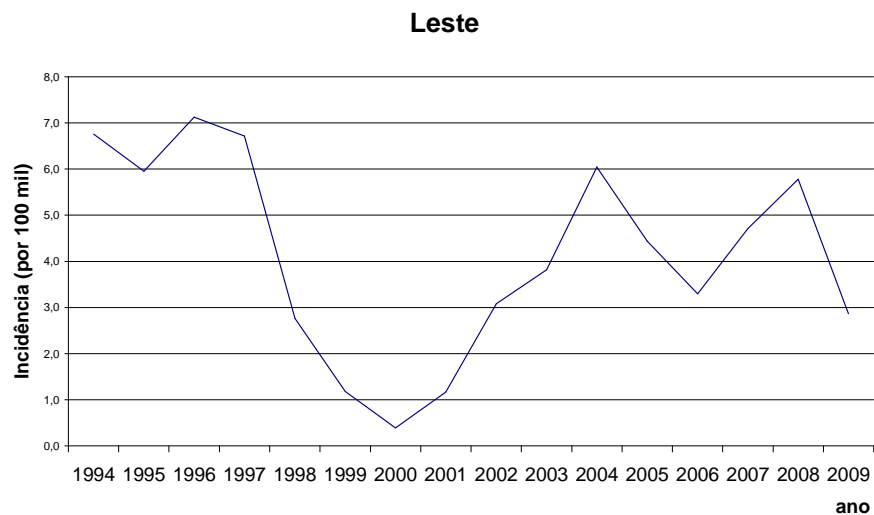
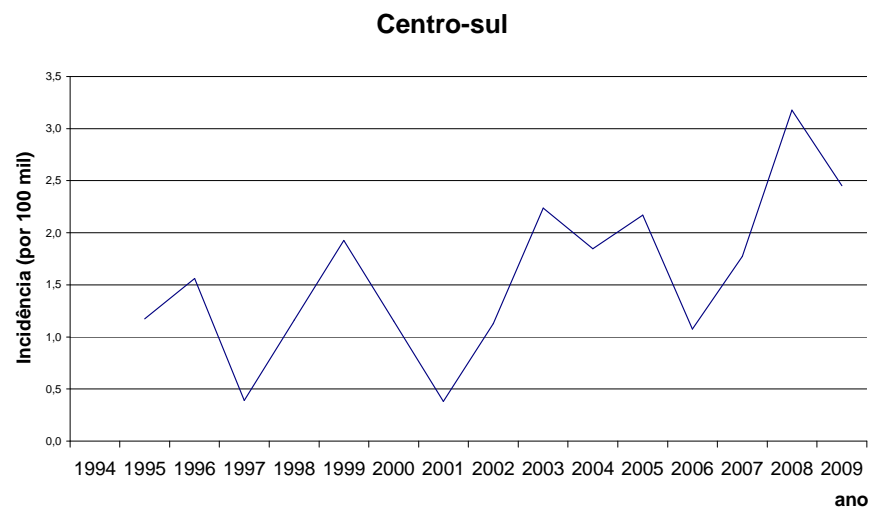
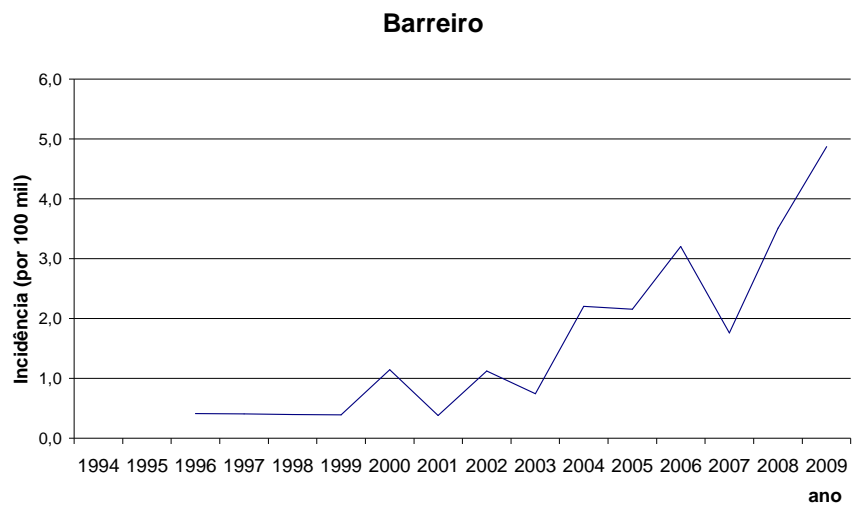


Figura 1.2 - Incidência de Leishmaniose Visceral (por 100 mil habitantes) nos distritos Barreiro, Centro-sul, Leste e Nordeste de Belo Horizonte, 1994-2009

Fontes: casos (SMSA-PBH) e dados populacionais (IGBE)
 Nota: dados sobre casos de 2009 são parciais, atualizados em 03/03/10

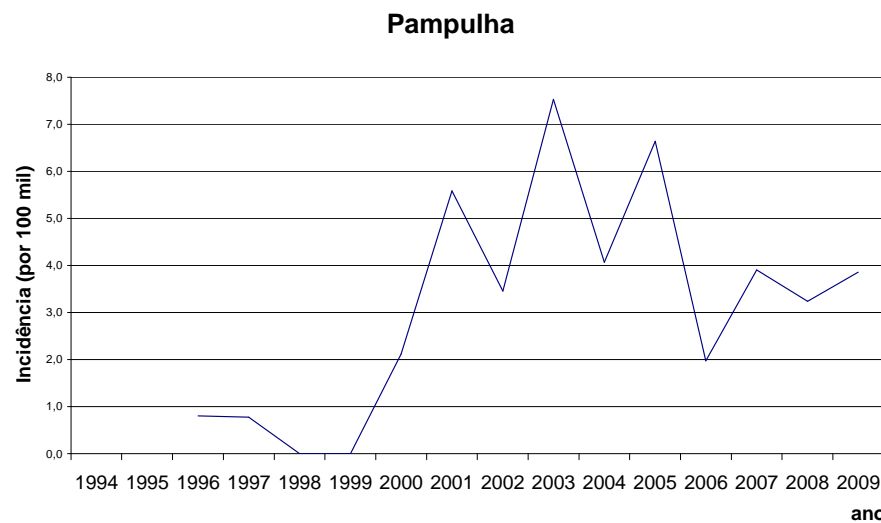
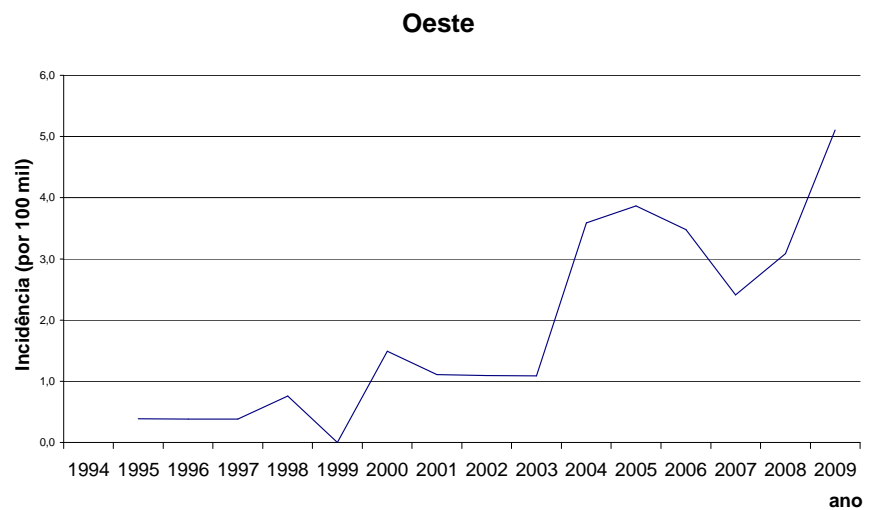
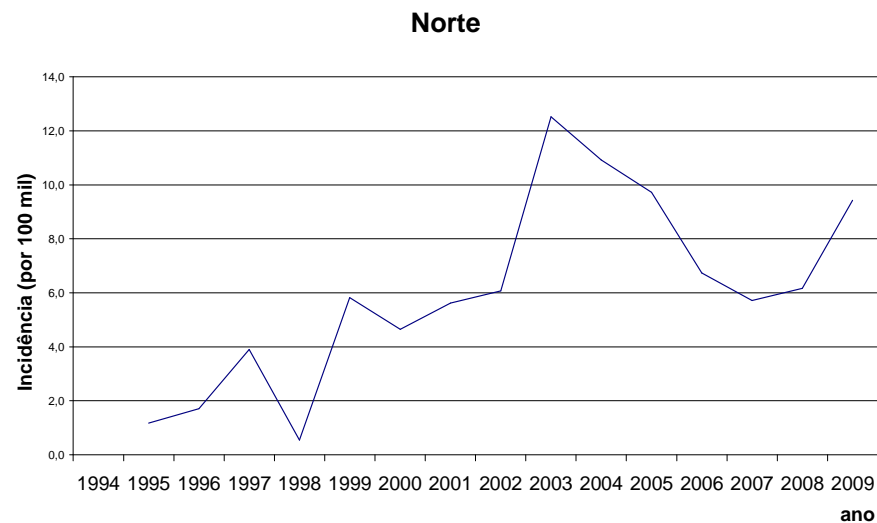
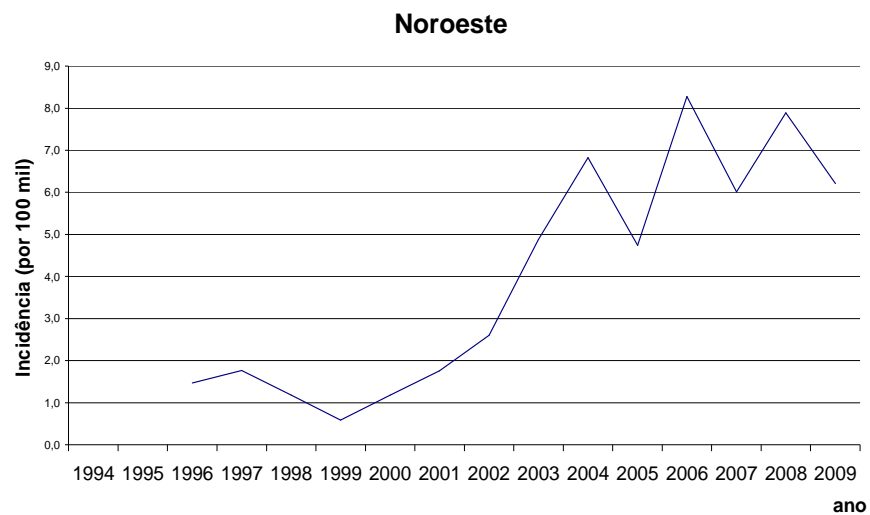


Figura 1.3 - Incidência de Leishmaniose Visceral (por 100 mil habitantes) nos distritos Noroeste, Norte, Oeste e Pampulha de Belo Horizonte, 1994-2009

Fontes: casos (SMSA-PBH) e dados populacionais (IGBE)
 Nota: dados sobre casos de 2009 são parciais, atualizados em 03/03/10

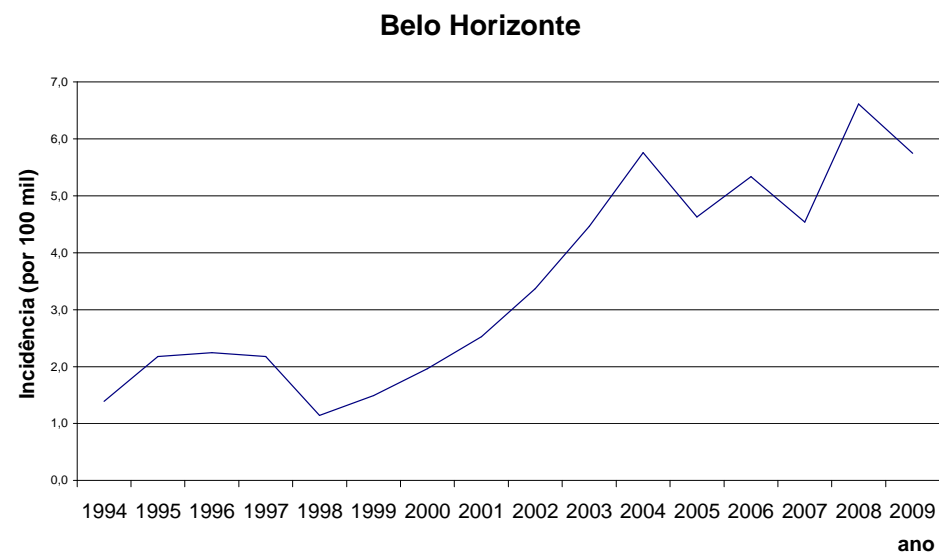
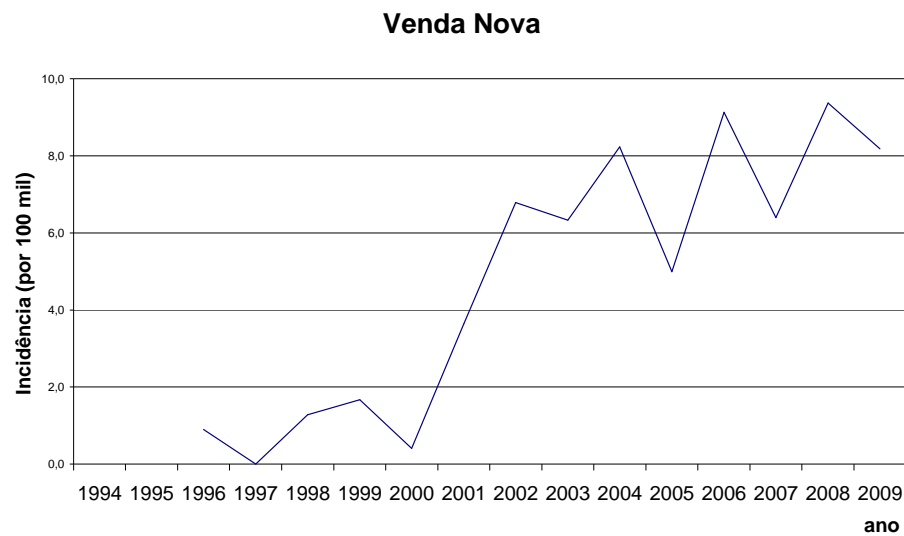


Figura 1.4 - Incidência de Leishmaniose Visceral (por 100 mil habitantes) no distrito Venda Nova e no município de Belo Horizonte, 1994-2009

Fontes: casos (SMSA-PBH) e dados populacionais (IGBE)

Nota: dados sobre casos de 2009 são parciais, atualizados em 03/03/10

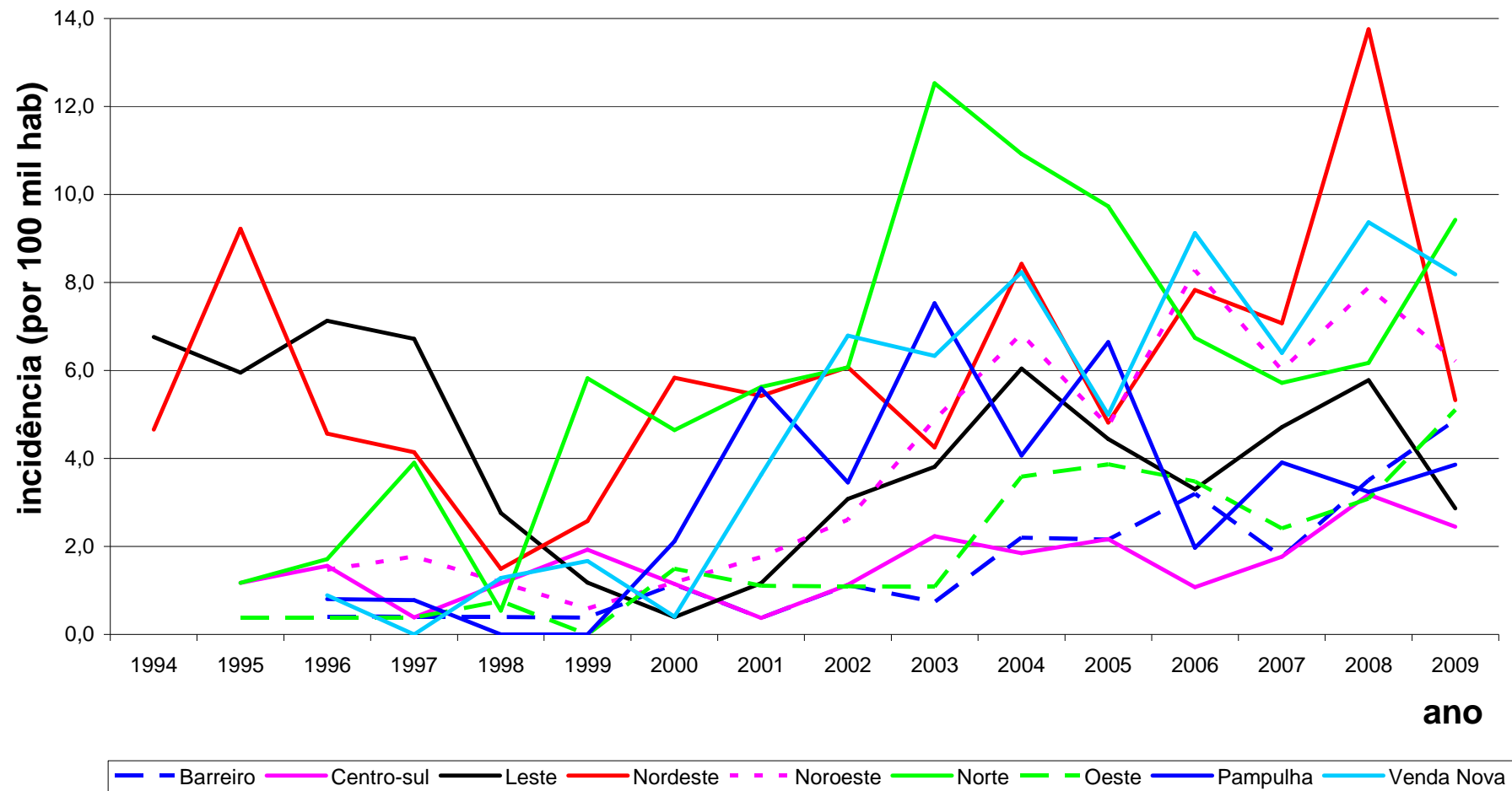


Figura 1.5 - Incidência de Leishmaniose Visceral (por 100 mil habitantes) nos nove distritos sanitários de Belo Horizonte, 1994-2009

Fontes: casos (SMSA-PBH) e dados populacionais (IGBE)
 Nota: dados sobre casos de 2009 parciais, atualizados em 03/03/10

As saídas do programa R para os modelos GLM de cada distrito de Belo Horizonte são apresentadas no Apêndice B.

Os parâmetros obtidos para os modelos GLM de cada distrito sanitário referente ao período de 1994 a 2009 são exibidos na Tabela 1.4A. O intercepto de cada um dos modelos apresentou valor- p significativo ($p < 0,05$). Os betas referentes à variável “ano de início de sintomas” também foram significativos com exceção do distrito Leste ($p = 0,155$). Portanto, no modelo GLM para esse distrito, a variável “ano de início de sintomas” mostrou-se pouco adequada para explicar a incidência média anual de LV. Esse foi um dos motivos para a elaboração de um segundo modelo GLM para esse distrito na tentativa de obtenção de um modelo com melhor ajuste aos dados de LV.

Dentre todos os modelos, os menores valores de AIC foram observados para os distritos Barreiro, Centro-sul e Oeste, indicando melhores ajustes aos dados de LV. Isso pode ser verificado também nos gráficos da Figura 1.6. Para esses distritos, as curvas geradas a partir dos modelos se ajustaram melhor aos dados, quando comparadas às curvas dos demais distritos.

Os casos humanos de leishmaniose visceral, em Belo Horizonte, foram primeiramente registrados em 1994, nos distritos Leste e Nordeste, e o período de 1994 a 1997 foi atípico, com incidências muito elevadas nesses distritos em relação aos anos seguintes (1998 e 1999) e também em relação aos demais distritos (Tabelas 1.2 e 1.3 e Figura 1.2). Os casos desse período estavam interferindo no ajuste do modelo uma vez que, o modelo GLM do distrito Leste apresentou uma tendência temporal decrescente da taxa de incidência média anual e do distrito Nordeste uma tendência levemente crescente.

Por isso, novos modelos foram elaborados para esses dois distritos, a partir da exclusão dos dados referentes aos quatro primeiros anos da série cronológica (1994-1997). O melhor ajuste alcançado com os novos modelos pode ser observado pela comparação das Figuras 1.6 e 1.7 e das tabelas 1.4A e 1.4B, acompanhadas dos valores de AIC. Comparando os dois modelos do distrito Leste, o valor de AIC reduz de 116,97 para 70,752 e do distrito Nordeste de 121,46 para 85,84, demonstrando melhor ajuste aos dados de LV. Portanto, os novos modelos permitiram melhor visualização da evolução temporal crescente da taxa média de incidência de LV nesses dois distritos sanitários.

Tabela 1.4A – Modelos lineares generalizados das taxas de incidência de leishmaniose visceral segundo o distrito sanitário de residência, Belo Horizonte, 1994 a 2009 (distribuição de poisson)

Regional	Intercepto		Ano		AIC	Residual deviance
	β_0	p	β_i	p		
Barreiro	-13,5211	< 2e-16	0,22147	1,64e-09	53,625	7,5323
Centro-sul	-11,9141	< 2e-16	0,08416	0,00319	65,423	13,580
Leste	-9,89797	<2e-16	-0,0234	0,155	116,97	48,444
Nordeste	-10,1356	< 2e-16	0,04551	0,00075	121,46	44,688
Noroeste	-12,0872	<2e-16	0,17682	<2e-16	96,898	34,147
Norte	-10,5602	< 2e-16	0,08677	1,96e-06	101,20	35,975
Oeste	-12,9162	< 2e-16	0,18988	3,87e-10	64,644	14,806
Pampulha	-11,6605	< 2e-16	0,11998	7,77e-05	80,008	35,745
Venda Nova	-11,932	<2e-16	0,18049	<2e-16	99,393	42,157

Nota: Residual deviance com 14 graus de liberdade

A Tabela 1.4B apresenta os mesmos dados da Tabela 1.4A, porém com os novos modelos implementados para os distritos Leste e Nordeste (excluídos os casos referentes aos anos de 1994 a 1997). Apresenta também o exponencial de β_i , resultado do cálculo e^{β_i} , e o respectivo aumento do risco de LV, entre dois anos consecutivos, para cada um dos distritos sanitários de BH. Vale ressaltar que essa variação do risco de LV, apresentada na Tabela 1.4B, resulta da contribuição da variável “ano de início dos sintomas”, sem considerar o intercepto e a contribuição da população do distrito sanitário no modelo. Pode-se observar que, de um ano para o outro seguinte, o risco de LV aumenta 24,8% no distrito Barreiro e 20,9% no distrito Oeste. Esses distritos apresentaram os maiores aumentos do risco de LV, entre dois anos consecutivos, quando comparados aos demais distritos de BH.

Tabela 1.4B – Modelos lineares generalizados das taxas de incidência de leishmaniose visceral segundo o distrito sanitário de residência, Belo Horizonte, 1994 a 2009 (distribuição de poisson)

Regional	Intercepto		Ano				AIC	Residual deviance
	β_0	p	β_i	Exponencial de β_i (e^{β_i})	Aumento do RR (%) ⁽¹⁾	P		
Barreiro	-13,5211	< 2e-16	0,22147	1,24791	24,8	1,64e-09	53,625	7,5323
Centro-sul	-11,9141	< 2e-16	0,08416	1,08780	8,8	0,00319	65,423	13,58
Leste	-1.137.872	<2e-16	0,09568	1,10041	10,0	0,00107	70,752	20,879
Nordeste	-10,76226	< 2e-16	0,09522	1,09990	10,0	4,76e-06	85,844	27,016
Noroeste	-12,0872	<2e-16	0,17682	1,19342	19,3	<2e-16	96,898	34,147
Norte	-10,5602	< 2e-16	0,08677	1,09065	9,1	1,96e-06	101,2	35,975
Oeste	-12,9162	< 2e-16	0,18988	1,20910	20,9	3,87e-10	64,644	14,806
Pampulha	-11,6605	< 2e-16	0,11998	1,12747	12,7	7,77e-05	80,008	35,745
Venda Nova	-11,932	<2e-16	0,18049	1,19780	19,8	<2e-16	99,393	42,157

Notas: para dos distritos Leste e Nordeste foram excluídos os dados dos anos de 1994-1997 (residual deviance com 10 graus de liberdade). Para os demais distritos, foram utilizados os dados dos anos de 1994-2009 (residual deviance com 14 graus de liberdade).

(1) aumento no risco de LV entre dois anos consecutivos, calculado a partir de e^{β_i}

A notação a seguir utiliza os parâmetros apresentados nas Tabelas 1.4A e 1.4B:

$$\mu = e^{\beta_0 + \beta_i \cdot ano_i + offset(\log(Pop))}$$

onde ano $_i = 1, 2, 3, \dots, 16$ (representando os anos de 1994 a 2009)

Por exemplo, para o distrito Oeste, no ano de 2002, a estimativa da taxa de incidência média de LV de acordo com o modelo seria a seguinte:

$$\mu = e^{-12,9162 + 0,18988 \times 9 + offset(\log(273627))}$$

onde -12,9162 é o intercepto (β_0); 0,18988 é o beta gerado para a variável ano (β_i) e 9 representa o ano de 2002 (9º ano da série cronológica).

A partir dos modelos GLM, apresentados na Tabela 1.4B, foram elaborados dois gráficos de colunas (Figuras 1.6 e 1.7) com os valores de β_i e exponencial de β_i . Conforme mencionado, esse coeficiente refere-se à covariável “ano de início dos sintomas”. Considerando o valor de β_i do distrito Centro-sul (0,8416), o aumento do risco de LV equivale a $e^{0,08416}$, o que significa um aumento de 8,8% do risco de LV entre dois anos consecutivos. Semelhante raciocínio se aplica aos demais distritos, sem considerar o intercepto e a contribuição da população do distrito sanitário no modelo.

A partir das Figura 1.6 e 1.7, que apresenta a contribuição da covariável “ano de início de sintomas (β_i)”, observou-se que os distritos Centro-sul, Norte, Nordeste, Leste e Pampulha apresentaram os menores ritmos de crescimento das taxas anuais de incidência de LV. Já o grupo formado pelos distritos Noroeste, Venda Nova, Oeste e Barreiro apresentou um ritmo mais intenso de crescimento dessa taxa.

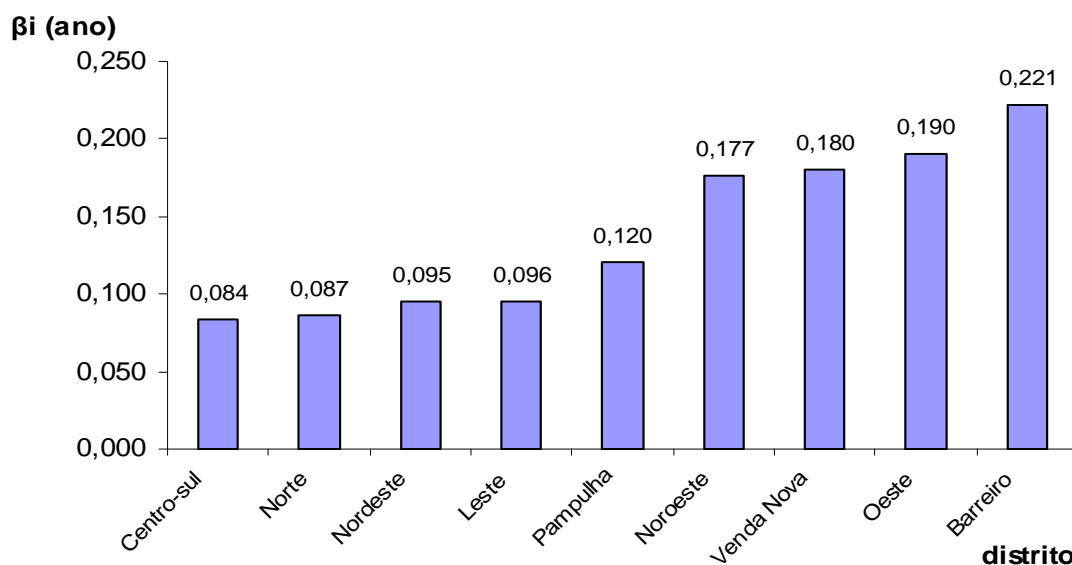


Figura 1.6 – Coeficientes β_i (referente ao ano de início de sintomas) dos Modelos Lineares Generalizados da incidência média anual de leishmaniose visceral nos distritos sanitários de Belo Horizonte, 1994-2009

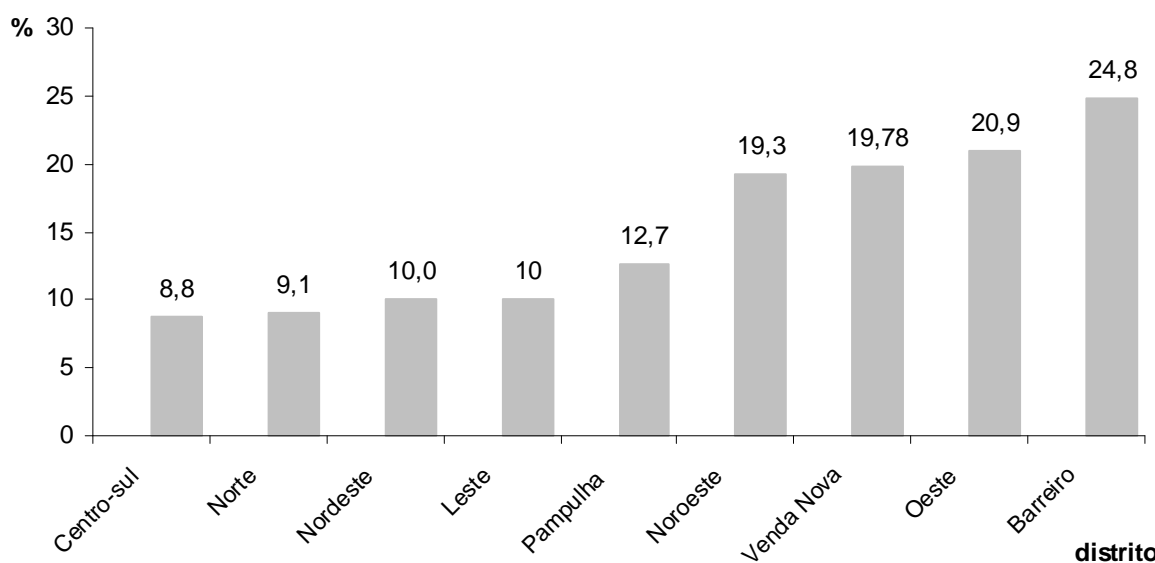


Figura 1.7 – Aumento do risco de leishmaniose visceral entre dois anos consecutivos, nos distritos sanitários de Belo Horizonte, 1994-2009

Nota: aumento calculado a partir do exponencial de β_i dos Modelos Lineares Generalizados da incidência média anual de leishmaniose visceral.

Os gráficos da incidência média anual de LV, obtidos a partir dos modelos GLM do período de 1994 a 2009, para cada um dos distritos sanitários de BH e o ano de início de sintomas, são apresentados nas Figuras 1.8 e 1.9. Nesses gráficos, os pequenos círculos representam as incidências anuais observadas e as linhas representam as incidências médias estimadas pelo modelo. Pode-se observar que, nos gráficos dos distritos Leste e Nordeste (Figura 1.8), devido

ao insatisfatório ajuste da primeira modelagem estatística, os círculos se apresentam muito dispersos em relação à linha de ajuste do modelo. Já na Figura 1.9, pode-se verificar que, com a exclusão dos dados referentes aos anos de 1994 a 1997, o ajuste do modelo melhora consideravelmente.

A Figura 1.9 apresenta os gráficos resultantes da implementação dos novos modelos para os distritos Leste e Nordeste a partir da exclusão dos dados referentes aos anos de 1994 a 1997.

A Figura 1.10 reúne as curvas dos modelos GLM dos nove distritos sanitários de BH, numa mesma escala e, portanto, permite comparações entre elas. Nessa figura, os distritos Leste e Nordeste tiveram os dados referentes aos anos de 1994 a 1997 excluídos e para os demais distritos os dados dos 16 anos foram mantidos no modelo.

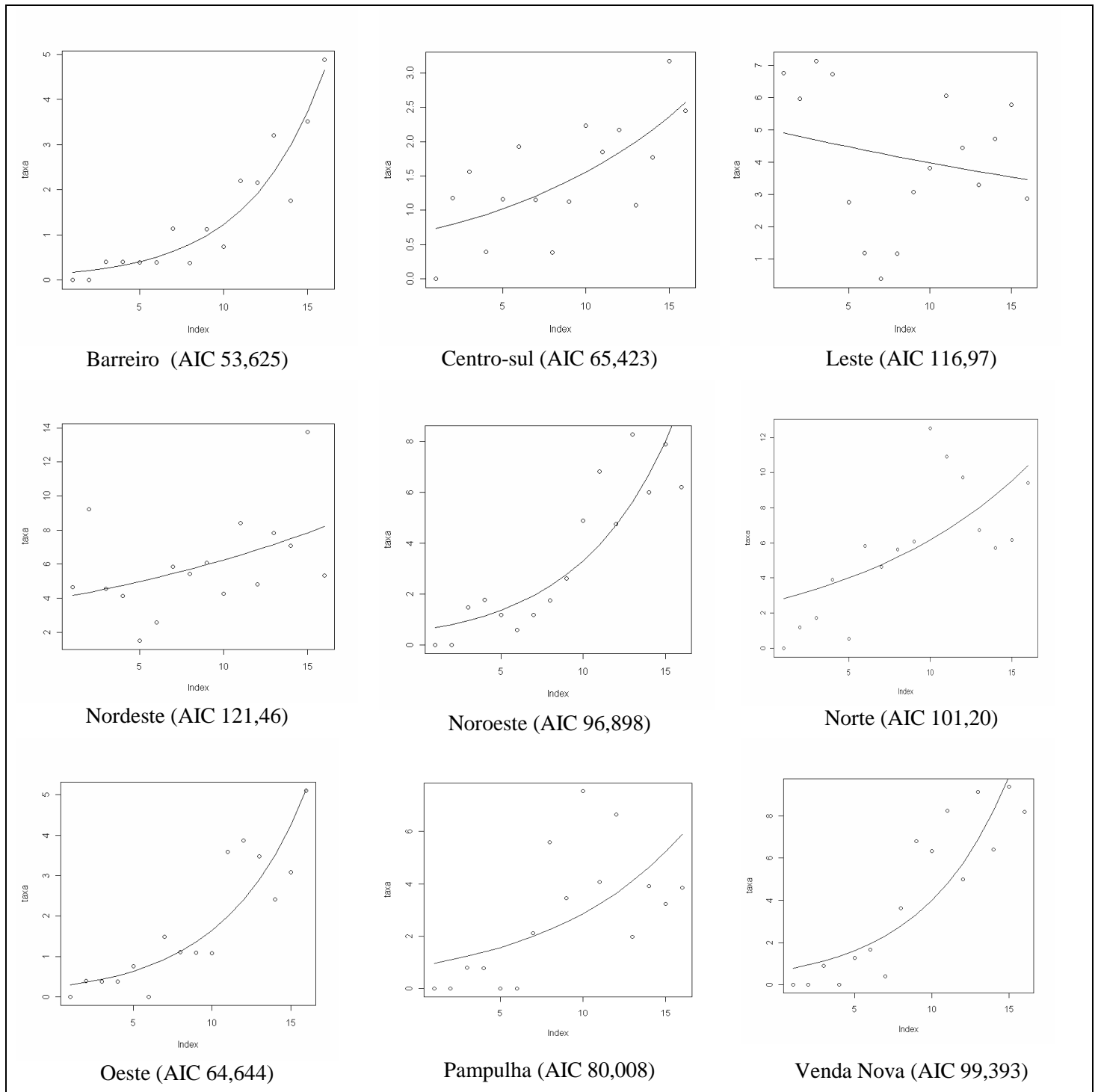


Figura 1.8 – Modelos Lineares Generalizados da incidência média anual de leishmaniose visceral segundo o distrito sanitário e ano de início de sintomas, Belo Horizonte, 1994-2009 (distribuição de Poisson)

Nota: eixo Y representa a taxa de incidência por 100 mil habitantes
eixo X representa o ano de início de sintomas, 1994 a 2009, totalizando 16 anos

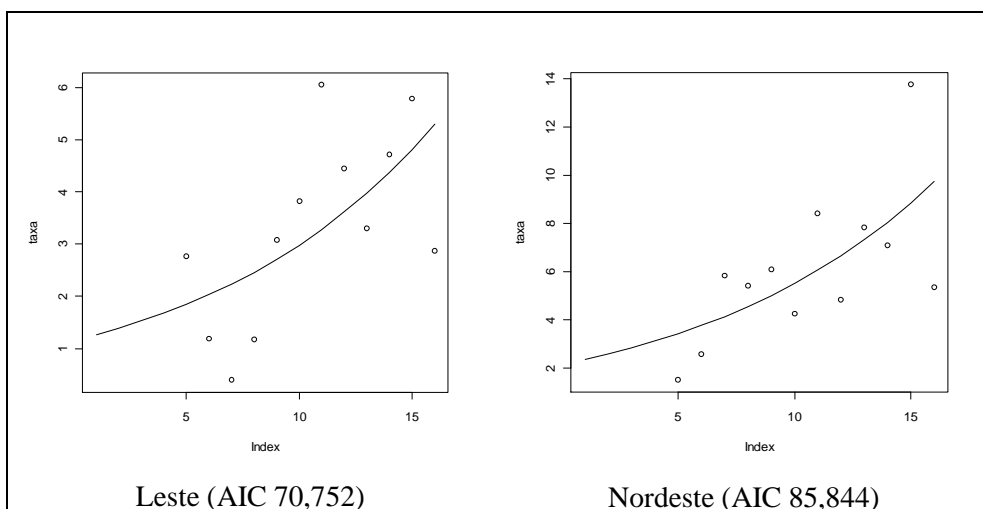


Figura 1.9– Modelos Lineares Generalizados da incidência média anual de leishmaniose visceral nos distritos sanitários Leste e Nordeste e ano de início de sintomas, Belo Horizonte, 1994 a 2009 (distribuição de Poisson)

Notas: eixo Y (taxa de incidência por 100 mil habitantes) e eixo X (ano de início de sintomas: 1994 a 2009); excluídos os dados dos anos de 1994 a 1997 (*residual deviance* com 10 graus de liberdade).

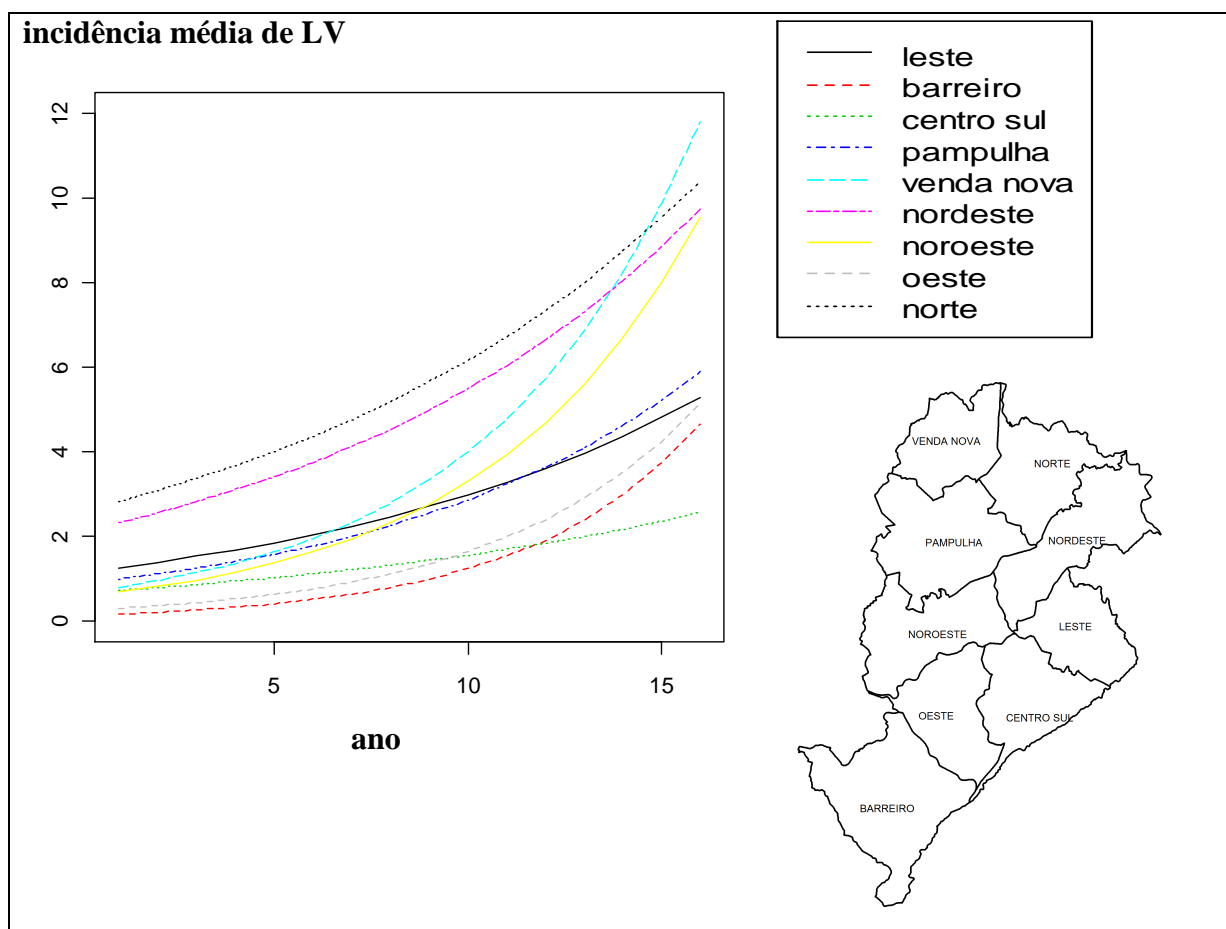


Figura 1.10 – Modelos Lineares Generalizados da incidência de leishmaniose visceral segundo os distritos sanitários e ano de início de sintomas, Belo Horizonte, 1994-2009 (distribuição de Poisson)

Notas: eixo Y (taxa de incidência por 100 mil habitantes) e eixo X (ano de início de sintomas: 1994 a 2009); excluídos os dados dos anos de 1994-1997 dos distritos Leste e Nordeste (*residual deviance* com 10 graus de liberdade).

A Figura 1.10 permite observar tendências crescentes da taxa anual de incidência de LV em todos os distritos sanitários de BH, além de permitir comparação entre os mesmos. De acordo com essa figura, foram verificados cinco perfis de evolução temporal crescente da taxa de incidência: Venda Nova e Noroeste; Norte e Nordeste; Leste e Pampulha; Oeste e Barreiro; e Centro-sul. Neste último, a taxa de incidência apresentou um crescimento bem mais lento em relação aos demais distritos. Vale ressaltar que esses cinco perfis foram identificados a partir da modelagem GLM elaborada com as seguintes covariáveis: ano de início dos sintomas dos casos de LV e população do distrito em cada ano da série cronológica analisada (1994-2009).

1.4 Discussão

A frequência de casos de LV e as respectivas taxas de incidência permitiram verificar a rápida expansão da leishmaniose em BH (Tabelas 1.2 e 1.3). Em 1994, casos foram registrados em dois distritos, Leste e Nordeste e, passados apenas dois anos, houve registro de casos em todos os distritos de BH. A rápida expansão geográfica da leishmaniose visceral já foi descrita na Região Metropolitana de Belo Horizonte (Silva et al. 2001) e em BH (Oliveira et al. 2001).

Até 1993, apenas um caso da doença havia sido confirmado no município (Resende & Bastos 1959). Em 1994, a doença acometeu pessoas residentes nos distritos Leste e Nordeste, vizinhos ao município de Sabará, onde casos haviam sido registrados em 1989 (Genaro et al. 1990). Nesse início da ocorrência da leishmaniose visceral em BH, 19 casos foram registrados na Fundação Estadual do Bem Estar do Menor (FEBEM), localizada no distrito Leste, e oito casos identificados em pessoas de uma mesma família também no distrito Leste (Oliveira et al. 2001). Essa concentração de casos demonstra que a transmissão da leishmaniose é um processo focal conforme já descrito por alguns autores (Costa et al. 1990, Magill 1995, Frankie et al. 2002; Werneck et al. 2002).

Nos quatro primeiros anos da série cronológica, 1994 a 1997, os distritos Leste e Nordeste apresentaram incidências de LV muito superiores às dos demais distritos. Já em 1998 e 1999, houve grande redução das taxas de incidência, nesses distritos, em relação aos anos anteriores. Provavelmente, contribuiu para essa redução o esforço concentrado, nesses locais, para realização de ações de controle direcionadas ao reservatório canino (triagem sorológica e

sacrifício dos sororreagentes) e ao vetor (aspersão de inseticidas de ação residual nas residências e anexos dos casos e nos imóveis vizinhos).

Os distritos Barreiro, Oeste e Centro-sul apresentaram as menores taxas anuais de incidência de LV ao longo da série temporal estudada (Figura 1.10). Ressalta-se que esses distritos são geograficamente contíguos e estão localizados nas altitudes mais elevadas da cidade. Em BH, Margonari et al. (2006) descreveram o menor número de flebotomíneos capturados nas áreas de altitudes mais elevadas e que o número de casos de LV reduziu com o aumento da altitude. Além disso, identificaram 67,5% dos cães sororreagentes, 71,9% dos casos de LV e maior quantidade de vetores capturados entre 780 e 880 m de altitude. Considerando os 964 casos autóctones registrados em BH, no período de 2002 a 2009, 57% (526 dos 920 casos georreferenciados) acometeram indivíduos residentes nessa faixa altimétrica. O processo de georreferenciamento dos casos humanos de LV está descrito na Seção 6.2 deste texto.

Os distritos Barreiro e Oeste apresentaram taxas de incidências mais elevadas a partir de 2004, como pode ser observada pela maior inclinação da curva do modelo a partir 11^o ano da série cronológica (Figura 1.10). Desde então, esses distritos têm se caracterizado como as mais recentes áreas de aumento da incidência de LV em Belo Horizonte.

No distrito Centro-sul, observou-se o menor ritmo de crescimento da taxa de incidência de LV ao longo da série cronológica. Esse distrito possui o mais antigo processo de urbanização quando comparado aos demais distritos da cidade e possui também o maior nível de urbanização. Além disso, tem um perfil diferenciado devido ao fato de ser predominantemente verticalizado, o que lhe confere elevada densidade populacional em quase toda sua extensão, com exceção das áreas verdes. Apesar de possuir extensas áreas verdes, como Parque Municipal e Parque das Mangabeiras, talvez elas tenham reduzida importância para o flebotomíneo, já que estudos realizados em BH (Margorari et al. 2006; Saraiva et al. 2011) descrevem sua captura, principalmente, no peridomicílio das residências e não nas áreas verdes. As características desse distrito provavelmente colaboram para o menor ritmo de crescimento da taxa de incidência visualizado com auxílio da modelagem GLM. Nesse distrito, devido à extensa área verticalizada, as ações de controle da leishmaniose visceral são direcionadas para as áreas com casas remanescentes e áreas de vilas.

Oliveira et al. (2001) apresentam interessante descrição sobre o crescimento da cidade de BH que poderia ser subdividido em três períodos. O primeiro iniciou-se com a construção da cidade, aproximadamente, em 1908. O espaço da cidade era dividido de acordo com o status social. O segundo período começaria após a década de 1950 e representaria a industrialização de BH. Na década de 1960, foram construídas as primeiras vilas (“shanties”) na cidade e, desde então, elas têm se expandido continuamente. Na segunda metade da década de 1970, a cidade apresentou rápido processo de expansão e a Região Metropolitana de BH cresceu 33% entre 1970 e 1980. O último período poderia ser caracterizado pela verticalização da cidade, em que as residências da área central foram quase completamente substituídas por elevados edifícios.

Em BH, a incidência de LV foi crescente ao longo do tempo, diferentemente do que ocorreu nos Estados do Piauí e do Maranhão. No Piauí, entre 1971 e 1979, a leishmaniose visceral apresentava-se como uma endemia e a maioria dos casos era notificada como procedente de Teresina. Os casos do interior, em sua maioria, eram da região semi-árida do sudeste do Estado. Entre 1981 e 1985, a cidade de Teresina foi local de ocorrência da primeira epidemia de LV do Brasil em ambiente urbano. Nessa epidemia, foram notificados quase 1.000 novos casos, após um crescimento populacional de 24%, passando de 370 para 460 mil habitantes (Costa et al. 1990). Em seguida, a incidência reduziu e se manteve em níveis baixos até 1992, quando teve início uma segunda epidemia, com mais de 1.200 novos casos. Ressalta-se que, em 1996, a população da cidade era de 650 mil habitantes (Werneck et al. 2002).

No Estado do Maranhão, houve uma primeira epidemia de 1982 a 1986 e, dez anos depois, a doença reemerge de forma epidêmica em 1993 (Arias et al. 1996). Do total de casos registrados até 1984, 72% eram procedentes da Ilha de São Luiz (Costa et al. 1995). Em Teresina e São Luiz as epidemias foram precedidas por rigorosos períodos de seca (Arias et al. 1996).

A Tabela 1.1 e a Figura 1.1 apresentam, anualmente, as taxas de incidência acompanhadas da letalidade por LV. Na série temporal estudada, a letalidade foi muito elevada em 1994 (20,69%) e foi máxima em 2009 (21,99%). Em 1994, primeiro ano de ocorrência de casos da doença em BH, a elevada letalidade poderia ser explicada pelo fato de o município estar numa transição de área endêmica para epidêmica e pela inexperiência do sistema de saúde em realizar

diagnóstico clínico-laboratorial e tratamento dos casos. Mas como explicar a elevada taxa registrada em 2009, 15 anos depois, considerando que: casos autóctones foram registrados no município com frequência crescente em todos os anos desde 1994 e, por isso, a LV passou a ter uma incidência esperada; a doença sempre chamou atenção pela sua elevada letalidade que supera a de cidades da região nordeste do Brasil (Mendes et al. 2002; Brasil. 2010); com o passar dos anos os serviços de assistência à saúde de BH adquiriram experiência no diagnóstico clínico-laboratorial e tratamento da LV.

A modelagem GLM, aplicada neste estudo, apresentou-se como interessante alternativa para utilização pelos serviços de saúde e pelo Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral. Portanto, considera-se interessante e possível a sua aplicabilidade para avaliação temporal de dados de LV em Belo Horizonte, assim como em outros municípios com histórico de ocorrência da doença.

1.5 Conclusões

Com auxílio dos gráficos de linha, foram identificadas nítidas tendências crescentes da incidência de LV nos distritos Norte, Noroeste, Venda Nova, Oeste e Barreiro. Nos distritos Centro-sul, Nordeste, Leste e Pampulha, esses gráficos não permitiram identificar tendências gerais nítidas da incidência de LV. Vale ressaltar que esses gráficos são tão utilizados nos serviços de saúde, para acompanhamento de tendências temporais, que esse tipo de avaliação poderia ser denominada de tradicional.

Nos distritos cujas tendências gerais de evolução temporal não foram identificadas pelos gráficos de linha, a modelagem GLM permitiu identificar tendências crescentes, porém com os menores ritmos de crescimento. Portanto, os clássicos gráficos de linha seriam menos adequados para avaliar tendências temporais quando as taxas de incidência apresentam crescimento mais suave e variam muito de um ano para o outro. A partir deste estudo, concluiu-se que o uso de Modelos Lineares Generalizados seria uma alternativa interessante para análise temporal da incidência de LV nos distritos sanitários de Belo Horizonte, assim como em outros municípios.

Em todos os distritos de Belo Horizonte, tendências crescentes de evolução temporal da LV foram identificadas com grandes variações entre os mesmos. Esse diagnóstico serve de alerta para os serviços de vigilância, prevenção, controle e tratamento da leishmaniose visceral do município.

Os distritos Barreiro e Oeste apresentaram maior ritmo de crescimento da taxa de incidência a partir de 2004 e, desde então, têm se caracterizado com as mais recentes áreas de aumento da incidência de LV em Belo Horizonte. Em 2010, ano não incluído na série temporal aqui analisada, foram registrados 19 casos no Barreiro e 18 no Distrito Oeste, registros superados apenas pelo Distrito Nordeste que totalizou 25 casos. Portanto, os nossos resultados chamam a atenção para a dificuldade de se conter a expansão da doença em Belo Horizonte.

Capítulo 2

Leishmaniose visceral em Belo Horizonte: análise espaço-temporal da incidência de casos humanos do período de 2002 a 2009

2.1 Introdução

O uso de métodos estatísticos para análise de dados espaciais é importante em diversas áreas, tais como epidemiologia, ecologia, demografia, geografia, entre outras. Os dados espaciais sobre agravos à saúde contêm, além de valores dos atributos de interesse, as localizações espaciais relativas às observações. No contexto urbano, a identificação de áreas de maior risco para leishmaniose visceral tem sido útil no planejamento e avaliação do programa de controle. No entanto, há dificuldades na definição das áreas de maior risco para LV.

Segundo Assunção et al. (1998), a análise da dispersão espacial do risco de uma doença é feita principalmente através de mapas de taxas de incidência ou alguma outra medida epidemiológica de risco. Esses mapas são instrumentos valiosos em estudos epidemiológicos e podem ser listados alguns objetivos principais de sua produção: visualizar a distribuição espacial da doença na região de interesse (objetivo descritivo); sugerir determinantes locais para a doença e fatores etiológicos que possam ser formulados em termos de hipóteses a serem investigadas posteriormente (objetivo exploratório); apontar associações entre fatores etiológicos e áreas de risco elevado.

Na análise de dados espaciais, uma região de estudo pode ser dividida, de formas distintas, em uma quantidade n de áreas dependendo do evento a ser analisado. Por exemplo, uma cidade pode ser dividida em regiões, bairros, setores censitários, áreas de abrangência das unidades básicas de saúde, entre outros tipos de unidades geográficas. Deve ser escolhida a divisão mais conveniente. Ao fazer uma divisão da região de estudo em n áreas, deve-se garantir que toda a região esteja contida na união dessas áreas e que nenhuma área tenha interseção com outra.

A cada uma das n áreas é associada uma variável aleatória. Em estudos epidemiológicos, é comum que essas variáveis aleatórias representem a frequência de casos de determinada doença ou a mortalidade devido a uma causa específica, ocorridos em cada área durante certo período de tempo. Caso haja necessidade de acompanhar as tendências da variável de interesse ao longo do tempo, é comum que sejam associados a cada área valores medidos em períodos de tempo distintos. Dessa forma, são utilizados dados associados a cada área e a cada período de tempo, que são denominados dados espaço-temporais. Frequentemente, o objetivo desses estudos epidemiológicos é estimar as taxas de incidência de doenças, acompanhando sua distribuição espacial e suas tendências temporais.

Neste trabalho, a partir da análise preliminar da frequência de casos humanos de LV e do interesse em obter uma melhor avaliação da evolução espaço-temporal da incidência da doença em BH, optou-se por estudar dois modelos distintos. Um deles segue a abordagem clássica de inferência (modelo de taxas brutas de incidência) e o outro, a abordagem bayesiana espaço-temporal. Esses dois modelos foram implementados e ajustados aos dados de LV da cidade de Belo Horizonte do período de 2002 a 2009.

2.2 Metodologia

2.2.1 Dados secundários, base geográfica e programas computacionais

Trata-se de um estudo ecológico em que a unidade geográfica de análise foi a Área de Abrangência das Unidades Básicas de Saúde (AA) de Belo Horizonte, totalizando 146 áreas.

Os dados utilizados foram os seguintes:

- população humana e respectivas projeções populacionais para os anos seguintes ao censo demográfico (IBGE, 2000);
- casos autóctones de LV com início de sintomas entre 2002 e 2009 ($n=964$);
- conformação espacial das AA referente ao ano de 2009.

Os casos de LV foram obtidos do Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN) da Secretaria Municipal de Saúde de BH. A base geográfica da Prefeitura Municipal de BH foi utilizada para georrefenciamento dos endereços de residência dos casos (o processo

de georreferenciamento foi descrito na Seção 6.2). Os programas MapInfo 8.5 e WinBUGS 1.4 foram empregados no georreferenciamento, implementação e execução dos modelos espaço-temporais de incidência da LV. O georreferenciamento foi possível para 95,44% dos 964 casos com obtenção das coordenadas geográficas dos mesmos. Posteriormente, esses casos foram classificados de acordo com as AA e seguindo a conformação espacial do ano de 2009. Essa etapa foi necessária devido às alterações do número e dimensões das AA, ao longo dos anos, e para permitir comparações entre as áreas quanto às taxas de incidência obtidas a partir das modelagens espaço-temporais implementadas (bruta e bayesiana).

Os códigos fontes desenvolvidos e utilizados, com auxílio do programa WinBUGS, estão descritos no Apêndice C. Com um “burn in” de 5.000 simulações, foram feitas outras 20.000. A partir dessas simulações, foram produzidos oito mapas temáticos para cada modelo implementado, reproduzindo as estimativas da taxa de incidência de LV, para cada AA e ano da série cronológica.

2.2.2 Modelo de taxas brutas de incidência de LV

Para as definições do modelo, considere as seguintes notações:

- Y_{it} é a contagem dos casos da doença na área i no período de tempo t .
- P_{it} é a população na área i no período de tempo t .
- ξ_{it} é a taxa de incidência da doença na área i no período de tempo t .
- $i = 1, \dots, N$.
- $t = 1, \dots, T$.

A estimativa de taxa bruta é dada pelo estimador de máxima verossimilhança da taxa de incidência da doença, ou seja, $\hat{\xi}_{it} = Y_{it}/P_{it}$. Considerou-se que o número de casos de LV para cada área e cada período de tempo segue uma distribuição de Poisson, ou seja,

$$[Y_{it} \mid P_{it}, \xi_{it}] \sim \text{Poisson}(P_{it}\xi_{it}).$$

$\hat{\xi}_{it} = Y_{it}/P_{it}$ é o melhor estimador para ξ_{it} quando não há informações *a priori*.

A partir desse modelo, foram elaborados mapas temáticos das estimativas anuais das taxas brutas de incidência de LV por área de abrangência de BH. Porém, ao analisar doenças relativamente raras, como a LV, em áreas com populações pequenas, como as áreas de abrangência, as estimativas de incidência podem não refletir bem a realidade. Isso ocorre porque, em regiões pequenas, encontramos áreas com zero ou pouquíssimos casos e pode

haver grande variabilidade nas estimativas $\hat{\xi}_{it}$ devido a uma pequena variação no número de casos. Por isso, uma grande variação na estimativa da taxa bruta de incidência pode causar falsas impressões.

Segundo Assunção et al (1998), esse grau de variabilidade aleatória da taxa de incidência está associado ao tamanho das unidades geográficas de análise. Por um lado, para alcançar plenamente seus objetivos, os mapas devem possuir resolução geográfica adequada. Isso implica que a maior utilidade dos mapas ocorre quando eles utilizam pequenas regiões geográficas como unidades de análise. Por outro lado, várias dessas pequenas regiões possuirão pequenas populações de risco, o que acarretará estimativas de risco muito instáveis. Isto é, o acréscimo ou decréscimo de um único caso, nessas áreas, poderá causar mudanças drásticas nas estimativas. Em termos estatísticos, as estimativas das diversas áreas não são comparáveis, já que possuem variâncias muito diferentes e quanto menor o tamanho da população de risco, maior a variabilidade da taxa de incidência.

Uma alternativa seria perder resolução elaborando um mapa subdividido em unidades geográficas de análise maiores por meio da agregação de áreas menores. No entanto, isso entra em conflito com um dos principais objetivos de se fazer os mapas, que seria a identificação das áreas de maior risco para orientar intervenções de saúde pública. É fundamental alocar recursos de forma não agregada, respeitando as diferenças e necessidades locais, que só podem ser avaliadas quando as unidades de análise são pequenas o suficiente (Assunção et al. 1998). No contexto urbano da leishmaniose visceral, a identificação de áreas de maior risco tem sido utilizada no planejamento e avaliação do programa de controle. No entanto, há dificuldades na definição dessas áreas a serem priorizadas.

Diante do exposto, considerou-se que a modelagem de taxas brutas pode não ser uma boa opção para acompanhamento de tendências de variação espacial e evolução temporal da LV. No entanto, foi utilizada neste estudo por duas razões:

- por se constituir numa abordagem clássica utilizada frequentemente, na rotina dos serviços de saúde, para o mapeamento das áreas de ocorrência de LV e definição de áreas prioritárias para intervenções;
- para possibilitar comparações de seus resultados com o modelo bayesiano, a ser detalhado a seguir.

Uma alternativa ao modelo clássico seria utilizar informações das áreas vizinhas e/ou de períodos de tempo subsequentes para estimar a taxa de incidência em uma área num certo período de tempo, suavizando a distribuição das estimativas. Estudos desse tipo têm se tornado populares em epidemiologia (Besag & Kooperberg 1995, Bernardinelli & Montomoli 1992, Knorr-Held 2000, Assunção et al. 2001, Martinez-Beneito et al. 2008) e os resultados alcançados costumam ser satisfatórios.

2.2.3 Modelo Bayesiano de taxas de incidência de LV

Métodos bayesianos empíricos ou inteiramente bayesianos têm sido propostos na literatura. Ao estimarem o risco de uma pequena área, esses métodos têm como idéia central o uso de informação das outras áreas que compõem a região de estudo para diminuir o efeito das flutuações aleatórias não associadas ao risco. Isto é feito por meio de técnicas de inferência bayesiana. Ao levarem em conta a correlação espacial entre áreas vizinhas, os mapas resultantes são mais suaves e mais informativos (Mason et al. 1975, Mason et al. 1976).

Neste estudo, foi implementado o modelo bayesiano proposto por Martínez-Beneito et al. (2008), que utiliza informações de áreas vizinhas e de anos subsequentes para estimar a taxa de incidência em uma área num certo ano, suavizando a distribuição das estimativas. Esse modelo considera a dependência espaço-temporal entre as estimativas, de forma a serem espacial e temporalmente dependentes ao mesmo tempo. Dessa forma, áreas vizinhas e períodos de tempo subsequentes tendem a ter estimativas semelhantes de incidência. Esse modelo foi ajustado aos dados de LV e comparações foram efetuadas com o modelo de taxas brutas descrito na Seção anterior.

A seguir, são apresentadas as definições do modelo proposto por Martínez-Beneito et al. (2008).

Definiu-se $\xi_{it} = \exp(r_{it})$, que representa a taxa de incidência da doença na área i no período t . O logaritmo natural da taxa de incidência para o primeiro período de tempo observado é composto pela soma de um intercepto e dois efeitos aleatórios:

$$\begin{aligned}
r_{i1} &= \mu + \alpha_1 + (1 - \rho^2)^{-\frac{1}{2}}(\theta_{i1} + \phi_{i1}) \\
\theta_{i1} &\sim N(0, \sigma_\theta^2) \\
\Phi_1 &= (\phi_{1,1}, \dots, \phi_{N,1}) \sim CAR.Normal(\sigma_\phi^2)
\end{aligned}$$

Foram incluídos, no modelo, o efeito aleatório estruturado espacialmente (ϕ) e o efeito aleatório não estruturado espacialmente (θ) para descrever o padrão espacial da taxa de incidência, de forma a garantir flexibilidade suficiente para que possa haver estimativas bastante diferentes em áreas próximas umas das outras.

No modelo descrito, ρ corresponde à correlação temporal, μ representa a média da taxa de incidência levando em conta todas as regiões e todos os períodos de tempo e α_1 representa a variação da média do risco do primeiro período de tempo em relação aos demais períodos.

A seguir, são apresentadas as expressões que modelam o risco relativo nos períodos de tempo seguintes ($t = 2, \dots, T$):

$$\begin{aligned}
r_{it} &= \mu + \alpha_t + \rho(r_{i(t-1)} - \mu - \alpha_{t-1}) + \theta_{it} + \phi_{it} \\
\theta_{it} &\sim N(0, \sigma_\theta^2) \\
\Phi_t &= (\phi_{1t}, \dots, \phi_{Nt}) \sim CAR.Normal(\sigma_\phi^2) \\
\alpha &= (\alpha_1, \dots, \alpha_T) \sim CAR.Normal(\sigma_\alpha^2)
\end{aligned}$$

Pode-se notar que os termos espaciais estruturados e não estruturados são ambos independentes no tempo e também mutuamente independentes em todos os períodos de tempo. É interessante observar que os incrementos temporais de um período para o seguinte têm uma estrutura espacial, de forma que regiões vizinhas terão tendências temporais das taxas de incidência similares, assim como elas têm estimativas geográficas das taxas de incidência similares.

Como consequência da dependência temporal definida pela distribuição *a priori* dada aos α 's, os valores esperados para as taxas de incidência em cada região e em cada período de tempo não dependerão apenas das estimativas de suas áreas vizinhas no mesmo período. Eles dependerão também de suas estimativas em outros períodos de tempo. Dessa forma, as estimativas das taxas de incidência são temporalmente dependentes. Por outro lado, o efeito

aleatório espacialmente estruturado em cada período de tempo garante a dependência espacial dessas estimativas. Assim, o modelo definido permite a transferência de informação entre períodos de tempo e regiões vizinhas.

As distribuições *a priori* usadas para os hiperparâmetros foram:

$$\sigma_{\phi}^{-2}, \sigma_{\theta}^{-2}, \sigma_{\alpha}^{-2} \sim \text{Gamma}(a, b)$$

$$\rho \sim U(-1, 1)$$

$$\mu \sim N(0, c)$$

Tipicamente a e b recebem valores pequenos, tais como 10^{-5} , de modo que o valor esperado para a precisão *a priori* é igual a 1 e a variância é muito grande (10^5). Ressalta-se que as distribuições *a priori* para o valor médio da taxa de incidência para todos os períodos de tempo e para a precisão dos efeitos aleatórios são definidas de forma que os hiperparâmetros têm a intenção de expressar informações bem vagas.

Considerando o parâmetro de correlação temporal, a distribuição *a priori* de ρ foi escolhida de forma a garantir a estacionariedade da série temporal, considerando que ela tem uma estrutura auto-regressiva de ordem 1.

A partir dessas definições, obteve-se então uma modelagem flexível para descrever a evolução temporal das taxas de incidência de uma maneira similar à utilizada comumente (e também neste modelo) para a evolução espacial.

Na Seção seguinte, são apresentados os resultados obtidos de cada um dos modelos ajustados aos dados de LV. Posteriormente, foram realizadas comparações entre os modelos.

2.3 Resultados

2.3.1 Resultados do Modelo de Taxas Brutas e do Modelo Bayesiano

As estimativas das taxas de incidência de LV, do período de 2002-2009, foram calculadas para as áreas de abrangência de BH, a partir do modelo de taxas brutas e do modelo bayesiano, proposto por Martínez-Beneito et al. (2008). Essas estimativas são apresentadas

nos mapas da Figura 2.1. Nessa figura, a coluna da esquerda apresenta os mapas gerados a partir do modelo de taxas brutas e a coluna da direita os mapas gerados pela abordagem bayesiana.

A Figura 2.2 representa a cidade de Belo Horizonte segundo seus distritos sanitários e áreas de abrangência e pode auxiliar na identificação dos distritos correspondentes às áreas cujas estimativas de incidência são apresentadas na Figura 2.1. Na Figura 2.3, algumas áreas foram destacadas por apresentarem, ao longo da série temporal, elevadas estimativas de incidência de LV.

Os mapas gerados a partir do modelo de taxas brutas apresentam algumas limitações: grandes variações das taxas de um ano para outro, presença de áreas com taxas muito diferentes em relação às áreas vizinhas, concentração de áreas com taxas elevadas ou baixas. Por essas razões, a visualização dos mapas se assemelha a uma colcha de retalhos e dificulta o acompanhamento de tendências de variação espacial e evolução temporal. Além disso, ao analisar doenças relativamente raras (pequeno número de casos em áreas com pequenas populações), essas estimativas podem causar falsas impressões.

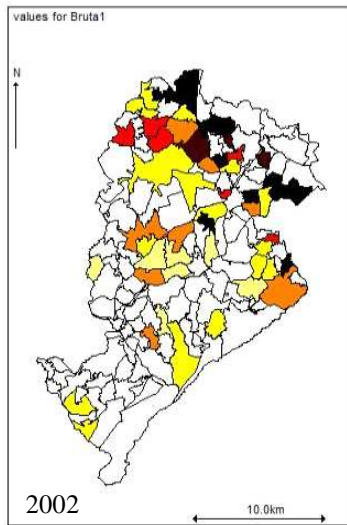
Ao observar os mapas de taxas brutas, percebe-se a dificuldade em se encontrar tendências temporais ou espaciais. Eles não possibilitam a identificação de áreas onde a LV tem aumentado ou diminuído continuamente com o passar dos anos, nem mesmo a identificação de trajetórias pelas quais a doença tem se espalhado. Como já mencionado anteriormente, a suavização das taxas através do ajuste de modelos bayesianos com efeitos espacial e temporalmente estruturados pode ser uma alternativa.

Ao utilizar informações de áreas vizinhas e de anos subsequentes para estimar a taxa de incidência em uma área num certo ano, a abordagem bayesiana proposta por Martínez-Beneito et al. (2008), permite a suavização da distribuição espacial das estimativas. Dessa forma, ocorre uma suavização das taxas, além de ser mantida semelhança com as estimativas resultantes do modelo de taxas brutas.

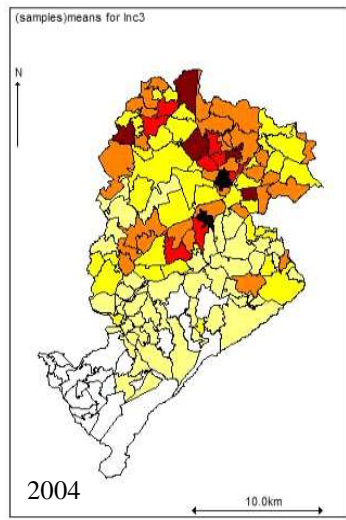
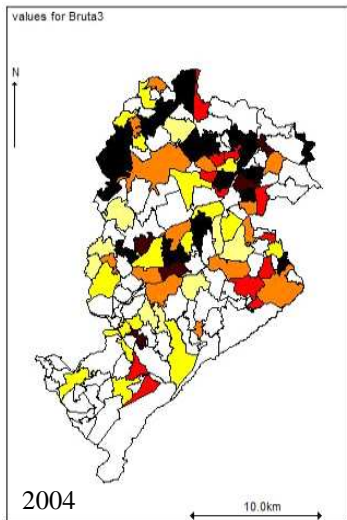
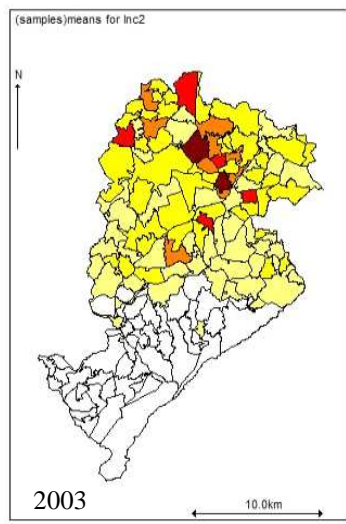
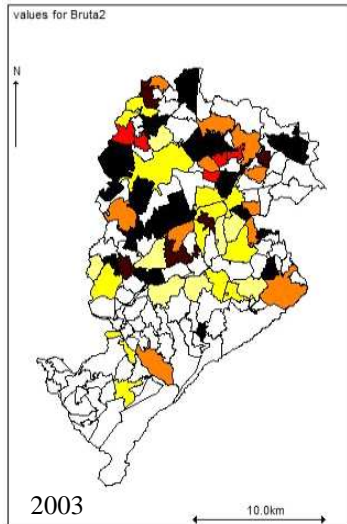
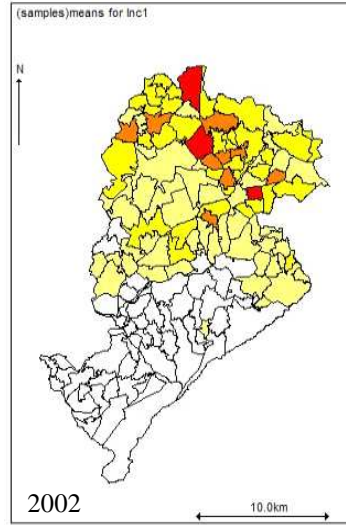
A partir da observação dos mapas temáticos anuais das estimativas de incidência de LV por áreas de abrangência, obtidas pelo modelo bayesiano, é possível acompanhar mais claramente

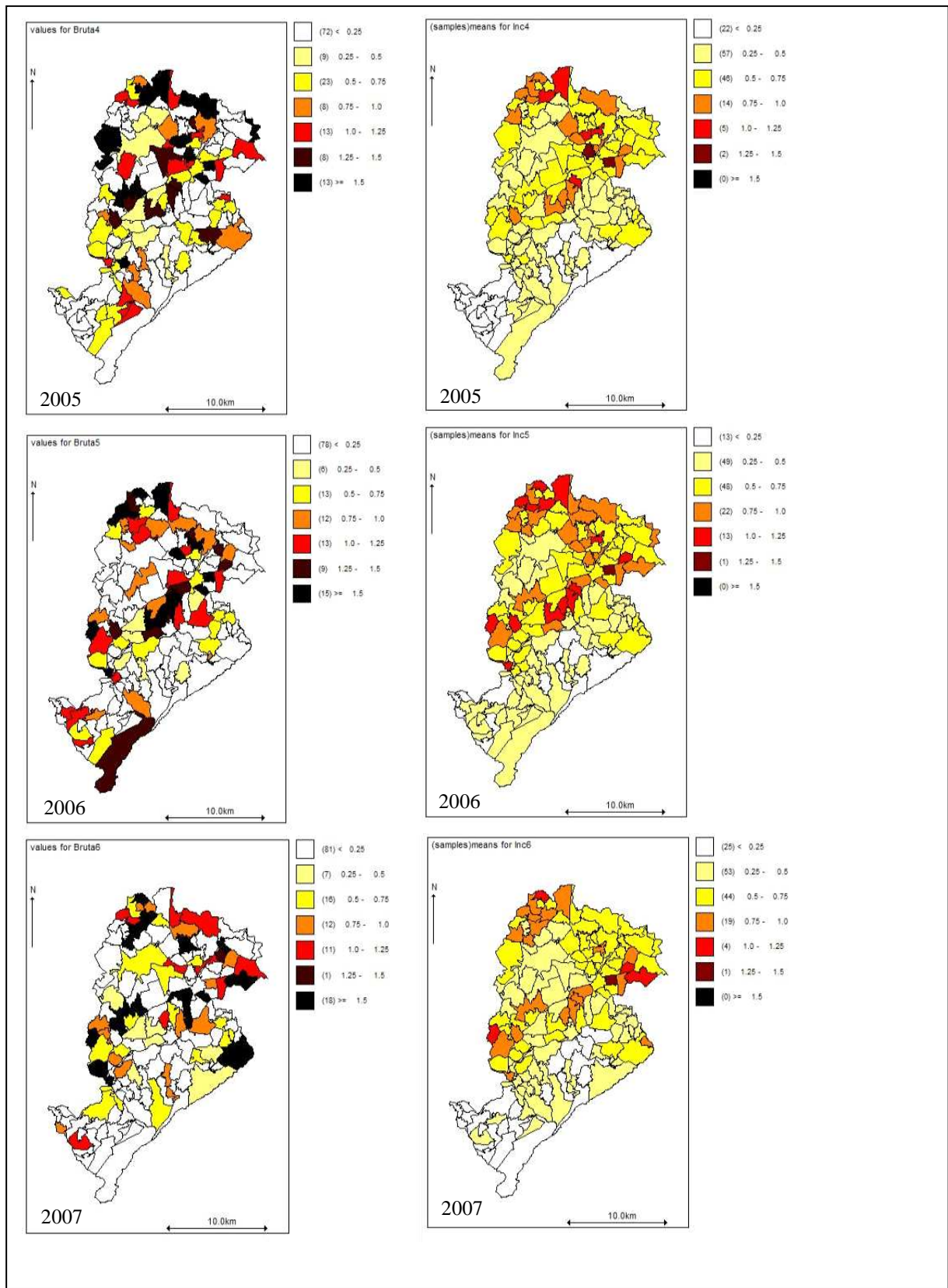
as evoluções espaciais e as tendências temporais que ocorreram. Os mapas da coluna da direita da Figura 2.1, permitem visualizar que há suavização das taxas em todos os anos, ao mesmo tempo em que há semelhança com os usuais mapas resultantes dos modelos de taxas brutas (coluna da esquerda), caracterizados por mudanças bruscas devido à instabilidade dessas taxas causada por mera flutuação aleatória. Em outras palavras, o efeito das estimativas bayesianas foi o de clarear a evolução espaço-temporal das taxas, apontando áreas que podem ser consideradas preocupantes.

Taxas Brutas (2002 a 2009)



Taxas Suavizadas (2002 a 2009)





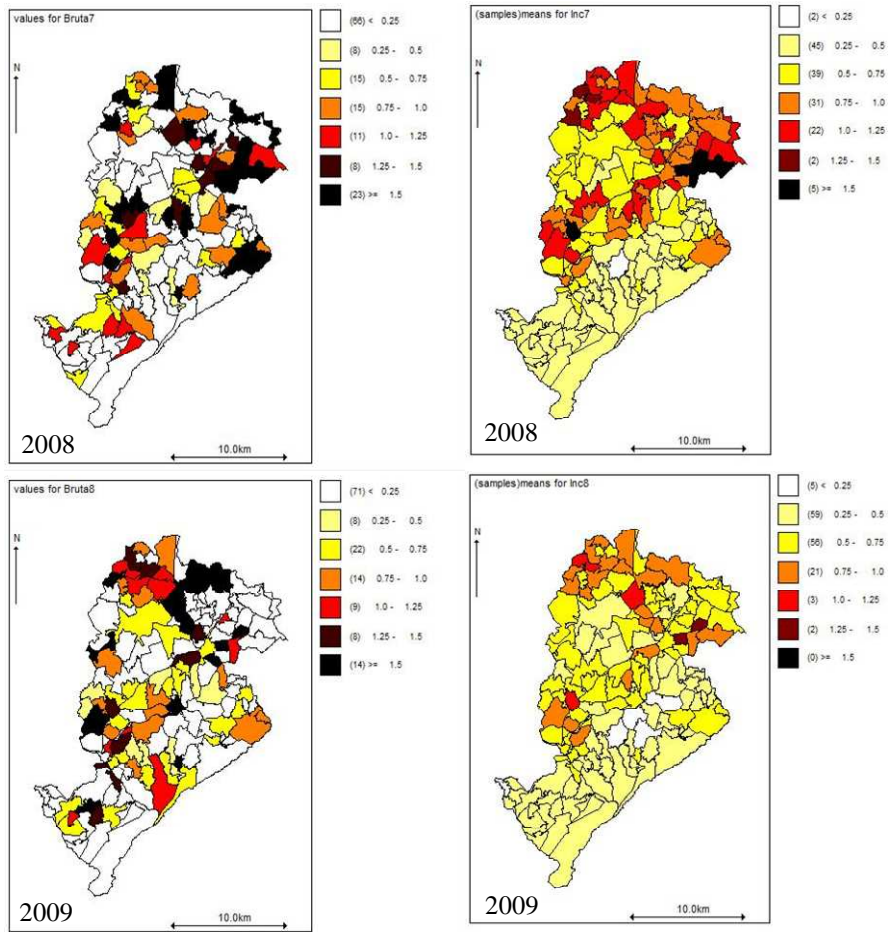


Figura 2.1 - Mapas de taxas de incidência de leishmaniose visceral (a cada 10 mil habitantes), estimadas pelo modelo de taxas brutas (coluna da esquerda) e pelo modelo bayesiano (coluna da direita), na cidade de Belo Horizonte dividida em áreas de abrangência, 2002-2009

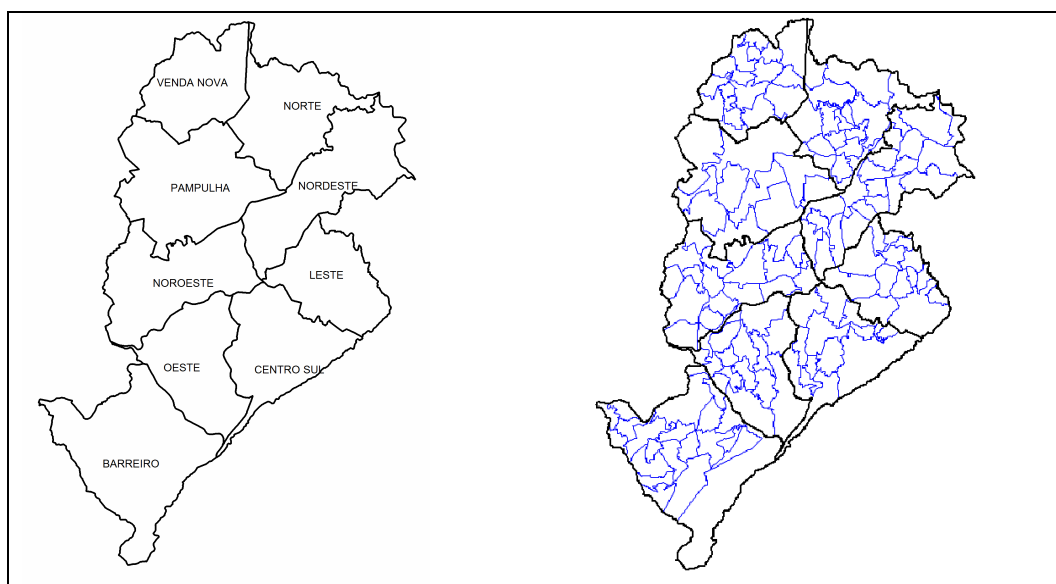


Figura 2.2 - Belo Horizonte dividida em distritos sanitários e áreas de abrangência

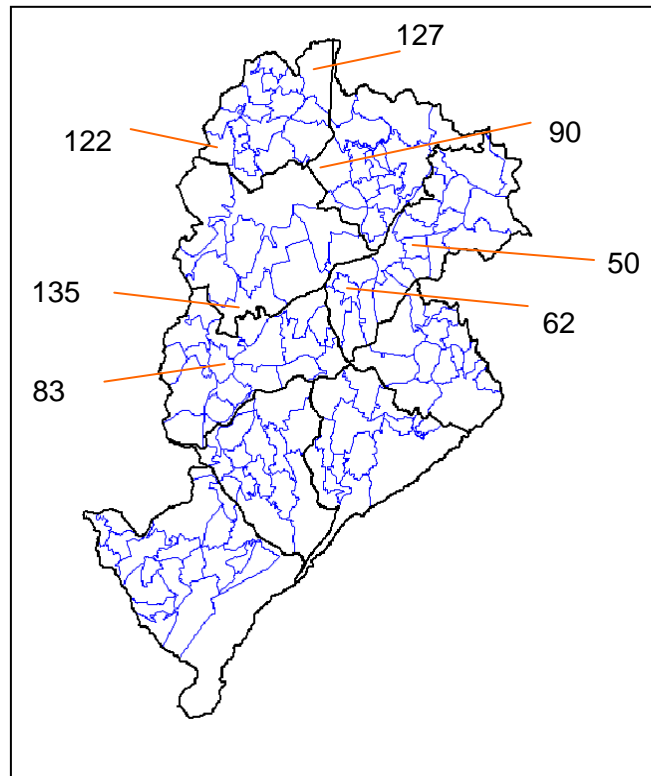


Figura 2.3 – Belo Horizonte dividida em distritos sanitários (contorno preto) e áreas de abrangência (contorno azul), com destaque para algumas que apresentaram elevadas estimativas de incidência ao longo da série temporal.

As maiores estimativas incidência estão sinalizadas, na Figura 2.1, pelas cores vermelha, marrom e preta. Nos anos de 2002 e 2003, observou-se concentração de áreas com estimativas mais altas nos distritos Venda Nova, Norte e Nordeste. Em 2004, as maiores estimativas foram observadas em áreas desses distritos e também do Noroeste e Leste. Neste mesmo ano, áreas dos distritos Centro-sul, Oeste e Barreiro apresentaram elevação das estimativas de incidência, no entanto, continuaram apresentando as menores estimativas do município nos anos seguintes. Portanto, as estimativas do ano de 2004 demonstram que a doença se apresentou mais espalhada em BH e se manteve assim até 2009, último ano incluído neste estudo.

Em 2005, as maiores estimativas de incidência se concentraram, novamente, em áreas dos distritos Venda Nova, Norte e Nordeste. Em 2006, o distrito Noroeste também apresentou áreas com elevadas estimativas. No ano de 2007, elevadas estimativas foram identificadas em áreas dos distritos Venda Nova, Nordeste e Noroeste, sendo que é o único ano em que o distrito Norte não apresentou áreas com estimativas elevadas. Em 2008, as maiores estimativas foram obtidas em áreas dos distritos Venda Nova, Norte, Nordeste e Noroeste. E

no último ano avaliado, 2009, esses mesmos distritos apresentaram concentração de áreas com as estimativas mais elevadas do município, porém um pouco mais baixas em relação ao ano de 2008.

Ao longo da série cronológica analisada, as menores estimativas de incidência do município foram observadas em áreas dos distritos Centro-sul, Oeste e Barreiro, sendo que, a partir de 2004, houve elevação das estimativas nesses distritos. Essa elevação se manteve ao longo da série cronológica e se apresentou de forma mais abrangente e homogênea nos anos de 2008 e 2009.

O distrito Pampulha apresentou, ao longo dos anos, baixas estimativas das taxas de incidência como pode ser visualizado nos mapas da Figura 2.1. Nesses mapas, predominam áreas com coloração amarela suave e amarela intensa e são identificadas poucas áreas com estimativas mais elevadas representadas pelas cores laranja e vermelha. Não houve áreas com estimativas máximas que corresponderiam às cores marrom e preta.

O distrito Leste apresentou áreas com baixas estimativas nos anos de 2002 e 2003, representadas pelas cores amarela suave e intensa. Em 2004, houve elevação das taxas em duas áreas, representadas pela cor laranja. Nos dois anos seguintes, 2005 e 2006, houve outro predomínio de baixas estimativas de incidência com áreas nos dois tons de amarelo. Em 2007, apresentou apenas uma área com uma taxa um pouco mais elevada, representada pela cor laranja, porém trata-se de uma área diferente das citadas em 2004. No ano de 2008, também apresentou duas áreas na cor laranja, sendo que uma é a mesma do ano anterior e a outra é diferente de todas já citadas. Em 2009, voltou a apresentar baixas estimativas.

Vale ressaltar que, no distrito Leste, foram registrados os primeiros casos de LV de Belo Horizonte e na transição de área indene para epidêmica, segundo Oliveira et al. (2001), houve concentração de casos na Fundação Estadual de Bem Estar do Menor (FEBEM) e numa mesma família, respectivamente 19 e 8 casos. Nos anos de 1994 a 1997, houve registro de 67 casos, o que corresponde a 39% das notificações do período de 1994-2009 (n=173). Apresentou 17 casos em 1997, com grande redução no ano seguinte em que houve registro de sete casos. Nos anos de 1999, 2000 e 2001 foram registrados um total de sete casos, como pode ser observado nas Tabelas 1.2 e 1.3 do Capítulo 1.

A elaboração e análise dos mapas bayesianos permitiram acompanhar a expansão da leishmaniose visceral em Belo Horizonte, no período de 2002 a 2009, do norte para o sul passando pelo oeste. Permitiu ainda identificar áreas com um crescimento mais rápido das taxas em diferentes regiões do município, o que poderia caracterizar diferentes focos da doença. Os resultados apresentados sugerem que os mapas bayesianos podem ser muito úteis, no setor de saúde pública, aos programas de controle de doenças por auxiliar na identificação de áreas onde as ações de controle devem ser priorizadas.

A partir de análises preliminares do problema e da comparação dos resultados obtidos, em cada uma das abordagens, considerou-se que o modelo bayesiano parece se ajustar melhor aos dados de LV. Esse modelo permitiu melhor acompanhamento da evolução espaço-temporal das taxas de incidência apresentando-se como uma alternativa ao modelo clássico. Portanto, sugere-se a adoção do modelo bayesiano para análise da distribuição e evolução espaço-temporal da LV em Belo Horizonte e para orientar a avaliação e a tomada de decisão no âmbito do programa de vigilância e controle.

Considerou-se que a incorporação de covariáveis ao modelo pode melhorar as estimativas das taxas de incidência. No caso da leishmaniose visceral em ambiente urbano, essas covariáveis poderiam ser, por exemplo, a frequência de cães infectados, a quantidade de área verde, a altitude, o índice de vulnerabilidade à saúde, dentre outras, como pode ser verificado no Capítulo 3.

2.4 Discussão

Neste estudo, foram estimadas as taxas de incidência de LV em Belo Horizonte nos anos de 2002 a 2009. Foi apresentada uma metodologia pautada no modelo bayesiano espacial e temporalmente estruturado, conforme descrito por Martínez-Beneito et al. (2008). Esse procedimento é uma tentativa de eliminar parte da variabilidade devido à flutuação aleatória casual das estimativas, flutuação esta não associada com os riscos reais subjacentes. Além disso, a metodologia incorpora o fato de que taxas de áreas vizinhas tendem a ser semelhantes.

Assunção et al. (2001) propuseram um modelo bayesiano em que as taxas de incidência variam no tempo de acordo com uma tendência linear específica para cada área da região de estudo. Considera um efeito aleatório espacialmente estruturado multiplicando o tempo, que aparece no modelo na forma linear. Os parâmetros desse modelo são espacialmente estruturados (estimativas de uma área são baseadas nas observações das áreas vizinhas). Portanto, há interação entre o efeito espacial estruturado e o efeito temporal não estruturado. Os autores aplicaram esse modelo aos dados de LV de Belo Horizonte, referente aos anos de 1994 a 1996, e observaram uma expansão da ocorrência da doença a partir de sua entrada pelos distritos Leste e Nordeste do município. Identificaram também, em outros distritos do município, áreas que apresentaram um crescimento mais rápido da incidência da doença, o que poderia caracterizar novos focos. Os resultados obtidos foram considerados satisfatórios, porém o estudo foi realizado com dados de apenas três anos (1994 a 1996).

Posteriormente, Pinheiro (2009) estudou aspectos estatísticos de modelos espaço-temporais e ajustou três modelos aos dados de LV de Belo Horizonte do período de 2000 a 2008: um modelo de taxas brutas e dois modelos bayesianos, um proposto por Assunção et al. (2001) e o outro por Martínez-Beneito et al. (2008). Os resultados obtidos a partir do modelo proposto por Assunção et al. (2001) demonstraram excessiva suavização das estimativas das taxas de incidência em todos os anos, além de diferirem fortemente dos resultados do modelo de taxas brutas. A comparação com os mapas gerados a partir do modelo de taxas brutas evidenciou a incapacidade desse modelo de realçar as áreas que aparecem com valores mais elevados nos mapas gerados a partir do modelo de taxas brutas.

Pinheiro (2009) sugeriu que o modelo proposto por Assunção et al. (2001) não apresentou bom ajuste aos dados de LV de Belo Horizonte ou que boa parte da variação espaço-temporal observada nos mapas do modelo de taxas brutas seria causada por flutuação aleatória não associada com o risco subjacente. Concluiu que o modelo proposto por Assunção et al. (2001) suaviza demais os mapas e não mostra nenhuma evolução espacial e/ou tendência temporal. Já o modelo proposto por Martínez-Beneito et al. (2008) apresentou melhor ajuste aos dados de LV, ao mesmo tempo em que se aproximou mais do modelo de taxas brutas.

Os resultados do presente estudo mostram que as estimativas bayesianas, embora mais difíceis de serem obtidas, são muito mais claras para analisar a evolução espaço-temporal. Elas fornecem um quadro mais nítido de possíveis áreas de crescimento ou estabilização da

doença, identificação de áreas de baixo e alto risco e surgimento de possíveis novos focos. Por isso, podem ser de grande auxílio para avaliação e tomada de decisão no âmbito do programa de controle da LV, juntamente com outras variáveis.

Um propósito, para o futuro próximo, é aplicar o modelo bayesiano aqui descrito para elaborar projeções, o que pode ser uma ferramenta a mais no planejamento das ações de vigilância e controle da leishmaniose visceral.

2.5 Conclusões

São apresentadas a seguir conclusões elaboradas a partir da observação dos mapas de taxas de incidência de LV para as áreas de abrangência de Belo Horizonte no período de 2002 a 2009.

- Nos mapas elaborados com as estimativas obtidas pelo modelo de taxas brutas, não é possível acompanhar tendências espaciais e/ou temporais, devido às grandes variações de uma área para outra vizinha ou de um ano para o ano seguinte, por exemplo.
- Comparando os mapas elaborados com as estimativas obtidas a partir do modelo bayesiano proposto por Martínez-Beneito et al. (2008) e aqueles gerados pelo modelo de taxas brutas, observou-se que o primeiro consegue suavizar as taxas e ao mesmo tempo acompanhar as tendências de expansão da doença no espaço-tempo.
- O modelo proposto por Martínez-Beneito et al. (2008) parece se ajustar melhor aos dados de LV de Belo Horizonte por permitir melhor acompanhamento da evolução espaço-temporal da incidência de LV durante o período estudado, apresentando-se como uma alternativa ao modelo clássico (taxas brutas), comumente utilizado na rotina do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral. Sugere-se, portanto, a adoção desse modelo para analisar a distribuição e evolução espaço-temporal da LV em Belo Horizonte, assim como em outros municípios com histórico de ocorrência da doença, e como ferramenta para direcionar, priorizar e analisar estratégias de controle.

Capítulo 3

Leishmaniose visceral em Belo Horizonte: análise do risco relativo no período de 2007 a 2009

3.1 Introdução

Há alguns anos, existem alternativas metodológicas para lidar com a modelagem do risco relativo. Primeiramente, Clayton e Kaldor (1987) propuseram modelar o risco relativo por meio do procedimento bayesiano. A idéia era impor uma estrutura de relação espacial plausível entre as áreas, modelando os riscos relativos conjuntamente como um processo espacial. Em outras palavras, e no contexto desse trabalho, usar a informação de áreas vizinhas a certa área para estimar a taxa de incidência de leishmaniose visceral. O critério utilizado para a definição de vizinhança foi o de adjacência: áreas que fazem fronteira umas com as outras foram consideradas vizinhas.

Bernadinelli e Montomoli (1992) descreveram a variabilidade geográfica do câncer de mama e da doença de Hodgkins na região da Sardenha, Itália. Elaboraram mapas a partir de duas abordagens: estimativa de máxima verossimilhança (taxas brutas) e bayesiana. Ao compararem os mapas, esses autores relataram que os mapas bayesianos são muito mais suaves do que os mapas de taxas brutas, produzindo um resultado visualmente mais agradável e epidemiologicamente mais interpretável.

Devido à complexidade da ocorrência de leishmaniose visceral em grandes centros urbanos, considera-se importante estudar também a contribuição da infecção canina e de condições ambientais e sócio-econômicas como descrito por Gavvani et al. (2002); Werneck et al. (2007); Elnaiem et al. (2003); Cerbino Neto et al. (2009); Khanal et al. (2010) dentre outros. No Brasil, a LV reveste-se de grande importância no meio urbano, onde a doença e sua expansão têm sido descritas desde a década de 1980 (Jeronimo et al. 1994; Arias et al. 1996;

Desjeux et al. 2001; Luz et al. 2001; Oliveira et al. 2006; WHO 2008; Bern et al. 2008; Brasil 2009a; WHO 2010).

No presente estudo, foi utilizada uma abordagem bayesiana para cálculo do risco relativo da leishmaniose visceral, nas 146 áreas de abrangência de Belo Horizonte. Avaliou-se também a associação entre o risco relativo e infecção canina, saneamento básico, vegetação, altitude, renda e educação.

3.2 Metodologia

Trata-se de um estudo ecológico com ênfase no risco relativo da leishmaniose visceral, referente ao período de 2007 a 2009, em que as unidades de análise foram as áreas de abrangências das unidades básicas de saúde de Belo Horizonte (n=146). Uma modelagem bayesiana, considerando a dependência espacial entre áreas vizinhas, foi empregada para implementação dos modelos de risco relativo da leishmaniose visceral. Nesses modelos foram incluídos a infecção canina, saneamento básico, vegetação, altitude, renda e educação como covariáveis.

3.2.1 Definição da série temporal de estudo

O período de três anos, 2007 a 2009, foi escolhido devido à disponibilidade, a partir de 2006, de dados georreferenciados sobre as ações direcionadas aos cães no âmbito do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral realizado em BH. Nesse ano, foi implementado, na Gerência de Controle de Zoonoses da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte, o módulo de LV no sistema de informação SCZOO, conforme descrito na Seção 6.4 deste texto.

Como a modelagem estatística utilizada neste estudo não considera a variável tempo para a geração de estimativas, optou-se por estudar uma série temporal mais curta para minimizar o potencial efeito do tempo na incidência de LV. Para que as estimativas geradas pelo modelo não se pautassem em apenas um ano, o que comprometeria o ajuste do modelo aos dados, optou-se pela utilização de três anos para obtenção de um modelo mais robusto.

3.2.2 Casos humanos de leishmaniose visceral e risco relativo

Neste estudo, foram incluídos os casos de LV, notificados em residentes de Belo Horizonte, com início de sintomas entre 2007 e 2009. Esses casos foram obtidos do SINAN da Secretaria Municipal de Saúde de BH e foram mantidos no estudo aqueles para os quais foi possível a obtenção das coordenadas geográficas.

Conforme descrito em detalhes na Seção 6.2, a partir dos endereços de residência dos pacientes com LV, foram obtidas as respectivas coordenadas geográficas. O georreferenciamento foi possível em 93% (384/412) dos casos notificados no período de 2007 a 2009. Para os demais casos, não foi possível o georreferenciamento devido à inconsistências nos endereços. A partir dos casos georreferenciados como pontos, foram identificadas as respectivas áreas de abrangência (AA) nas quais esses pontos estavam contidos. Dessa forma, todos os casos, independentemente do ano de início dos sintomas, foram classificados segundo uma mesma base geográfica de AA, correspondente à conformação espacial do ano de 2009. Os casos de LV notificados e confirmados em BH são apresentados, segundo os distritos sanitários, nas Tabelas 1.2 e 1.3 do Capítulo 1.

Em seguida, foram calculados os riscos relativos médios de LV nas AA do município, no período de 2007 a 2009, com auxílio do modelo Besag (Besag et al, 1991). Esse modelo permite o cálculo do risco relativo de cada área a partir da estimativa da incidência de LV suavizada pelas estimativas das áreas vizinhas (dependência espacial). Então, foram considerados os totais de casos de LV de cada AA no período de três anos. Portanto, trata-se de um modelo que considera a dependência espacial entre as unidades de análise, mas não a dependência temporal.

O programa WinBugs 1.4 foi utilizado para implementação do modelo Besag dos riscos relativos médios (RR) de LV em cada uma das AA, suavizadas pela vizinhança espacial entre elas. Numa etapa seguinte, foram acrescentadas covariáveis ao modelo, em que o RR foi considerado a variável resposta. O script do modelo contendo as covariáveis é apresentado no Apêndice D.

3.2.3 Covariáveis

3.2.3.1 Dados de sorologia dos cães

O Laboratório de Zoonoses da Secretaria Municipal de Saúde de BH realiza a triagem das amostras de sangue canino por meio da técnica de ELISA e, em seguida, a confirmação dos resultados reagentes é feita por meio da RIFI (descrito na Seção 2.4). Em BH, desde 2006, os dados sobre os cães, gerados no âmbito do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral, têm sido registrados no sistema de informação SCZOO, conforme descrito nas Seções 2.4 e 6.4 desse texto.

Optou-se por não incluir, neste estudo, os dados do ano de 2006, devido à disponibilidade intermitente de kits diagnósticos para realização das sorologias e a conseqüente priorização do atendimento às solicitações dos proprietários dos cães para coletas de sangue de seus animais (categoria de coleta “denúncia”). Além disso, foi o primeiro ano da implantação do módulo LV no sistema de informação SCZOO. No banco de dados desse ano, foram verificados alguns problemas, como descrito na Seção 6.4, que foram solucionados nos anos seguintes.

Foram avaliadas a relação entre o risco relativo da LV e os cães sorreagentes das principais categorias de coleta (denúncia e censitária) e também de todas as categorias conjuntamente. Foram consideradas como principais categorias de coleta aquelas com maior frequência de amostras.

3.2.3.2 Altitude

A altitude foi incluída neste estudo devido existência de importantes relatos de sua associação com a leishmaniose visceral no Brasil (Margonari et al. 2006; Saraiva et al. 2011) e em outros países (Elnaiem et al. 2003; Bhunia et al. 2010).

O mapa das curvas de nível de todo município, fornecido pela Empresa de Informática de BH (Prodabel), foi utilizado para o cálculo da altitude média de cada AA. Esse cálculo foi realizado com auxílio do programa MapInfo 8.5, em que as altitudes de todas as curvas de

nível contidas numa AA foram utilizadas para obtenção da altitude média da área. A Figura 3.1 mostra as curvas de nível e os comandos do MapInfo utilizados para a obtenção da altitude média de cada AA.

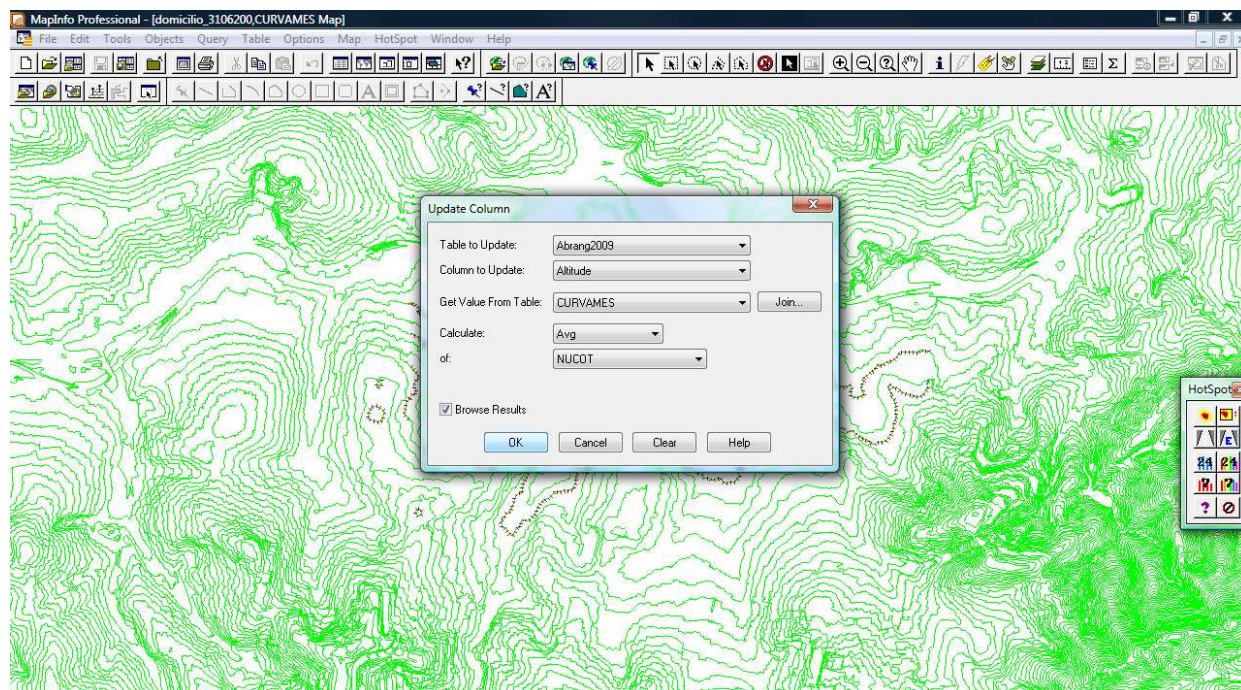


Figura 3.1 – Curvas de nível e sua utilização para cálculo da altitude média de cada uma das áreas de abrangência de Belo Horizonte com auxílio do programa MapInfo 8.5

3.2.3.3 Índice de Vulnerabilidade à Saúde

O índice de vulnerabilidade à saúde (IVS) foi descrito na Seção 6.3. Esse indicador foi elaborado, para cada um dos 2563 setores censitários do município (PBH 2003), com base nos dados do censo demográfico realizado no ano 2000 (IBGE). A sua elaboração teve o propósito de evidenciar as desigualdades no perfil epidemiológico de grupos sociais distintos.

No Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral em BH, o IVS tem sido utilizado, com alguma frequência, como um dos elementos decisórios na priorização de áreas para o controle, juntamente com o histórico de casos clínicos e de óbitos por LV, da positividade canina e características ambientais da área. Daí a importância de se estudar o IVS e cada um de seus componentes segundo o risco relativo da LV. As perguntas que estimularam o estudo desse indicador foram as seguintes: o IVS realmente apresenta

associação com LV e qual(is) componente(s) do IVS seria(m) responsável(is) por essa associação?

O IVS é um indicador composto por outros 13 indicadores, conforme apresentado nos Anexos A e B. Para este estudo, foram excluídos os indicadores que não apresentam, com base na literatura específica, associação com a ocorrência de LV: proporção de óbitos por doenças cardiovasculares em pessoas de 30-50 anos, de óbitos em pessoas menores de 70 anos de idade, de óbitos em crianças menores de 5 anos e de domicílios particulares improvisados.

Portanto, foram mantidos no estudo os seguintes indicadores (componentes do IVS): abastecimento de água, esgotamento sanitário, destino de lixo, razão de moradores por domicílio, proporção de pessoas analfabetas, de chefes de família com menos de quatro anos de estudo, de chefes de família de 10-19 anos, de chefes de família com renda de até dois salários mínimos e a renda média do chefe de família.

Para avaliar a associação entre o risco relativo de leishmaniose visceral e o IVS e também em relação aos seus componentes, por área de abrangência, foi necessário agregar os dados do IVS em áreas de abrangência devido à disponibilidade desses dados por setores censitários. Então, foram calculados os valores médios do IVS por AA e, para cada um de seus componentes, foi calculada a média ponderada pela população ou pelo número de domicílios da AA, dependendo da relação principal do indicador. Por exemplo, o indicador “pessoas analfabetas” teve sua média ponderada pela população da AA. Já o componente “chefe de família com até quatro anos de estudo”, teve sua média ponderada pelo número de domicílios da AA, segundo dados do censo demográfico (IBGE, 2000). Essa agregação dos dados foi realizada com auxílio do programa MapInfo 8.5.

Inicialmente, foi avaliada a existência de associação entre o RR da LV e o IVS, assim como dos indicadores que o compõe, por meio de gráficos de dispersão. Essa etapa teve o propósito de avaliar também o tipo de relação entre o RR e essas covariáveis (linear, quadrática....). Os gráficos com as respectivas linhas de ajuste foram elaborados com auxílio do programa Stata 10.0 (2007).

A partir da análise desses gráficos, foram selecionadas aquelas variáveis que apresentaram associação com o risco relativo para comporem o modelo final do RR da LV.

3.2.3.4 Índice de Vegetação

No Brasil, há relatos da associação entre vegetação, representada pelo NDVI (Diferença Normalizada do Índice de Vegetação) e elevadas incidências de LV em Teresina, estado do Piauí (Werneck et al. 2007; Cerbino Neto et al. 2009). No leste do Sudão, o índice de vegetação foi um dos preditores da incidência de LV (Elnaiem et al. 2003). Nos três trabalhos supracitados, foram utilizados dados de sensoriamento remoto, obtidos por satélite, para a geração de informação ambiental sobre o índice de vegetação.

No presente estudo, imagens do sensor TM, a bordo do satélite LANDSAT5, adquiridas no mês de julho de 2008, foram utilizadas para o cálculo do NDVI. As imagens obtidas foram ajustadas à conformação espacial de 2009 das AA do município de BH. Foi escolhido o ano de 2008, por ser intermediário no período analisado (2007-2009), e o mês de julho pela melhor qualidade das imagens de satélite, devido à existência de poucas nuvens nesse mês do ano.

As características ambientais sobre vegetação foram definidas utilizando o NDVI segundo Hay (1996): $NDVI = (Ch2 - Ch1) / (Ch2 + Ch1)$, em que Ch1 é a reflectância¹ de cada pixel na banda de comprimento de onda vermelho (TM, banda 3) e Ch2 é a reflectância na banda de comprimento de onda do infra-vermelho próximo (TM, banda 4), na qual a vegetação verde tem sua maior reflectância. O NDVI varia de -1,0 a +1,0, em que os valores positivos indicam, em geral, a presença de vegetação verde e valores negativos indicam a ausência de vegetação verde. Esse índice correlaciona-se positivamente com pluviosidade e humidade que, por sua vez, são fatores relacionados com a abundância das populações de flebotomíneos (Hay, 1996; Elnaiem et al. 2003). No presente estudo, foram determinados os valores mínimos, máximo, média, desvio padrão e mediana do NDVI para os pixels de cada área de abrangência de BH (Apêndice F).

¹ Proporção da radiação solar recebida por um alvo que é refletida por ele.

3.2.4 Modelagem do risco relativo de leishmaniose visceral

A partir da análise da existência de associação entre o risco relativo e cada uma das covariáveis descritas na Seção 3.2.3 deste Capítulo, foi especificado o modelo do risco relativo da LV para as 146 áreas de abrangência do município de BH. Foi utilizado o modelo CAR (auto-regressivo condicionado) para inclusão dos efeitos aleatórios no modelo (Besag et al. 1991).

O modelo CAR é especificado por um conjunto de distribuições condicionais, propondo que a observação de uma área do mapa tem distribuição Gaussiana com o parâmetro de média igual à média ponderada das observações das áreas vizinhas e o parâmetro de variância é inversamente proporcional ao número de áreas vizinhas à área em questão.

O modelo CAR é determinado por um conjunto de distribuições condicionais

$$y_i | y_{-i} \sim N(\mu_i + \sum_{j \neq i} \rho W_{ij} (y_j - \mu_j), \kappa_i^2)$$

onde $\kappa_i^2 > 0, i = 1, \dots, N$ e y_{-i} são os valores de \mathbf{y} em todas as áreas do mapa, exceto a área i . Seja $\mathbf{A} = (a_{ij})$ uma matriz de vizinhança $N \times N$, tal que $a_{ij} = 1$ quando as áreas i e j são vizinhas e $a_{ij} = 0$, caso contrário. Por definição $a_{ii} = 0$. Define-se a matriz $\mathbf{W} = (w_{ij})$ de forma que $w_{ij} = a_{ij}/d_i$, onde $d_i = \sum_j a_{ij}$ representa o número de vizinhos da área i . Observamos que cada área deve ter ao menos uma vizinha, de forma que d_i é sempre maior que 0, portanto ilhas não são consideradas. ρ é o parâmetro de correlação espacial do modelo CAR, e $\kappa_i^2 = \sigma^2/d_i$ é a variância *a priori* da área i . Se $|\rho| < 1$, o modelo CAR construído dessa maneira define uma distribuição conjunta válida para o vetor \mathbf{y} dada por uma distribuição normal multivariada:

$$\mathbf{y} \sim N(\mu, (\mathbf{I}_N - \rho\mathbf{W})^{-1}\mathbf{T}^{-1})$$

em que $\mathbf{T}^{-1} = (\sigma^2)^{-1} \text{diag}\{d_1, \dots, d_N\}$

Com base neste modelo especificado, foram incluídas as covariáveis citadas anteriormente, tendo sido testados modelos com várias combinações dessas. Assim foram selecionadas as covariáveis cujos coeficientes relacionados foram relevantes no modelo.

Para isso, utilizando abordagem bayesiana, uma distribuição de probabilidade (a posteriori) foi gerada para cada coeficiente do modelo. Os valores médios desses coeficientes e dos respectivos intervalos de credibilidade 95% foram utilizados como critérios de seleção das covariáveis que deveriam permanecer no modelo multivariado do risco relativo da LV. Como distribuição a priori dos coeficientes de cada covariável, foi utilizada a distribuição normal com média igual a zero e variância igual a 1.0×10^{-5} . O modelo final selecionado e os resultados obtidos serão apresentados a seguir.

3.3 Resultados

3.3.1 Risco relativo da Leishmaniose Visceral

Os riscos relativos médios da LV segundo as áreas de abrangência, calculados com auxílio do modelo Besag (Besag et al. 1991), são apresentados no Apêndice E. Devido à dependência espacial entre áreas vizinhas, foram atribuídos riscos relativos também para aquelas áreas que, nesse período, não apresentaram casos humanos georreferenciados. Essas áreas foram quatro (1280, 1460, 5300, 7330), sendo as duas primeiras localizadas no distrito Barreiro e as outras duas nos distritos Noroeste e Oeste, respectivamente. Vale ressaltar que, no período anterior, 2002 a 2006, também não houve casos georreferenciados nessas áreas.

O mapa temático dos riscos relativos de cada AA é apresentado na Figura 3.2. A Figura 3.3 apresenta as áreas de abrangência e distritos sanitários de BH com destaque para as áreas sem casos georreferenciados. Comparando-se essas duas figuras, pode-se observar que, na Figura 3.2, há estimativas de risco relativo para essas áreas com base na dependência espacial com as áreas vizinhas. Pode-se observar que a área 5300 possui vizinhança com áreas que possuem riscos relativos elevados para LV.

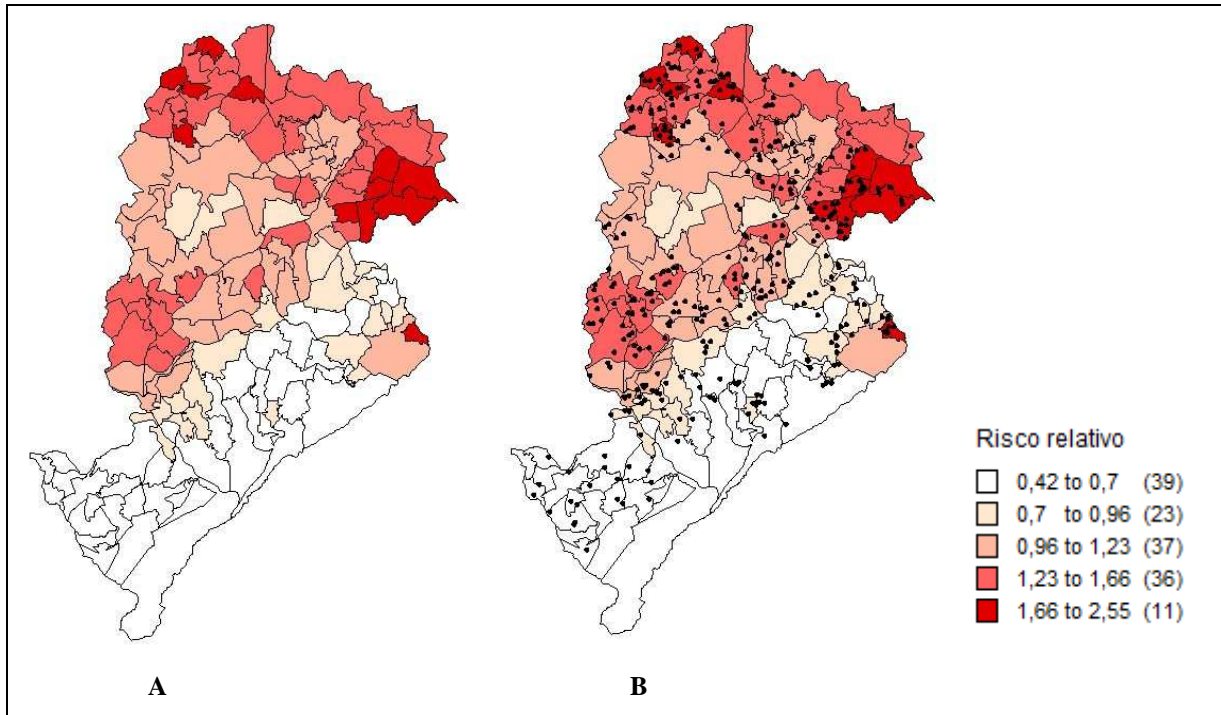


Figura 3.2 - Mapas temáticos do risco relativo de leishmaniose visceral segundo as áreas de abrangência (A) e sobreposição com casos humanos (B), Belo Horizonte, 2007-2009

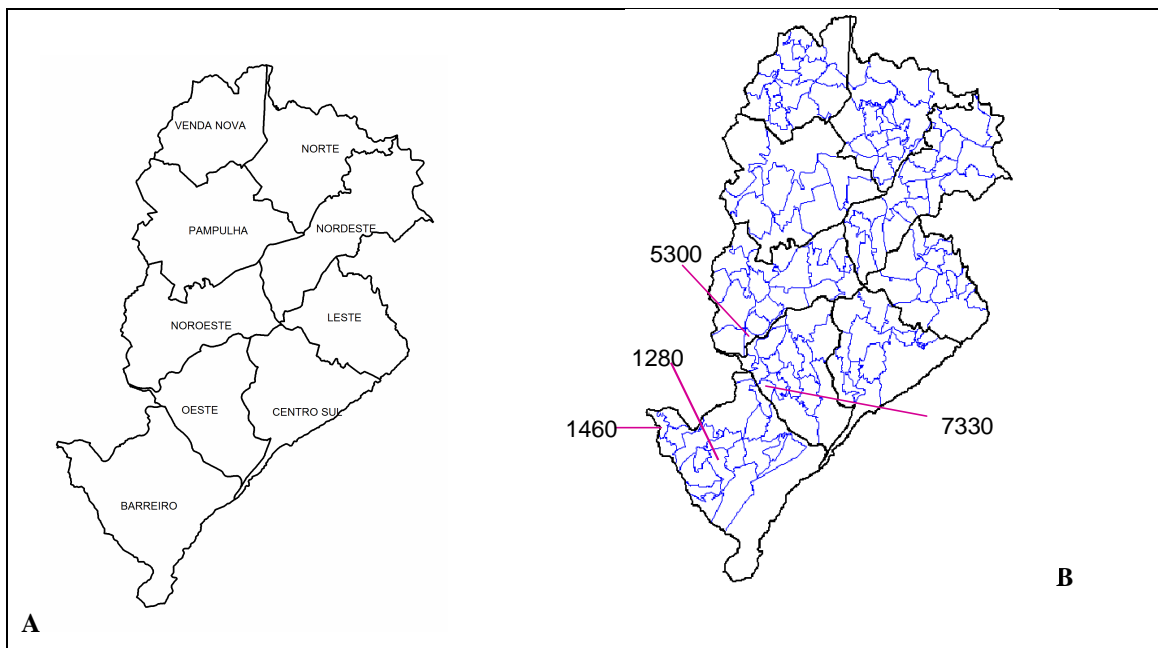


Figura 3.3 - Belo Horizonte dividida em distritos sanitários (A) e áreas de abrangência (B) com destaque para as áreas sem casos georreferenciados de leishmaniose visceral no período de 2002-2009.

3.3.2 Sorologia dos cães

As frequências de cães testados sorologicamente para *Leishmania* e daqueles reagentes, de acordo com o ano e categoria de coleta e distrito sanitário de residência, são apresentados nas Tabelas 3.1, 3.2 e 3.3. A Tabela 3.1 apresenta também os resultados do georreferenciamento dos endereços de domicílio dos cães. Considerando a população canina domiciliada em BH de 321.995 cães em 2007 e de 321.951 em 2009, verifica-se o elevado número de cães testados anualmente, mais de 150 mil.

Tabela 3.1 - Frequência de cães testados e sororreagentes para *Leishmania* e daqueles georreferenciados, Belo Horizonte, 2007-2009

Ano	Testados	Reagentes ⁽¹⁾		Reagentes georreferenciados ⁽²⁾	
	n ^o	n ^o	%	n ^o	%
2007	156361	14495	9,27	13281	91,62
2008	161693	12055	7,46	11134	92,36
2009	152425	10077	6,61	9712	96,38
Total	470479	36627	7,79	34127	93,17

Fonte: SCZOO/SMSA-BH

(1) % de cães sororreagentes (reagentes/testados)

(2) % de cães sororreagentes georreferenciados (reagentes georreferenciados /reagentes)

Tabela 3.2 - Frequência de cães sororreagentes para *Leishmania* segundo o distrito sanitário e ano de coleta da amostra, Belo Horizonte, 2007-2009

Distrito	Ano						Total	
	2007		2008		2009		n ^o	%
	n ^o	%	n ^o	%	n ^o	%		
testados	reagentes	testados	reagentes	testados	reagentes	testados	reagentes	
Barreiro	13988	7,37	15196	8,39	17013	7,66	46197	7,81
Centro-sul	10 98	3,75	11521	3,95	10026	3,23	31745	3,66
Leste	17367	8,26	21646	6,07	18757	6,10	57770	6,74
Nordeste	21245	10,29	19269	9,16	18985	7,13	59499	8,92
Noroeste	24652	9,42	27754	7,91	25569	6,51	77975	7,93
Norte	23458	10,29	22600	7,22	20725	6,60	66783	8,11
Oeste	9741	8,36	9278	6,90	11253	6,41	30272	7,18
Pampulha	10205	9,40	9342	7,18	8746	5,71	28293	7,52
Venda Nova	25507	11,57	25087	8,40	21351	7,96	71945	9,39
Total	156361	9,27	161693	7,46	152425	6,61	470479	7,79

Fonte: SZOO/SMSA-BH

O percentual de cães sororreagentes apresentou, no período 2007-2009, média de 7,8% e foi possível o georreferenciamento de 93% dos 36.627 cães sororreagentes (Tabela 3.1). De acordo com os resultados da Tabela 3.2, nesses três anos, as maiores médias de sororreatividade (>8,0%) foram observadas nos distritos Nordeste, Norte e Venda Nova. Porém, ressalta-se que os distritos Barreiro e Oeste também apresentaram médias elevadas,

sendo 7,8% e 7,2%, respectivamente. Já o distrito Centro-sul apresentou, nesses anos, a menor média (3,7%).

Tabela 3.3 - Frequência de cães sororreagentes segundo a categoria e ano de coleta da amostra, Belo Horizonte, 2007-2009

Categoria	2007		2008		2009		Total	
	nº testados	% reagentes	nº testados	% reagentes	nº testados	% reagentes	nº testados	% reagentes
Amostral	1770	5,71	1454	7,77	-	-	3224	6,64
Castração	147	6,80	55	5,45	-	-	202	6,44
Censitária	119607	6,94	134493	5,41	124802	3,69	378902	5,32
Contra prova	29	89,66	64	90,63	88	94,32	181	92,27
Denúncia	24405	17,39	22148	14,23	24699	11,59	71252	14,40
Indeterminada	1919	55,76	1840	74,08	2836	89,21	6595	75,25
Monitorar	637	20,88	-	-	-	-	637	20,88
Raio humano	7847	7,84	1639	5,86	-	-	9486	7,50
Total	156361	9,27	161693	7,46	152425	6,61	470479	7,79

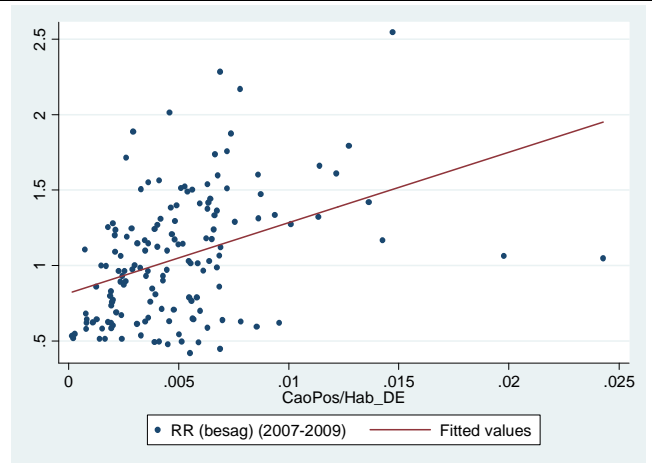
Fonte: SZOO/SMSA-BH

Na Tabela 3.3, observou-se que, a partir de 2008, deixa de existir a categoria de coleta “monitorar” e a categoria “raio humano” tem sua frequência reduzida 79% em relação ao ano anterior. No ano seguinte, 2009, não houve coleta de amostra de sangue canino sob o rótulo dessa categoria. Nesses três anos, é nítido o predomínio de coletas da categoria “censitária (378.902 amostras; 80,54%) e “denúncia” (71.252 amostras; 15,14%). Essa mudança no perfil de categorias de coleta é resultado da priorização de ações programadas para controle da doença ao invés da realização de raios de ações em torno de casos humanos registrados.

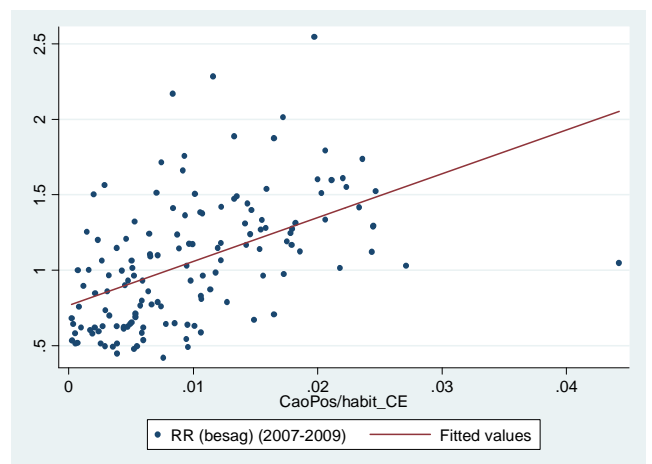
Os gráficos de dispersão elaborados para os pares de dados de cada área de abrangência (risco relativo e frequência de cães sororreagentes) são apresentados na Figura 3.4. As categorias de coleta foram incluídas, nesses gráficos, de três maneiras: denúncia, censitária e todas as categorias juntas (inclui, portanto, todos os cães sororreagentes). A sororreatividade canina foi incluída de duas maneiras: frequência absoluta de cães sororreagentes e razão do número de cães sororreagentes por habitante em cada área de abrangência.



RR e nº de cães sorreagentes (denúncia)

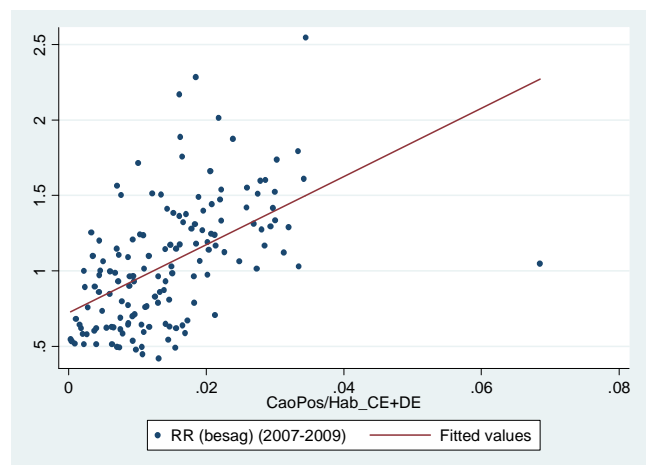
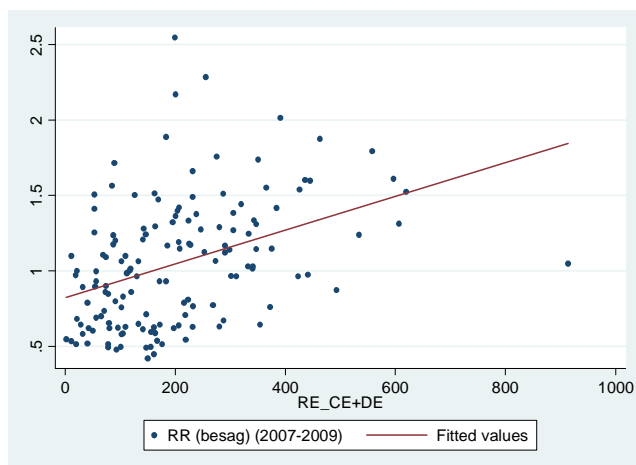


RR e cães sorreagentes/habitante (denúncia)



RR e nº de cães sorreagentes (censitária)

RR e cães sorreagentes/habitante (censitária)



RR e nº de cães sorreagentes (denúncia + censitária)

RR e cães sorreagentes/habitante (denúncia + censitária)

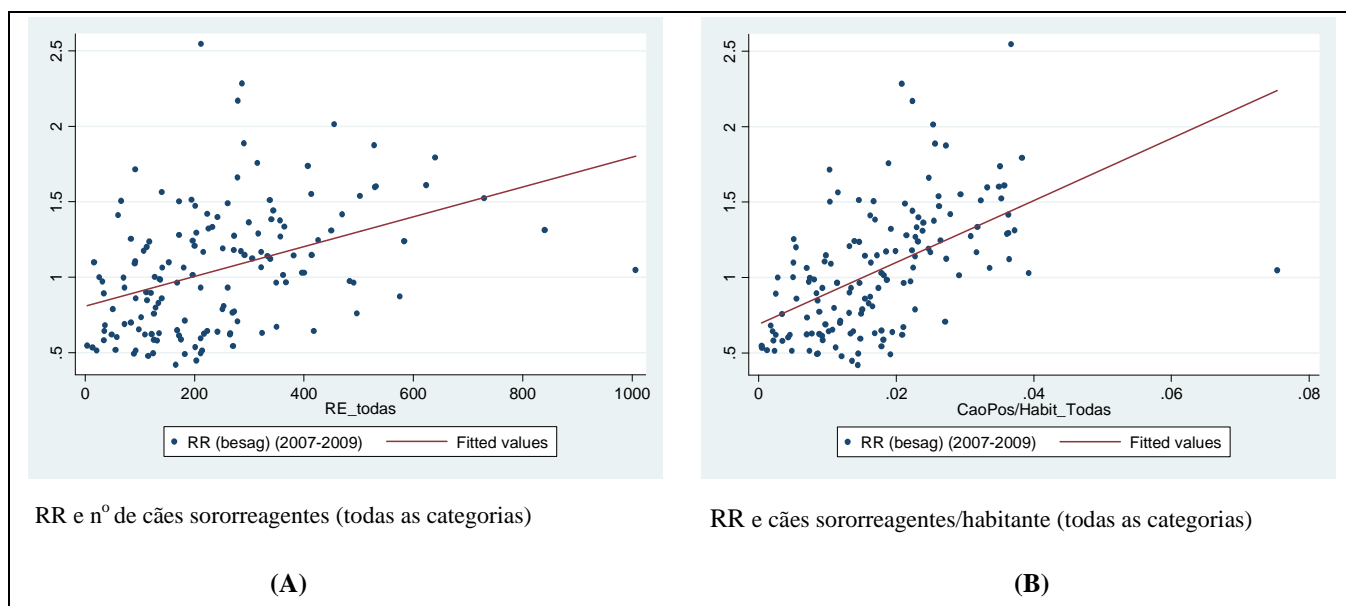


Figura 3.4 - Relação entre o risco relativo de leishmaniose visceral (eixo Y) e cães sororreagentes (eixo X), Belo Horizonte, 2007-2009.

(A) frequência absoluta de cães sororreagentes e (B) razão de cães sororreagentes por habitante. Os pontos representam os pares de dados de cada área de abrangência e as linhas foram ajustadas pela máxima verossimilhança.

Os gráficos da Figura 3.4 mostram uma tendência de relação linear positiva entre o risco relativo da LV e a frequência de cães sororreagentes, independente da categoria de coleta. O ajuste dessa relação se mostrou um pouco melhor para a razão de cães sororreagentes por habitante. Por isso, optou-se por incluí-la no modelo multivariado.

A Figura 3.5 apresenta os mapas temáticos da distribuição espacial, em pontos, dos cães sororreagentes em Belo Horizonte nos anos de 2007 a 2009, obtidos a partir de todas as categorias de coleta. Apesar de o mapa conter áreas tingidas de preto, elas são resultado da proximidade dos pontos que representam os cães (1 ponto = 1 cão sororreagente).

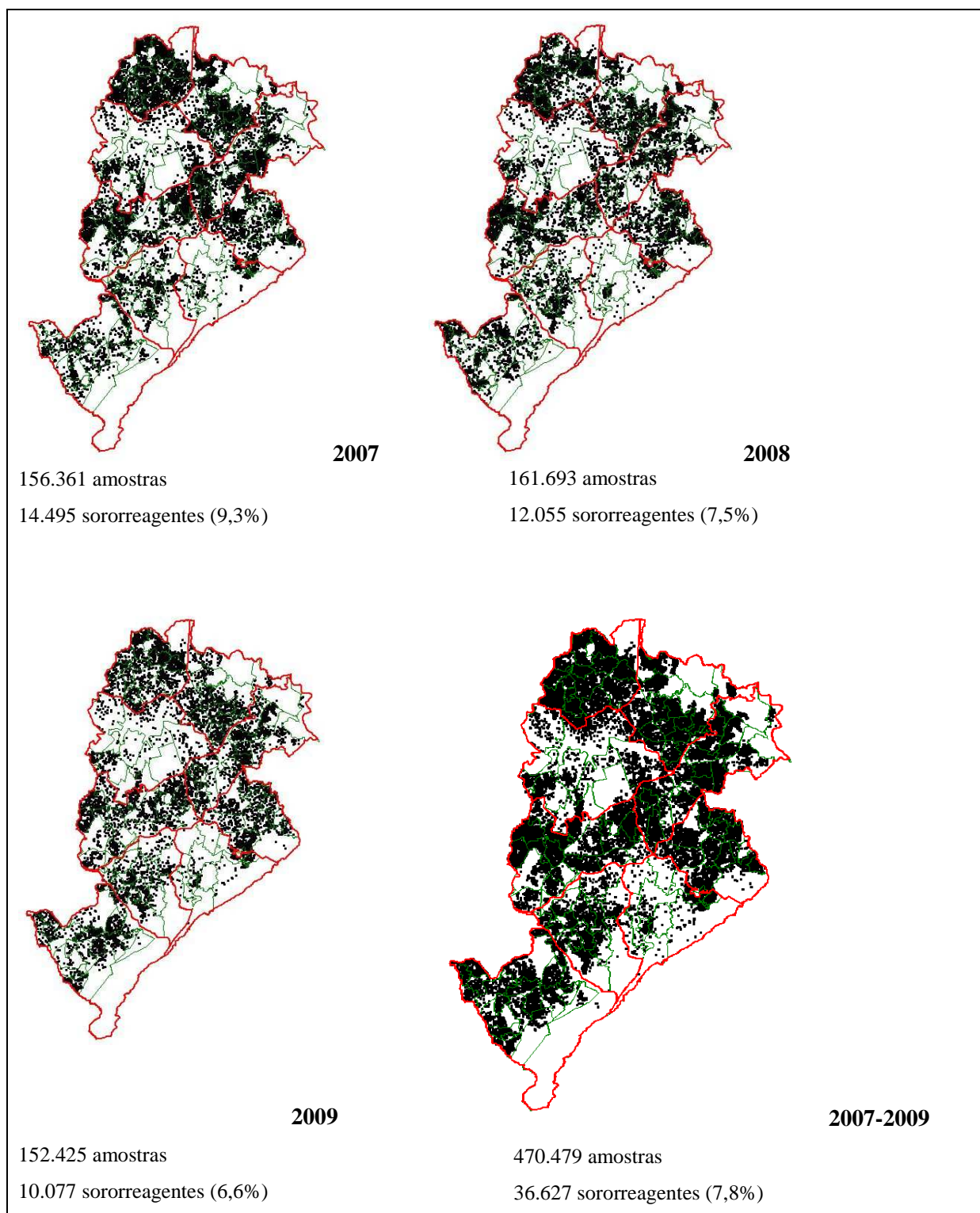


Figura 3.5 - Mapas temáticos dos cães sororreagentes, Belo Horizonte, 2007 a 2009.

Cada ponto representa um cão sororreagente, as linhas vermelhas os limites dos distritos sanitários e as linhas verdes os limites das áreas de abrangência.

3.3.3 Altitude

As medidas resumo da altitude das 146 áreas de abrangência de BH são: mínima (712 metros), máxima (1201 m), média (874 m), desvio padrão (87,5 m), mediana (856m), 1º quartil (806m) e 3º quartil (928m). Os valores médios de altitude segundo as áreas são apresentados na Figura 4.7 e no Apêndice G.

Com relação à altitude do local de residência de cada um dos casos de LV com início dos sintomas entre 2007 e 2009 (n=384 casos), a mínima foi 716 m e a máxima 1.143 m, média 859 m, desvio padrão 72 m, mediana 845 m, 1º quartil 801 m e 3º quartil 906 m.

Os gráficos de dispersão, elaborados com dados do risco relativo e de altitude segundo as áreas de abrangência, são apresentados na Figura 3.6.

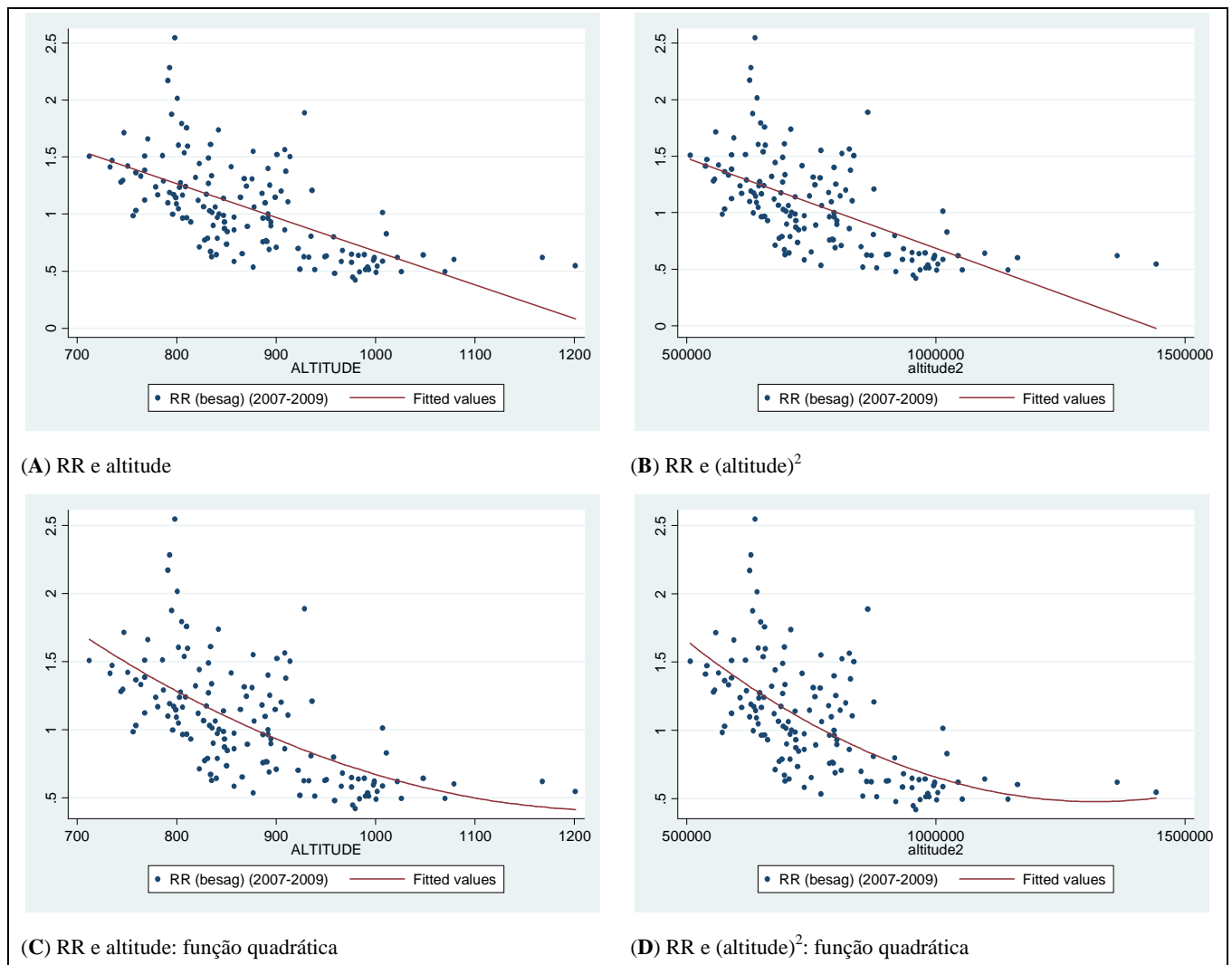


Figura 3.6 - Relação entre o risco relativo de leishmaniose visceral e a altitude, Belo Horizonte, 2007-2009. (A e C) altitude em metros (B e D) altitude ao quadrado. Os pontos representam os pares de dados de cada área de abrangência e as linhas foram ajustadas pela máxima verossimilhança

Na Figura 3.6, observou-se uma relação linear negativa entre o RR e a altitude (A) e também quando a altitude foi elevada ao quadrado (B). O modelo com o componente quadrático apresentou melhor ajuste aos dados, como pode ser observado nos gráficos C e D. Portanto, em geral, quanto maior a altitude menor o RR .

Os mapas temáticos da altitude média de cada área de abrangência e a sobreposição com os casos de LV são apresentados na Figura 3.7. Pode-se observar que as maiores altitudes do município encontram-se nos distritos Centro-sul, Oeste e Barreiro. Quando a camada de casos de LV é acrescentada a esse mapa, observa-se uma menor frequência de casos nas áreas com altitudes mais elevadas (acima de 949 m). Ressalta-se que é uma análise descritiva, realizada apenas a partir da visualização dos mapas, sem nenhuma medida estatística dessa aparente associação.

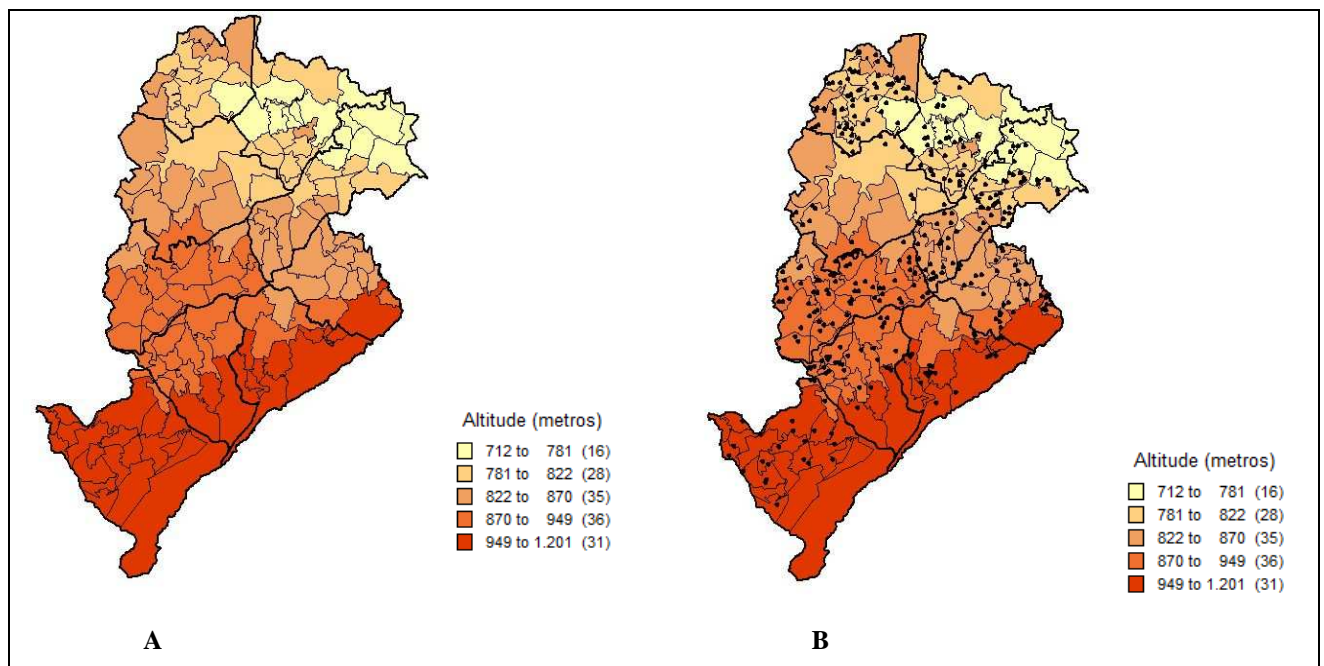
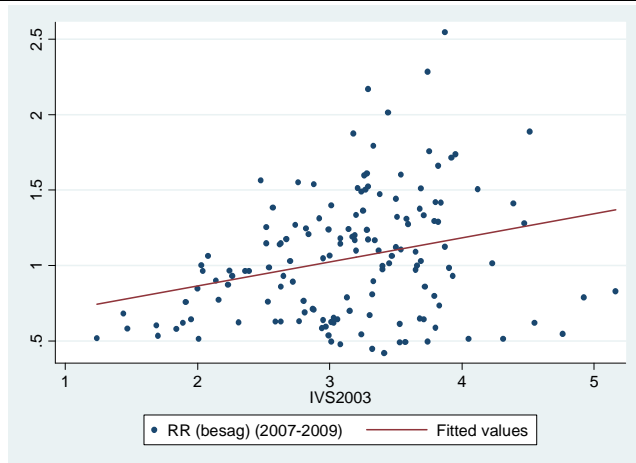


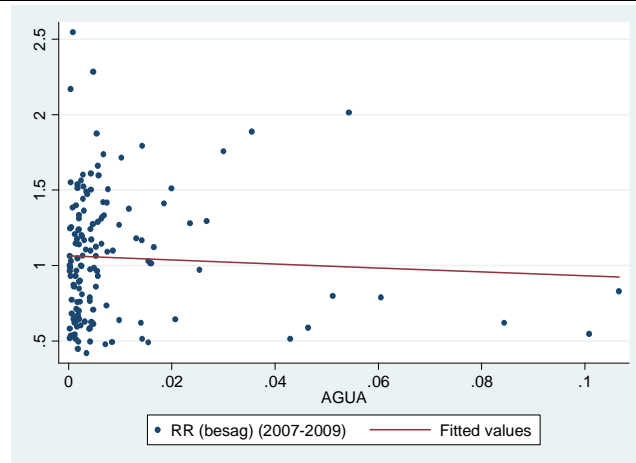
Figura 3.7 - Mapas temáticos da altitude média por área de abrangência (A) e sobreposição com casos humanos de leishmaniose visceral (B), Belo Horizonte, 2007-2009

3.3.4 Índice de vulnerabilidade à saúde (IVS)

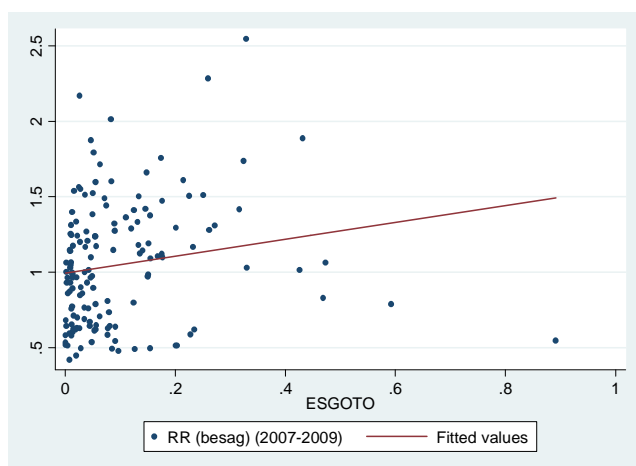
Os pares de dados, de cada área de abrangência, formados pelo risco relativo de LV e o IVS são apresentados no primeiro gráfico da Figura 3.8. São apresentados também os gráficos de dispersão (B a J) elaborados com dados do risco relativo e de cada um dos componentes do IVS por área de abrangência.



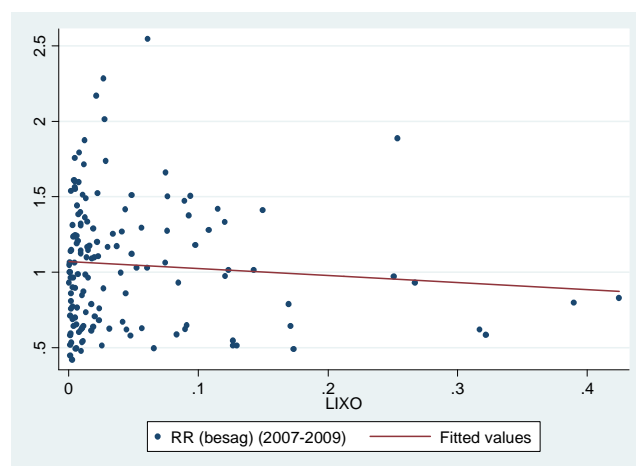
(A) RR e IVS



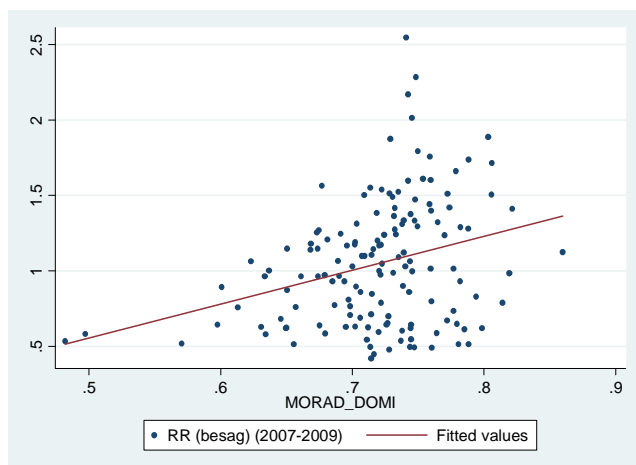
(B) RR e abastecimento de água inadequado ou ausente



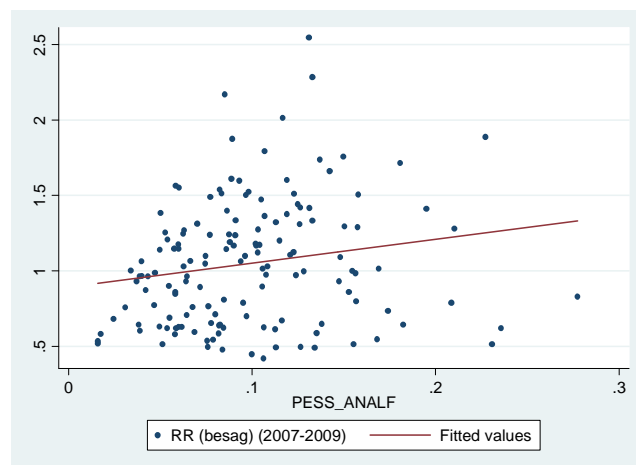
(C) RR e esgotamento sanitário inadequado ou ausente



(D) RR e destino do lixo inadequado ou ausente



(E) RR e razão de moradores por domicílio



(F) RR e percentual de pessoas analfabetas

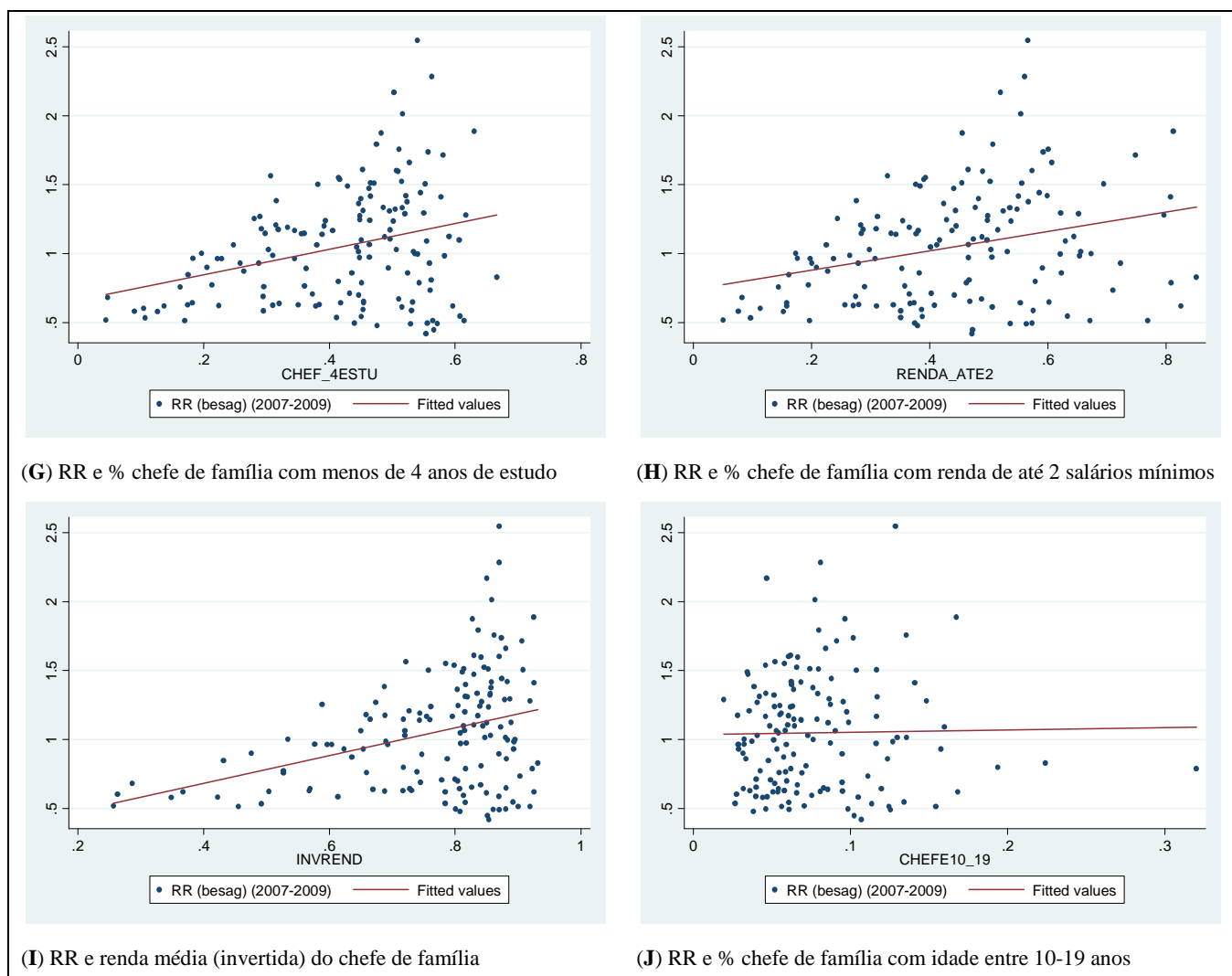


Figura 3.8 - Relação entre o risco relativo de leishmaniose visceral e o Índice de Vulnerabilidade à Saúde (A) e entre o risco relativo e nove dos indicadores que compõem o IVS (B a J), Belo Horizonte, 2007-2009

De maneira descritiva, foram verificadas relações lineares positivas entre o risco relativo de LV e quatro dos indicadores que compõem o IVS: percentual de pessoas analfabetas, de chefe de família com menos de quatro anos de estudo, de chefe de família com renda de até 2 salários mínimos e renda média (invertida) do chefe de família. Essas variáveis foram selecionadas para o modelo multivariado do risco relativo de LV. O indicador “renda média do chefe de família” foi utilizado de maneira invertida no IVS para que a relação fosse a seguinte: quanto maior a renda média do chefe de família, menor a vulnerabilidade do setor.

Os seguintes indicadores, componentes do IVS, não apresentaram indícios de associação com o risco relativo de LV: abastecimento de água inadequado ou ausente, esgotamento sanitário inadequado ou ausente, destino do lixo inadequado ou ausente, chefe de família com idade entre 10-19 anos e razão de moradores por domicílio.

As variáveis selecionadas para o modelo multivariado do RR foram representadas espacialmente nas Figuras 3.9 a 3.13, segundo as áreas de abrangência e a sobreposição com casos de leishmaniose visceral: IVS, porcentagem média de pessoas analfabetas, de chefes de família com menos de quatro anos de estudo, de chefes de família com até 2 salários mínimos e a renda média (invertida) do chefe de família.

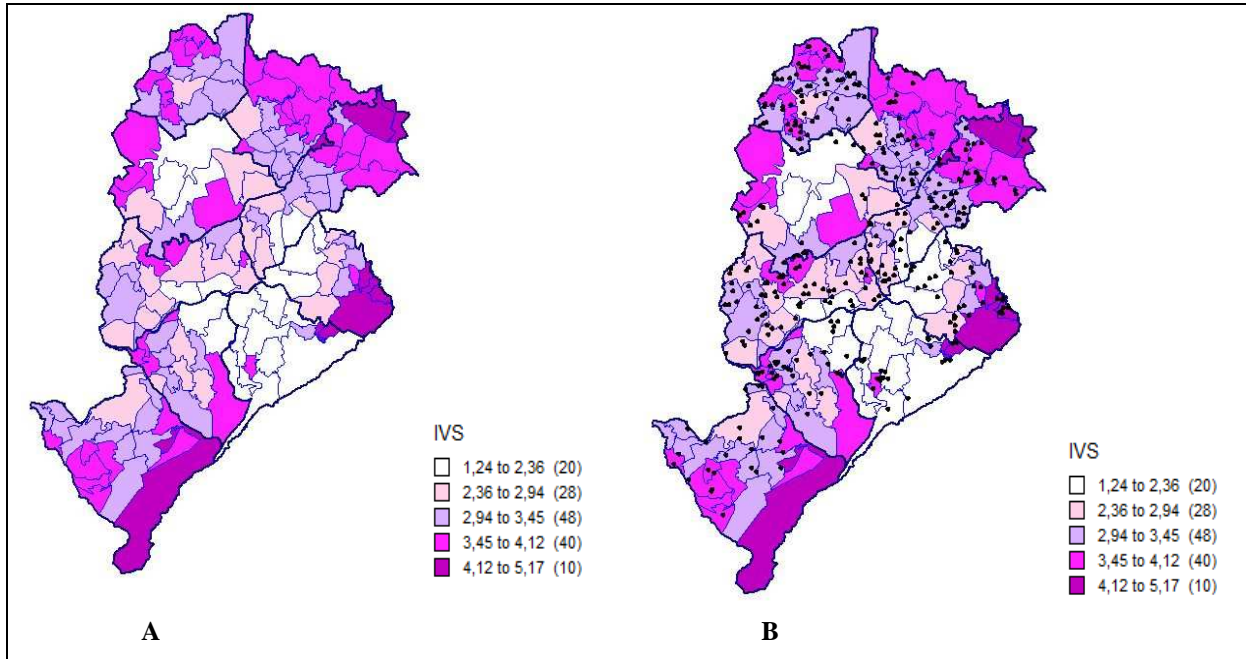


Figura 3.9 - Mapas temáticos do Índice de Vulnerabilidade à Saúde (IVS) médio por área de abrangência (A) e sobreposição com casos humanos de leishmaniose visceral (B), Belo Horizonte, 2007-2009

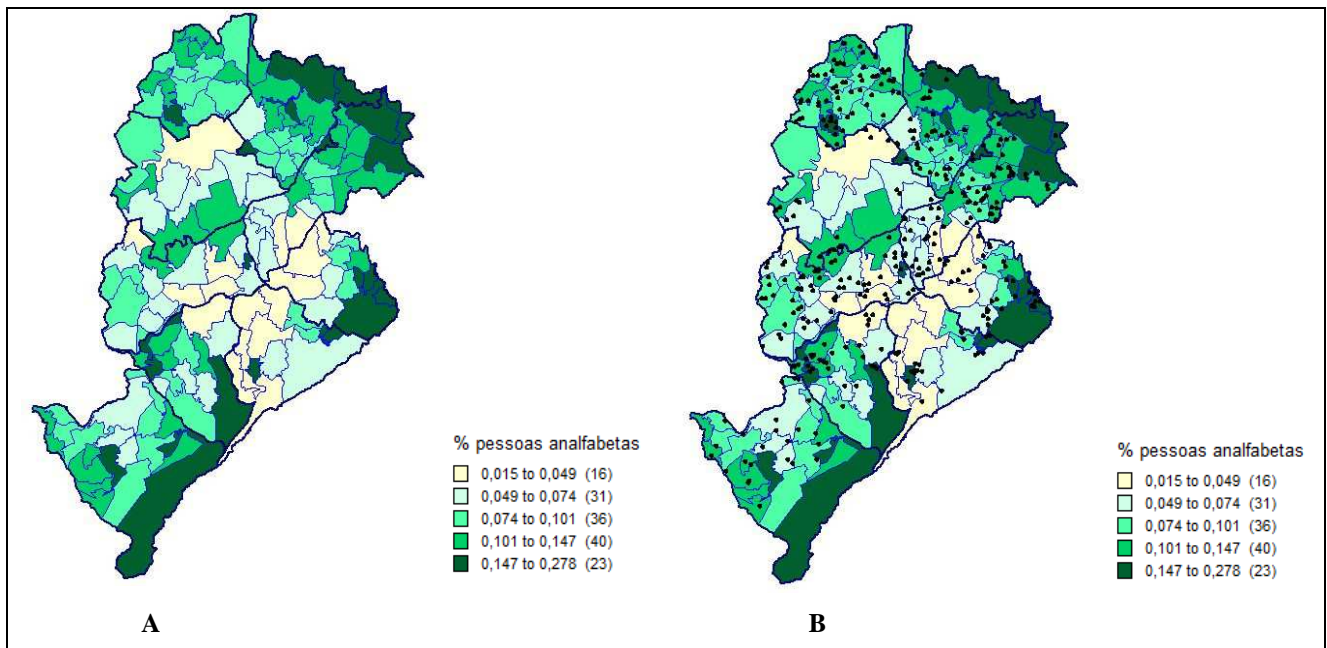


Figura 3.10 - Mapas temáticos da porcentagem média de pessoas analfabetas ponderada pela população da área de abrangência (A) e sobreposição com casos humanos de leishmaniose visceral (B), Belo Horizonte, 2007-2009

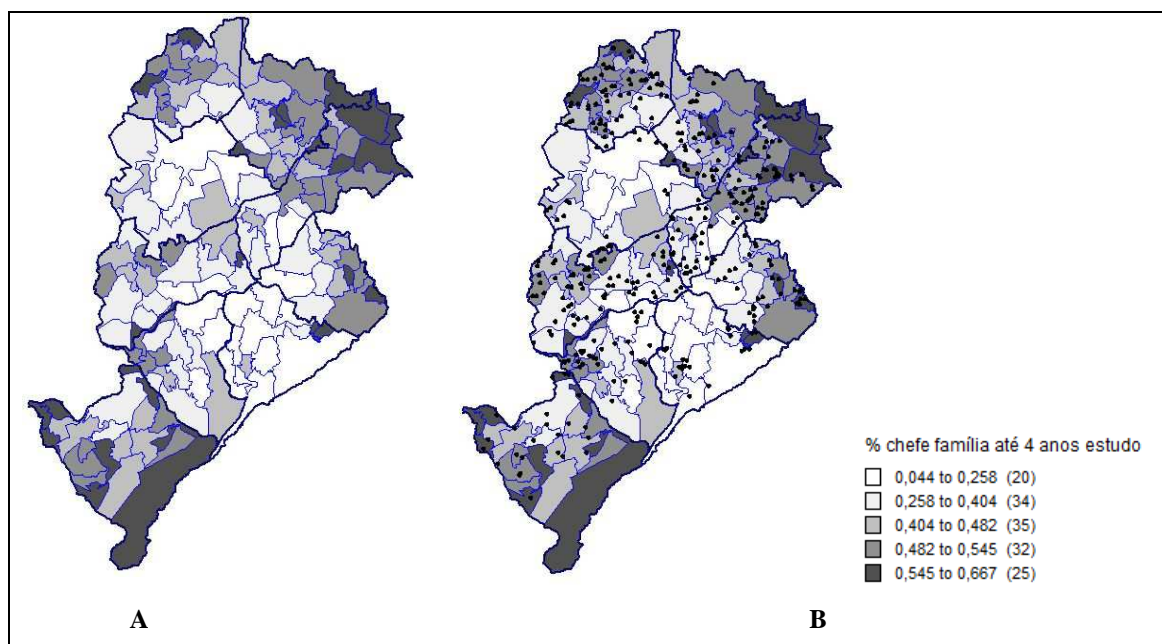


Figura 3.11 - Mapas temáticos da porcentagem média de chefes de família com menos de 4 anos de estudo ponderada pelo número de imóveis da área de abrangência (A) e sobreposição com casos humanos de leishmaniose visceral (B), Belo Horizonte, 2007-2009

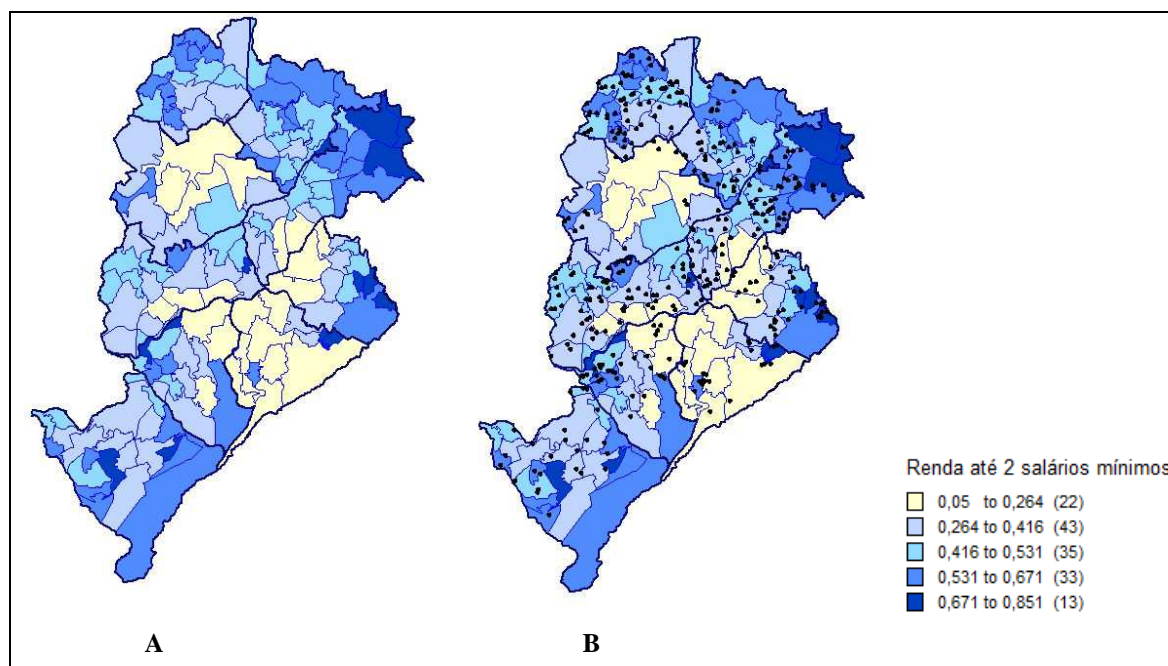


Figura 3.12 - Mapas temáticos da proporção média de chefes de família com até 2 salários mínimos ponderada pelo número de imóveis da área de abrangência (A) e sobreposição de casos humanos de leishmaniose visceral (B), Belo Horizonte, 2007-2009

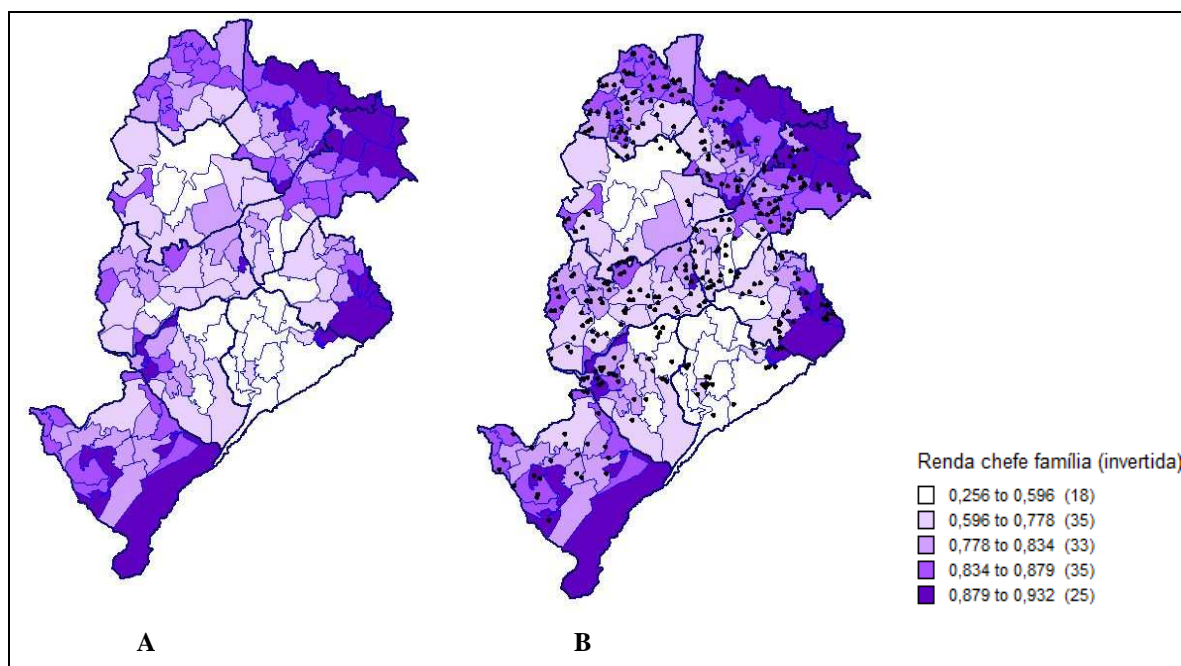


Figura 3.13 - Mapas temáticos da renda média (invertida) dos chefes de família ponderada pelo número de imóveis da área de abrangência (A) e sobreposição de casos humanos de leishmaniose visceral (B), Belo Horizonte, 2007-2009

3.3.5 Índice de Vegetação

Os gráficos de dispersão elaborados para avaliar a existência de associação entre o risco relativo e o NDVI e também entre IVS e o NDVI, para cada uma das áreas de abrangências, são apresentados na Figura 3.14. Na figura 3.15 são apresentados os mapas temáticos do NDVI (valores medianos) com a sobreposição dos casos de LV.

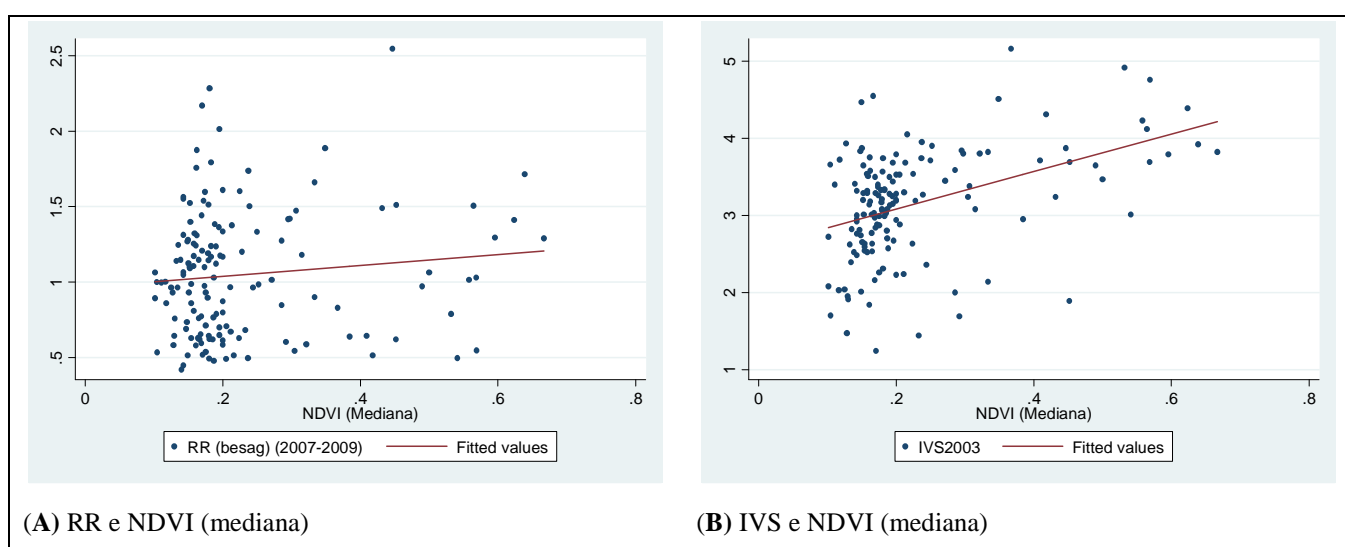


Figura 3.14 - Relação entre o risco relativo de leishmaniose visceral e NDVI (A) e entre o IVS e NDVI (B), Belo Horizonte, 2007-2009

Observou-se ausência de associação entre o RR e o NDVI. Entre o IVS e o NDVI, existe uma tendência de correlação positiva, porém ela é fraca.

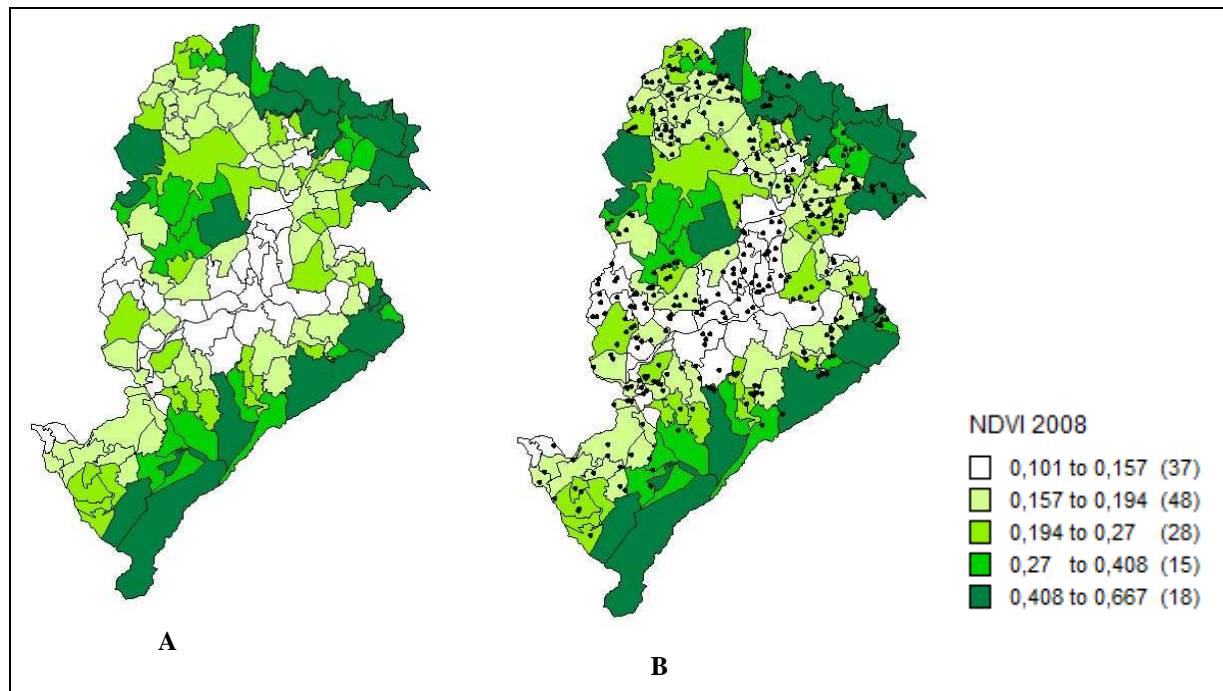


Figura 3.15 - Mapas temáticos da Diferença Normalizada do Índice de Vegetação (NDVI) (A) e sobreposição de casos humanos de leishmaniose visceral (B), Belo Horizonte, 2007-2009

3.3.6 Modelos uni e multivariados do risco relativo da leishmaniose visceral

As covariáveis selecionadas nas análises anteriores foram incluídas nos modelos uni e multivariados do risco relativo de LV referente ao período de 2007-2009.

3.3.6.1 Modelos Univariados

As estimativas dos parâmetros dos modelos univariados do risco relativo de LV são apresentadas na Tabela 3.4.

Tabela 3.4 - Parâmetros dos modelos univariados do risco relativo de leishmaniose visceral, Belo Horizonte, 2007-2009

Covariável	Média	IC 95%
Cão sororreagente por habitante	19,11	6,65 31,14
Índice de vulnerabilidade à Saúde (IVS)	0,312	0,12 0,49
% média de pessoas analfabetas	3,211	0,24 6,07
% média de chefe de família com até 4 anos de estudo	1,824	0,81 2,80
% média de chefe de família com até 2 salários mínimos	1,183	0,42 1,92
Renda média (invertida) do chefe de família	2,014	1,05 2,96
NDVI	0,01631	-1,22 1,22

Verificou-se que o NDVI apresentou coeficiente com média muito próxima de zero e o intervalo de credibilidade 95% incluiu o valor zero. Por isso, essa covariável não deveria ser incluída no modelo multivariado do RR. As demais covariáveis apresentaram coeficientes cujas médias podem ser consideradas estatisticamente diferentes de zero, uma vez que os respectivos intervalos de credibilidade 95% não incluíram o zero. Por isso, elas foram incluídas nos modelos multivariados.

Os resultados apresentados na Tabela 3.4 permitem afirmar que a razão de cães sororreagentes por habitante, renda e educação apresentaram-se associadas ao risco relativo de LV, sem ajuste em relação às demais covariáveis.

3.3.6.2 Modelos Multivariados

Foram implementados vários modelos multivariados, cujas estimativas dos coeficientes são apresentadas na Tabela 3.5 e Apêndice H. Os modelos que apresentaram melhores ajustes aos dados e, por isso, com potencial para explicar o risco relativo de LV foram compostos por duas variáveis, sendo uma delas a razão de cães sororreagentes/habitante e a outra relacionada à escolaridade ou à renda.

Tabela 3.5 - Estimativas dos coeficientes das covariáveis dos modelos multivariados do risco relativo de leishmaniose visceral, Belo Horizonte, 2007-2009

Modelo	Coeficiente ⁽¹⁾ (média)	IC 95%	Coeficiente ⁽²⁾ (média)	IC 95%	DIC
Modelo 1					
Cão sororreagente/hab e renda (invertida) do chefe de família	12,19	0,17-23,77	1,70	0,80-2,66	538.300
Modelo 2					
Cão sororreagente/hab e % média de pessoas analfabetas	18,62	6,65-29,77	2,87	0,05-5,54	545.270
Modelo 3					
Cão sororreagente/hab e % média de chefe de família com menos de 4 anos de estudo	13,19	0,52-25,13	1,52	0,44-2,58	539.011
Modelo 4					
Cão sororreagente/hab e % média do chefe de família com até 2 salários mínimos	15,92	4,55-26,87	1,02	0,23-1,78	540.615

(1) coeficiente da covariável “cão sororreagente/habitante”

(2) coeficiente da outra covariável do modelo (renda ou escolaridade)

Conforme mencionado na Seção 3.2.3.3 da metodologia deste capítulo, o IVS tem sido utilizado para subsidiar a priorização de áreas para ações de controle da LV em BH. Mas como é um indicador composto por outros 13 indicadores, havia uma necessidade de identificar se o IVS realmente teria associação com o risco de LV e qual(is) componente(s) do IVS seria(m) responsável(is) por essa associação.

Os modelos 1 a 4, apresentados na Tabela 3.5, apresentam potencial para explicar o risco relativo de LV em Belo Horizonte. A observação dos parâmetros desses modelos permitiu identificar que o modelo 1 possui o menor valor de DIC e, por isso, melhor ajuste aos dados.

3.4 Discussão

O modelo do risco relativo de LV que apresentou melhor ajuste aos dados baseia-se na razão de cães sororreagentes/habitante e na renda média dos chefes de família em cada uma das áreas de abrangência de Belo Horizonte. A altitude, diferentemente dos resultados de outros estudos (Elnaiem et al. 2003; Margonari et al. 2006; Saraiva et al. 2011), não permaneceu nos modelos finais, apesar de os gráficos de dispersão mostrarem uma correlação negativa do risco relativo da LV e a altitude, quando considerada isoladamente.

No Sudão, a LV foi estudada com base em variáveis ambientais: umidade, pluviosidade, vegetação, tipo de solo, altitude, distância do rio e topografia (Elnaiem et al. 2003). Como principais variáveis ambientais associadas à distribuição e incidência de LV, foram descritas a distância em relação ao rio, topografia, pluviosidade e o NDVI. Sugeriram a possibilidade de que essas variáveis influenciem as populações de vetores e reservatórios de *Leishmania donovani* por afetarem outros fatores microclimáticos da área. Os autores descreveram a pluviosidade média e a altitude, dentre as variáveis estudadas, como os melhores preditores da incidência de LV.

No Brasil, a altitude foi associada à ocorrência de leishmaniose visceral como nos estudos de Margonari et al. (2006) e Saraiva et al. (2011) realizados em BH. Margonari et al. (2006) descreveram a concentração de cães sororreagentes (67,5%) e de casos humanos (71,9%) entre 780 e 880 m de altitude em estudo realizado entre abril/2001 e março/2002. Relataram que o menor número de flebotomíneos foi capturado e que o número de casos de LV reduziu

com o aumento da altitude. Saraiva et al. (2011) sugeriram a concentração de cães sororreagentes e da incidência de casos de LV entre 750 e 850 m.

No literatura mundial, há vários trabalhos que associam a ocorrência de casos humanos de leishmaniose visceral com a presença de animais domésticos. No Iran, Gavvani et al. (2002) verificaram que a soroprevalência média nos cães (21,6%) foi muito mais elevada que em crianças (7%). Descreveram o aumento da sororeatividade das crianças com o aumento da população canina e também com aumento da razão cão/homem nas mesmas áreas. Concluíram que a posse de cão doméstico é um fator de risco para a infecção humana por *Leishmania infantum*.

No Nepal, onde o ciclo de transmissão da *Leishmania donovani* é descrito como antroponótico, o papel de animais, em particular os domésticos, na persistência e expansão da LV é ainda assunto de debate. Khanal et al. (2010) avaliaram o risco de infecção humana associado à proporção de animais DAT-positivos (caprinos, bubalinos e bovinos) numa mesma área, dentre outros fatores. Verificaram que animais e pessoas DAT-positivos estavam concentrados espacialmente e que a presença de caprinos sororreagentes poderia ter associação com maior risco de infecção humana. Concluíram que os animais domésticos, especialmente os caprinos, mesmo que não sejam reservatórios, podem ter papel na distribuição do agente etiológico, em particular nesse recente foco no Nepal.

No Brasil, em Araçatuba (SP), o inquérito canino censitário resultou numa prevalência geral de 12,1%, com variação entre 4,1% e 25,8% nos setores do município. Verificou-se maior concentração de casos humanos nos setores em que foram detectadas as maiores prevalências de cães sororreagentes (Camargo-Neves et al. 2001).

Em BH, Oliveira et al. (2001) descreveram a ocorrência de casos de LV em regiões com elevada densidade de cães sororreagentes e sugeriram a existência de correlação entre casos humanos e infecção canina. Oliveira et al. (2006) avaliaram os fatores de risco microambientais para LV na Região Metropolitana de BH. Os modelos finais incluíram idade, sexo, nível de urbanização e quatro tipos de escores desenvolvidos para caracterização microambiental (interior e exterior das residências, presença de animais no intra e peridomicílio). As residências com maiores escores ofereciam melhores ambientes para o

vetor: quintais sujos com abundante matéria orgânica, sombra e humidade. A presença de animais na vizinhança das residências foi associada com maiores chances de ocorrência da doença.

No presente trabalho, o NDVI não se mostrou associado ao risco relativo de LV, segundo análise do gráfico de dispersão. Em seguida, no modelo univariado do RR, seu coeficiente não foi considerado estatisticamente diferente de zero. Por esses motivos, essa covariável não deveria compor o modelo final do RR de LV. Porém, ao considerar resultados publicados por outros autores (Elnaiem et al. 2003; Werneck et al. 2007; Cerbino Neto et al. 2009; Bhunia et al. 2010; Khanal. 2010) insistiu-se na inclusão dessa variável no modelo multivariado. Ao ser incluída no modelo multivariado e ajustada pelas demais variáveis, o NDVI não contribuiu para melhor ajuste do modelo.

No Brasil, Werneck et al. (2007) utilizaram uma modelagem multinível para estudo da incidência de LV em Teresina (Piauí). As áreas que apresentaram as mais elevadas taxas de incidência foram aquelas com piores condições sócio-econômicas associadas ao elevado crescimento populacional e abundância de vegetação, o que sugere uma dinâmica entre a ocupação da área e sua cobertura vegetal, representada pelo NDVI. Elevadas prevalências de infecção canina foram observadas antes e durante o aumento da incidência de casos humanos. Sugeriram que piores condições sócio-econômicas ampliariam a associação entre infecção canina e casos humanos de leishmaniose visceral. Esses resultados corroboram com os do presente estudo, em que a razão de cães sororreagentes/habitante e renda apresentaram-se associados ao risco relativo de LV.

Ressalta-se que renda e educação estão relacionadas aos vários problemas de saúde e também estão relacionadas entre si, de maneira que mais tempo de escolaridade e melhores condições sócio-econômicas estão, geralmente, associadas. Em outras palavras, a renda seria uma medida indireta (variável proxy) do complexo contexto sócio-econômico-cultural em que as pessoas vivem.

Em Belo Horizonte, Borges et al. (2008) identificaram que a escolaridade da população é baixa (68,3% não completaram o ensino médio) e afirmaram que um melhor nível de escolaridade diminuiria o risco de se ter leishmaniose visceral. Verificaram que conhecer

algo sobre a leishmaniose visceral minimizou o risco de adoecer. Quanto às atitudes de proteção, o risco de contrair a doença foi menor dentre as pessoas que mantinham limpos os domicílios ou que levavam o cão ao veterinário. Concluíram que, em BH, o conhecimento da população sobre a leishmaniose visceral é superficial e as atitudes preventivas inespecíficas. Os autores consideraram o conhecimento da população sobre a LV uma questão chave para que ela contribua para as ações de vigilância e controle da doença.

A forte relação entre a ocorrência de doenças em geral e os perfis cultural, nutricional e sócio-econômico da população atingida, remetem à questão do controle para além das barreiras pertencentes ao contexto ambiental em que a doença ocorre (Carandina & Magaldi 1989).

Em Teresina, Costa et al. (2005) descreveram associação entre LV e o inadequado sistema de esgotamento sanitário e ausência de coleta regular de lixo. Afirmaram que a estrutura das residências e deficiência de serviços urbanos seriam alvos negligenciados e de grande potencial no controle da LV em áreas urbanas. No presente estudo, os resultados obtidos não revelaram associação entre o risco relativo de LV e serviços inadequados ou ausentes de esgotamento sanitário e de destino do lixo. Uma explicação seria o fato de esses serviços serem oferecidos com elevada cobertura em Belo Horizonte, o que poderia refletir o elevado grau de urbanização atual da cidade. Por isso, em BH, essas variáveis não se apresentaram como fatores associados à ocorrência da doença.

3.5 Conclusões

A análise do risco relativo de LV em Belo Horizonte permitiu identificar associação com a infecção canina e com renda da população nas áreas de abrangência. A infecção canina foi representada pela razão de cães sororreagentes/habitante e a renda foi representada pela renda do chefe de família.

Dentre os componentes do Índice de Vulnerabilidade à Saúde (IVS), os indicadores de renda e educação apresentaram-se significativamente associadas ao risco relativo de LV (proporção de chefes de família com renda de até dois salários mínimos, renda invertida do chefe de família, proporção de pessoas analfabetas e proporção de chefes de família com menos de quatro anos de estudo). Portanto, os quatro modelos que contêm essas covariáveis apresentam

potencial para explicar o risco relativo de LV em Belo Horizonte, em especial, o que inclui a renda do chefe de família devido ao melhor ajuste apresentado pelo modelo que contém essa covariável.

Considera-se adequada a utilização do Índice de Vulnerabilidade à Saúde (IVS) como um dos elementos para planejamento e priorização de ações do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral, uma vez que, dos treze componentes desse indicador, quatro apresentaram significativa associação com o risco relativo de LV em Belo Horizonte.

A identificação de associação entre o risco relativo de LV e a infecção canina chama atenção para as estratégias de controle direcionadas a esses animais domésticos em ambiente urbano.

Capítulo 4

Leishmaniose visceral em Belo Horizonte: perfil clínico-epidemiológico de casos e óbitos do período de 2002 a 2009

4.1 Introdução

O controle da leishmaniose visceral em áreas urbanas tem sido um desafio. O programa brasileiro de vigilância e controle da leishmaniose visceral (PCLV) tem implementado medidas importantes (Brasil 2006b) em que o diagnóstico e tratamento precoces são estratégicos para a redução da letalidade e essenciais para o paciente (Dye 1996). Condutas para o manejo de pacientes com LV grave têm sido desenvolvidas (Brasil 2006a), mas a letalidade pela doença permanece elevada (Brasil 2010b).

A Secretaria de Saúde de Belo Horizonte tem adotado, desde 1993, as diretrizes do PCLV, mas ainda sem sucesso na redução da letalidade pela doença. No período de 2002 a 2009, série temporal do presente estudo, a letalidade variou de 8,2% (2007) a 21,99% (2009), com média de 13%. No país, no mesmo período, a letalidade variou de 5,6% (2008) a 8,5% (2003), com média de 7,0% (Brasil 2010b). Vale ressaltar que em 1994, ano dos primeiros casos de LV registrados em BH, a letalidade foi de 20,69%.

A redução da letalidade é um dos objetivos do PCLV (Brasil 2006b). Portanto, torna-se importante a compreensão dos fatores associados ao óbito, uma vez que BH é uma metrópole com transmissão ativa de *Leishmania infantum* e apresenta uma das mais elevadas letalidades do Brasil. Para melhor compreender os motivos, objetivou-se estudar os fatores associados ao óbito por LV a partir de dados do SINAN sobre as manifestações clínicas iniciais da doença, identificadas no momento da suspeita clínica da mesma.

4.2 Metodologia

4.2.1 Delineamento do estudo e participantes

Este estudo foi conduzido em Belo Horizonte, capital do Estado de Minas Gerais, com uma população de 2.375.444 habitantes (Brasil 2010a). Trata-se de um estudo descritivo dos casos clínicos de LV e de um estudo de coorte histórica segundo a evolução dos pacientes (cura ou óbito por LV), realizado a partir de dados secundários de uma série cronológica de oito anos (2002-2009). Os dados do ano de 2009, atualizados em 03/03/10, são parciais devido, principalmente, ao longo período de incubação da doença.

Os dados sobre os casos clínicos confirmados de LV, com início de sintomas entre 2002 e 2009, foram obtidos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte (SMSA-BH). O Sistema de Informação sobre Mortalidade da SMSA-PBH foi utilizado para complementação e/ou checagem de dados do SINAN.

Os critérios para seleção de casos e óbitos foram: ser residente e possuir residência fixa no município de Belo Horizonte; representar um caso novo de LV; estar digitado no SINAN; ter a LV como causa básica do óbito. De acordo com esses critérios de seleção, foram incluídos 888 casos e 111 óbitos neste estudo, o que corresponde a 92% dos casos registrados no período e a 88% dos óbitos.

Na estrutura da vigilância epidemiológica da SMSA-BH, os dados clínico-epidemiológicos sobre os casos de LV são originados, inicialmente, no momento da suspeita clínica do caso com a consequente notificação na ficha específica do SINAN. Esses dados são os seguintes: unidade de saúde notificadora, endereço de residência do paciente, idade, sexo, escolaridade, ocupação, data de início de sintomas, data de notificação e manifestações clínicas (sinais e sintomas). Posteriormente, como parte da rotina do serviço, outros dados são acrescentados a esse sistema de informação como o resultado de exames laboratoriais específicos para LV, data de início do tratamento, droga inicial utilizada, droga utilizada na falência do tratamento inicial e evolução do caso.

4.2.2 Junção dos bancos de duas versões do SINAN

De 2002 a 2009, houve duas versões do SINAN, Windows (2002-2006) e Net (2007-2009), cujas fichas de investigação diferem quanto a algumas variáveis. Dos 888 casos incluídos no estudo, 512 foram registrados na versão Windows e 376 na versão Net. Algumas diferenças entre essas versões são apresentadas no Quadro 4.1 e as fichas de ambas as versões são apresentadas nos Anexos D e E. Pode ser observado que houve acréscimos na versão Net em relação à versão Windows, com exceção do campo destinado ao registro de co-infecções que foi simplificado, uma vez que passou a contemplar apenas a co-infecção HIV e desconsiderar a tuberculose.

A junção dos bancos oriundos dessas duas versões do SINAN, com diferenças quanto ao número de variáveis e à categorização de variáveis em comum, foi realizada com auxílio do Microsoft Office Excel 2003 e suas funções de tabela dinâmica e de concatenação de dados.

Quadro 4.1 - Comparativo entre as versões Windows e Net do SINAN

Campo da ficha de investigação	Versão Windows	Versão Net
Manifestações clínicas (sim, não ou ignorado)	Febre, fraqueza, emagrecimento, tosse e/ou diarreia, aumento de baço, aumento de fígado	Acrescidas as variáveis: edema, palidez, quadro infeccioso, fenômenos hemorrágicos, icterícia e outras.
Co-infecções (sim, não ou ignorado)	HIV, tuberculose, outras	Apenas co-infecção HIV (retirada as opções tuberculose e outras)
Data do início do tratamento	Campo inexistente	Campo presente
Critério de confirmação (laboratorial ou clínico-epidemiológico)	Campo inexistente	Campo presente
Evolução do caso	Cura, óbito ou ignorado	Cura, abandono, óbito por LV, óbito por outras causas, transferência (continuidade do tratamento em outro local, sem conclusão no município de origem).

4.2.3 Avaliação da consistência do banco de dados

Após a obtenção de um banco de dados único, foi avaliada a consistência dos dados. As seguintes variáveis foram mantidas no estudo: sexo, idade, datas de início de sintomas, de notificação, de início do tratamento e de óbito, manifestações clínicas (sinais e sintomas), co-infecções (HIV e tuberculose), droga utilizada para tratamento, duração do tratamento com antimoníaco de N-metilglucamina, outras drogas utilizadas na falência do primeiro tratamento e evolução do paciente. As variáveis com elevados índices de ausência de preenchimento

como escolaridade (55,52%), raça/cor (51,80%), ocupação/atividade econômica (85,02%) foram excluídas do estudo.

4.2.4 Análise dos dados

4.2.4.1 Análise descritiva dos dados

A análise dos dados foi realizada com auxílio do STATA 10.0 (2007). Essa análise incluiu o cálculo: das frequências de casos e de óbitos segundo variáveis demográficas e clínicas; dos indicadores de incidência e de letalidade; dos intervalos de tempo entre as datas de início de sintomas e de notificação, de início de sintomas e de óbito, de notificação e de óbito e de início dos sintomas e tratamento.

Para as variáveis contínuas foram obtidas as medidas de tendência central e de dispersão. O teste de qui-quadrado foi utilizado para análise das variáveis demográficas e clínicas segundo a evolução (cura ou óbito por LV). O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para verificação de diferenças significativas entre as medianas dos intervalos de tempo supracitados.

A probabilidade de sobrevida acumulada de Kaplan-Meier foi estimada considerando o tempo entre início de sintomas e óbito e o tempo entre diagnóstico e óbito. Os resultados são apresentados em gráficos de sobrevida.

4.2.4.2 Análise dos casos clínicos de LV segundo a evolução

O estudo dos casos clínicos de LV, segundo a evolução, foi realizado a partir do delineamento de coorte histórica em que foram incluídos 888 casos, sendo 777 curas e 111 óbitos por LV, referentes ao período de 2002 a 2009. Os critérios de seleção dos casos clínicos foram descritos na Seção 4.2.1 deste capítulo.

Primeiramente, foi realizada uma análise de regressão logística univariada, em que as variáveis demográficas e clínicas foram avaliadas de acordo com a ocorrência de óbito por LV (sim ou não). Essa etapa permitiu a identificação de variáveis associadas ao óbito por LV com um nível de significância de até 0,25 ($p < 0,25$) para posterior inclusão na análise de regressão logística multivariada, juntamente com aquelas variáveis consideradas

biologicamente importantes para o óbito por *L. infantum* com base na literatura específica. As variáveis com mais de duas categorias foram transformadas em variáveis “dummies”.

Em seguida, modelos de regressão logística multivariada foram gerados para identificação de fatores associados ao óbito por LV. Esses modelos foram estruturados de acordo com dois períodos de tempo:

- 1) 2002-2009, a partir das variáveis presentes em ambas as versões do SINAN (incluiu 111 óbitos e 777 casos que evoluíram para a cura);
- 2) 2007-2009, a partir das variáveis comuns às duas versões do SINAN e das novas variáveis incluídas na versão Net (incluiu 49 óbitos e 327 curas).

Na análise multivariada, a categoria “desconhecida” foi incluída em cada uma das variáveis em substituição à ausência de preenchimento de dados. A adição dessa categoria foi realizada com o intuito de evitar o viés de seleção e permitir melhor ajuste do modelo aos dados de LV. As variáveis que apresentaram colinearidade foram avaliadas e permaneceram no modelo final aquelas mais representativas para explicar os óbitos por LV.

Para a seleção de variáveis para compor os modelos finais de regressão logística multivariada foi adotado o procedimento de seleção passo a passo, a partir de modelos completos e descartes das variáveis não significativas. Portanto, nos modelos finais, permaneceram as variáveis que, ajustadas em relação às demais, apresentaram associação com a ocorrência de óbito, considerando o nível de significância de $p < 0,05$. A força da associação foi medida por meio da Odds Ratio (OR), com intervalo de confiança de 95%. Para definição dos modelos finais, foi utilizado o teste da razão da verossimilhança (Hosmer & Lemeshow 1989).

Os fatores prognósticos para a ocorrência de óbito por LV, identificados a partir do modelo de regressão logística multivariada do período de 2007-2009 (SINAN Net), foram utilizados para a construção de um sistema de escore prognóstico. Para obtenção dos escores, os coeficientes de regressão de cada uma das variáveis foram divididos pelo menor deles e o quociente arredondado para o número inteiro mais próximo e sem casas decimais para facilitar o uso do sistema de escore, segundo metodologia descrita por Barquet et al. (1997).

Em seguida, esse sistema de escores foi avaliado de acordo com a real evolução dos pacientes incluídos no estudo (óbito por LV sim vs não). Portanto, a real evolução de cada paciente foi

comparada com sua predição a partir do sistema de escore. Nessa comparação, os pacientes com escore total entre 1 e 5 recebeu a classificação 1 e os demais receberam a classificação 0, correspondente ao escore igual a zero (ausência dos fatores prognósticos para o óbito). Para avaliação do desempenho preditivo do sistema de escore foram calculados a sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo e a área sob a curva ROC (Szklo & Xavier 2000).

4.3 Resultados

4.3.1 Resultados da análise descritiva

A Tabela 4.1 apresenta um comparativo das frequências de casos e de óbitos por LV notificados e incluídos neste estudo. Ao longo da série cronológica de oito anos, o percentual de casos estudados variou de 83 a 95,7% em relação ao total de casos notificados, sendo o menor percentual referente ao ano de 2009 por possuir dados ainda parciais na data de atualização dos mesmos (03/03/2010). Já o percentual de óbitos incluídos no estudo variou de 71 a 100%, sendo o menor percentual referente ao ano de 2009 pelo mesmo motivo.

Tabela 4.1 - Comparação das frequências de casos e óbitos por leishmaniose visceral notificados e incluídos no estudo, Belo Horizonte, 2002-2009

Ano	Notificados		Analisados			
	casos	Óbitos	casos		óbitos	
			nº	%	nº	%
2002	77	9	71	92,2	9	100
2003	103	10	96	93,2	10	100
2004	134	25	122	91	24	96
2005	110	10	107	97,3	10	100
2006	128	12	116	90,6	9	75
2007	110	9	105	95,5	8	89
2008	161	20	154	95,7	19	95
2009	141	31	117	83	22	71
Total	964	126	888	92,1	111	88

Fonte: casos e óbitos (SINAN/SMSA-BH)

Nota: dados de 2009 parciais, atualizados em 03/03/10

A frequência de casos clínicos e de óbitos, a incidência e a letalidade por LV, segundo o ano de início dos sintomas, no período de 2002-2009, são apresentadas na Tabela 4.2. Nesse período, a incidência variou de 3,37 a 6,61 por 100 mil e a letalidade geral foi de 13,07%. A maior letalidade foi registrada no ano de 2009 (21,99%) e em 2004 foi também muito elevada (18,66%).

A letalidade entre os pacientes que apresentaram co-infecção *Leishmania*-HIV foi de 23,53% (12/51). E dentre aqueles que apresentaram co-infecção *Leishmania*-Tuberculose foi de 30,77% (4/13). Nove pacientes apresentaram ambas as co-infecções com quatro óbitos e, portanto, uma letalidade de 44% (4/9).

Tabela 4.2 - Casos clínicos de leishmaniose visceral, incidência, óbitos e letalidade em residentes de Belo Horizonte de acordo com o ano de início de sintomas, 2002-2009

Ano	Casos n°	Incidência (por 100 mil)	Óbitos n°	Letalidade (%)
2002	77	3,37	9	11,69
2003	103	4,47	10	9,71
2004	134	5,76	25	18,66
2005	110	4,63	10	9,09
2006	128	5,33	12	9,38
2007	110	4,54	9	8,18
2008	161	6,61	20	12,42
2009	141	5,75	31	21,99
Total	964	⁽¹⁾ ..	126	13,07

Fontes: casos e óbitos (SINAN/SMSA-BH) e dados populacionais (IBGE)

Nota: dados de 2009 parciais, atualizados em 03/03/10

(1) não se aplica dado numérico

A idade dos pacientes variou de três meses a 93 anos e foram definidas oito faixas etárias, com base nos referenciais teóricos pesquisados. No grupo que evoluiu para o óbito por LV a idade variou de 5 meses a 86 anos (mediana = 18 anos; 1° e 3° quartis = 4 e 41 anos) e no grupo que evoluiu para a cura, após o tratamento, variou de 3 meses a 93 anos (mediana = 32 anos; 1° e 3° quartis = 7 e 54 anos). A frequência de óbitos e da letalidade por LV, segundo as faixas etárias e sexo, são apresentados na Tabela 4.3. A letalidade foi mais elevada nas faixas etárias de 30-39 anos (20,21%) e de 60 ou mais anos (24,42%), inclusive quando avaliada segundo o sexo ($p < 0,005$). Em indivíduos de 30-39 anos, os valores de letalidade foram de 17,39% e 21,13% nos sexo feminino e masculino, respectivamente. Nos indivíduos de 60 ou mais anos, foi de 20,0% e 26,23%, respectivamente.

Tabela 4.3 - Frequência de casos, óbitos e letalidade por leishmaniose visceral segundo faixa etária e sexo, Belo Horizonte, 2002-2009

Faixa etária (anos)	Sexo								Total			
	Feminino				Masculino							
	casos n°	%	óbitos n°	letalidade	casos n°	%	óbitos n°	letalidade	casos n°	%	n° óbitos	letalidade
0 5	112	31,91	9	8,04	120	22,35	11	9,17	232	26,13	20	8,62
5 10	56	15,95	3	5,36	54	10,06	7	12,96	110	12,39	10	9,09
10 20	38	10,83	1	2,63	51	9,50	2	3,92	89	10,02	3	3,37
20 30	40	11,40	3	7,5	70	13,04	13	18,57	110	12,39	16	14,55
30 40	23	6,55	4	17,39	71	13,22	15	21,13	94	10,59	19	20,21
40 50	36	10,26	6	16,67	69	12,85	8	11,59	105	11,82	14	13,33
50 60	21	5,98	3	14,29	41	7,64	5	12,2	62	6,98	8	12,9
≥ 60	25	7,12	5	20	61	11,36	16	26,23	86	9,68	21	24,42
Total	351	100,00	34	9,69	537	100,00	77	14,34	888	100,00	111	12,5

Indivíduos do sexo masculino foram acometidos em maior proporção, sendo 60,47% dos casos ($p < 0,05$). Em indivíduos de até 29 anos, a proporção de casos não apresentou diferença significativa quanto ao sexo. Já nas faixas etárias de 30-39 anos e ≥ 60 anos, observou-se frequência significativamente maior de pacientes do sexo masculino ($p < 0,05$). Quanto à evolução (cura ou óbito por LV), sem considerar as diferentes faixas etárias, houve predomínio do sexo masculino (69,37%) em relação ao feminino ($p < 0,05$).

Ainda na Tabela 4.3, pode-se observar a maior frequência de casos entre as crianças menores de cinco anos (232/888; 26,13%). Quando considerados os indivíduos de até 19 anos, esse percentual alcança 48,54% dos casos (431/888). Portanto, os indivíduos adultos (≥ 20 anos) representaram 51,46% dos casos estudados.

Pode-se observar também que as faixas etárias de 5-9 anos e de 20-29 anos possuem amplitudes etárias diferentes, mas iguais frequências absolutas e relativas de casos (110 casos e 12,39%). Portanto, apresentam densidades de frequência (n° casos/amplitude da faixa etária) muito diferentes, sendo 22 (110/5) e 11 (110/10), respectivamente. Esses resultados permitem afirmar que a faixa etária de 5-9 foi mais acometida que a de 20-29 anos. Então, dentre todos os casos estudados, as faixas etárias mais acometidas foram as crianças menores de cinco anos, seguidas por aquelas de 5-9 anos de idade, totalizando 38,5% dos casos.

Na Tabela 4.4 são apresentadas as frequências absolutas e relativas dos casos de LV segundo as faixas etárias e ano de início dos sintomas. Ao longo da série cronológica, observou-se

predomínio de casos nos menores de cinco anos, sem alteração significativa da proporção de casos entre as faixas etárias que denotasse mudança no perfil de acometimento das mesmas.

Tabela 4.4 - Frequência de casos de leishmaniose visceral segundo as faixas etárias e ano de início dos sintomas, Belo Horizonte, 2002-2009

faixa etária (anos)	2002		2003		2004		2005		2006		2007		2008		2009		Total	
	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
0-5	18	25,35	28	29,17	26	21,31	22	20,56	35	30,17	22	20,95	44	28,57	37	31,62	232	26,13
5-10	9	12,68	11	11,46	21	17,21	10	9,35	12	10,34	18	17,14	18	11,69	11	9,40	110	12,39
10-20	10	14,08	10	10,42	6	4,92	19	17,76	13	11,21	6	5,71	17	11,04	8	6,84	89	10,02
20-30	10	14,08	13	13,54	20	16,39	13	12,15	18	15,52	11	10,48	17	11,04	8	6,84	110	12,39
30-40	6	8,45	13	13,54	10	8,20	13	12,15	10	8,62	14	13,33	22	14,29	6	5,13	94	10,59
40-50	7	9,86	9	9,38	19	15,57	11	10,28	15	12,93	13	12,38	17	11,04	14	11,97	105	11,82
50-60	5	7,04	4	4,17	9	7,38	10	9,35	5	4,31	7	6,67	7	4,55	15	12,82	62	6,98
≥60	6	8,45	8	8,33	11	9,02	9	8,41	8	6,90	14	13,33	12	7,79	18	15,38	86	9,68
Total	71	100,00	96	100,00	122	100,00	107	100,00	116	100,00	105	100,00	154	100,00	117	100,00	888	100,00

Foram calculados os intervalos de tempo (dias) entre as datas de início de sintomas e de notificação, segundo as faixas etárias. A Tabela 4.5 apresenta os intervalos de tempo mínimo e máximo desse intervalo de tempo para os 888 casos de LV e também a média, desvio padrão, mediana e percentis 25% e 75%, segundo as faixas etárias. A Tabela 4.6 apresenta as medianas e os percentis (25% e 75%) desse intervalo de tempo para os casos de LV que evoluíram para a cura (n=777) e para o óbito (n=111) segundo as faixas etárias. Essa tabela apresenta também outros dois intervalos de tempo, que inclui apenas os pacientes que evoluíram para o óbito: intervalo entre início dos sintomas e o óbito e entre a notificação e o óbito. A Figura 4.1 apresenta o diagrama de “box plot” em que estão representados os resultados desse intervalo para todos pacientes incluídos no estudo segundo as faixas etárias.

Dentre os pacientes que se curaram (n=777), o intervalo entre o início dos sintomas e a notificação variou de zero (29 indivíduos) a 485 dias (1 indivíduo). Dentre os óbitos por LV (n=111), esse intervalo variou de zero (2 indivíduos) a 418 dias (1 indivíduo). Uma vez que a notificação geralmente coincide com a suspeita clínica de LV, esse intervalo pode ser considerado o tempo entre o início da doença e a suspeita clínica. Não poderia ser considerado o tempo de doença clínica porque, depois da suspeita clínica, ainda há um tempo necessário para confirmação laboratorial e tratamento que, geralmente, é iniciado depois dessa confirmação.

Tabela 4.5 – Média, desvio padrão, mediana, percentis e valores mínimo e máximo do intervalo de tempo (dias) entre as datas de início dos sintomas e de notificação dos casos de leishmaniose visceral (n=888) por faixa etária, Belo Horizonte, 2002-2009

Faixa etária (anos)	Intervalo (dias)		Média	Desvio padrão	Mediana	Percentil		Nº casos
	mínimo	máximo				25%	75%	
0 5	0	373	35	47	20	11	32	232
5 10	0	485	48	74	20	11	53	110
10 20	0	260	38	46	24	11	40	89
20 30	0	303	54	6	31	15	76	110
30 40	0	187	42	39	29	13	61	94
40 50	0	224	41	44	25	11	57	105
50 60	1	422	69	90	38	16	90	62
≥ 60	0	287	46	55	26	12	61	86
Total	0	485	44	56	24	12	59	888

Tabela 4.6 - Mediana e percentis (25% e 75%) do intervalo de tempo (dias) entre as datas de início de sintomas e de notificação dos casos clínicos de leishmaniose visceral (curas e óbitos), entre o início dos sintomas e o óbito e entre a notificação e o óbito, Belo Horizonte, 2002-2009

Faixa etária (anos)	Início sintomas e notificação (curas)				Início sintomas e notificação (óbitos)				Início sintomas e óbito				Notificação e óbito			
	Nº	Mediana	Percentil		Nº	Mediana	Percentil		Nº óbitos	Mediana	Percentil		Nº óbitos	Mediana	Percentil	
			25%	75%			25%	75%			25%	75%			25%	75%
0 5	212	20	12	32	20	25	12,5	58,5	20	45,5	19,5	90,5	20	12,5	4,5	31
5 10	100	20	12	61	10	24	11	31	10	47,5	22	71	10	13	10	40
10 20	86	25,5	14	41	3	64	16	89	3	85	16	109	3	20,5	20	21
20 30	94	31	15	71	16	55,5	16	112,5	16	80	38,5	158	16	21	11	54
30 40	75	32	17	63	19	40	16	61	19	66,5	34	134	19	23	10	75
40 50	91	26	15	60	14	24	11	55	14	89,5	31	162	14	70	10	105
50 60	54	37,5	15	72	8	84,5	21	145,5	8	98,5	33	168,5	8	14	9	48
≥ 60	65	25	10	66	21	30	21	52	21	41	25	77	21	8	6,5	46
Total	777	25	13	59,5	111	30	14	62	111	63	28	122	111	18	7	51,5

Considerando que a manifestação clínica da LV, geralmente, apresenta início insidioso e lento são questionáveis os intervalos iguais a zero ou de poucos dias entre o início dos sintomas e a notificação, pelo fato de ser pouco provável que o indivíduo com LV procure por atendimento logo nos primeiros dias de início dos sintomas. Já o intervalo máximo observado (485 dias), representa um caso de diagnóstico tardio da doença. Vale ressaltar que esse caso evoluiu para a cura.

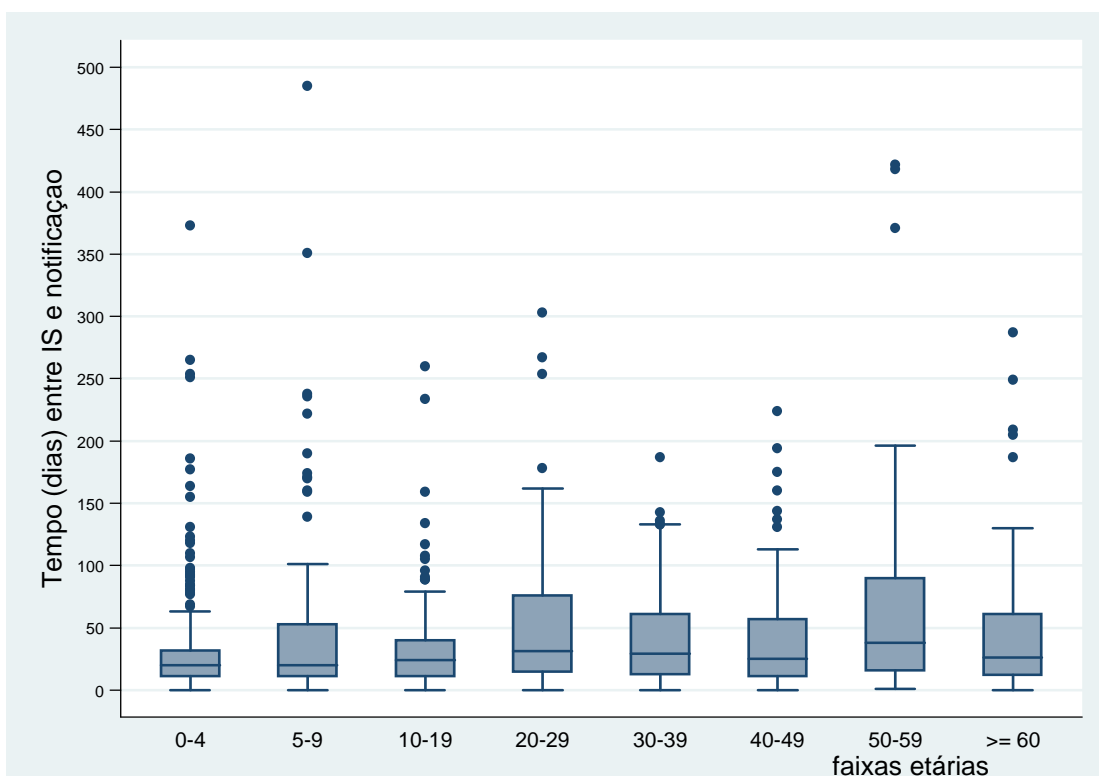


Figura 4.1 - Diagrama de box plot do intervalo de tempo (dias) entre as datas de início dos sintomas e de notificação dos casos de leishmaniose visceral (n=888) por faixa etária, Belo Horizonte, 2002-2009

A ausência de registro da data de início dos sintomas, na ficha de investigação, impossibilita a digitação do caso no SINAN. Como alternativa, os digitadores preenchem esse campo com a mesma data de notificação. Para os indivíduos em que esse intervalo foi igual a zero, são importantes as seguintes considerações: no momento da suspeita clínica de LV, o paciente não tenha sido capaz de relatar quando os sintomas se iniciaram; no atendimento em que ocorreu a suspeita clínica, o paciente não tenha sido estimulado a se lembrar e relatar sobre o início dos sintomas; a data de início de sintomas, mesmo que conhecida, não tenha sido registrada na ficha de investigação de LV do SINAN.

Para os 888 casos de LV, sem considerar a evolução dos mesmos (cura ou óbito), observou-se diferença estatística significativa entre as faixas etárias quanto às medianas de tempo entre as datas de início de sintomas e de notificação ($p < 0,001$). Para identificar quais faixas etárias apresentaram essas diferenças, as medianas foram comparadas em relação ao menor valor de mediana (20 dias), observado nas duas faixas etárias de crianças de até 9 anos (< 5 anos e de 5-9 anos). Os pacientes de 20-29 anos (31 dias) e de 50-59 anos (38 dias) apresentaram medianas significativamente maiores que a dos pacientes de até 9 anos (20 dias). Nas demais

faixas etárias, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas em relação à mediana dos pacientes de até 9 anos de idade. A comparação das medianas desse intervalo de acordo com a evolução (cura ou óbito por LV), numa mesma faixa etária, não evidenciou diferença significativa.

O intervalo entre o início dos sintomas e o óbito variou de zero (1 indivíduo) a 902 dias (1 indivíduo) e está representado de acordo com as faixas etárias na Figura 4.2. Já o intervalo entre as datas de notificação e do óbito variou de zero (7 indivíduos) a 529 dias (1 indivíduo) e sua representação segundo as faixas etárias pode ser visualizada na Figura 4.3. O intervalo igual a zero ocorre quando a Vigilância Epidemiológica não tem conhecimento prévio do caso (suspeito ou confirmado) e recebe a declaração de óbito em que a LV figura como causa básica. Esse fato demonstra que a subnotificação de casos de LV acontece, mas é minimizada pela declaração de óbito que alimenta o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM).

Com relação aos dados da faixa etária de 60 anos ou mais (Tabela 4.5), apenas um indivíduo apresentou datas iguais de notificação e de óbito e, portanto, um intervalo igual a zero. A avaliação das medianas de tempo entre o início dos sintomas e o óbito e entre a notificação e o óbito não identificou diferença estatística significativa entre as faixas etárias.

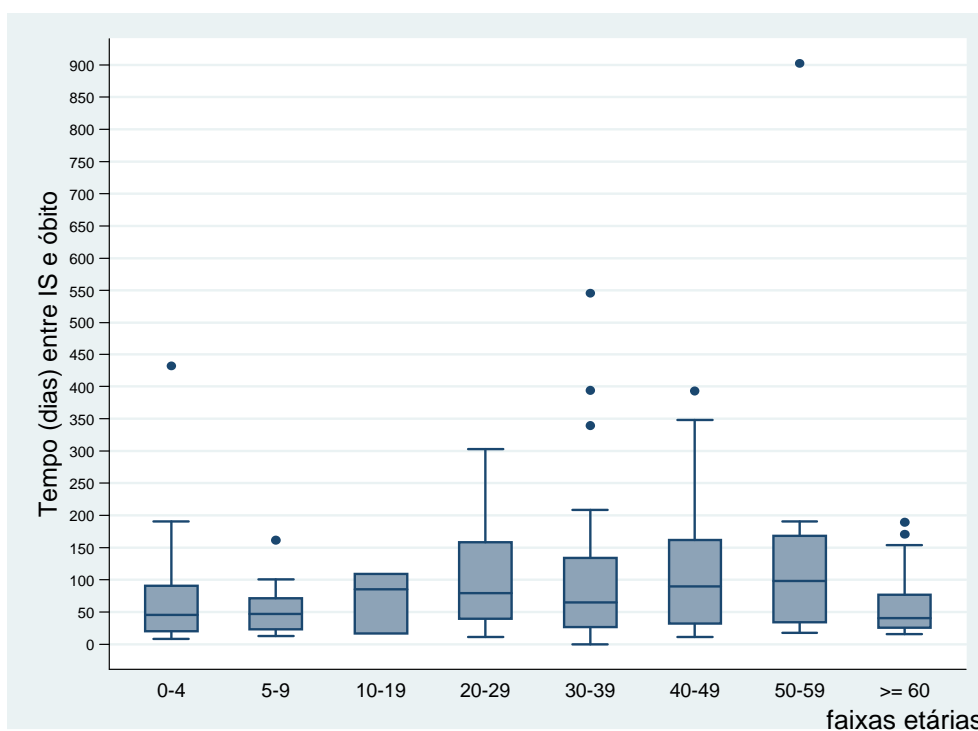


Figura 4.2 - Diagrama de box plot do intervalo de tempo (dias) entre as datas de início dos sintomas e do óbito por leishmaniose visceral segundo a faixa etária, Belo Horizonte, 2002-2009

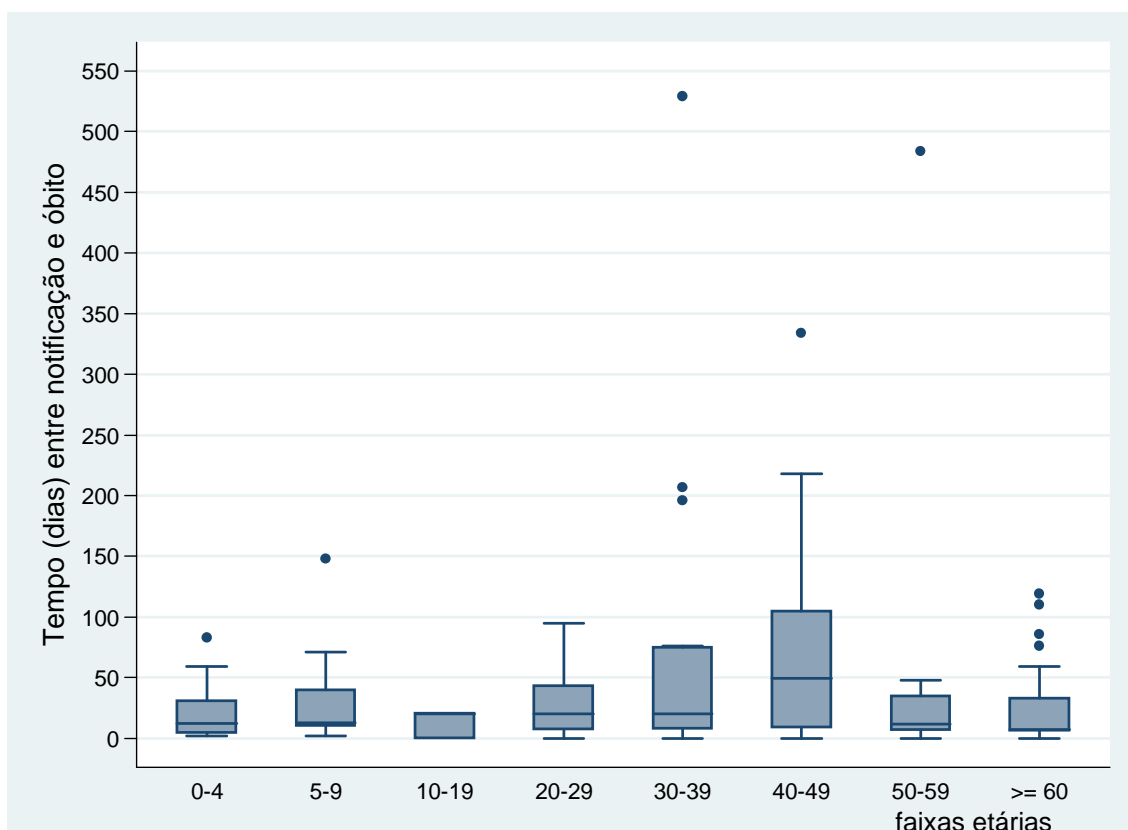


Figura 4.3 - Diagrama de box plot do intervalo de tempo (dias) entre as datas de notificação e do óbito por leishmaniose visceral segundo as faixas etárias, Belo Horizonte, 2002-2009

As estimativas de sobrevivência dos pacientes a partir do início dos sintomas até a ocorrência do óbito é apresentada na Figura 4.4. Pode-se observar que metade dos óbitos ocorreu até 60º dia do início dos sintomas. Na Figura 4.5, essas estimativas são apresentadas segundo o sexo do paciente. Pode-se observar diferenças entre as curvas de sobrevivência de ambos os sexos, sendo esta diferença significativa ($p < 0,05$). Portanto, a ocorrência do óbito a partir do início dos sintomas é significativamente menor nos indivíduos do sexo masculino.

As estimativas de sobrevivência dos pacientes a partir da data de notificação (suspeita clínica) até a ocorrência do óbito é apresentada na Figura 4.6. Observou-se que metade dos óbitos ocorreu até o 16º dia após a suspeita clínica do quadro de LV.

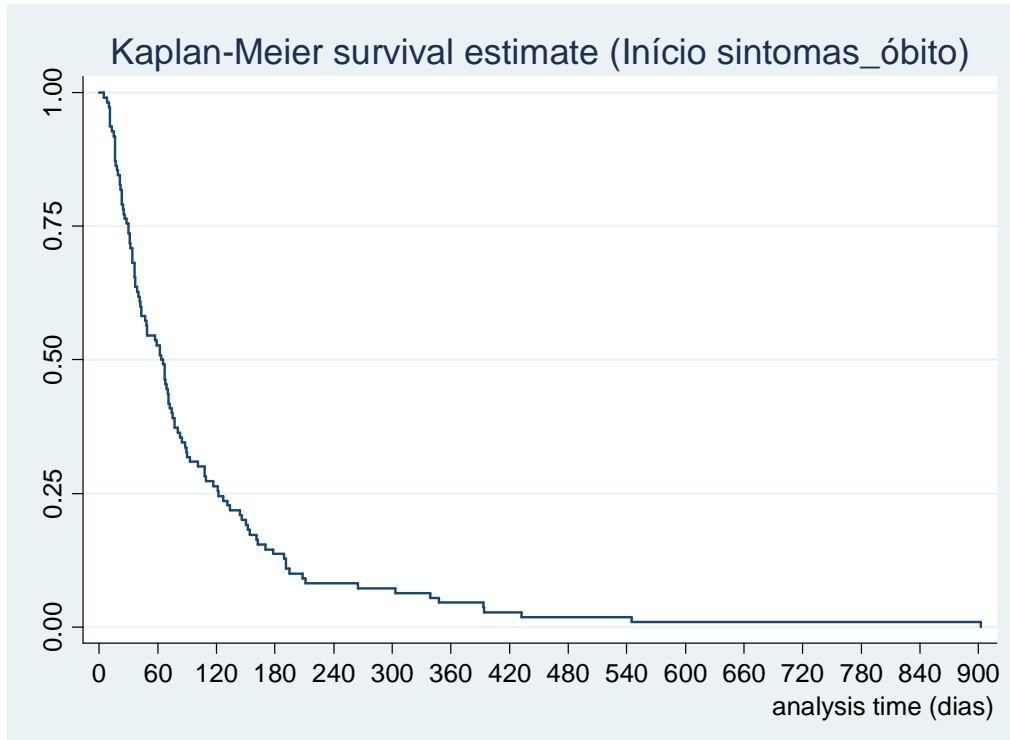


Figura 4.4 - Estimativa de probabilidade acumulada de sobrevivida dos pacientes com leishmaniose visceral de acordo com o intervalo de tempo (dias) entre as datas de início dos sintomas e do óbito, Belo Horizonte, 2002-2009

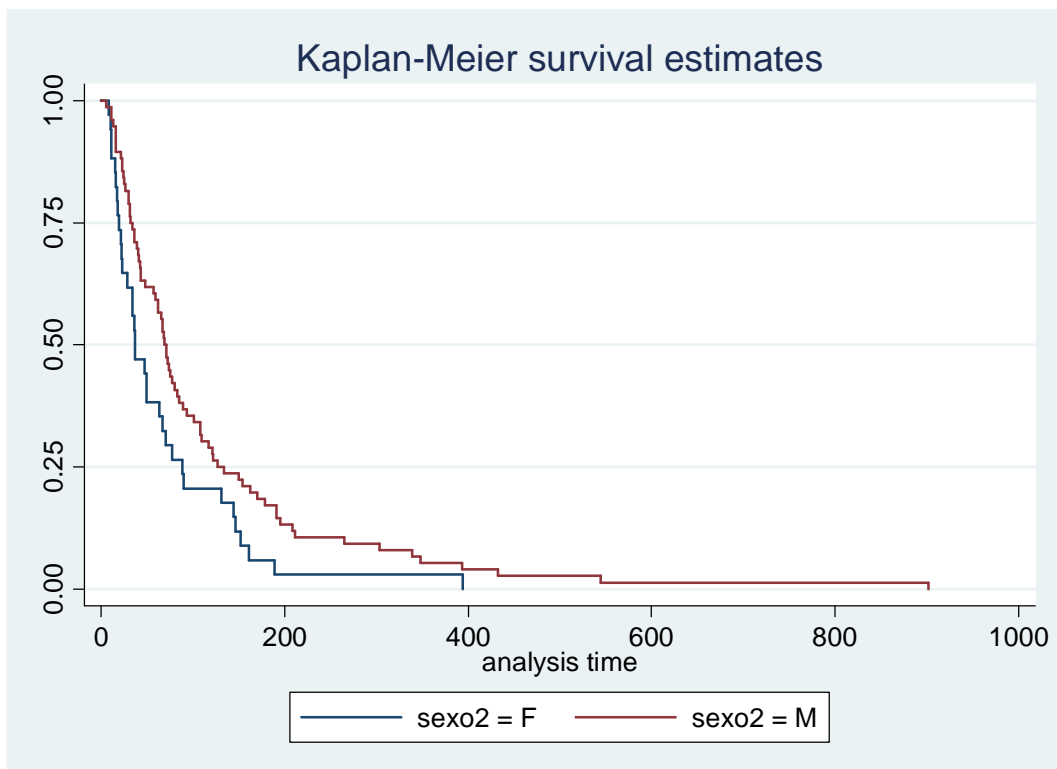


Figura 4.5 - Estimativa de probabilidade acumulada de sobrevivida dos pacientes com leishmaniose visceral de acordo com o intervalo de tempo (dias) entre as datas de início dos sintomas e do óbito, segundo o sexo, Belo Horizonte, 2002-2009

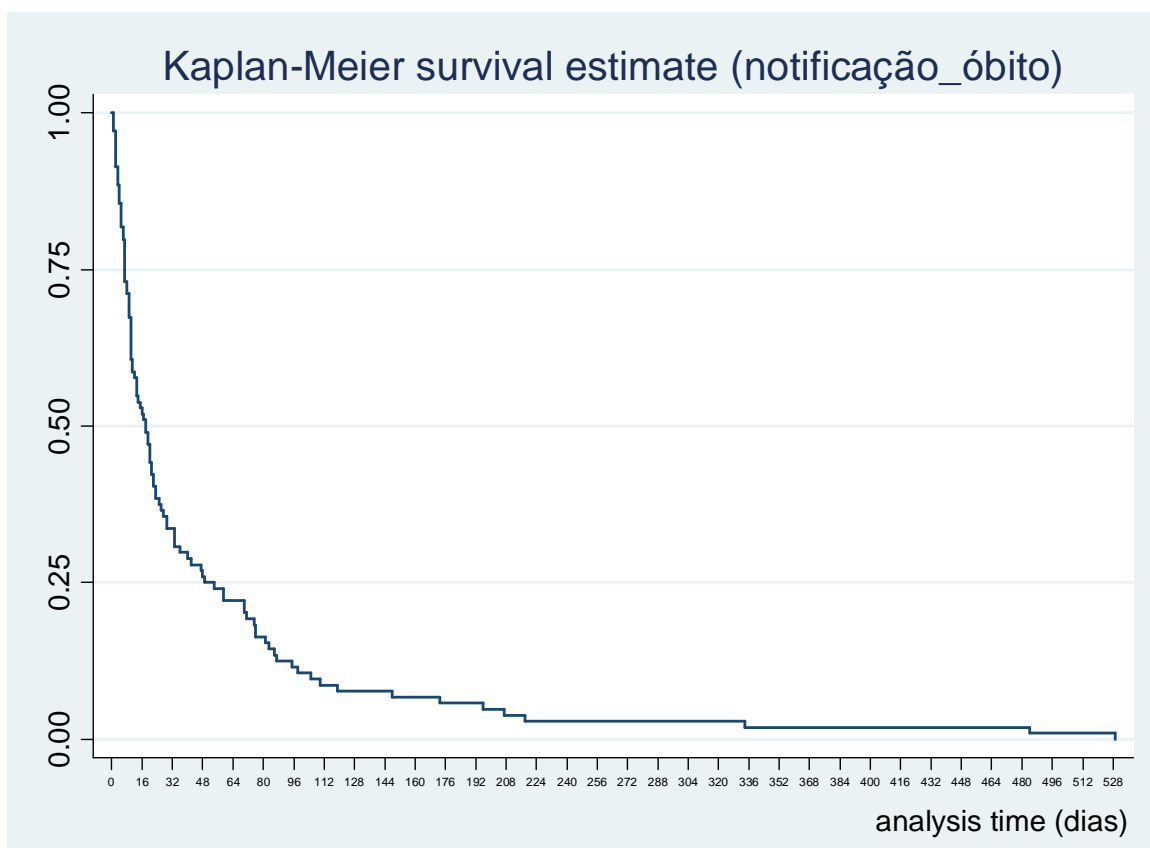


Figura 4.6 - Estimativa da probabilidade acumulada de sobrevivência dos pacientes com leishmaniose visceral segundo o intervalo de tempo (dias) entre as datas de notificação e do óbito, Belo Horizonte, 2002-2009

A Tabela 4.7 apresenta os intervalos de tempo entre as datas de início sintomas e de notificação dos casos, organizados em quatro classes, segundo a evolução (cura ou óbito por LV). Com auxílio do teste de qui-quadrado não foi identificada diferença significativa entre essas classes de intervalos quanto à evolução ($p = 0,332$).

Tabela 4.7 - Intervalos de tempo (dias) entre as datas de início de sintomas e de notificação dos casos de leishmaniose visceral (curas e óbitos), Belo Horizonte, 2002-2009

Tempo (dias)	Casos (n=888)		Curas (n=777)		Óbitos (n=111)	
	n ^o	%	n ^o	%	n ^o	%
≤ 28	495	55,74	441	56,76	54	48,65
29 a 56	165	18,58	144	18,53	21	18,92
57 a 84	100	11,26	84	10,81	16	14,41
>84	128	14,41	108	13,9	20	18,02
Total	888	100,00	777	100,00	111	100,00

A Tabela 4.8 apresenta as mesmas classes desse intervalo segundo o sexo do paciente. O teste de qui-quadrado permitiu a identificação de diferença significativa entre as classes de

intervalos ($p = 0,025$). O teste de qui-quadrado foi utilizado também para a comparação entre a primeira classe de intervalo e as demais, duas a duas, em que o valor-p foi considerado de acordo com os graus de liberdade. Essa comparação permitiu a identificação de que, no intervalo superior a 84 dias entre o início dos sintomas e a notificação, a proporção de casos no sexo masculino foi significativamente maior que no sexo feminino ($p=0,005$).

Tabela 4.8 - Intervalos de tempo (dias) entre as datas de início de sintomas e de notificação segundo o sexo do paciente com leishmaniose visceral, Belo Horizonte, 2002-2009

Tempo (dias)	Sexo					
	Feminino		Masculino		Total	
	n ^o	%	n ^o	%	n ^o	%
≤ 28	215	61,25	280	52,14	495	55,74
29 a 56	59	16,81	106	19,74	165	18,58
57 a 84	39	11,11	61	11,36	100	11,26
>84	38	10,83	90	16,76	128	14,41
Total	351	100,00	537	100,00	888	100,00

O campo para registro da data de início do tratamento foi incluído na versão Net do SINAN, implementada em 2007. Esta data foi registrada em 274 casos (72,87%; 274/376), incluindo 29 óbitos (59,18%). Apesar da elevada proporção de dados faltantes (27,13% dos casos) e considerando que a instituição do tratamento, o mais precoce possível, é uma das estratégias para a redução da letalidade por LV, foi calculado o tempo entre o início dos sintomas e o tratamento, segundo as faixas etárias (Tabela 4.9).

Tabela 4.9 - Intervalos de tempo (dias) entre as datas de início de sintomas e de início do tratamento segundo a evolução e faixas etárias dos pacientes com leishmaniose visceral, Belo Horizonte, 2002-2009

Faixa etária (anos)	Início sintomas e início do tratamento (todos os casos)				Início sintomas e início do Tratamento (curas)				Início sintomas e início do tratamento (óbitos)			
	N ^o casos	Mediana	Percentil 25% 75%		N ^o curas	Mediana	Percentil 25% 75%		N ^o óbitos	Mediana	Percentil 25% 75%	
0 5	103	18	11	31	94	19	11	31	9	12	8	26
5 10	47	16	12	27	45	16,5	13	28,5	2	7	7	7
10 20	31	28	15	65	30	27	15	46	1	92	92	92
20 30	36	37	22	65	32	37	19	65	4	82,5	28	137
30 40	42	35,5	17	66	35	38	18	65,5	7	29	17	66
40 50	44	29	14	61	34	28	14	81	10	32,5	17,5	48
50 60	29	37	16	77	26	37,5	17	77	3	16	16	16
≥ 60	44	47	30	83	31	66	45	87	13	25	18	32
Total	376	26	14	51	327	26	14	52	49	26	11	41

Considerando todos os casos estudados do período de 2007-2009, as menores medianas desse intervalo foram observadas nas faixas etárias de <5 anos (18 dias) e de 5-9 anos (16 dias) e as maiores medianas nos indivíduos de 20-29 (37 dias), 50-59 (37 dias) e ≥ 60 anos (47 dias), sendo essa diferença significativa ($p < 0,001$). Portanto, as medianas de tempo entre o início dos sintomas e início do tratamento foram significativamente superiores nas faixas etárias de 20-29, 50-59 e ≥ 60 anos em relação às medianas observadas nas crianças de até 9 anos de idade (até 18 dias).

Quando analisados apenas os indivíduos que evoluíram para a cura, a mediana desse intervalo de tempo dentre os pacientes ≥ 60 anos (66 dias) foi significativamente superior em relação aos pacientes menores de 20 anos (até 27 dias). No grupo de pacientes que faleceu devido à LV, não foram evidenciadas diferenças entre as faixas etárias quanto às medianas desse intervalo de tempo ($p = 0,28$).

De acordo com a evolução (cura ou óbito), esse intervalo foi também comparado em cada uma das faixas etárias. Apenas na faixa etária de ≥ 60 anos, a mediana dos indivíduos que evoluíram para o óbito (25 dias) foi significativamente inferior ($p = 0,0035$) à dos indivíduos que evoluíram para a cura (66 dias). Portanto, os pacientes com idade ≥ 60 anos que faleceram devido à LV apresentaram uma duração da doença significativamente menor que os indivíduos da mesma faixa etária que evoluíram para a cura. Considerando que nessa faixa etária foi registrada a maior letalidade (24,42%), esses resultados indicam que o tempo para o diagnóstico e para o início do tratamento da LV deve ser reduzido, especialmente, nessa faixa etária devido à sua maior predisposição a um desfecho desfavorável do quadro clínico de LV.

Vale ressaltar que os intervalos de tempo entre o início dos sintomas e a notificação, entre o início dos sintomas e o óbito e entre a notificação e o óbito foram calculados para a quase totalidade dos casos, uma vez que essas datas estavam presentes em ambas as versões do SINAN. Já o cálculo do intervalo entre o início dos sintomas e o início do tratamento só foi possível para os casos registrados a partir de 2007, com a inclusão da data de início de tratamento na versão Net do SINAN. Essa data apresentou ausência de preenchimento em 27,13% dos casos do período de 2007-2009 (274/376).

Um caso suspeito de LV é definido como o indivíduo proveniente de área com transmissão, com febre e esplenomegalia ou proveniente de área sem transmissão, com febre e esplenomegalia, desde que descartados os diagnósticos diferenciais mais frequentes na região

(Brasil 2006b). Considerando a definição de caso suspeito de LV, e as manifestações clínicas descritas na literatura, foram determinadas as frequências de casos em que a febre, esplenomegalia e hepatomegalia estavam presentes (Tabela 4.10).

Tabela 4.10 - Frequência de febre, hepato e esplenomegalia nos casos de leishmaniose visceral (n=888), Belo Horizonte, 2002-2009

Sinal clínico	Frequência	
	n ^o	%
Febre	825 (825/860)	95,9
Esplenomegalia	734 (734/825)	89,0
Hepatomegalia	695 (695/827)	84,0
febre e esplenomegalia	696 (696/797)	87,3
febre e hepatomegalia	667 (667/799)	83,5
hepato e esplenomegalia	639 (639/764)	83,6
febre, hepatomegalia e esplenomegalia	611 (611/736)	83,0

Verificou-se que 87,3% dos pacientes apresentaram febre e esplenomegalia no primeiro atendimento em que ocorreu a suspeita clínica do caso. Portanto, apresentaram manifestações clínicas compatíveis com a definição de caso suspeito de LV. A febre, hepato e esplenomegalia foram registradas em 83% dos indivíduos. As frequências dessas manifestações clínicas foram calculadas também para os indivíduos que evoluíram para o óbito por LV. Os resultados são apresentados na Tabela 4.11. Dentre os óbitos, 85,15% dos indivíduos apresentaram febre e esplenomegalia e 78,95% apresentaram também a hepatomegalia.

Tabela 4.11 - Frequência de febre, hepato e esplenomegalia nos casos que evoluíram para o óbito por leishmaniose visceral (n=111), Belo Horizonte, 2002-2009

Sinal clínico	Frequência	
	n ^o	%
Febre	102 (102/108)	94,44
Esplenomegalia	92 (92/104)	88,46
Hepatomegalia	88 (88/104)	84,62
febre e esplenomegalia	86 (86/101)	85,15
febre e hepatomegalia	84 (84/102)	82,35
hepato e esplenomegalia	79 (79/101)	78,22
febre, hepatomegalia e esplenomegalia	75 (75/95)	78,95

Notas: informação sobre a febre ausente em 3 óbitos; sobre esplenomegalia ausente em 7 óbitos; informação sobre a hepatomegalia ausente em 7 óbitos

Além das manifestações clínicas já impressas na ficha de investigação individual de LV e, portanto, disponíveis para simples marcação do campo correspondente, outras podem ser livremente registradas nessa ficha. Para 63 indivíduos, incluindo 13 óbitos por LV, houve registro dos seguintes sinais ou sintomas: dor/distensão abdominal, astenia, pancitopenia,

plaquetopenia, neutropenia, calafrios, cefaléia, mucosas hipocoradas, confusão mental, constipação, desidratação, epistaxe, hiporexia, hipóxia, prostração, mialgia, infecção do trato urinário, dispnéia, náusea/vômito, sepse, tonteira, tosse/pneumonia.

4.3.2 Resultados da análise dos casos clínicos de LV segundo a evolução

Os resultados da análise de regressão logística univariada, segundo a variável resposta “óbito por LV (sim ou não)”, são apresentados nas Tabelas 4.12 e 4.13. As seguintes variáveis, sem ajuste em relação às demais, apresentaram-se significativamente mais frequentes nos indivíduos que evoluíram para o óbito ($p < 0,05$): fraqueza, edema, presença de outro quadro infeccioso, fenômenos hemorrágicos, icterícia, co-infecção com HIV, co-infecção com tuberculose, tratamento com anfotericina, tratamento com antimonial pentavalente durante 21-40 dias, as faixas etárias de 30-39 e ≥ 60 anos e sexo masculino.

Tabela 4.12 - Variáveis demográficas e clínicas analisadas segundo o óbito por leishmaniose visceral (sim x não), Belo Horizonte, 2002-2009 (regressão logística univariada)

Variáveis (n) ⁽¹⁾	Óbito por LV				Odds ratio	IC 95%	p
	Não		Sim				
	n ^o	(%)	n ^o	(%)			
Sexo (n = 888)							
Feminino	317	40,80	34	30,63	1,00	⁽²⁾
Masculino	460	59,20	77	69,37	1,56	1,02 - 2,39	0,040 *
Faixa etária (anos) (n = 888)							
0 a 4	212	27,28	20	18,02	1,00
5 a 9	100	12,87	10	9,01	1,06	0,48 - 2,35	0,886
10 a 19	86	11,07	3	2,70	0,37	0,11 - 1,28	0,116
20 a 29	94	12,10	16	14,41	1,80	0,90 - 3,64	0,099
30 a 39	75	9,65	19	17,12	2,69	1,36 - 5,31	0,004 *
40 a 49	91	11,71	14	12,61	1,63	0,79 - 3,37	0,187
50 a 59	54	6,95	8	7,21	1,57	0,66 - 3,76	0,311
≥ 60	65	8,37	21	18,92	3,42	1,75 - 6,71	0,000 *
Manifestações clínicas							
Febre (n=860)	723/752	96,14	102/108	94,44	0,68	0,28 - 1,68	0,406
Esplenomegalia (n=825)	642/721	89,04	92/104	88,46	0,94	0,49 - 1,80	0,860
Hepatomegalia (n=827)	607/723	83,96	88/104	84,62	1,05	0,60 - 1,86	0,864
Fraqueza (n=801)	568/699	81,26	95/102	93,14	3,13	1,42 - 6,9	0,005 *
Emagrecimento (n=783)	516/688	75,00	78/95	82,11	1,53	0,88 - 2,66	0,132
Tosse (n=742)	319/652	48,93	50/90	55,56	1,3	0,84 - 2,03	0,239
Edema ⁽³⁾ (n=240)	24/207	11,59	13/33	39,39	4,96	2,19 - 11,23	0,000 *
Palidez ⁽³⁾ (n=259)	149/225	66,22	28/34	82,35	2,38	0,94 - 6,00	0,066
Quadro Infeccioso ⁽³⁾ (n=236)	44/202	21,78	19/34	55,88	4,55	2,14 - 9,68	0,000 *
Fenômeno Hemorrágico ⁽³⁾ (n=238)	16/206	7,77	11/32	34,38	6,22	2,55 - 15,15	0,000 *
Icterícia ⁽³⁾ (n=238)	13/206	6,31	14/32	43,75	11,55	4,71 - 28,29	0,000 *
Outras manifestações clínicas ⁽³⁾ (n=206)	55/177	31,07	7/29	24,14	0,71	0,28 - 1,75	0,452
Co-infecção							
HIV (n=553)	39/485	8,04	12/68	17,65	2,45	1,21 - 4,96	0,013 *
Tuberculose ⁽⁴⁾ (n=345)	9/307	2,93	4/38	10,53	3,90	1,14 - 13,33	0,030 *

Nota: 888 casos, sendo 512 no período 2002-2006 (SINAN Windows) e 376 no período 2007-2009 (SINAN Net).

(1) número de pacientes para os quais a variável foi registrada no SINAN

(2) não se aplica dado numérico

(3) manifestações clínicas registradas para os casos de LV do período 2007-2009 (SINAN Net)

(4) variável registrada para os casos de LV do período de 2002-2006 (SINAN Windows)

* estatisticamente significativo

Tabela 4.13 - Variáveis clínicas analisadas segundo o óbito por leishmaniose visceral (sim x não), Belo Horizonte, 2002-2009 (regressão logística univariada)

Variáveis (n) ⁽¹⁾	Óbito por LV				Odds ratio	95% IC	p
	Não		Sim				
	n ^o	(%)	n ^o	(%)			
Tempo entre as datas de início de sintomas e de notificação (n=888)							
até 4 semanas	441	56,76	54	48,65	1,00	⁽²⁾
de 5 a 8 semanas	144	18,53	21	18,92	1,19	0,70 - 2,04	0,524
de 9 a 12 semanas	84	10,81	16	14,41	1,56	0,85 - 2,85	0,152
> 12 semanas	108	13,90	20	18,02	1,51	0,87 - 2,63	0,144
Tratamento							
Droga inicial administrada (n=753)							
antimonial pentavalente (n = 612)	570	84,82	42	51,85	1,00
anfotericina (n = 135)	96	14,29	39	48,15	5,51	3,39 - 8,97	0,000 *
pentamidina (n=6)	6	0,89	-	-	-	-	-
Duração do uso de antimonio pentavalente ⁽³⁾ (n= 354)							
< 20 dias (n= 40)	32	9,76	8	30,77	1,00
20 dias (n= 55)	48	14,63	7	26,92	0,58	0,19 - 1,77	0,341
21 a 40 dias (n=251)	240	73,17	11	42,31	0,18	0,07 - 0,49	0,001 *
> 40 dias (n=8)	8	2,44	-	-	-	-	-
Outra droga utilizada na falência da droga inicial (n= 53)							
antimonial pentavalente (n = 11)	10	21,74	1	14,29	1,00
anfotericina (n = 41)	35	76,09	6	85,71	1,71	0,18 - 15,95	0,636
pentamidina (n=1)	1	2,17	-	-	-	-	-

Nota: 888 casos, sendo 512 no período de 2002-2006 (SINAN Windows) e 376 no período de 2007-2009 (SINAN Net).

(1) número de indivíduos para os quais a variável foi registrada no SINAN

(2) não se aplica dado numérico.

(3) variável registrada para os casos de LV ocorridos no período de 2002 a 2006 (SINAN Windows)

* estatisticamente significativo

As variáveis associadas à maior chance de óbito por LV com valor $p < 0,25$ foram selecionadas para compor os modelos de regressão logística multivariada, juntamente com aquelas consideradas biologicamente importantes para o óbito por *L. infantum*, com base na literatura específica.

O primeiro modelo obtido a partir da análise de regressão logística multivariada está representado na Tabela 4.14, referente ao período de 2002-2009. Apresentaram-se individual e significativamente associadas à maior chance de óbito por LV: fraqueza (OR 2,9; IC95% 1,31-6,43), co-infecção *Leishmania*-HIV (OR 2,36; IC95% 1,15-4,84) e idade ≥ 60 anos (OR 2,51; IC 95% 1,45-4,32).

Um segundo modelo foi elaborado a partir das variáveis comuns às duas versões do SINAN e daquelas incluídas na versão Net, correspondente ao período de 2007-2009. Os resultados são

apresentados também na Tabela 4.14. Verificou-se que, algumas variáveis incluídas na versão Net do SINAN, apresentaram-se significativamente associadas à maior chance de óbito por LV: presença de outro quadro infeccioso (OR 3,22; IC95% 1,33-7,77), fenômenos hemorrágicos (OR 3,50; IC95% 1,19-10,28) e icterícia (OR 10,08; IC95% 3,74-27,15).

Vale ressaltar que a inclusão da categoria “unknown” como categoria válida, na análise de regressão logística multivariada, não alterou os resultados obtidos (OR e IC 95%) nos modelos 1 e 2, pois eles foram os mesmos com a presença ou não dessa categoria. Esse procedimento permitiu aumentar o número de indivíduos incluídos em cada um dos modelos logísticos finais e melhorou o ajuste do modelo aos dados de LV (log likelihood e valor-p).

Tabela 4.14 - Fatores associados ao óbito por leishmaniose visceral, Belo Horizonte, 2002-2009 (regressão logística multivariada)

Variável	Odds ratio (IC 95%)	Odds ratio ajustada (IC 95%)	p
Modelo 1 (n=888 pacientes) ⁽¹⁾			
Fraqueza	3,13 (1,42 – 6,90)	2,90 (1,31 – 6,43)	0,009
Co-infecção <i>Leishmania</i> -HIV	2,45 (1,21 – 4,96)	2,36 (1,15 – 4,84)	0,019
Idade (\geq 60 vs. < 60 anos)	2,56 (1,49 – 4,38)	2,51 (1,45 – 4,32)	0,001
Modelo 2 (n=376 pacientes) ⁽²⁾			
Outro quadro infeccioso	4,55 (2,14 – 9,68)	3,22 (1,33 – 7,77)	0,009
Fenômenos hemorrágicos	6,22 (2,55 – 15,15)	3,50 (1,19 – 10,28)	0,023
Icterícia	11,55 (4,71 – 28,29)	10,08 (3,74 – 27,15)	0,000
Idade (\geq 60 vs. < 60 anos)	2,56 (1,49 – 4,38)	3,11 (1,36– 7,11)	0,023

(1) período de 2002-2009; Log likelihood = -321.81444

(2) período de 2007-2009; Log likelihood = -118.08668

A Tabela 4.15 apresenta o sistema de escore prognóstico elaborado a partir dos fatores associados ao óbito por LV referente aos casos com início de sintomas entre 2007-2009 e, portanto, notificados na versão Net do SINAN vigente até o momento. Nesse sistema de escore, os seguintes pontos foram atribuídos a cada fator prognóstico quando presente: 1 para a manifestação de outro quadro infeccioso, fenômenos hemorrágicos e idade \geq 60 anos e 2 para icterícia. Então, um paciente poderia ter um escore entre 0 e 5. Em seguida, foi realizada a comparação da real evolução de cada paciente (óbito por LV: sim ou não) com seu respectivo resultado do escore preditivo agrupado em duas categorias: 0 (se escore = 0) ou 1 (se escore entre 1 e 5). A performance preditiva desse sistema de escore prognóstico foi avaliada pela: sensibilidade (71,43%), especificidade (73,70%), valores preditivos positivo (28,93%) e negativo (94,51%) e área sob curva ROC (75,59%).

Tabela 4.15 - Sistema de escore prognóstico para o óbito por leishmaniose visceral, Belo Horizonte, 2007-2009

Fator prognóstico	Coefficiente de regressão	Escore
Outro quadro infeccioso	1,17	1
Fenômenos hemorrágicos	1,25	1
Icterícia	2,31	2
Idade (≥ 60 vs. < 60 anos)	1,13	1

4.4 Discussão

No presente estudo, a idade dos pacientes variou entre 3 meses e 93 anos e, dentre aqueles que faleceram devido à LV variou entre 5 meses e 86 anos. Semelhante amplitude etária, 6 meses a 93 anos, foi descrita no estado de Mato Grosso do Sul dentre 55 pacientes que faleceram devido à LV (76,4% dos óbitos ocorridos) entre 2003-2008 (Oliveira et al. 2010). Em 1994, na Ilha de São Luiz (Maranhão), os pacientes apresentaram entre 6 meses e 72 anos de idade (Silva et al. 1997). No Piauí, a idade dos pacientes variou entre 3 meses e 93 anos de idade (Costa et al. 1990).

Verificou-se maior proporção de casos em crianças de até 9 anos de idade (38,51%), sendo mais acometidas as menores de 5 anos (26,13%). Borges et al. (2008) relataram maior acometimento de crianças de até 10 anos (40,2%) entre os casos registrados em BH no ano de 2004. Na Região Metropolitana de Belo Horizonte (RMBH), Oliveira et al. (2006) descreveram uma maior proporção de casos em indivíduos <15 anos (64,2%) entre julho/1999 e dezembro/2000. Em outros estudos realizados no Brasil, as crianças menores de 5 anos também foram descritas como as mais acometidas pela doença: 25,7% no Rio de Janeiro/RJ (Marzochi et al. 1985), 60,7-63,8% na Ilha de São Luiz (Silva et al. 1997), 24% na RMBH (Silva et al. 2001), 42% em Três Lagoas/MS (Oliveira et al. 2006), 34,5% no Rio de Janeiro/RJ (Marzochi et al. 2009), 14,5% em Campo Grande/MS (Oliveira et al. 2010), 42% em Teresina/Piauí (Costa et al. 2010).

Ao longo da série cronológica estudada, não houve alteração na proporção de casos nas faixas etárias, diferentemente do que foi descrito por Marzochi et al. (2009), na cidade do Rio de Janeiro, a partir dos casos registrados de 1977 a 2006. Provavelmente, a série cronológica aqui estudada, 2002 a 2009, seja pequena para permitir tal avaliação e, uma vez que os primeiros casos autóctones registrados em BH ocorreram em 1994, uma série mais longa seria

mais adequada. Segundo Marzochi et al. (1985) e Marzochi et al. (2009), na cidade do Rio de Janeiro, havia inicialmente um predomínio de casos em adultos que, ao longo dos anos, sofreu redução, enquanto observou-se aumento da proporção de crianças acometidas. Segundo esses autores, tal fato suportaria a teoria de recente estabelecimento da doença como endêmica.

No presente estudo, indivíduos do sexo masculino foram acometidos em maior proporção, sendo 60,47% dos casos ($p < 0,05$). Esse predomínio foi significativo nas faixas etárias de 30-39 e ≥ 60 anos. Sharma et al. (1990) verificaram que a incidência de LV foi praticamente a mesma em ambos os sexos na faixa etária de 4 a 12 anos ($p > 0,05$), mas foi significativamente maior no sexo masculino com idade entre 13-60 anos comparado ao sexo feminino com idade entre 12-45 anos. Segundo esses autores, a incidência no sexo feminino foi de 83,3% no grupo etário pré-adolescência, enquanto que no grupo em idade reprodutiva foi de 35,5% ($p < 0,01$). Sugeriram que essa proteção poderia ser devido aos hormônios sexuais femininos.

Os óbitos também foram significativamente mais frequentes no sexo masculino ($p < 0,005$) com destaque para as faixas etárias de 30-39 e ≥ 60 anos. Portanto, vale ressaltar que essas duas faixas etárias se destacaram pela maior frequência de casos e de óbitos envolvendo indivíduos do sexo masculino. No Brasil, outros autores também descreveram o predomínio de casos em indivíduos do sexo masculino (Marzochi et al. 1985; Silva et al. 1997; Silva et al. 2001; Werneck et al. 2003; Marzochi et al. 2009; Costa et al. 2010; Oliveira et al. 2010).

No momento da suspeita clínica do quadro de LV, as manifestações registradas com maior frequência foram: febre (95,93%), esplenomegalia (88,97%), hepatomegalia (84,04%) e fraqueza (82,77%). Considerando a definição de caso suspeito de LV (Brasil 2009a) que inclui febre e esplenomegalia, a frequência simultânea dessas duas manifestações foi de 87,3%. Ao considerar também a hepatomegalia, 83% dos casos apresentaram os três sinais clínicos. Outros estudos realizados no Brasil descreveram como mais frequentes as seguintes manifestações, na ordem em que são citadas: febre, esplenomegalia, hepatomegalia e anemia (Silva et al. 2001); esplenomegalia, hepatomegalia, palidez e febre (Pastorino 2002); febre, palidez e aumento de volume abdominal (Rey et al. 2005); febre, esplenomegalia, anemia e hepatomegalia (Oliveira et al. 2006); febre, emagrecimento, esplenomegalia, hepatomegalia e palidez (Oliveira et al. 2010). Vale ressaltar que esses resultados estão de acordo com as clássicas descrições de Deane & Deane (1937) e Alencar & Aragão (1955), e também com observações posteriores de Marzochi et al. (1994), Costa et al. (1995) e Silva et al. (1997).

A leishmaniose visceral apresenta cura em mais de 90% dos casos desde que o tratamento seja realizado adequada e oportunamente. Considerando a necessidade e importância da redução da letalidade por essa doença, recomenda-se o diagnóstico e tratamento precoce dos casos (Brasil 2006a). Nesse contexto, foi avaliado o intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a notificação dos casos de LV que alcançou o valor máximo de 485 dias, com mediana de 24 dias dentre todos os casos incluídos no estudo. As faixas etárias de 20-29 anos (31 dias) e 50-59 anos (38 dias) apresentaram medianas significativamente superiores à menor delas (20 dias), observada dentre as crianças menores de 9 anos. O intervalo superior a 84 dias (> 12 semanas) apresentou proporção significativamente maior dentre os pacientes do sexo masculino ($p=0,005$).

No Brasil, há muitos relatos sobre a variabilidade no tempo de evolução da doença. Marzochi et al. (1985) descreveram a duração da doença de 10 dias a 5 meses dentre os casos de LV registrados no Rio de Janeiro no período de 1977-1983. Na Ilha de São Luiz (Maranhão), os pacientes apresentaram entre 6 meses e 1 ano de evolução da doença (Silva et al. 1997). Pastorino (2002) ao estudar crianças, em sua maioria proveniente do estado da Bahia, relatou que os sintomas antes da hospitalização apresentaram duração média de 5,6 meses. No estado do Ceará, dentre 450 crianças avaliadas, a duração média da doença antes da hospitalização foi de 8 semanas (Rey et al. 2005). No estado de Mato Grosso do Sul, o período entre o início da doença e diagnóstico foi de 3 a 87 dias, com a seguinte distribuição: 34% dos pacientes (11-20 dias), 15% (30-60 dias), 14% (21-30 dias), 11% (1-10 dias) e 4% (mais de 60 dias) (Oliveira et al. 2006a). Também no Mato Grosso do Sul, o tempo entre o início dos sintomas até a hospitalização, dos casos que evoluíram para o óbito, variou de 1 a 365 dias (média de 78,2 dias e mediana de 50 dias), sendo que os sintomas evoluíram em período inferior a 60 dias em 60% dos casos (Oliveira et al. 2010).

O intervalo entre o início dos sintomas e o início do tratamento apresentou as menores medianas dentre as crianças de até 9 anos (18 dias) e as maiores medianas nas faixas etárias de 20-29 (37 dias) e ≥ 60 anos (47 dias). Esse maior tempo para início do tratamento dos indivíduos ≥ 60 anos pode ter contribuído para a maior letalidade observada nessa faixa etária comparada às demais. O registro da data de início do tratamento no SINAN é de grande importância por possibilitar avaliações dos intervalos de tempo entre o início dos sintomas e o início do tratamento, entre a notificação e início do tratamento e também entre o início do

tratamento e óbito. No presente estudo, verificou-se que esta data não foi registrada em 27,13% dos casos.

A demora no diagnóstico e tratamento dos pacientes com LV e conseqüentemente uma duração prolongada dos sintomas tem sido identificada como fator de risco para o óbito (Silva et al. 2001; Werneck et al. 2003; Rey et al. 2005; Collin et al. 2006; Oliveira et al. 2010). Segundo o Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral, publicado pelo Ministério da Saúde (Brasil 2006b), o diagnóstico de quadros de LV em fase avançada pode ser atribuído à demora com que os doentes procuram os serviços de saúde, e por outro lado, a baixa capacidade de detecção dos casos pelos profissionais da rede básica de saúde.

Os fatores associados ao óbito por LV, identificados neste estudo, foram fraqueza, co-infecção *Leishmania*-HIV, presença de outro quadro infeccioso, fenômenos hemorrágicos, icterícia e idade ≥ 60 anos. Estes resultados corroboram com o Ministério da Saúde do Brasil (Brasil 2006a, 2009b) que descreve como sinais de gravidade dos casos clínicos de LV: idade inferior a 6 meses ou superior a 65 anos, icterícia, fenômenos hemorrágicos e as comorbidades, inclusive infecções bacterianas.

Os dados analisados, no presente estudo, foram obtidos a partir das notificações dos casos de LV que, geralmente, coincidem com o primeiro atendimento em que ocorre a suspeita clínica da doença. Ainda assim, permitiram a detecção de fatores associados ao óbito por LV. Portanto, demonstram a possibilidade de identificação precoce de pacientes mais vulneráveis ao óbito, já no momento da suspeita clínica do caso, e que necessitarão de atenção especial quanto aos cuidados clínicos. Tal possibilidade pode contribuir para a redução da letalidade devido à instituição de tratamentos específicos e de suporte oportunos e efetivos. No Brasil, outros autores estudaram o perfil clínico e laboratorial relacionado à mortalidade por LV e sugerem o uso desse conhecimento para auxiliar no manejo clínico dos pacientes e na redução da letalidade pela doença (Werneck et al. 2003; Brasil 2006a; Costa et al. 2010; Oliveira et al. 2010).

No nordeste do Brasil, em pacientes < 15 anos, foram identificados os seguintes preditores de risco de óbito por LV: icterícia, hemorragia de mucosas, presença de outro quadro infeccioso, dispnéia, contagem de plaquetas e de neutrófilos (Sampaio et al. 2010). Comparado ao

presente estudo, ambos identificaram icterícia, fenômenos hemorrágicos e presença de outro quadro infeccioso como fatores associados ao óbito por LV.

A fraqueza é um dos sintomas do quadro clínico inicial de LV e, mesmo assim apresentou-se significativamente associada ao óbito. Isso pode ser explicado pelo fato do presente estudo ter sido realizado a partir das manifestações clínicas registradas no primeiro atendimento em que ocorreu a suspeita clínica da doença. Portanto, a detecção precoce do quadro de fraqueza pode ajudar na identificação de indivíduos com maiores chances de apresentarem uma evolução insatisfatória. Outro estudo realizado no Brasil (Campo Grande/Mato Grosso do Sul) avaliou 55 pacientes hospitalizados, que faleceram devido à LV, com identificação de hiporexia (65,5%), astenia (58,1%) e adinamia (29%) (Oliveira et al. 2010). É provável que tais manifestações clínicas estejam relacionadas ao quadro de fraqueza, relatado pelos pacientes durante a anamnese, o que corrobora com os nossos resultados.

No grupo de pacientes estudados, foram observadas frequências elevadas de febre e esplenomegalia (87,3%) e também de febre, hepatomegalia e esplenomegalia (83%). Um caso suspeito de LV é definido como o indivíduo proveniente de área com transmissão, com febre e esplenomegalia ou proveniente de área sem transmissão, com febre e esplenomegalia, desde que descartados os diagnósticos diferenciais mais frequentes na região (Brasil 2006b). Como é esperado que a grande maioria dos pacientes apresente tais sinais clínicos, as frequências relativas de febre e esplenomegalia foram semelhantes entre os casos que se curaram e os óbitos.

A icterícia foi registrada em 27 pacientes, dos quais 14 (51,85%) evoluíram para o óbito. Ela aumentou a chance de óbito por LV em 10 vezes (ORajustada=10,08, IC95% 3,74-27,15), independentemente de outras manifestações clínicas. O pequeno número de pacientes com icterícia, no momento da suspeita do quadro de LV, contribuiu para a amplitude desse intervalo de confiança. No Brasil, na cidade de Teresina (Piauí), a avaliação de 12 casos (óbitos) e 78 controles (curas) revelou os seguintes fatores associados ao óbito por LV (Werneck et al. 2003): anemia, icterícia, diarreia e febre por mais de 60 dias, sendo que esses três últimos fatores prognósticos foram identificados ao primeiro exame clínico dos pacientes. De forma semelhante ao nosso estudo, a icterícia aumentou a chance de óbito em 10,6 vezes (IC 95% 1,18-94,8) (Werneck et al. 2003). Também no Brasil, Estado de Mato Grosso do Sul,

a icterícia foi observada à admissão hospitalar de 20% dos pacientes que evoluíram para o óbito (Oliveira et al. 2010). Vale ressaltar que, nesses três estudos, o registro de icterícia se deu no primeiro exame clínico do paciente com suspeita da doença. Portanto, a identificação precoce de icterícia, seja no primeiro atendimento ou durante o acompanhamento do paciente, pode ser de grande auxílio na identificação de indivíduos mais vulneráveis a um pior prognóstico.

Segundo alguns autores, a icterícia seria um sinal de acometimento hepático (Costa et al. 2010) como, por exemplo, intensa lesão necrótica do fígado em alguns casos de LV (Duarte & Corbett 1987; Hervas et al. 1991). Alterações moderadas da função hepática, associadas a trombocitopenia, podem iniciar processos hemorrágicos até mesmo graves (Seaman et al. 1996). Oliveira et al. (2010) avaliaram os aspectos clínicos e laboratoriais à admissão hospitalar e no óbito de 55 pacientes com LV. À admissão, observou-se elevação de albumina e de AST. Já no óbito, os níveis de creatinina e amilase apresentaram-se aumentados (Oliveira et al. 2010). Valores elevados de enzimas hepáticas, no momento da admissão, associado ao fato de que os pacientes não haviam recebido nenhum tipo de medicação e já apresentavam quadros icterícos, sugerem o envolvimento hepático pela ação da *Leishmania* causando hepatite (Jeronimo et al. 1994).

A idade dos casos que se curaram variou de 5 meses a 86 anos e dos óbitos de 3 meses a 93 anos, com a maior letalidade na faixa etária ≥ 60 anos (24,42%). Resultados semelhantes foram obtidos por outros autores que descrevem uma amplitude etária de 6 meses a 93 anos, sendo que a faixa etária ≥ 60 anos também apresentou a maior letalidade (20%) (Oliveira et al. 2010). Espera-se que as pessoas mais velhas apresentem um risco mais elevado de morte do que a população em geral, por várias razões além da LV como, por exemplo, devido às doenças cardiovasculares. Ressalta-se que o antimoníato de N-metil glucamina é a droga de primeira escolha para tratamento da LV e um dos seus potenciais efeitos colaterais é a arritmia cardíaca grave. No presente estudo, essa droga foi utilizada em 50 pacientes ≥ 60 anos (50/86; 58%) e desses 7 faleceram (7/50; 14%).

Nos dois modelos logísticos multivariados, a idade ≥ 60 anos foi identificada como fator associado ao óbito por LV (OR = 2,51 e OR = 3,11; $p < 0.05$). Vale ressaltar que foram estudados 86 pacientes ≥ 60 anos (21 óbitos e 65 curas) que representaram 19% do total de

óbitos. Em outro estudo incluindo 12 óbitos e 78 curas, a análise univariada não evidenciou diferença significativa entre óbitos e curas quanto à idade (Werneck et al. 2003). Os nossos resultados apontam os indivíduos ≥ 60 anos como mais vulneráveis ao óbito por LV e, portanto, a confirmação da doença, nessa faixa etária, representa uma situação de alerta.

Segundo o Ministério da Saúde do Brasil (Brasil 2006a), essa associação entre idade e pior prognóstico para LV foi caracterizada de duas maneiras: como um sinal de alerta (pacientes com idade entre 50 e 65 anos) e também como sinal de gravidade (pacientes acima de 65 anos). Em 2009, o Ministério da Saúde cita as faixas etárias de <1 ano e >40 anos como aquelas de maior risco (Brasil 2009c). Em outro estudo (Costa et al. 2010), as crianças menores de 1 ano e os adultos >40 anos de idade e as co-morbidades, mas não o sexo, foram relevantes para o óbito por LV.

A manifestação de outro quadro infeccioso foi registrada em 63 pacientes, dos quais 19 (30,16%) faleceram, com diferença significativa entre óbitos (17,12%) e curas (5,66%). No modelo logístico multivariado, a manifestação de outro quadro infeccioso, além da LV, contribuiu para aumentar as chances de óbito em 3 vezes. Outros autores descrevem uma frequência bem mais elevada do diagnóstico de infecções (65,5%) em 55 pacientes que evoluíram para o óbito por LV, avaliados à admissão hospitalar e durante o período de internação, com destaque para a ocorrência de sepse (66,7%) e pneumonia (63,9%) (Oliveira et al. 2010). Provavelmente, essa maior frequência de infecções foi diagnosticada pelo fato de todos os pacientes terem sido hospitalizados e, portanto, passíveis de avaliações à admissão hospitalar e ao longo da internação. Os pacientes com LV são caracteristicamente neutropênicos e, portanto, têm resposta inflamatória diminuída e estão em risco aumentado de apresentar infecção estabelecida ou oculta (Andrade et al. 1990). Esse mecanismo fisiopatológico pode explicar a presença de outro quadro infeccioso como fator prognóstico para o óbito.

No primeiro atendimento em que houve a suspeita clínica de LV, os fenômenos hemorrágicos foram registrados em 27 pacientes (11 óbitos e 16 curas), com diferença estatística entre óbitos (9,91%) e curas (2,06%). Essa manifestação clínica aumentou 3,5 vezes as chances de óbito. Outros autores identificaram a ocorrência de quadro hemorrágico em 32,7% dos óbitos (Oliveira et al. 2010). Os quadros infecciosos e hemorrágicos são complicações clássicas da LV (Werneck et al. 2003; Brasil 2006a; 2006b; Costa et al. 2010; Oliveira et al. 2010) e foram

registrados em 19 e 11 óbitos, respectivamente, sendo que 12 pacientes apresentaram ambas as complicações, dos quais 6 (50%) faleceram. Estudos de caso-controle realizados no Brasil (Teresina/Piauí) demonstraram que todos os casos faleceram com uma dessas complicações: infecções ou hemorragias (Werneck et al. 2003), sendo que as infecções bacterianas e as hemorragias foram os dois fatores mais relevantes associados ao óbito (Costa et al. 2010). Na Tunísia, dentre os sete fatores associados ao mau prognóstico da doença em crianças, foram citados os fenômenos hemorrágicos e o tempo entre o início dos sintomas e a primeira consulta superior a 56 dias (Abdelmoula et al. 2003). No presente estudo, o tempo entre o início dos sintomas e a suspeita clínica de LV não apresentou tal associação.

A aparente causa dos fenômenos hemorrágicos seria a coagulação intravascular disseminada (DIC) (Lomtadze et al. 2005) que provavelmente utiliza a mesma via que a sepse: a inflamação causaria DIC por ativação da coagulação e da fibrinólise ativadas pela resposta inflamatória (Esmon 2004).

As co-infecções com HIV e tuberculose apresentaram-se, na análise univariada, significativamente associadas ao óbito ($p < 0,05$). No entanto, apenas a co-infecção *Leishmania*-HIV permaneceu no modelo logístico multivariado como fator associado ao óbito (ORajustada 2,36; IC95% 1,15-4,84). Com a implementação da nova versão do SINAN, em 2007, a co-infecção com tuberculose deixou de ter um campo específico para registro na ficha de notificação desse sistema de informação.

A co-infecção *Leishmania*-HIV é um emergente problema que requer urgente atenção. Pacientes co-infectados podem recidivar repetidamente, apesar de adequadamente tratados e, frequentemente, o desfecho é fatal (Alvar et al. 2008). A LV, nos últimos anos, assumiu caráter de doença oportunista em pessoas infectadas com o HIV e a concomitância de ambas as infecções pode reduzir a sobrevivência dos pacientes (Chaisson 1998; Choi & Lerner 2001).

Sabe-se que a presença de LV no indivíduo infectado pelo vírus HIV acelera a progressão desta infecção ao promover a replicação viral, agravando ainda mais o estado de imunossupressão (Chaisson 1998). Por outro lado, observou-se *in vitro* que o HIV induz a replicação de *Leishmania* pela diminuição de células T capazes de reconhecer antígenos da mesma. Há relatos de que o HIV, além da *Leishmania*, pode invadir e se replicar em

macrófagos, mesmo sendo as células TCD4+ as preferenciais (Cruz et al. 2006). Deste modo, pode ocorrer a atuação sinérgica desses patógenos na potencialização das infecções em pacientes co-infectados (Wolday et al. 1998).

Na região nordeste do Brasil (Teresina/Piauí), um estudo caso-controle (76 óbitos e 320 curas) foi realizado a partir de uma série cronológica de 10 anos de registros hospitalares (1996-2005) de pacientes com LV. A co-infecção *Leishmania*-HIV foi registrada em nove pacientes, sendo que 6 deles faleceram. Apesar do pequeno número de pacientes com infecção pelo HIV, os autores relataram que ela foi uma séria ameaça à sobrevivência dos pacientes (ORajustada 19,0; IC95%1,7-211,3). Entretanto, desconhecem o motivo da co-infecção aumentar a letalidade: se aumenta os riscos associados com a própria doença ou se leva ao óbito por outras infecções oportunistas (Costa et al. 2010). De qualquer forma, os dados indicam que pacientes com LV devem ser testados para HIV e especial atenção deve ser dada aos infectados (Brasil 2006a, 2006b; Costa et al. 2010).

No Brasil, o Ministério da Saúde chama atenção para os fatores associados ao óbito por LV ao definir os pacientes com sinais de alerta e de gravidade (Brasil 2006a, 2009b). Os resultados deste estudo corroboram com as definições do Ministério da Saúde, porém, na presença de fatores prognósticos identificados precocemente, ainda é necessário a adoção de estratégias clínicas para reduzir os óbitos pela doença. Conforme descrito por outros autores: “the problem lies in what kind of medical decisions should be made after identifying patients at high risk of death” (Werneck et al. 2003).

No Sudão, a idade ≥ 45 anos, duração da doença ≥ 5 meses, desnutrição e anemia intensa apresentaram-se associados ao maior risco de óbito em decorrência da LV (Seaman et al. 1996). Também no Sudão (Collin et al. 2004) foram descritos os seguintes fatores prognósticos: idade inferior a 2 anos ou superior a 45 anos, desnutrição, tempo de doença ≥ 5 meses, anemia, esplenomegalia e o risco ainda mais elevado foi associado a episódios de diarreia, vômitos e sangramento.

O sistema de escore prognóstico foi elaborado com base nos casos do período de 2007-2009 que coincide com a versão Net do SINAN, vigente desde 2007 até o presente momento. Dentre as variáveis acrescidas nessa versão foram identificados três como fatores prognósticos para o óbito por LV conforme resultados já apresentados. O sistema de escore

aqui descrito (manifestação de outro quadro infeccioso, fenômenos hemorrágicos, icterícia e idade ≥ 60 anos) apresentou os seguintes parâmetros: sensibilidade (71,43%), especificidade (73,70%), valor preditivo positivo (28,93%), valor preditivo negativo (94,51%) e área sob a curva ROC (75,59%). Provavelmente, por não incluir exames laboratoriais, esse sistema de escores não tenha apresentado performance satisfatória. É um sistema simples e barato por ser pautado na idade do paciente e em manifestações clínicas identificáveis no momento da suspeita clínica do quadro de LV. A identificação de fatores prognósticos isolados ou a combinação deles auxilia na tomada de decisões sobre o manejo clínico do paciente com LV. No entanto, estudos que promovam uma melhor compreensão dos fatores que levam a uma apresentação clínica moderada ou mais grave da LV são necessários.

Há relatos de iniciativas de elaboração de sistemas de escores prognósticos para auxiliar no manejo clínico dos pacientes com LV (Werneck et al. 2003; Sampaio et al. 2010). O sistema proposto por Sampaio et al. (2010) inclui dispnéia, contagem de neutrófilos e de plaquetas, presença de outro quadro infeccioso, hemorragias de mucosas e icterícia. Esses três últimos fatores prognósticos são descritos também no presente estudo. Outro sistema proposto inclui: diarreia, febre por mais de 60 dias, hematócrito inferior a 20% e icterícia (Werneck et al. 2003). Os dois sistemas citados apresentam, respectivamente: sensibilidade (88,7% e 85,7%), especificidade (78,5% e 92,5%), valor preditivo positivo (32,0% e 54,6%), valor preditivo negativo (78,5% e 98,4%) e área sob a curva ROC (89,5% e 88,2%). Segundo Werneck et al. (2003) um ponto de especial interesse é a avaliação da aplicabilidade do sistema de escores a pessoas imunocomprometidas e com LV.

A questão é a definição de um sistema de escores adequado para uso em unidades básicas de saúde, as quais devem ser capazes de detectar precocemente os casos e encaminhar aqueles que necessitem de atendimento hospitalar de referência. Neste contexto da qualidade da assistência, o Ministério da Saúde do Brasil (Brasil 2006b) considera que o serviço de vigilância local deve estruturar as unidades de saúde promovendo a capacitação de profissionais para: suspeitar, diagnosticar e tratar precocemente os casos, bem como organizar o serviço para agilizar o diagnóstico laboratorial e a assistência ao paciente. Deve ser definido, estabelecido e divulgado o fluxo das unidades de referência e contra-referência. Pesquisadores sugerem a necessidade de maior agilidade no diagnóstico laboratorial ao primeiro atendimento clínico e o desenvolvimento de novas drogas com baixa toxicidade, a fim de reduzir a letalidade por LV (Oliveira et al. 2010).

No Brasil, todos os casos suspeitos ou confirmados da doença devem ser informados ao Ministério da Saúde/SINAN. Nesse sistema de informação, o instrumento de coleta de dados e notificação dos casos é a ficha de investigação epidemiológica. Todos os campos dessa ficha devem ser criteriosamente preenchidos, mesmo quando a informação for negativa. No entanto, algumas variáveis do SINAN não foram avaliadas devido ao elevado percentual de ausência de preenchimento como escolaridade, ocupação, raça/cor e peso. A qualidade inadequada de dados e de preenchimento dos prontuários médicos foi descrita no Brasil como problema crônico (Silva & Tavares-Neto 2007). Portanto, este estudo chama a atenção para o debate sobre a utilidade e limitações do banco de dados do Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN).

Os sistemas de informação em saúde têm como propósitos coletar, processar, analisar e disseminar dados gerados a partir de fontes específicas. Por exemplo, o SINAN é alimentado pelos dados das notificações de casos geradas pelo sistema de vigilância epidemiológica das três esferas de governo. O Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) é alimentado pelos dados das declarações de óbitos e o Sistema de Informações Hospitalares do SUS trabalha com dados sobre internações realizadas na rede pública e contratada (Brasil 2009b). O presente estudo utilizou os dados do SINAN, já que os dados do SIM foram utilizados para complementação ou checagem de algum dado sobre os casos de LV. Verificou-se que o SINAN tem evoluído à medida que novas versões são implementadas. Por exemplo, em 2007, houve a inclusão de importantes variáveis clínicas e da data de início de tratamento na versão Net.

Durante este estudo, verificou-se a ausência da data de início dos sintomas em 31 pacientes (3,5% dos casos incluídos no estudo). Será que a definição dessa data não seria mesmo possível para esses pacientes ou houve problema no seu registro? Essa ausência implicou em intervalos entre as datas de início de sintomas e de notificação iguais a zero que, por sua vez, interfere na avaliação desse intervalo. Um outro problema identificado foi a elevada proporção de dados faltantes no campo destinado ao registro da data de início do tratamento (27,13%). Foi verificada também a ocorrência de subnotificação de casos, demonstrada pelas mesmas datas de início de sintomas e do óbito. Isso ocorreu quando a vigilância epidemiológica teve ciência do caso por meio da declaração de óbito, quando esta mencionava a LV como causa básica de óbito.

No Brasil, Maia-Elkhoury et al. (2007) estimaram a subnotificação de casos e a cobertura de alguns sistemas nacionais de informações (SINAN, SIM e SIH/SUS) a partir de registros nacionais sobre leishmaniose visceral. A subnotificação estimada de casos no SINAN em relação ao SIM foi de 45% e de óbitos no SIM quando comparado ao SINAN foi de 53,0%. A comparação entre SINAN e SIH-SUS permitiu uma estimativa de incidência de 2,9 casos de LV por 100 mil habitantes, 70,5% mais alta que a encontrada apenas com dados do SINAN. A partir da comparação dos dados do SIM e SINAN, estimaram uma letalidade de 8%, um incremento de 16% da inicialmente registrada no SINAN. Vale ressaltar que esses autores estudaram os dados de todos os estados que tiveram o registro de casos confirmados, internação ou óbito por LV, mas os dados não foram analisados segundo as regiões do Brasil. É provável que existam diferenças regionais na qualidade e cobertura desses sistemas de informações decorrentes, dentre outros fatores, de diferenças nas estruturas dos serviços de vigilância.

Uma revisão sobre o controle da leishmaniose visceral relata que o contexto nas Américas pode ser caracterizado pela falta de compromisso político, lacunas no conhecimento científico e a fragilidade do manejo clínico dos casos e dos sistemas de vigilância. Uma forte vigilância provavelmente contribuirá para a qualidade dos dados neste complexo cenário (Romero & Boelaert 2010). O reforço da capacidade do sistema de vigilância seria essencial para minimizar a subnotificação de casos, sendo fundamental para o controle da LV a disponibilidade de informação de modo contínuo, sistemático e de boa qualidade (Maia-Elkhoury et al. 2007). Segundo a WHO (2010), um dos desafios frente às doenças tropicais negligenciadas é a melhoria dos sistemas de informações, uma vez que à medida que as intervenções alcançam mais pessoas e novas tecnologias são incorporadas, respostas mais rápidas são necessárias sobre a epidemiologia, transmissão e surtos de doenças. De maneira semelhante, os gestores de programas precisam reagir rapidamente às informações sobre cobertura, adequação, aceitação e impacto das intervenções.

Neste contexto, deve-se investir no aprimoramento dos sistemas de informação e promover a contínua atualização dos profissionais de saúde sobre a situação epidemiológica da doença, bem como sensibilizá-los para a suspeita clínica. Considera-se, portanto, que a melhoria do SINAN e o conhecimento e uso dos fatores associados ao óbito na avaliação, prognóstico e manejo clínico dos pacientes podem contribuir para a redução da letalidade por leishmaniose visceral.

4.5 Conclusões

Os dados clínico-epidemiológicos analisados, neste estudo, foram obtidos no primeiro atendimento em que ocorreu a suspeita clínica de LV com consequente notificação do caso. Ainda assim, permitiu a detecção de fatores associados ao óbito por LV: idade ≥ 60 anos, sensação de fraqueza, icterícia, fenômenos hemorrágicos, presença de outro quadro infeccioso e co-infecção *Leishmania*-HIV. Portanto, demonstra a possibilidade de detecção oportuna de indivíduos mais vulneráveis já no momento da suspeita clínica do caso.

Os resultados apontam para a importância de co-infecções (HIV e outras) na evolução clínica dos pacientes, podendo levar ao óbito. Ressalta-se que a segunda maior letalidade foi observada na faixa etária de indivíduos de 30 a 39 anos (20,21%).

Com base nos resultados obtidos a partir dos dados de LV de Belo Horizonte, do período de 2002-2009, a faixa etária mais acometida foi representada pelas crianças menores de cinco anos e a maior chance de óbito foi observada em indivíduos de 60 anos ou mais. Esses resultados chamam a atenção para a necessidade de aumentar a sensibilidade do sistema de vigilância para identificação precoce de casos suspeitos, especialmente nessas faixas etárias, que devem receber especial atenção, desde o momento da suspeita clínica, assim como no diagnóstico laboratorial e tratamento.

O conhecimento e uso dos fatores associados ao óbito na avaliação, prognóstico e manejo clínico dos pacientes podem contribuir para a redução da letalidade por leishmaniose visceral.

É necessário melhorar a qualidade dos dados do módulo de LV do SINAN, uma vez que foram excluídas deste estudo as variáveis que apresentaram elevado percentual de ausência de preenchimento.

Torna-se necessário aumentar a sensibilidade do sistema de vigilância para reduzir a subnotificação de casos, melhorar o acompanhamento da evolução dos pacientes e para auxiliar ainda mais nas ações do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral em Belo Horizonte.

5 – Conclusões gerais

Os resultados obtidos nesse estudo permitem as seguintes conclusões:

- A incidência de leishmaniose visceral apresenta tendência crescente em todos os distritos sanitários de Belo Horizonte.
- A abordagem bayesiana apresenta-se como uma alternativa interessante para avaliação das tendências de variação espacial e evolução temporal da incidência de leishmaniose visceral em Belo Horizonte.
- O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) é uma importante ferramenta da vigilância e controle da leishmaniose visceral, mesmo frente à necessidade de melhoria na qualidade dos dados, subnotificação e consistência dos bancos de dados.
- As variáveis contidas na ficha de investigação do SINAN permitem identificação, já no momento da suspeita clínica, de parte dos casos com tendência à evolução desfavorável do quadro de leishmaniose visceral, incluindo o óbito.
- A co-infecção *Leishmania*-HIV, em um grande centro urbano como Belo Horizonte, deve ser considerada na suspeita, diagnóstico e tratamento dos casos de leishmaniose visceral.
- A incidência e letalidade por leishmaniose visceral podem ser mais bem acompanhadas e trabalhadas, dentre outros fatores, pelo fortalecimento da vigilância do processo saúde-doença da população (risco associado ao local de residência, evolução do quadro clínico, co-infecções, dados da população e de infecção canina, dentre outros dados importantes).
- A elevada letalidade por leishmaniose visceral, identificada em indivíduos ≥ 60 anos, indica que os pacientes dessa faixa etária devem receber atenção especial desde o momento da suspeita clínica, assim como no diagnóstico e tratamento.
- A letalidade dentre os indivíduos de 30-39 anos foi a segunda maior, depois da faixa etária de ≥ 60 anos, o que chama atenção para suspeita, diagnóstico e tratamento, incluindo a possibilidade da presença de co-morbidades.
- Em um grande centro urbano como Belo Horizonte, piores condições sócio-econômicas, representadas por renda e escolaridade, apresentaram-se associadas ao risco de leishmaniose visceral.
- A identificação de associação entre casos humanos de leishmaniose visceral e infecção canina chama atenção para as estratégias de controle direcionadas a esses animais domésticos em ambiente urbano.

6- Considerações finais

Este estudo foi realizado a partir de dados secundários, o que chama a atenção para a importância de se valorizar os sistemas de informação existentes e utilizados na área de saúde, assim como zelar pela qualidade dos mesmos. No entanto, o uso de dados secundários apresenta como limitação a possibilidade de ausência de preenchimento e de inconsistências. Os sistemas de informação, por sua vez, estão sujeitos à subnotificação.

No estudo de doenças com período de incubação variável e extenso, como no caso da leishmaniose visceral, a definição do local provável de infecção torna-se difícil. No presente estudo, os casos da doença foram avaliados segundo o local de residência dos pacientes, uma vez que as investigações epidemiológicas, realizadas por técnicos da Secretaria Municipal de Saúde de BH quando da ciência do caso, não identificaram outro local provável de infecção.

Durante a realização deste estudo foi sentida a falta de dados sobre a população canina segundo as áreas de abrangência de Belo Horizonte. Como o censo canino é realizado anualmente, recomenda-se o registro de seus dados no módulo para LV do sistema de informação SCZOO da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte.

O Índice de Vulnerabilidade à Saúde (IVS) apresentou-se como potencial ferramenta para avaliação do risco de leishmaniose visceral em Belo Horizonte, no período 2007-2009, apesar de ter sido elaborado a partir de dados do censo demográfico realizado pelo IBGE em 2000. Por isso, considera-se importante a atualização desse indicador a partir de dados do novo censo demográfico do IBGE.

O fato de Belo Horizonte ter uma excelente base geográfica georreferenciada possibilitou a realização deste estudo e, certamente, contribuiu para as ações de vigilância em saúde e planejamento de políticas públicas pautadas no território de Belo Horizonte.

No presente estudo, os delineamentos ecológicos permitiram a identificação de associações, no entanto, devido às características inerentes a esse delineamento epidemiológico não foi possível o estabelecimento de inferências causais.

Apêndice A

Código implementado no Programa R para estimativa das taxas de incidência de LV dos distritos sanitários de Belo Horizonte no período 2002-2009 utilizando o modelo linear generalizado (GLM)

```
ft1<-read.table("C:\\Documents and Settings\\deucliciano\\Meus documentos\\val-
lv\\leste.CSV", sep=';',h=T)
ft2<-read.table("C:\\Documents and Settings\\deucliciano\\Meus documentos\\val-
lv\\barreiro.CSV", sep=';',h=T)
ft3<-read.table("C:\\Documents and Settings\\deucliciano\\Meus documentos\\val-
lv\\centrosul.CSV", sep=';',h=T)
ft4<-read.table("C:\\Documents and Settings\\deucliciano\\Meus documentos\\val-
lv\\pampulha.CSV", sep=';',h=T)
ft5<-read.table("C:\\Documents and Settings\\deucliciano\\Meus documentos\\val-
lv\\venda nova.CSV", sep=';',h=T)
ft6<-read.table("C:\\Documents and Settings\\deucliciano\\Meus documentos\\val-
lv\\nordeste.CSV", sep=';',h=T)
ft7<-read.table("C:\\Documents and Settings\\deucliciano\\Meus documentos\\val-
lv\\noroeste.CSV", sep=';',h=T)
ft8<-read.table("C:\\Documents and Settings\\deucliciano\\Meus documentos\\val-
lv\\oeste.CSV", sep=';',h=T)
ft9<-read.table("C:\\Documents and Settings\\deucliciano\\Meus documentos\\val-
lv\\norte.CSV", sep=';',h=T)

rm(list=ls(all=T))

t<-1:16
casos1<-as.numeric(ft1$casos)
y1<-casos1
regiao1<-regiao
modm1<- glm(y~ offset(log(pop1))+ano1, family=poisson(link="log"), data=ft1)
summary(modm1)
taxa1<-(casos1/pop1)*100000
r1<-exp(modm1$coef[2]*t+ modm1$coef[1])*100000
ano<-1:16
plot(r1,type='l',ylim=c(0,10),lty=1,main="Regiões")

casos2<-as.numeric(ft2$casos)
y2<-casos2
pop2<-as.numeric(ft2$pop)
ano2<-as.numeric(ft2$anos)
modm2<- glm(glm~ offset(log(pop2))+ano2, family=poisson(link="log"), data=ft2)
summary(modm2)
taxa2<-(casos2/pop2)*100000
r2<-exp(modm2$coef[2]*t+ modm2$coef[1])*100000

casos3<-as.numeric(ft3$casos)
y3<-casos3
pop3<-as.numeric(ft3$pop)
ano3<-as.numeric(ft3$anos)
modm3<- glm(y~ offset(log(pop3))+ano3, family=poisson(link="log"), data=ft3)
summary(modm3)
taxa3<-(casos3/pop3)*100000
r3<-exp(modm3$coef[2]*t+ modm3$coef[1])*100000

casos4<-as.numeric(ft4$casos)
y4<-casos4
pop4<-as.numeric(ft4$pop)
ano4<-as.numeric(ft4$anos)
modm4<- glm(y~ offset(log(pop4))+ano4, family=poisson(link="log"), data=ft4)
summary(modm4)
taxa4<-(casos4/pop4)*100000
```

```

r4<-exp(modm4$coef[2]*t+ modm4$coef[1])*100000

casos5<-as.numeric(ft5$casos)
y5<-casos5
pop5<-as.numeric(ft5$pop)
ano5<-as.numeric(ft5$anos)
modm5<- glm(y~ offset(log(pop5))+ano5, family=poisson(link="log"), data=ft5)
summary(modm5)
taxa5<-(casos5/pop5)*100000
r5<-exp(modm5$coef[2]*t+ modm5$coef[1])*100000

casos6<-as.numeric(ft6$casos)
y6<-casos6
pop6<-as.numeric(ft6$pop)
ano6<-as.numeric(ft6$anos)
modm6<- glm(y~ offset(log(pop6))+ano6, family=poisson(link="log"), data=ft6)
summary(modm6)
taxa6<-(casos6/pop6)*100000
r6<-exp(modm6$coef[2]*t+ modm6$coef[1])*100000

casos7<-as.numeric(ft7$casos)
y7<-casos7
pop7<-as.numeric(ft7$pop)
ano7<-as.numeric(ft7$anos)
modm7<- glm(y~ offset(log(pop7))+ano7, family=poisson(link="log"), data=ft7)
summary(modm7)
taxa7<-(casos7/pop7)*100000
r7<-exp(modm7$coef[2]*t+ modm7$coef[1])*100000

casos8<-as.numeric(ft8$casos)
y8<-casos8
pop8<-as.numeric(ft8$pop)
ano8<-as.numeric(ft8$anos)
modm8<- glm(y~ offset(log(pop8))+ano8, family=poisson(link="log"), data=ft8)
summary(modm8)
taxa8<-(casos8/pop8)*100000
r8<-exp(modm8$coef[2]*t+ modm8$coef[1])*100000

casos9<-as.numeric(ft9$casos)
y9<-casos9
pop9<-as.numeric(ft9$pop)
ano9<-as.numeric(ft9$anos)
modm9<- glm(y~ offset(log(pop9))+ano9, family=poisson(link="log"), data=ft9)
summary(modm9)
taxa9<-(casos9/pop9)*100000
r9<-exp(modm9$coef[2]*t+ modm9$coef[1])*100000

ano<-1:16
plot(r1,type='l',ylim=c(0,10),lty=1,main="Regiões")
points(ano,r2, col=2,type='l',lty=2)#verde
points(ano,r3, col=3,type='l',lty=3)#azul
points(ano,r4, col=4,type='l',lty=4)#azul claro
points(ano,r5, col=5,type='l',lty=5)#rosa
points(ano,r6, col=6,type='l',lty=6)#amarelo
points(ano,r7, col=7,type='l',lty=7)#cinza
points(ano,r8, col=8,type='l',lty=8)#cinza
points(ano,r9, col=9,type='l',lty=9)#cinza

par(mar=c(4.5,4.5,3,1), mgp=c(3.7,1,0))
plot(0,axes=F,ylab='',type="n",main="Legenda",cex.main=2)
box();
legend("center",c("leste","barreiro","centro sul","pampulha", "venda nova",
"nordeste","noroeste","oeste", "norte"),col=1:9,lty=1:9)

#simplificando o modelo
ft<-read.table("C:\\Documents and Settings\\deucliciano\\Meus documentos\\val-
lv\\uniao.CSV", sep=';',h=T)
head(ft)

```

```

class(ft$regiao)
class(ft$casos)
class(ft$pop)
class(ft$ano)
table(ft$regiao)
regiao<-as.factor(ft$regiao)
y<-ft$casos
ano<-ft$ano

modm1<-glm(y~offset(log(pop))+ano+
as.factor(regiao),family=poisson(link="log"),data=ft)
summary(modm1)
dev1<-deviance(modm1)

t<-1:16
taxa9<-(casos9/pop9)*100000
novo<-exp(modm1$coef[3]+ modm1$coef[2]*t+ modm1$coef[1])*100000
ano<-1:16

plot(novo,type='l',ylim=c(0,10),lty=1,main="Regiões")
points(ano,r4,type='l',col=2,lty=2)
points(ano,r7,type='l',col=3,lty=3)
points(ano,r9,type='l',col=4,lty=4)

par(mar=c(4.5,4.5,3,1),mgp=c(3.7,1,0))
plot(0,axes=F,ylab='',type="n",main="Legenda",cex.main=2)
box();
legend("center",c("leste,barreiro,centro sul,venda nova,
nordeste,oeste","pampulha","noroeste","norte"),col=1:4,lty=1:4)

```

Apêndice B

Saídas do programa R para os modelos GLM da incidência de casos de LV por distrito sanitário, Belo Horizonte, 1994-2009

Pampulha

```
Call: glm(formula = y ~ offset(log(pop)) + ano, family = poisson(link = "log"),
  data = ft)
```

Deviance Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.2054	-1.4597	-0.5534	0.5724	2.7626

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-11.66054	0.36154	-32.252	< 2e-16 ***
ano	0.11998	0.03036	3.951	7.77e-05 ***

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for poisson family taken to be 1)

Null deviance: 52.986 on 15 degrees of freedom
Residual deviance: 35.745 on 14 degrees of freedom
AIC: 80.008

Number of Fisher Scoring iterations: 5

Norte

```
Call: glm(formula = y ~ offset(log(pop)) + ano, family = poisson(link = "log"),
  data = ft)
```

Deviance Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.95594	-1.38039	-0.08512	0.42618	3.16490

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-10.56020	0.21070	-50.121	< 2e-16 ***
ano	0.08677	0.01824	4.757	1.96e-06 ***

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for poisson family taken to be 1)

Null deviance: 59.746 on 15 degrees of freedom
Residual deviance: 35.975 on 14 degrees of freedom
AIC: 101.20

Number of Fisher Scoring iterations: 5

Nordeste

```
Call: glm(formula = y ~ offset(log(pop)) + ano, family = poisson(link = "log"),
  data = ft)
```

Deviance Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-3.0124	-1.4056	-0.0915	0.4003	3.2878

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-10.13556	0.14411	-70.331	< 2e-16 ***
ano	0.04551	0.01349	3.372	0.000745 ***

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for poisson family taken to be 1)

Null deviance: 56.259 on 15 degrees of freedom
Residual deviance: 44.688 on 14 degrees of freedom
AIC: 121.46

Number of Fisher Scoring iterations: 4

Barreiro

Call: glm(formula = y ~ offset(log(pop)) + ano, family = poisson(link = "log"),
data = ft)

Deviance Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-1.29059	-0.79697	0.07744	0.32042	0.93431

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-13.52114	0.47920	-28.22	< 2e-16 ***
ano	0.22147	0.03673	6.03	1.64e-09 ***

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for poisson family taken to be 1)

Null deviance: 55.4221 on 15 degrees of freedom
Residual deviance: 7.5323 on 14 degrees of freedom
AIC: 53.625

Number of Fisher Scoring iterations: 4

Centro-sul

Call: glm(formula = y ~ offset(log(pop)) + ano, family = poisson(link = "log"),
data = ft)

Deviance Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-1.92511	-0.61354	0.05677	0.69031	1.13116

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-11.91413	0.32226	-36.971	< 2e-16 ***
ano	0.08416	0.02854	2.948	0.00319 **

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for poisson family taken to be 1)

Null deviance: 22.725 on 15 degrees of freedom
Residual deviance: 13.580 on 14 degrees of freedom
AIC: 65.423

Number of Fisher Scoring iterations: 5

Leste

Call: glm(formula = y ~ offset(log(pop)) + ano, family = poisson(link = "log"), data = ft)

Deviance Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-3.8678	-0.9693	0.1974	1.3089	1.8128

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-9.89797	0.15431	-64.142	<2e-16 ***
ano	-0.02340	0.01645	-1.422	0.155

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for poisson family taken to be 1)

Null deviance: 50.470 on 15 degrees of freedom
Residual deviance: 48.444 on 14 degrees of freedom
AIC: 116.97

Number of Fisher Scoring iterations: 4

Noroeste

Call: glm(formula = y ~ offset(log(pop)) + ano, family = poisson(link = "log"), data = ft)

Deviance Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.3335	-1.2400	-0.2353	0.9258	2.4697

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-12.08715	0.23429	-51.591	<2e-16 ***
ano	0.17682	0.01867	9.469	<2e-16 ***

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for poisson family taken to be 1)

Null deviance: 142.569 on 15 degrees of freedom
Residual deviance: 34.147 on 14 degrees of freedom
AIC: 96.898

Number of Fisher Scoring iterations: 5

Oeste

Call: glm(formula = y ~ offset(log(pop)) + ano, family = poisson(link = "log"), data = ft)

Deviance Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.02119	-0.82763	-0.07225	0.32152	1.70454

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-12.91620	0.38552	-33.503	< 2e-16 ***
ano	0.18988	0.03034	6.259	3.87e-10 ***

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for poisson family taken to be 1)

Null deviance: 63.371 on 15 degrees of freedom
Residual deviance: 14.806 on 14 degrees of freedom
AIC: 64.644

Number of Fisher Scoring iterations: 5

Venda Nova

Call: glm(formula = y ~ offset(log(pop)) + ano, family = poisson(link = "log"),
data = ft)

Deviance Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.4882	-1.8312	-0.3834	0.9047	2.6188

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-11.93197	0.25810	-46.230	<2e-16 ***
ano	0.18049	0.02043	8.833	<2e-16 ***

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for poisson family taken to be 1)

Null deviance: 137.215 on 15 degrees of freedom
Residual deviance: 42.157 on 14 degrees of freedom
AIC: 99.393

Number of Fisher Scoring iterations: 5

Apêndice C

Código implementado no WinBugs para estimar as taxas de incidência de LV em Belo Horizonte, para o período 2002-2009, utilizando o modelo de taxas brutas e o modelo bayesiano proposto por Martínez-Beneito et al. (2008)

```
model{
  for(i in 1:N){
    for(j in 1:T){
      O[i,j]~dpois(mu[i,j])
#Modelling of the mean for every municipality and period
      log(mu[i,j])<-log(Exp[i,j])+mediainter+inter[j]+theta.ST[i,j]
#SMR for every municipality and period
      SMR[i,j]<-exp(mediainter+inter[j]+theta.ST[i,j])
    }
  }

  for(i in 1:N){
    Bruta1[i]<-10000*(Oini[i,1]/pop[i,1]);
    Bruta2[i]<-10000*(Oini[i,2]/pop[i,2]);
    Bruta3[i]<-10000*(Oini[i,3]/pop[i,3]);
    Bruta4[i]<-10000*(Oini[i,4]/pop[i,4]);
    Bruta5[i]<-10000*(Oini[i,5]/pop[i,5]);
    Bruta6[i]<-10000*(Oini[i,6]/pop[i,6]);
    Bruta7[i]<-10000*(Oini[i,7]/pop[i,7]);
    Bruta8[i]<-10000*(Oini[i,8]/pop[i,8]);
  }

  for(i in 1:N){
    SMR1[i]<-SMR[i,1];
    SMR2[i]<-SMR[i,2];
    SMR3[i]<-SMR[i,3];
    SMR4[i]<-SMR[i,4];
    SMR5[i]<-SMR[i,5];
    SMR6[i]<-SMR[i,6];
    SMR7[i]<-SMR[i,7];
    SMR8[i]<-SMR[i,8];
  }

  for(i in 1:N){
    Inc1[i]<-10000*(mu[i,1]/pop[i,1]);
    Inc2[i]<-10000*(mu[i,2]/pop[i,2]);
    Inc3[i]<-10000*(mu[i,3]/pop[i,3]);
    Inc4[i]<-10000*(mu[i,4]/pop[i,4]);
    Inc5[i]<-10000*(mu[i,5]/pop[i,5]);
    Inc6[i]<-10000*(mu[i,6]/pop[i,6]);
    Inc7[i]<-10000*(mu[i,7]/pop[i,7]);
    Inc8[i]<-10000*(mu[i,8]/pop[i,8]);
  }

#Spatio-temporal effect for the first period
  theta.S[1,1:N]~car.normal(adj[],weights[],num[],prec.spat)
  for(i in 1:N){
    BYM[i,1]~dnorm(theta.S[1,i],prec.het)
  }
  for(i in 1:N){
    theta.ST[i,1]<-pow(1-ro*ro,-0.5)*BYM[i,1]
  }

#Spatio-temporal effect for the subsequent periods
  for(j in 2:T){
    for(i in 1:N){
      theta.ST[i,j]<-ro*theta.ST[i,j-1]+BYM[i,j]
      BYM[i,j]~dnorm(theta.S[j,i],prec.het)
    }
    theta.S[j,1:N]~car.normal(adj[],weights[],num[],prec.spat)
  }

  for(j in 1:T){
    for(i in 1:N){
      Exp[i,j]<-pop[i,j]*Tot[j]
    }
  }
}
```



```
1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1,
1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1),
weightsT = c(1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1,
1, 1, 1, 1, 1, 1),
```

```
O = structure(.Data=c(0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 2, 1,
0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 1, 0,
0, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 2, 0,
0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 2, 0, 0,
0, 0, 1, 1, 0, 0, 0, 0, 1, 1, 1, 0, 0, 0, 1, 1,
0, 0, 0, 1, 2, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 1,
0, 1, 1, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 1, 1, 1, 0, 0, 0,
1, 1, 0, 0, 0, 1, 1, 0, 0, 1, 1, 1, 0, 0, 1, 0,
2, 0, 0, 0, 0, 2, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 1,
0, 0, 1, 1, 0, 0, 0, 1, 3, 2, 0, 0, 1, 1, 1, 0,
0, 0, 0, 0, 3, 1, 1, 4, 0, 2, 2, 3, 1, 5, 2, 4,
0, 0, 1, 2, 0, 6, 3, 0, 1, 1, 0, 0, 4, 0, 1, 0,
0, 1, 0, 1, 1, 3, 0, 1, 1, 0, 0, 1, 1, 1, 0, 1,
1, 1, 0, 0, 0, 2, 0, 1, 0, 2, 2, 2, 2, 3, 2, 0,
1, 0, 1, 1, 0, 2, 1, 0, 1, 3, 2, 3, 1, 2, 1, 0,
0, 2, 1, 0, 0, 2, 0, 0, 1, 0, 1, 1, 1, 0, 1, 0,
1, 2, 0, 1, 0, 1, 0, 3, 2, 4, 2, 3, 0, 1, 1, 0,
0, 1, 0, 0, 2, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 3, 2, 5, 0, 1,
1, 1, 1, 2, 3, 1, 2, 0, 0, 1, 1, 4, 2, 3, 1, 0,
0, 0, 1, 1, 1, 1, 1, 0, 2, 2, 0, 1, 2, 1, 1,
1, 2, 1, 1, 1, 3, 2, 0, 0, 0, 0, 1, 3, 1, 0,
0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 1,
1, 1, 0, 5, 4, 1, 1, 0, 0, 5, 0, 0, 3, 1, 1, 0,
0, 0, 1, 0, 0, 1, 0, 2, 2, 1, 2, 0, 1, 1, 0,
0, 0, 1, 1, 3, 0, 0, 0, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 3, 0,
0, 1, 0, 2, 2, 2, 1, 0, 2, 0, 2, 0, 5, 2, 3,
5, 4, 2, 0, 0, 3, 4, 2, 1, 1, 2, 1, 0, 1, 0, 0,
4, 3, 4, 0, 0, 2, 2, 0, 1, 1, 0, 0, 1, 0, 3, 0,
2, 2, 0, 0, 2, 2, 0, 1, 2, 1, 1, 0, 0, 0, 0,
0, 0, 1, 1, 2, 2, 3, 0, 0, 1, 1, 2, 0, 1, 1, 0,
0, 1, 0, 0, 1, 0, 1, 0, 0, 1, 1, 0, 0, 0, 1, 1,
0, 1, 2, 1, 0, 1, 1, 0, 0, 0, 1, 4, 3, 0, 0, 0,
0, 1, 3, 0, 0, 2, 1, 0, 1, 3, 1, 2, 0, 1, 3, 0,
0, 0, 0, 0, 0, 1, 1, 3, 1, 0, 1, 3, 0, 1, 2, 3,
2, 2, 2, 2, 0, 2, 1, 0, 1, 1, 0, 3, 0, 0, 3, 1,
1, 0, 2, 3, 2, 4, 2, 1, 0, 0, 0, 0, 1, 4, 2, 2,
0, 1, 1, 2, 0, 0, 3, 0, 0, 1, 1, 0, 0, 1, 0, 0,
0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 1, 2, 1, 1, 0, 0, 0, 1,
1, 1, 2, 2, 0, 0, 2, 2, 1, 0, 0, 1, 1, 1, 2, 0,
0, 0, 1, 0, 1, 0, 0, 0, 2, 1, 1, 0, 1, 0, 1, 0,
1, 2, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0,
1, 1, 1, 0, 1, 1, 2, 0, 1, 0, 1, 0, 1, 1, 0, 0,
0, 1, 1, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0,
1, 1, 0, 1, 2, 1, 1, 0, 3, 1, 0, 0, 0, 2, 2, 2,
0, 0, 2, 1, 0, 3, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 2, 1, 1, 0,
1, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 1, 0, 0, 0, 0,
1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 2, 0, 1, 0, 0, 0, 0,
0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 2, 2, 3, 1, 0, 2, 0, 2, 0,
2, 1, 0, 0, 1, 1, 2, 1, 2, 0, 2, 0, 2, 3, 0, 0,
0, 0, 0, 0, 0, 1, 1, 0, 1, 0, 0, 1, 0, 2, 0,
0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 0,
0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 1, 0,
1, 0, 1, 1, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0,
0, 1, 0, 0, 0, 2, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 1, 0, 0,
0, 1, 0, 2, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 0,
0, 0, 0, 1, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 1, 0, 0,
0, 0, 0, 0, 0, 0, 2, 2, 5, 0, 1, 0, 7, 0, 0,
0, 1, 0, 1, 0, 0, 1, 1, 3, 4, 3, 4, 1, 0, 2, 2,
4, 2, 1, 1, 0, 2, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 3, 1,
0, 3, 0, 3, 1, 2, 2, 0, 1, 4, 0, 0, 1, 0, 0, 0,
2, 1, 0, 4, 3, 3, 1, 1, 1, 4, 5, 2, 1, 3, 2, 1,
1, 1, 1, 0, 2, 2, 1, 2, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 0,
0, 0, 0, 0, 0, 2, 0, 1, 1, 1, 0, 0, 0, 0,
2, 1, 0, 0, 5, 2, 1, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 1, 0, 0,
2, 0, 0, 2, 2, 0, 0, 1, 0, 0, 1, 1, 0, 0, 0,
0, 1, 1, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 1, 1, 0, 0,
1, 0, 2, 2, 0, 1, 0, 2, 0, 0, 2, 0, 1, 1, 0, 1,
0, 1, 2, 0, 1, 0, 1, 1, 0, 0, 0, 0, 2, 2, 0, 1,
2, 1, 1, 2, 1, 1, 2, 0, 1, 1, 1, 2, 2, 1, 1, 0,
0, 0, 3, 0, 1, 0, 2, 0, 0, 1, 1, 1, 1, 0, 0, 1,
```

```
0, 1, 1, 1, 1, 0, 0, 1, 1, 1, 1, 3, 0, 2, 0, 0,
0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 2, 3, 0, 0, 1, 1, 0, 0,
0, 4, 3, 1, 3, 0, 2, 2, 3, 3, 0, 2, 3, 1, 2, 0,
0, 0, 0, 0, 1, 0, 1),
.Dim = c(146, 8)
),
```

```
Oini = structure(.Data=c(0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 2, 1,
0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 1, 0,
0, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 2, 0,
0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 2, 0, 0,
0, 0, 1, 1, 0, 0, 0, 1, 1, 1, 0, 0, 0, 1, 1,
0, 0, 0, 1, 2, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 1,
0, 1, 1, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 1, 1, 1, 0, 0, 0,
1, 1, 0, 0, 0, 1, 1, 0, 0, 1, 1, 1, 0, 0, 1, 0,
2, 0, 0, 0, 0, 2, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 1,
0, 0, 1, 1, 0, 0, 0, 1, 3, 2, 0, 0, 1, 1, 1, 0,
0, 0, 0, 0, 3, 1, 1, 4, 0, 2, 2, 3, 1, 5, 2, 4,
0, 0, 1, 2, 0, 6, 3, 0, 1, 1, 0, 0, 4, 0, 1, 0,
0, 1, 0, 1, 1, 3, 0, 1, 1, 0, 0, 1, 1, 1, 0, 1,
1, 1, 0, 0, 0, 2, 0, 1, 0, 2, 2, 2, 3, 2, 0,
1, 0, 1, 1, 0, 2, 1, 0, 1, 3, 2, 3, 1, 2, 1, 0,
0, 2, 1, 0, 0, 2, 0, 0, 1, 0, 1, 1, 1, 0, 1, 0,
1, 2, 0, 1, 0, 1, 0, 3, 2, 4, 2, 3, 0, 1, 1, 0,
0, 1, 0, 0, 2, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 3, 2, 5, 0, 1,
1, 1, 1, 2, 3, 1, 2, 0, 0, 1, 1, 4, 2, 3, 1, 0,
0, 0, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 0, 2, 2, 0, 1, 2, 1, 1,
1, 2, 1, 1, 1, 3, 2, 0, 0, 0, 0, 1, 3, 1, 0,
0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 1,
1, 1, 0, 5, 4, 1, 1, 0, 0, 5, 0, 0, 3, 1, 1, 0,
0, 0, 1, 0, 0, 1, 0, 2, 2, 2, 1, 2, 0, 1, 1, 0,
0, 0, 1, 1, 3, 0, 0, 0, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 3, 0,
0, 1, 0, 2, 2, 2, 1, 0, 2, 0, 2, 2, 0, 5, 2, 3,
5, 4, 2, 0, 0, 3, 4, 2, 1, 1, 2, 1, 0, 1, 0, 0,
4, 3, 4, 0, 0, 2, 2, 0, 1, 1, 0, 0, 1, 0, 3, 0,
2, 2, 0, 0, 2, 2, 0, 1, 2, 1, 1, 0, 0, 0, 0,
0, 0, 1, 1, 2, 2, 3, 0, 0, 1, 1, 2, 0, 1, 1, 0,
0, 1, 0, 0, 1, 0, 1, 0, 0, 1, 1, 0, 0, 0, 1, 1,
0, 1, 2, 1, 0, 1, 1, 0, 0, 0, 1, 4, 3, 0, 0, 0,
0, 1, 3, 0, 0, 2, 1, 0, 1, 3, 1, 2, 0, 1, 3, 0,
0, 0, 0, 0, 0, 1, 1, 3, 1, 0, 1, 3, 0, 1, 2, 3,
2, 2, 2, 2, 0, 2, 1, 0, 1, 1, 0, 3, 0, 0, 3, 1,
1, 0, 2, 3, 2, 4, 2, 1, 0, 0, 0, 0, 1, 4, 2, 2,
0, 1, 1, 2, 0, 0, 3, 0, 0, 1, 1, 0, 0, 1, 0, 0,
0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 1, 2, 1, 1, 0, 0, 0, 1,
1, 1, 2, 2, 0, 0, 2, 2, 1, 0, 0, 1, 1, 1, 2, 0,
0, 0, 1, 0, 1, 0, 0, 0, 2, 1, 1, 0, 1, 0, 1, 0,
1, 2, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0,
1, 1, 1, 0, 1, 1, 2, 0, 1, 0, 1, 0, 1, 1, 0, 0,
0, 1, 1, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0,
1, 1, 0, 1, 2, 1, 1, 0, 3, 1, 0, 0, 0, 2, 2, 2,
0, 0, 2, 1, 0, 3, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 2, 1, 1, 0,
1, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 0,
1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 2, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 0,
0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 2, 2, 3, 1, 0, 2, 0, 2, 0,
2, 1, 0, 0, 1, 1, 2, 1, 2, 0, 2, 0, 2, 3, 0, 0,
0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 1, 0, 1, 0, 0, 1, 0, 2, 0,
0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 0,
0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 1, 0,
1, 0, 1, 1, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0,
0, 1, 0, 0, 0, 2, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 1, 0, 0,
0, 1, 0, 2, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 0,
0, 0, 0, 1, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 1, 0, 0,
0, 0, 0, 0, 0, 0, 2, 2, 5, 0, 1, 0, 7, 0, 0,
0, 1, 0, 1, 0, 0, 1, 1, 3, 4, 3, 4, 1, 0, 2, 2,
4, 2, 1, 1, 0, 2, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 3, 1,
0, 3, 0, 3, 1, 2, 2, 0, 1, 4, 0, 0, 1, 0, 0, 0,
2, 1, 0, 4, 3, 3, 1, 1, 1, 4, 5, 2, 1, 3, 2, 1,
1, 1, 1, 0, 2, 2, 1, 2, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0,
0, 0, 0, 0, 0, 2, 0, 1, 1, 1, 0, 0, 0, 0, 0,
2, 1, 0, 0, 5, 2, 1, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 1, 0, 0,
2, 0, 0, 2, 2, 0, 0, 1, 0, 0, 1, 1, 0, 0, 0, 0,
0, 1, 1, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 1, 1, 0, 0,
1, 0, 2, 2, 0, 1, 0, 2, 0, 0, 2, 0, 1, 1, 0, 1,
0, 1, 2, 0, 1, 0, 1, 1, 0, 0, 0, 2, 2, 0, 1,
```

```

2, 1, 1, 2, 1, 1, 2, 0, 1, 1, 1, 2, 2, 1, 1, 0,
0, 0, 3, 0, 1, 0, 2, 0, 0, 1, 1, 1, 1, 0, 0, 1,
0, 1, 1, 1, 1, 0, 0, 1, 1, 1, 1, 3, 0, 2, 0, 0,
0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 2, 3, 0, 0, 1, 1, 0, 0,
0, 4, 3, 1, 3, 0, 2, 2, 3, 3, 0, 2, 3, 1, 2, 0,
0, 0, 0, 0, 1, 0, 1),
.Dim = c(146, 8)
),

pop = structure(.Data=c(14290, 14290, 14290, 14290,
14290, 14290, 14290, 14290, 14573, 14573, 14573, 14573,
14573, 14573, 14573, 14573, 9425, 9425, 9425, 9425, 9425,
9425, 9425, 9425, 9137, 9137, 9137, 9137, 9137, 9137, 9137,
9137, 9137, 12646, 12646, 12646, 12646, 12646, 12646,
12646, 12646, 12418, 12418, 12418, 12418, 12418, 12418,
12418, 12418, 16231, 16231, 16231, 16231, 16231, 16231,
16231, 16231, 14383, 14383, 14383, 14383, 14383, 14383,
14383, 14383, 15137, 15137, 15137, 15137, 15137, 15137,
15137, 15137, 18774, 18774, 18774, 18774, 18774, 18774,
18774, 18774, 7258, 7258, 7258, 7258, 7258, 7258, 7258,
7258, 9114, 9114, 9114, 9114, 9114, 9114, 9114, 9114,
15354, 15354, 15354, 15354, 15354, 15354, 15354, 15354,
12127, 12127, 12127, 12127, 12127, 12127, 12127, 12127,
16643, 16643, 16643, 16643, 16643, 16643, 16643, 16643,
9063, 9063, 9063, 9063, 9063, 9063, 9063, 9063, 14506,
14506, 14506, 14506, 14506, 14506, 14506, 14506, 19788,
19788, 19788, 19788, 19788, 19788, 19788, 19788, 16669,
16669, 16669, 16669, 16669, 16669, 16669, 16669, 11297,
11297, 11297, 11297, 11297, 11297, 11297, 11297, 12462,
12462, 12462, 12462, 12462, 12462, 12462, 12462, 13816,
13816, 13816, 13816, 13816, 13816, 13816, 13816, 25363,
25363, 25363, 25363, 25363, 25363, 25363, 11229,
11229, 11229, 11229, 11229, 11229, 11229, 11229, 7992,
7992, 7992, 7992, 7992, 7992, 7992, 7992, 11440, 11440,
11440, 11440, 11440, 11440, 11440, 11440, 17930, 17930,
17930, 17930, 17930, 17930, 17930, 15391, 15391,
15391, 15391, 15391, 15391, 15391, 14654, 14654,
14654, 14654, 14654, 14654, 14654, 13342, 13342,
13342, 13342, 13342, 13342, 5379, 5379,
5379, 5379, 5379, 5379, 5379, 5379, 31016, 31016, 31016,
31016, 31016, 31016, 14318, 14318, 14318,
14318, 14318, 14318, 14318, 14318, 7669, 7669, 7669,
7669, 7669, 7669, 7669, 24037, 24037, 24037, 24037,
24037, 24037, 24037, 24037, 15663, 15663, 15663, 15663,
15663, 15663, 15663, 15663, 16106, 16106, 16106, 16106,
16106, 16106, 16106, 16106, 16193, 16193, 16193, 16193,
16193, 16193, 16193, 16193, 13964, 13964, 13964, 13964,
13964, 13964, 13964, 13964, 29918, 29918, 29918, 29918,
29918, 29918, 29918, 29918, 12147, 12147, 12147, 12147,
12147, 12147, 12147, 12147, 3155, 3155, 3155, 3155, 3155,
3155, 3155, 3155, 7783, 7783, 7783, 7783, 7783, 7783,
7783, 7783, 20672, 20672, 20672, 20672, 20672, 20672,
20672, 20672, 18900, 18900, 18900, 18900, 18900, 18900,
18900, 18900, 16818, 16818, 16818, 16818, 16818, 16818,
16818, 16818, 21855, 21855, 21855, 21855, 21855, 21855,
21855, 21855, 15151, 15151, 15151, 15151, 15151, 15151,
15151, 15151, 16568, 16568, 16568, 16568, 16568, 16568,
16568, 16568, 22591, 22591, 22591, 22591, 22591, 22591,
22591, 22591, 14069, 14069, 14069, 14069, 14069, 14069,
14069, 14069, 20067, 20067, 20067, 20067, 20067, 20067,
20067, 20067, 9384, 9384, 9384, 9384, 9384, 9384, 9384,
9384, 14089, 14089, 14089, 14089, 14089, 14089, 14089,
14089, 8023, 8023, 8023, 8023, 8023, 8023, 8023, 8023,
12485, 12485, 12485, 12485, 12485, 12485, 12485, 12485,
9366, 9366, 9366, 9366, 9366, 9366, 9366, 9366, 20565,
20565, 20565, 20565, 20565, 20565, 20565, 20565, 16757,
16757, 16757, 16757, 16757, 16757, 16757, 16757, 20445,
20445, 20445, 20445, 20445, 20445, 20445, 20445, 44129,
44129, 44129, 44129, 44129, 44129, 44129, 44129, 24650,
24650, 24650, 24650, 24650, 24650, 24650, 24650, 9489,
9489, 9489, 9489, 9489, 9489, 9489, 9489, 14305, 14305,
14305, 14305, 14305, 14305, 14305, 36829, 36829,
36829, 36829, 36829, 36829, 36829, 36829, 9448, 9448,
9448, 9448, 9448, 9448, 24693, 24693, 24693,
24693, 24693, 24693, 24693, 12230, 12230, 12230,

```

12230, 12230, 12230, 12230, 12230, 15398, 15398, 15398,
15398, 15398, 15398, 15398, 19386, 19386, 19386,
19386, 19386, 19386, 16732, 16732, 16732,
16732, 16732, 16732, 16732, 25214, 25214, 25214,
25214, 25214, 25214, 25214, 9673, 9673, 9673,
9673, 9673, 9673, 9673, 9494, 9494, 9494, 9494,
9494, 9494, 9494, 9494, 10186, 10186, 10186, 10186,
10186, 10186, 10186, 10199, 10199, 10199, 10199,
10199, 10199, 10199, 10429, 10429, 10429, 10429,
10429, 10429, 10429, 8556, 8556, 8556, 8556, 8556,
8556, 8556, 10429, 10429, 10429, 10429, 10429,
10429, 10429, 10106, 10106, 10106, 10106, 10106,
10106, 3694, 3694, 3694, 3694, 3694, 3694, 3694,
3694, 15267, 15267, 15267, 15267, 15267, 15267,
15267, 17409, 17409, 17409, 17409, 17409, 17409,
17409, 45171, 45171, 45171, 45171, 45171, 45171,
45171, 13420, 13420, 13420, 13420, 13420, 13420,
13420, 43997, 43997, 43997, 43997, 43997, 43997,
43997, 11732, 11732, 11732, 11732, 11732, 11732,
11732, 38155, 38155, 38155, 38155, 38155, 38155,
38155, 20511, 20511, 20511, 20511, 20511, 20511,
20511, 27496, 27496, 27496, 27496, 27496, 27496,
27496, 15714, 15714, 15714, 15714, 15714, 15714,
15714, 4259, 4259, 4259, 4259, 4259, 4259, 4259,
8396, 8396, 8396, 8396, 8396, 8396, 8396, 8396,
13157, 13157, 13157, 13157, 13157, 13157, 13157,
32199, 32199, 32199, 32199, 32199, 32199, 32199,
22220, 22220, 22220, 22220, 22220, 22220, 22220,
12163, 12163, 12163, 12163, 12163, 12163, 13538,
13538, 13538, 13538, 13538, 13538, 13538, 17394,
17394, 17394, 17394, 17394, 17394, 17394, 17515,
17515, 17515, 17515, 17515, 17515, 17515, 7036,
7036, 7036, 7036, 7036, 7036, 7036, 7449, 7449,
7449, 7449, 7449, 7449, 7449, 10250, 10250, 10250,
10250, 10250, 10250, 12437, 12437, 12437,
12437, 12437, 12437, 12437, 12437, 10481, 10481,
10481, 10481, 10481, 10481, 8379, 8379, 8379,
8379, 8379, 8379, 8379, 8379, 19095, 19095, 19095,
19095, 19095, 19095, 19095, 17948, 17948, 17948,
17948, 17948, 17948, 10509, 10509, 10509, 10509,
10509, 10509, 10509, 10509, 9540, 9540, 9540, 9540,
9540, 9540, 9540, 14959, 14959, 14959, 14959, 14959,
14959, 11437, 11437, 11437, 11437, 11437, 11437,
11437, 11437, 11437, 17448, 17448, 17448, 17448,
17448, 17448, 17448, 11714, 11714, 11714, 11714,
11714, 11714, 11714, 23287, 23287, 23287, 23287,
23287, 23287, 23287, 23847, 23847, 23847, 23847,
23847, 23847, 23847, 13587, 13587, 13587, 13587,
13587, 13587, 13587, 20311, 20311, 20311, 20311,
20311, 20311, 20311, 40949, 40949, 40949, 40949,
40949, 40949, 40949, 35489, 35489, 35489, 35489,
35489, 35489, 35489, 33461, 33461, 33461, 33461,
33461, 33461, 33461, 12437, 12437, 12437, 12437,
12437, 12437, 12437, 2197, 2197, 2197, 2197, 2197,
2197, 10773, 10773, 10773, 10773, 10773, 10773,
10773, 5361, 5361, 5361, 5361, 5361, 5361, 5361,
5361, 16673, 16673, 16673, 16673, 16673, 16673,
16673, 10169, 10169, 10169, 10169, 10169, 10169,
10169, 11178, 11178, 11178, 11178, 11178, 11178,
11178, 7364, 7364, 7364, 7364, 7364, 7364, 7364,
3945, 3945, 3945, 3945, 3945, 3945, 3945, 8840,
8840, 8840, 8840, 8840, 8840, 8840, 19344, 19344,
19344, 19344, 19344, 19344, 12943, 12943, 12943,
12943, 12943, 12943, 12943, 12943, 14730, 14730,
14730, 14730, 14730, 14730, 14730, 5774, 5774,
5774, 5774, 5774, 5774, 5774, 15229, 15229, 15229,
15229, 15229, 15229, 15229, 11606, 11606, 11606,
11606, 11606, 11606, 8754, 8754, 8754, 8754,
8754, 8754, 8754, 8754, 8754, 8811, 8811, 8811,
8811, 8811, 8811, 13341, 13341, 13341, 13341, 13341,
13341, 13341, 13341, 9273, 9273, 9273, 9273, 9273,
9273, 9273, 5594, 5594, 5594, 5594, 5594, 5594,
5594, 8654, 8654, 8654, 8654, 8654, 8654, 8654,
15948, 15948, 15948, 15948, 15948, 15948, 15948,
19183, 19183, 19183, 19183, 19183, 19183, 19183,

```
8011, 8011, 8011, 8011, 8011, 8011, 8011, 8011),
.Dim = c(146,8)
),
```

```
Tot = c(0.00009924, 0.000047, 0.0000581, 0.0000483,
0.0000545, 0.0000487, 0.0000684, 0.0000545),
```

```
list( num = c(6, 3, 4, 3, 5, 7, 5, 6, 5, 4,
6, 3, 7, 6, 5, 3, 4, 5, 6, 1,
4, 6, 7, 6, 5, 5, 5, 11, 7, 5,
4, 5, 4, 4, 5, 6, 5, 5, 3, 8,
4, 8, 4, 3, 6, 4, 6, 5, 7, 5,
7, 7, 5, 5, 7, 6, 5, 4, 7, 7,
6, 5, 5, 5, 9, 7, 6, 5, 4, 4,
4, 6, 7, 3, 8, 7, 7, 5, 4, 7,
5, 7, 6, 8, 4, 7, 4, 4, 5, 6,
6, 6, 5, 5, 9, 4, 9, 7, 6, 5,
5, 4, 5, 8, 5, 4, 5, 6, 3, 4,
2, 3, 5, 4, 6, 6, 10, 5, 8, 6,
8, 7, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 3, 3,
5, 6, 4, 6, 3, 4, 2, 7, 3, 7,
4, 7, 7, 7, 7, 5
),
```

```
adj = c(
107, 9, 8, 7, 6, 5,
74, 8, 6,
108, 10, 6, 5,
73, 11, 9,
108, 107, 6, 3, 1,
74, 10, 8, 5, 3, 2, 1,
107, 82, 73, 9, 1,
73, 11, 9, 6, 2, 1,
73, 8, 7, 4, 1,
108, 74, 6, 3,
104, 99, 98, 73, 8, 4,
16, 15, 13,
120, 19, 18, 16, 15, 14, 12,
120, 32, 31, 26, 16, 13,
123, 19, 17, 13, 12,
14, 13, 12,
123, 122, 19, 15,
121, 120, 119, 19, 13,
122, 121, 18, 17, 15, 13,
122,
30, 28, 27, 26,
135, 131, 80, 30, 27, 24,
120, 119, 36, 35, 33, 32, 28,
131, 81, 80, 34, 25, 22,
146, 142, 80, 34, 24,
31, 28, 27, 21, 14,
135, 30, 26, 22, 21,
143, 132, 80, 57, 36, 32, 31, 30, 26, 23, 21,
117, 47, 43, 37, 36, 35, 33,
80, 28, 27, 22, 21,
32, 28, 26, 14,
120, 31, 28, 23, 14,
36, 35, 29, 23,
142, 81, 25, 24,
119, 117, 33, 29, 23,
132, 92, 33, 29, 28, 23,
117, 115, 47, 43, 29,
116, 51, 49, 42, 41,
97, 45, 40,
118, 116, 115, 97, 51, 47, 45, 39,
49, 48, 42, 38,
116, 66, 65, 63, 49, 48, 41, 38,
117, 115, 37, 29,
79, 50, 49,
97, 51, 50, 46, 40, 39,
97, 96, 50, 45,
115, 97, 92, 40, 37, 29,
66, 63, 49, 42, 41,
79, 51, 48, 44, 42, 41, 38,
79, 51, 46, 45, 44,
116, 79, 50, 49, 45, 40, 38,
```

95, 78, 77, 76, 72, 67, 56,
141, 140, 128, 76, 56,
143, 140, 76, 57, 55,
140, 134, 132, 78, 76, 57, 54,
138, 128, 77, 76, 53, 52,
143, 132, 55, 54, 28,
66, 64, 60, 59,
102, 101, 82, 66, 64, 63, 58,
103, 100, 66, 65, 64, 62, 58,
99, 98, 90, 89, 65, 62,
100, 99, 65, 61, 60,
82, 66, 59, 48, 42,
103, 101, 60, 59, 58,
118, 117, 116, 90, 66, 62, 61, 60, 42,
65, 63, 60, 59, 58, 48, 42,
145, 127, 126, 95, 72, 52,
144, 139, 133, 77, 71,
145, 114, 113, 70,
145, 144, 136, 69,
144, 77, 72, 68,
145, 144, 77, 71, 67, 52,
104, 82, 11, 9, 8, 7, 4,
10, 6, 2,
146, 143, 142, 141, 140, 138, 129, 128,
140, 78, 56, 55, 54, 53, 52,
139, 138, 72, 71, 68, 56, 52,
134, 95, 76, 55, 52,
51, 50, 49, 44,
146, 143, 30, 28, 25, 24, 22,
142, 131, 130, 34, 24,
107, 104, 102, 73, 63, 59, 7,
121, 119, 105, 91, 85, 84,
91, 90, 89, 88, 87, 86, 85, 83,
105, 86, 84, 83,
122, 106, 105, 98, 88, 85, 84,
98, 89, 88, 84,
98, 87, 86, 84,
98, 90, 87, 84, 61,
117, 91, 89, 84, 65, 61,
121, 119, 117, 90, 84, 83,
134, 132, 97, 94, 47, 36,
124, 97, 96, 95, 94,
134, 97, 95, 93, 92,
134, 127, 125, 124, 94, 93, 78, 67, 52,
124, 97, 93, 46,
96, 94, 93, 92, 47, 46, 45, 40, 39,
99, 89, 88, 87, 86, 61, 11,
104, 100, 98, 62, 61, 11,
104, 103, 99, 62, 60,
104, 103, 102, 64, 59,
104, 101, 82, 59,
104, 101, 100, 64, 60,
103, 102, 101, 100, 99, 82, 73, 11,
121, 106, 86, 85, 83,
122, 121, 105, 86,
108, 82, 7, 5, 1,
110, 109, 107, 10, 5, 3,
112, 110, 108,
112, 111, 109, 108,
112, 110,
111, 110, 109,
127, 126, 125, 114, 69,
145, 126, 113, 69,
118, 117, 47, 43, 40, 37,
118, 65, 51, 42, 40, 38,
119, 118, 115, 91, 90, 65, 43, 37, 35, 29,
117, 116, 115, 65, 40,
121, 120, 117, 91, 83, 35, 23, 18,
119, 32, 23, 18, 14, 13,
122, 119, 106, 105, 91, 83, 19, 18,
123, 121, 106, 86, 20, 19, 17,
122, 17, 15,
125, 96, 95, 93,
127, 124, 113, 95,
145, 127, 114, 113, 67,

126, 125, 113, 95, 67,
141, 138, 129, 75, 56, 53,
138, 128, 75,
142, 131, 81,
135, 130, 81, 24, 22,
134, 92, 57, 55, 36, 28,
144, 137, 136, 68,
132, 95, 94, 92, 78, 55,
131, 27, 22,
144, 137, 133, 70,
136, 133,
142, 139, 129, 128, 77, 75, 56,
138, 77, 68,
143, 141, 76, 75, 55, 54, 53,
140, 128, 75, 53,
146, 138, 130, 81, 75, 34, 25,
146, 140, 80, 75, 57, 54, 28,
145, 136, 133, 72, 71, 70, 68,
144, 126, 114, 72, 70, 69, 67,
143, 142, 80, 75, 25
)

numT = c(1,2,2,2,2,2,2,1
)

adjT = c(
2,
1, 3,
2, 4,
3, 5,
4, 6,
5, 7,
6, 8,
7
)
)

Inits [click on one of the arrows to open initial values](#)

Apêndice D

Script dos modelos de risco relativo de leishmaniose visceral implementado no WinBUGS 1.4

```
model {

  # Likelihood
  for (i in 1 : N) {
    O[i] ~ dpois(mu[i])
    log(mu[i]) <- log(E[i]) + alpha0 + alpha1*caopop[i] + alpha2*ivs[i] + alpha3*alfabivs[i] + alpha4*chefe4ivs[i] +
alpha5*chefe2ivs[i] + alpha6*rendainvivs[i]+ alpha7*ndvi[i] + alpha8*(alt2[i]/1000) + b[i]
    RR[i] <- exp(alpha0 + alpha1*caopop[i] + alpha2*ivs[i] + alpha3*alfabivs[i] + alpha4*chefe4ivs[i] +
alpha5*chefe2ivs[i] + alpha6*rendainvivs[i]+ alpha7*ndvi[i]+ alpha8*(alt2[i]/10000) + b[i])
  }

  # CAR prior distribution for random effects:
  b[1:N] ~ car.normal(adj[], weights[], num[], tau)
  for(k in 1:sumNumNeigh) {
    weights[k] <- 1
  }

  # Other priors:
  alpha0 ~ dflat()
  alpha1 ~ dnorm(0.0, 1.0E-5)
  alpha2 ~ dnorm(0.0, 1.0E-5)
  alpha3 ~ dnorm(0.0, 1.0E-5)
  alpha4 ~ dnorm(0.0, 1.0E-5)
  alpha5 ~ dnorm(0.0, 1.0E-5)
  alpha6 ~ dnorm(0.0, 1.0E-5)
  alpha7 ~ dnorm(0.0, 1.0E-5)
  alpha8 ~ dnorm(0.0, 1.0E-5)
  tau ~ dgamma(0.5, 0.0005)
  sigma <- sqrt(1 / tau)
}

Data
list(N = 146, O =
c(2,1,2,0,2,0,2,0,1,3,0,0,1,2,1,2,1,0,3,5,8,9,5,4,2,2,7,3,4,2,2,1,2,2,7,6,6,3,4,6,5,0,0,6,5,1,2,3,6,5,7,7,1,4,4,4,0,7,2,2,1,2,3,3,4,2,3,3,3,8,7,3,1,0
,0,2,4,1,2,1,0,4,2,1,1,4,4,3,4,0,0,0,0,4,4,5,1,3,1,0,0,1,1,0,2,2,1,1,1,0,7,1,3,2,3,5,1,7,6,5,0,2,0,8,1,2,0,1,2,1,2,2,4,4,4,3,1,1,2,1,2,5,6,2),

E = c(2.451539807,2.500090246,1.616918312,1.567510092,2.169501218,2.130386377,2.784530624,
2.467494545,2.59684801,3.220798344,1.245155768,1.563564297,2.634075731,2.080463488,
2.855211827,1.554814925,2.488595972,3.394756453,2.859672292,1.938071743,2.137934855,
2.370222112,4.351182934,1.926405913,1.371078106,1.962604296,3.076004811,2.640423315,
2.513986308,2.288904416,0.922801443,5.320990809,2.456343384,1.315665415,4.123699255,
2.687086634,2.763086084,2.778011484,2.395612447,5.13262197,2.083894614,0.541260188,
1.335222836,3.546412239,3.242414441,2.885234183,3.749363365,2.599249799,2.842345103,
3.875628816,2.413625861,3.442620666,1.609884503,2.417056987,1.376396352,2.14188065,
1.60679649,3.528055713,2.874769248,3.507468955,7.570608828,4.228863279,1.627897917,
2.454113152,6.318247695,1.620864108,4.2362402,2.098133789,2.641624209,3.325790812,
2.87048034,4.325621043,1.65946428,1.628755698,1.747472672,1.749702904,1.789160857,
1.467835871,1.789160857,1.733748166,0.633729045,2.619150332,2.986623968,7.749370513,
2.302285809,7.547963394,2.012698742,6.545731375,3.518791672,4.717112564,2.695836006,
0.730658365,1.44038686,2.257166497,5.523941935,3.811981422,2.086639515,2.322529455,
2.984050623,3.004808938,1.207070265,1.277923025,1.758452276,2.133645947,1.798081786,
1.437470402,3.275867923,3.079092824,1.802885363,1.636647289,2.566310985,1.962089627,
2.993314665,2.009610728,3.995032015,4.091103554,2.330935715,3.484480408,7.025059732,
6.088362227,5.740446011,2.133645947,0.376909234,1.848176231,0.919713429,2.860358517,
1.744556214,1.917656541,1.263340738,0.676789681,1.516557865,3.318585447,2.220453445,
2.527024588,0.990566189,2.612631191,1.991082645,1.501804022,1.511582732,2.28873286,
1.590841752,0.959686052,1.48464839,2.735980185,3.290964879,1.374337676),

caopop = c(0.0147655703289013, 0.0144788307143347,
0.0178249336870027, 0.00229834737878954, 0.0208761663767199,
0.00740860041874698, 0.0137391411496519, 0.0086212890217618,
0.0178370879302372, 0.00916160647704272, 0.000413337007440066,
0.010752688172043, 0.0118535886413964, 0.0173991918858745,
0.0210298624046146, 0.0154474235904226, 0.007031573142124808,
0.0133919547200323, 0.0150578918951347, 0.0256705319996459,
0.0223880597014925, 0.0207730167921251, 0.00500729408981587,
```

0.0247573247840413, 0.0279029029029029, 0.0318181818181818,
0.0253764640267708, 0.0185173153141446, 0.0227241708748465,
0.0145405486433818, 0.0198921732664064, 0.00880190869228785,
0.0224891744657075, 0.0262094145260138, 0.0172234471855889,
0.0227925684734725, 0.0264497702719483, 0.00512567158648799,
0.0254941277570897, 0.00972658600173808, 0.0115254795422738,
0.00507131537242472, 0.00925093151740974, 0.035265092879257,
0.0238095238095238, 0.00808657390890712, 0.0221002059025395,
0.0132004488152597, 0.0103814582327378, 0.037182948961976,
0.0293553202075485, 0.0169432401455125, 0.016304347826087,
0.0139115622116545, 0.0145830736632182, 0.0239487384861834,
0.00747384155455904, 0.00544614636518356, 0.00549024288357104,
0.0131572511616532, 0.00484941874957511, 0.00880324543610548,
0.00959005163873959, 0.00838867528836071, 0.00339406446007223,
0.00275190516511431, 0.015429473939983, 0.0212591986917416,
0.0223405637095727, 0.0272361497988239, 0.0382500597657184,
0.0231220750376775, 0.0180915951617906, 0.0191700021065936,
0.0392695857058708, 0.0247083047357584, 0.032313740531211,
0.0105189340813464, 0.0232045258414038, 0.0229566594102513,
0.016242554953979, 0.0165716905744416, 0.00695042793957149,
0.00121759355985477, 0.00931445603576751, 0.00247744164374844,
0.0109955676781452, 0.00345957279517757, 0.00175515577007459,
0.000472796043060809, 0.0021636757031946, 0.00727870392110824,
0.0132205812291567, 0.00858858402371361, 0.0113978694990528,
0.0178217821782178, 0.0222806873304283, 0.00428423696262373,
0.00201218811084282, 0.00770767913217242, 0.0117964752700398,
0.00966572694321385, 0.0271219512195122, 0.019458068666077,
0.00457971567598512, 0.0159923618570235, 0.0169154228855721,
0.011199019389347, 0.00846893139214007, 0.0120545073375262,
0.0135704258306037, 0.0144268601906094, 0.0357060981201284,
0.0192077855557453, 0.021084725383261, 0.0146349645657735,
0.00250239199234562, 0.00694205110531239, 0.0102078194827713,
0.016202203499676, 0.0148531125788231, 0.0291066977566937,
0.0227583067819754, 0.0181936322287199, 0.0335758254057079,
0.0188928207281233, 0.0316648638017504, 0.0272857398461263,
0.0186040195545899, 0.0167300380228137, 0.0102941176470588,
0.0134408602150538, 0.0363130649772078, 0.0114052953156823,
0.0367163145133356, 0.0349333508437849, 0.0350680682405652,
0.0360977838702307, 0.0308705027806151, 0.0754066411813207,
0.0364499083360293, 0.0362888809438684, 0.0249595562745551,
0.0332330072736393, 0.0261690038054527, 0.0214704780926226
)

ndvi = c(0.168831, 0.236364, 0.195122,
0.417636, 0.185185, 0.215535, 0.179638, 0.540984, 0.304348, 0.2,
0.569231, 0.167749, 0.175, 0.175, 0.211268, 0.153846, 0.147541,
0.153846, 0.190476, 0.348481, 0.170213, 0.180723, 0.116279, 0.333333,
0.297297, 0.2, 0.195122, 0.157895, 0.13253, 0.178947, 0.196262,
0.168831, 0.142857, 0.306667, 0.138462, 0.148239, 0.135135, 0.157895,
0.212766, 0.164835, 0.142857, 0.151515, 0.127273, 0.152174, 0.162162,
0.153846, 0.173333, 0.170213, 0.238517, 0.142857, 0.142857, 0.188406,
0.173333, 0.16129, 0.189873, 0.194576, 0.111111, 0.22807, 0.117265,
0.186441, 0.148936, 0.164179, 0.157072, 0.178082, 0.130435, 0.103963,
0.178947, 0.431699, 0.169231, 0.162162, 0.182796, 0.182796, 0.321101,
0.204819, 0.568627, 0.178571, 0.452632, 0.152174, 0.152941, 0.25,
0.623762, 0.157895, 0.180723, 0.170732, 0.2, 0.452055, 0.2, 0.16129,
0.232558, 0.104478, 0.128205, 0.489996, 0.333333, 0.285714, 0.210526,
0.186813, 0.315068, 0.291667, 0.408771, 0.223881, 0.195122, 0.146667,
0.205128, 0.384615, 0.166667, 0.367089, 0.164179, 0.175, 0.180328,
0.186813, 0.142857, 0.139785, 0.2, 0.159091, 0.134021, 0.125,
0.101124, 0.101449, 0.129032, 0.2, 0.165026, 0.557895, 0.531915,
0.270887, 0.5, 0.161598, 0.182796, 0.150184, 0.252174, 0.564787,
0.638889, 0.150685, 0.295238, 0.243902, 0.447154, 0.22449, 0.237113,
0.666667, 0.285714, 0.142857, 0.189873, 0.595745, 0.2, 0.173913,
0.172414, 0.149425),

ivs = c(2.97, 3.74, 3.68, 4.31, 3.03, 4.05, 3.06,
3.01, 3.24, 3.53, 4.76, 3.03, 2.87, 2.26, 3.3, 2.63, 3.83, 2.59,
3.13, 4.51, 3.29, 3.74, 2.03, 3.82, 3.8, 3.2, 3.44, 3.29, 2.62,
3.21, 2.67, 2.16, 3, 3.38, 2.52, 2.74, 2.82, 2.52, 3.68, 2.63,
2.48, 3.2, 3.93, 3.29, 3.58, 2.54, 3.4, 2.84, 3.27, 2.92, 2.76,

2.57, 3.37, 3.14, 3.28, 3.25, 3.4, 3.19, 3.72, 2.8, 2.01, 3.01, 3.54, 3.33, 1.91, 3.66, 3.08, 3.24, 3.5, 3.18, 3.33, 2.99, 3.8, 3.53, 3.69, 3.17, 3.69, 3.65, 3.01, 3.71, 4.39, 3.32, 2.31, 1.24, 2.94, 1.89, 3.79, 1.84, 1.44, 1.7, 1.47, 3.65, 2.14, 2, 2.24, 2.7, 3.08, 1.69, 3.71, 2.63, 3.15, 2.81, 2.88, 2.95, 4.55, 5.16, 2.77, 2.99, 3.57, 3.08, 3.32, 3.41, 3.28, 3.51, 2.39, 2.04, 2.72, 2.08, 1.95, 2.23, 2.53, 4.23, 4.92, 3.45, 3.47, 3.75, 3.34, 3.87, 3.9, 4.12, 3.92, 2.65, 3.84, 2.36, 3.87, 3.54, 3.95, 3.82, 3.59, 2.95, 3.5, 3.79, 3.19, 3.26, 2.88, 4.47),

alfabivs = c(0.068494179, 0.126600174, 0.138101451, 0.230837604, 0.058462555, 0.155328061, 0.082541676, 0.075941066, 0.078682424, 0.112433925, 0.168130292, 0.077490118, 0.07977103, 0.036916112, 0.116339212, 0.058095593, 0.174120285, 0.061699191, 0.095244068, 0.227319679, 0.08501692, 0.132901782, 0.033867973, 0.142295651, 0.126295644, 0.090943074, 0.116619735, 0.104051247, 0.049748586, 0.083446321, 0.059822701, 0.046557503, 0.066333937, 0.105064656, 0.057416075, 0.0629564, 0.062533708, 0.052650108, 0.119108895, 0.059945414, 0.058290102, 0.096141188, 0.147501241, 0.098149324, 0.125904156, 0.046953083, 0.107705086, 0.053933071, 0.09667682, 0.070124154, 0.060291467, 0.050164147, 0.07464363, 0.087456109, 0.090858546, 0.106965867, 0.128208007, 0.114955341, 0.152724026, 0.076116806, 0.051096513, 0.106543116, 0.120767864, 0.105538863, 0.030927596, 0.154647262, 0.08594761, 0.077074157, 0.124841986, 0.089148302, 0.106974533, 0.077014995, 0.135135099, 0.13417603, 0.108338057, 0.087735524, 0.122857957, 0.148142439, 0.086310853, 0.13288078, 0.195002786, 0.084604327, 0.084402552, 0.015892987, 0.081807387, 0.053680085, 0.156677391, 0.057956857, 0.024306935, 0.015788251, 0.017521769, 0.12374333, 0.05460993, 0.058037761, 0.039977281, 0.062635639, 0.101937239, 0.038856855, 0.182348458, 0.059960498, 0.097111507, 0.054954759, 0.064406115, 0.08190218, 0.2359065, 0.277584664, 0.049609274, 0.075506883, 0.112992989, 0.083777332, 0.099785846, 0.106188709, 0.0887384, 0.112868585, 0.043288052, 0.038525831, 0.071709691, 0.03975095, 0.038204419, 0.041886339, 0.067508233, 0.169078182, 0.208622915, 0.105898042, 0.0938657, 0.149835265, 0.102173544, 0.122662098, 0.156225856, 0.158031293, 0.180791167, 0.064066461, 0.131206137, 0.064671905, 0.130968593, 0.119088624, 0.136924497, 0.157485441, 0.103258237, 0.074526472, 0.103009033, 0.150357644, 0.089910907, 0.092967678, 0.082346436, 0.210248162),

chefe4ivs = c(0.45355623, 0.555533096, 0.532523628, 0.614145703, 0.378329528, 0.56486996, 0.454593164, 0.439383237, 0.450872759, 0.515518506, 0.607516612, 0.454619819, 0.432121597, 0.287676811, 0.510568621, 0.435985851, 0.560102482, 0.350400819, 0.451519427, 0.630676085, 0.502782086, 0.562725038, 0.196681582, 0.527158831, 0.521466758, 0.485934158, 0.516385305, 0.496447921, 0.38847057, 0.465448794, 0.318489322, 0.213116197, 0.463796159, 0.463059738, 0.359563079, 0.289334394, 0.448787446, 0.28075258, 0.523192012, 0.297837379, 0.306864121, 0.60655985, 0.559096284, 0.514991289, 0.495361013, 0.309957801, 0.463882208, 0.314903892, 0.381345418, 0.453326569, 0.414579418, 0.315453848, 0.45065598, 0.464091878, 0.501702209, 0.44703241, 0.540506519, 0.391485998, 0.52425396, 0.36063765, 0.170251475, 0.310232481, 0.496792281, 0.49394286, 0.162762036, 0.536025631, 0.355263117, 0.429175364, 0.545063946, 0.482331414, 0.474625104, 0.39399873, 0.530827528, 0.528688955, 0.506505154, 0.33367165, 0.470618139, 0.554507475, 0.450248901, 0.516354905, 0.577524767, 0.561968284, 0.224073508, 0.044516397, 0.295279197, 0.136973404, 0.413660319, 0.126415183, 0.047054784, 0.106684353, 0.089436755, 0.448015542, 0.205376201, 0.175088545, 0.182914701, 0.302837883, 0.291734101, 0.104702771, 0.417962849, 0.174242925, 0.446673337, 0.294356051, 0.373455705, 0.32005501, 0.596684624, 0.666121059, 0.383879488, 0.411207146, 0.571806899, 0.4760097, 0.566208341, 0.55351997, 0.452942622, 0.504959922, 0.344972662, 0.228837725, 0.36338203, 0.247390084, 0.181630114, 0.26365584, 0.295511021, 0.533850296, 0.542982076, 0.446115579, 0.380034369, 0.51108562, 0.34466916, 0.590146744, 0.583152051, 0.552579879, 0.580808673, 0.258159483, 0.465339131, 0.221983813, 0.540106863, 0.506653256, 0.55677384, 0.519959971, 0.448337761, 0.443318971, 0.488066064, 0.549952999, 0.404750676, 0.509202582, 0.415918434, 0.617298107),

chefe2ivs = c(0.38608525, 0.573338405, 0.60191171,
0.768700481, 0.309722764, 0.671460809, 0.37318881, 0.374306169,
0.387102317, 0.505771009, 0.632930931, 0.467576622, 0.402386551,
0.200499821, 0.48793122, 0.382255059, 0.709981249, 0.338120239,
0.461753971, 0.811717805, 0.519634274, 0.560067645, 0.172978377,
0.606243464, 0.598875136, 0.47732384, 0.553351233, 0.514805311,
0.34222474, 0.454189302, 0.286949506, 0.194551296, 0.465229162,
0.440171435, 0.334494555, 0.311495568, 0.428333921, 0.243546647,
0.566434815, 0.284136445, 0.328654844, 0.496602975, 0.723044791,
0.501986284, 0.523673219, 0.26447217, 0.505067533, 0.282975098,
0.375965824, 0.443182515, 0.392604976, 0.275626277, 0.416549354,
0.497171161, 0.537807173, 0.42335781, 0.620981504, 0.44462594,
0.622224968, 0.357513884, 0.196420402, 0.407341806, 0.473224791,
0.590232629, 0.143900463, 0.672762357, 0.376813962, 0.383514415,
0.58526839, 0.45522573, 0.506512101, 0.35435794, 0.575088207,
0.562986959, 0.502936182, 0.365575669, 0.555596681, 0.629583306,
0.482636362, 0.535494185, 0.807271862, 0.466397863, 0.270170091,
0.050394596, 0.350426105, 0.157659197, 0.578440166, 0.152197747,
0.082006168, 0.096700032, 0.07579126, 0.465023353, 0.207887641,
0.161471935, 0.176009938, 0.29747363, 0.308780685, 0.113111011,
0.552968719, 0.256307627, 0.441706299, 0.274829281, 0.365649606,
0.366835528, 0.824649292, 0.850803724, 0.27937859, 0.350634609,
0.535710459, 0.378932389, 0.472062986, 0.470853235, 0.464471111,
0.547812888, 0.307367188, 0.197294155, 0.353073575, 0.224631029,
0.157454202, 0.227158855, 0.289202122, 0.65489022, 0.808157492,
0.53128628, 0.411966723, 0.600400024, 0.380019001, 0.644028091,
0.653172186, 0.694584008, 0.747502966, 0.279003746, 0.550047459,
0.236951268, 0.565569731, 0.57309193, 0.591818399, 0.651419979,
0.497900962, 0.401117274, 0.488043161, 0.62114546, 0.437009599,
0.489640121, 0.390001339, 0.796531107),

rendainivs = c(0.813007012, 0.880666368, 0.881604106,
0.919102755, 0.784343736, 0.900234354, 0.807255801, 0.800780312,
0.815753076, 0.850296689, 0.891885088, 0.826878574, 0.799635458,
0.6540062, 0.840568826, 0.787673997, 0.903209734, 0.717029673,
0.816849043, 0.924923595, 0.850764441, 0.869990695, 0.534028122,
0.880640578, 0.882962575, 0.834930683, 0.858278758, 0.836349879,
0.743360765, 0.814018094, 0.688969994, 0.526750917, 0.814704138,
0.830151259, 0.717588089, 0.673791342, 0.804643368, 0.588371504,
0.857527437, 0.664977325, 0.721890155, 0.844030702, 0.893212861,
0.846134777, 0.820082382, 0.689744308, 0.817493013, 0.726793695,
0.75721028, 0.816267709, 0.784870628, 0.687685247, 0.813334521,
0.839593429, 0.853271111, 0.803746877, 0.883691303, 0.815240572,
0.882079847, 0.739376595, 0.455334508, 0.688363946, 0.829796503,
0.869519057, 0.526657029, 0.89551878, 0.759885542, 0.811707612,
0.87398678, 0.827871958, 0.83677971, 0.761321749, 0.86938805,
0.870352555, 0.856621731, 0.744161477, 0.853098319, 0.872334821,
0.816695912, 0.856342088, 0.925449096, 0.841264343, 0.504141658,
0.256811088, 0.613116113, 0.366948126, 0.717955098, 0.34824486,
0.28652145, 0.491905535, 0.422692644, 0.80866045, 0.475880637,
0.43124123, 0.576266817, 0.72000845, 0.658486859, 0.262709785,
0.728051282, 0.568227151, 0.804281365, 0.744948781, 0.778668734,
0.669056045, 0.925215864, 0.931294707, 0.730602457, 0.784191959,
0.86070798, 0.807597252, 0.851761978, 0.853847836, 0.830233966,
0.855484164, 0.692663138, 0.596786294, 0.747458839, 0.650188266,
0.569373269, 0.635580176, 0.658950679, 0.880153137, 0.922565967,
0.84751653, 0.719863935, 0.862224152, 0.754870911, 0.88942652,
0.893569005, 0.907871759, 0.906476421, 0.623466585, 0.858068236,
0.603993715, 0.870338018, 0.870233727, 0.873595044, 0.879201161,
0.842490373, 0.808245983, 0.850762722, 0.887614824, 0.795751683,
0.840932422, 0.798814589, 0.919037167),

alt2 = c(995206,
1052792, 953357, 981058, 997123, 986426, 978495, 1145084,
1004290, 998590, 1441919, 749956, 676880, 718458, 695692,
735306, 722242, 697005, 706776, 862855, 625088, 628259,
710193, 594331, 563487, 697559, 641000, 635231, 717986,
617971, 689091, 684813, 683102, 540015, 746909, 691436,
756644, 799848, 827784, 808546, 826446, 789610, 801025,
812047, 766922, 716844, 735487, 875628, 835758, 752556,

769920, 589239, 625764, 654533, 645403, 576441, 633249,
819308, 826645, 791989, 881272, 861298, 832005, 801025,
787078, 795423, 637928, 691445, 677329, 632214, 648025,
607261, 1014829, 1001782, 576650, 628717, 589420, 640667,
795307, 584349, 537927, 874838, 870293, 854040, 933319,
1365019, 918312, 951600, 935104, 768301, 735664, 706734,
700074, 723400, 656192, 693056, 785608, 1163282, 1098730,
901210, 850939, 797832, 810000, 966170, 1043462, 1021898,
903777, 984114, 967540, 918779, 954529, 959992, 695578,
671546, 786078, 795462, 758092, 771161, 705684, 718862,
793658, 1014149, 690037, 698060, 703965, 655336, 650203,
589056, 570834, 506804, 558564, 662628, 730661, 649987,
637520, 642730, 708327, 619441, 645717, 643698, 675578,
555957, 610249, 657930, 652864, 553164),

num = c(6, 3, 4, 3, 5, 7, 5, 6, 5, 4,
6, 3, 7, 6, 5, 3, 4, 5, 6, 1,
4, 6, 7, 6, 5, 5, 11, 7, 5,
4, 5, 4, 4, 5, 6, 5, 5, 3, 8,
4, 8, 4, 3, 6, 4, 6, 5, 7, 5,
7, 7, 5, 5, 7, 6, 5, 4, 7, 7,
6, 5, 5, 5, 9, 7, 6, 5, 4, 4,
4, 6, 7, 3, 8, 7, 7, 5, 4, 7,
5, 7, 6, 8, 4, 7, 4, 4, 5, 6,
6, 6, 5, 5, 9, 4, 9, 7, 6, 5,
5, 4, 5, 8, 5, 4, 5, 6, 3, 4,
2, 3, 5, 4, 6, 6, 10, 5, 8, 6,
8, 7, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 3, 3,
5, 6, 4, 6, 3, 4, 2, 7, 3, 7,
4, 7, 7, 7, 7, 5),
adj = c(
107, 9, 8, 7, 6, 5,
74, 8, 6,
108, 10, 6, 5,
73, 11, 9,
108, 107, 6, 3, 1,
74, 10, 8, 5, 3, 2, 1,
107, 82, 73, 9, 1,
73, 11, 9, 6, 2, 1,
73, 8, 7, 4, 1,
108, 74, 6, 3,
104, 99, 98, 73, 8, 4,
16, 15, 13,
120, 19, 18, 16, 15, 14, 12,
120, 32, 31, 26, 16, 13,
123, 19, 17, 13, 12,
14, 13, 12,
123, 122, 19, 15,
121, 120, 119, 19, 13,
122, 121, 18, 17, 15, 13,
122,
30, 28, 27, 26,
135, 131, 80, 30, 27, 24,
120, 119, 36, 35, 33, 32, 28,
131, 81, 80, 34, 25, 22,
146, 142, 80, 34, 24,
31, 28, 27, 21, 14,
135, 30, 26, 22, 21,
143, 132, 80, 57, 36, 32, 31, 30, 26, 23, 21,
117, 47, 43, 37, 36, 35, 33,
80, 28, 27, 22, 21,
32, 28, 26, 14,
120, 31, 28, 23, 14,
36, 35, 29, 23,
142, 81, 25, 24,
119, 117, 33, 29, 23,
132, 92, 33, 29, 28, 23,
117, 115, 47, 43, 29,
116, 51, 49, 42, 41,
97, 45, 40,
118, 116, 115, 97, 51, 47, 45, 39,
49, 48, 42, 38,

116, 66, 65, 63, 49, 48, 41, 38,
117, 115, 37, 29,
79, 50, 49,
97, 51, 50, 46, 40, 39,
97, 96, 50, 45,
115, 97, 92, 40, 37, 29,
66, 63, 49, 42, 41,
79, 51, 48, 44, 42, 41, 38,
79, 51, 46, 45, 44,
116, 79, 50, 49, 45, 40, 38,
95, 78, 77, 76, 72, 67, 56,
141, 140, 128, 76, 56,
143, 140, 76, 57, 55,
140, 134, 132, 78, 76, 57, 54,
138, 128, 77, 76, 53, 52,
143, 132, 55, 54, 28,
66, 64, 60, 59,
102, 101, 82, 66, 64, 63, 58,
103, 100, 66, 65, 64, 62, 58,
99, 98, 90, 89, 65, 62,
100, 99, 65, 61, 60,
82, 66, 59, 48, 42,
103, 101, 60, 59, 58,
118, 117, 116, 90, 66, 62, 61, 60, 42,
65, 63, 60, 59, 58, 48, 42,
145, 127, 126, 95, 72, 52,
144, 139, 133, 77, 71,
145, 114, 113, 70,
145, 144, 136, 69,
144, 77, 72, 68,
145, 144, 77, 71, 67, 52,
104, 82, 11, 9, 8, 7, 4,
10, 6, 2,
146, 143, 142, 141, 140, 138, 129, 128,
140, 78, 56, 55, 54, 53, 52,
139, 138, 72, 71, 68, 56, 52,
134, 95, 76, 55, 52,
51, 50, 49, 44,
146, 143, 30, 28, 25, 24, 22,
142, 131, 130, 34, 24,
107, 104, 102, 73, 63, 59, 7,
121, 119, 105, 91, 85, 84,
91, 90, 89, 88, 87, 86, 85, 83,
105, 86, 84, 83,
122, 106, 105, 98, 88, 85, 84,
98, 89, 88, 84,
98, 87, 86, 84,
98, 90, 87, 84, 61,
117, 91, 89, 84, 65, 61,
121, 119, 117, 90, 84, 83,
134, 132, 97, 94, 47, 36,
124, 97, 96, 95, 94,
134, 97, 95, 93, 92,
134, 127, 125, 124, 94, 93, 78, 67, 52,
124, 97, 93, 46,
96, 94, 93, 92, 47, 46, 45, 40, 39,
99, 89, 88, 87, 86, 61, 11,
104, 100, 98, 62, 61, 11,
104, 103, 99, 62, 60,
104, 103, 102, 64, 59,
104, 101, 82, 59,
104, 101, 100, 64, 60,
103, 102, 101, 100, 99, 82, 73, 11,
121, 106, 86, 85, 83,
122, 121, 105, 86,
108, 82, 7, 5, 1,
110, 109, 107, 10, 5, 3,
112, 110, 108,
112, 111, 109, 108,
112, 110,
111, 110, 109,
127, 126, 125, 114, 69,
145, 126, 113, 69,
118, 117, 47, 43, 40, 37,
118, 65, 51, 42, 40, 38,

Apêndice E

Risco relativo médio da incidência de casos humanos de leishmaniose visceral por área de abrangência, Belo Horizonte, 2007-2009

Área	RR ⁽¹⁾	Área	RR ⁽¹⁾	Área	RR ⁽¹⁾	Área	RR ⁽¹⁾
1200	0,545	3250	0,873	5270	1,4	7250	0,897
1210	0,622	3260	0,932	5280	1,148	7260	0,514
1220	0,495	3270	0,712	5290	1,565	7270	1,001
1230	0,587	3280	0,628	5300	1,098	7280	1,107
1240	0,644	3290	0,86	5310	0,965	7300	1,202
1250	0,536	3300	1,014	5320	0,932	7310	0,626
1260	0,479	3310	1,889	5330	1,523	7320	0,638
1270	0,613	3320	0,788	5340	1,209	7330	0,69
1280	0,514	3360	0,788	5350	0,964	7340	0,766
1290	0,632	4200	1,139	5360	1,31	7400	0,708
1300	0,493	4210	1,003	5370	0,892	8200	1,014
1310	0,595	4220	1,175	5380	0,988	8210	0,847
1320	0,649	4230	1,067	5410	1,063	8220	0,901
1330	0,495	4240	1,148	6200	1,241	8221	1,063
1340	0,513	4250	1,271	6210	1,237	8230	0,932
1360	0,491	4260	0,773	6220	0,998	8240	1,03
1390	0,546	4270	1,336	6230	1,385	8250	1,181
1400	0,447	4280	1,172	6240	1,1	8260	0,972
1450	0,808	4290	2,171	6250	1,121	8270	0,967
1460	0,421	4300	2,016	6260	1,365	8280	0,965
2200	0,535	4310	1,514	6270	1,29	9200	1,611
2210	0,621	4320	1,715	6280	1,169	9210	1,597
2220	0,583	4330	2,284	6290	1,511	9220	1,758
2230	0,624	4340	1,661	6300	1,124	9230	1,443
2240	0,682	4350	1,413	6310	1,048	9240	1,604
2250	0,579	4360	1,472	6320	1,192	9250	1,793
2260	0,518	4370	1,421	6340	1,296	9260	1,145
2270	0,799	4390	1,507	6360	1,031	9270	1,491
2280	0,602	4410	2,546	6370	0,986	9280	1,876
2290	0,62	4430	1,333	6400	1,281	9290	1,539
2300	0,585	5200	1,246	6420	1,091	9300	1,238
2330	0,829	5210	1,504	6430	1,276	9340	1,322
3200	0,736	5220	1,551	7200	0,701	9350	1,417
3210	0,654	5230	1,254	7210	0,643	9380	1,167
3220	0,644	5240	0,974	7220	0,628	9390	1,738
3230	0,671	5250	1,314	7230	0,759	⁽²⁾
3240	0,762	5260	1,377	7240	0,86

(1) risco relativo (besag); (2) não se aplica dado numérico

Apêndice F Índice de vegetação (NDVI) segundo as áreas de abrangência, Belo Horizonte, 2008

Área	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	Área	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
1200	0,380857	0,247604	0,304348	-0,111111	0,862069	3200	0,171185	0,111314	0,147541	-0,02222	0,652174
1210	0,21717	0,131326	0,185185	-0,057143	0,728395	3210	0,180946	0,08322	0,167749	0	0,540541
1220	0,293626	0,186416	0,236364	-0,074627	0,823529	3220	0,150026	0,109185	0,129032	-0,08511	0,779412
1230	0,371799	0,221487	0,321101	-0,034483	0,822222	3230	0,253078	0,164417	0,211268	-0,06383	0,855422
1240	0,261376	0,204398	0,179638	-0,097561	0,833333	3240	0,207288	0,159349	0,165026	-0,10204	0,826087
1250	0,230346	0,174611	0,175	-0,147826	0,894737	3250	0,298954	0,248182	0,2	-1	0,888889
1260	0,259637	0,1983	0,186813	0	0,862069	3260	0,212373	0,137736	0,175	-0,07563	0,773585
1270	0,270705	0,210299	0,2	-0,15625	0,804348	3270	0,204743	0,122939	0,175	-0,03896	0,828571
1280	0,277088	0,194871	0,215535	-0,078652	0,842105	3280	0,17245	0,10393	0,153846	-0,11111	0,882353
1290	0,210609	0,185754	0,164179	-0,150685	0,875	3290	0,160959	0,073037	0,153846	-0,06329	0,473684
1300	0,203266	0,124897	0,180328	-0,072165	0,736434	3300	0,518584	0,212415	0,557895	-0,06329	0,896552
1310	0,191375	0,114793	0,168831	-0,060241	0,764706	3310	0,374639	0,209395	0,348481	-0,01053	0,834862
1320	0,227657	0,146935	0,195122	-0,133333	0,786667	3320	0,214565	0,120546	0,190476	-0,07692	0,717949
1330	0,48966	0,233499	0,540984	-0,075	0,882353	3360	0,496406	0,198139	0,531915	-0,0303	0,84
1340	0,405712	0,216483	0,417636	-0,010101	0,836066	4200	0,155122	0,121509	0,13253	-0,1375	0,727273
1360	0,251982	0,165952	0,204819	-0,103448	0,781818	4210	0,13671	0,117452	0,116279	-0,12676	0,701493
1390	0,531404	0,210242	0,569231	-0,108911	1	4220	0,234449	0,150019	0,196262	-0,03846	0,783133
1400	0,153608	0,080328	0,142857	-0,098901	0,505155	4230	0,157156	0,088604	0,142857	-0,09589	0,573034
1450	0,177017	0,108622	0,157895	-0,046512	0,681818	4240	0,152389	0,101272	0,138462	-0,10448	0,767442
1460	0,152276	0,080957	0,139785	-0,026667	0,485149	4250	0,185092	0,150624	0,148239	-0,11712	0,8
2200	0,129647	0,135318	0,104478	-0,230769	0,694444	4260	0,201616	0,148499	0,168831	-0,1	0,859155
2210	0,434218	0,234281	0,452055	-0,304348	0,878788	4270	0,217821	0,112765	0,2	-0,08434	0,692308
2220	0,182814	0,190129	0,128205	-0,181818	0,850746	4280	0,200035	0,19555	0,157895	-0,19565	0,84375
2230	0,213445	0,157382	0,180723	-0,149425	0,827957	4290	0,18207	0,097985	0,170213	-0,07692	0,701149
2240	0,262147	0,157609	0,232558	-0,117647	0,795455	4300	0,216681	0,14497	0,195122	-0,11111	0,823529
2250	0,183469	0,12875	0,16129	-0,075269	0,763441	4310	0,205867	0,137321	0,178947	-0,09677	0,741176
2260	0,184934	0,123136	0,170732	-0,166667	0,672131	4320	0,530584	0,255575	0,638889	-0,17241	0,880952
2270	0,231986	0,166603	0,2	-0,448276	0,688073	4330	0,199577	0,123538	0,180723	-0,09756	0,714286
2280	0,316051	0,180184	0,291667	-0,162162	0,8	4340	0,36021	0,19157	0,333333	-1	0,827586
2290	0,220043	0,172274	0,166667	0	0,777778	4350	0,551027	0,195348	0,623762	-0,55556	0,865169
2300	0,237608	0,163352	0,2	-0,026316	0,809524	4360	0,322981	0,147149	0,306667	0,041667	0,804878

2330	0,391762	0,217611	0,367089	-0,011765	0,912088	4370	0,325096	0,15131	0,297297	-0,01225	0,785714
------	----------	----------	----------	-----------	----------	------	----------	---------	----------	----------	----------

continua

continuação

Área	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	Área	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
4390	0,513968	0,212477	0,564787	-0,259259	0,892857	6280	0,227433	0,143058	0,2	-0,06667	0,783784
4410	0,44533	0,237248	0,447154	-0,111111	1	6290	0,449048	0,251534	0,452632	-0,15888	0,942029
4430	0,313509	0,202619	0,25	-0,084112	0,852941	6300	0,189171	0,132665	0,150184	-0,1087	0,673077
5200	0,152645	0,10408	0,135135	-0,085714	0,685393	6310	0,156107	0,095414	0,142857	-0,07826	0,658537
5210	0,280412	0,198199	0,238517	-0,136842	0,770833	6320	0,201079	0,135187	0,178571	-0,07042	0,777778
5220	0,156816	0,094397	0,142857	-0,074627	0,594937	6340	0,531502	0,213527	0,595745	-0,15	0,941176
5230	0,207528	0,165185	0,157895	-0,054054	0,769231	6360	0,502069	0,238901	0,568627	-0,1087	0,885057
5240	0,218114	0,185275	0,173333	-0,157895	0,837838	6370	0,322	0,219103	0,252174	-0,0297	0,837838
5250	0,16096	0,105225	0,142857	-0,097561	0,804878	6400	0,196089	0,143001	0,149425	-0,01149	0,743119
5260	0,250524	0,174775	0,212766	-0,12963	0,818182	6420	0,214023	0,180757	0,152174	-0,11364	0,820895
5270	0,165223	0,087356	0,152941	-0,025974	0,661017	6430	0,336058	0,222701	0,285714	-0,25	0,862069
5280	0,207487	0,15831	0,164835	-0,114754	0,830508	7200	0,229255	0,147521	0,195122	-0,06173	0,717949
5290	0,170644	0,119063	0,142857	-0,060241	0,666667	7210	0,385833	0,233263	0,408771	-0,14943	0,862069
5300	0,191746	0,170097	0,151515	-0,096774	0,747126	7220	0,25123	0,163228	0,223881	-0,09353	0,833333
5310	0,144096	0,113898	0,125	-0,130435	0,728395	7230	0,155988	0,123793	0,130435	-0,13954	0,724138
5320	0,148592	0,107755	0,127273	-0,083333	0,511111	7240	0,148743	0,122953	0,117265	-0,05714	0,655172
5330	0,171264	0,098051	0,152174	-0,041096	0,682927	7250	0,23968	0,182937	0,178082	-0,04546	0,694444
5340	0,201725	0,144986	0,170213	-0,113924	0,727273	7260	0,177392	0,128019	0,148936	-0,12	0,74
5350	0,152648	0,113176	0,134021	-0,135135	0,689922	7270	0,146491	0,151979	0,103963	-0,08696	0,716667
5360	0,180033	0,113307	0,162162	-0,054945	0,681818	7280	0,179163	0,125928	0,157072	-0,14815	0,640449
5370	0,130455	0,137085	0,101124	-0,12	0,789474	7300	0,257126	0,158407	0,22807	-0,06342	0,728814
5380	0,183817	0,121476	0,153846	-0,127273	0,79661	7310	0,208549	0,154976	0,164179	-0,07143	0,741935
5410	0,116803	0,099052	0,101449	-0,136364	0,787234	7320	0,394788	0,214086	0,384615	-0,10092	0,852941
6200	0,18335	0,126097	0,16129	-0,131313	0,752212	7330	0,186482	0,143227	0,146667	-0,12676	0,728395
6210	0,23929	0,184508	0,189873	-0,122449	0,791667	7340	0,206166	0,119666	0,186441	-0,08824	0,728395
6220	0,146047	0,12688	0,111111	-0,111111	0,605263	7400	0,240013	0,154406	0,205128	-0,1087	0,728395
6230	0,231418	0,179564	0,188406	-0,137615	0,860465	8200	0,308638	0,178185	0,270887	-0,11628	0,79798
6240	0,190394	0,119499	0,173333	-0,441558	0,702703	8210	0,300739	0,162118	0,285714	-0,10526	0,846154
6250	0,229543	0,148292	0,189873	-0,176471	0,821429	8220	0,341773	0,156179	0,333333	-0,06796	0,84

6260	0,235899	0,160577	0,194576	-0,09589	0,824176	8221	0,487613	0,176912	0,5	-0,1828	1
6270	0,595453	0,203003	0,666667	-0,05	0,9	8230	0,167816	0,145549	0,150685	-0,1875	0,761194

conclusão

Área	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	Área	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
8240	0,236354	0,184741	0,186813	-0,147287	0,833333	8221	0,487613	0,176912	0,5	-0,1828	1
8250	0,355658	0,231555	0,315068	-0,145299	0,836735	8230	0,167816	0,145549	0,150685	-0,1875	0,761194
8260	0,437981	0,266331	0,489996	-0,226667	0,863636	8240	0,236354	0,184741	0,186813	-0,14729	0,833333
8270	0,239424	0,242658	0,210526	-0,875	0,87013	8250	0,355658	0,231555	0,315068	-0,1453	0,836735
8280	0,267271	0,187033	0,243902	-0,181818	0,8	8260	0,437981	0,266331	0,489996	-0,22667	0,863636
9200	0,219659	0,120023	0,2	-0,123596	0,75	8270	0,239424	0,242658	0,210526	-0,875	0,87013
9210	0,185883	0,117059	0,173913	-0,127273	0,876923	8280	0,267271	0,187033	0,243902	-0,18182	0,8
9220	0,181419	0,104144	0,161598	-0,056	0,617977	9200	0,219659	0,120023	0,2	-0,1236	0,75
9230	0,199576	0,128907	0,169231	-0,033708	0,758621	9210	0,185883	0,117059	0,173913	-0,12727	0,876923
9240	0,270984	0,17618	0,22449	-0,073171	0,886792	9220	0,181419	0,104144	0,161598	-0,056	0,617977
9250	0,216424	0,141733	0,182796	-0,067961	0,846154	9230	0,199576	0,128907	0,169231	-0,03371	0,758621
9260	0,210292	0,136066	0,178947	-0,090909	0,769231	9240	0,270984	0,17618	0,22449	-0,07317	0,886792
9270	0,402674	0,261774	0,431699	-0,833333	0,853659	9250	0,216424	0,141733	0,182796	-0,06796	0,846154
9280	0,209634	0,158629	0,162162	-0,09589	0,8	9260	0,210292	0,136066	0,178947	-0,09091	0,769231
9290	0,215364	0,155942	0,172414	-0,082353	0,773585	9270	0,402674	0,261774	0,431699	-0,83333	0,853659
9300	0,212596	0,156714	0,182796	-0,142857	0,793814	9280	0,209634	0,158629	0,162162	-0,09589	0,8
9340	0,201199	0,144494	0,159091	-0,037736	0,833333	9290	0,215364	0,155942	0,172414	-0,08235	0,773585
9350	0,353512	0,201519	0,295238	-0,294118	0,921569	9300	0,212596	0,156714	0,182796	-0,14286	0,793814
9380	0,205316	0,114955	0,182796	-0,025641	0,809524	9340	0,201199	0,144494	0,159091	-0,03774	0,833333
9390	0,260806	0,145099	0,237113	-0,053763	0,763441	9350	0,353512	0,201519	0,295238	-0,29412	0,921569
8210	0,300739	0,162118	0,285714	-0,105263	0,846154	9380	0,205316	0,114955	0,182796	-0,02564	0,809524
8220	0,341773	0,156179	0,333333	-0,067961	0,84	9390	0,260806	0,145099	0,237113	-0,05376	0,763441

Apêndice G Altitude média das áreas de abrangência de Belo Horizonte

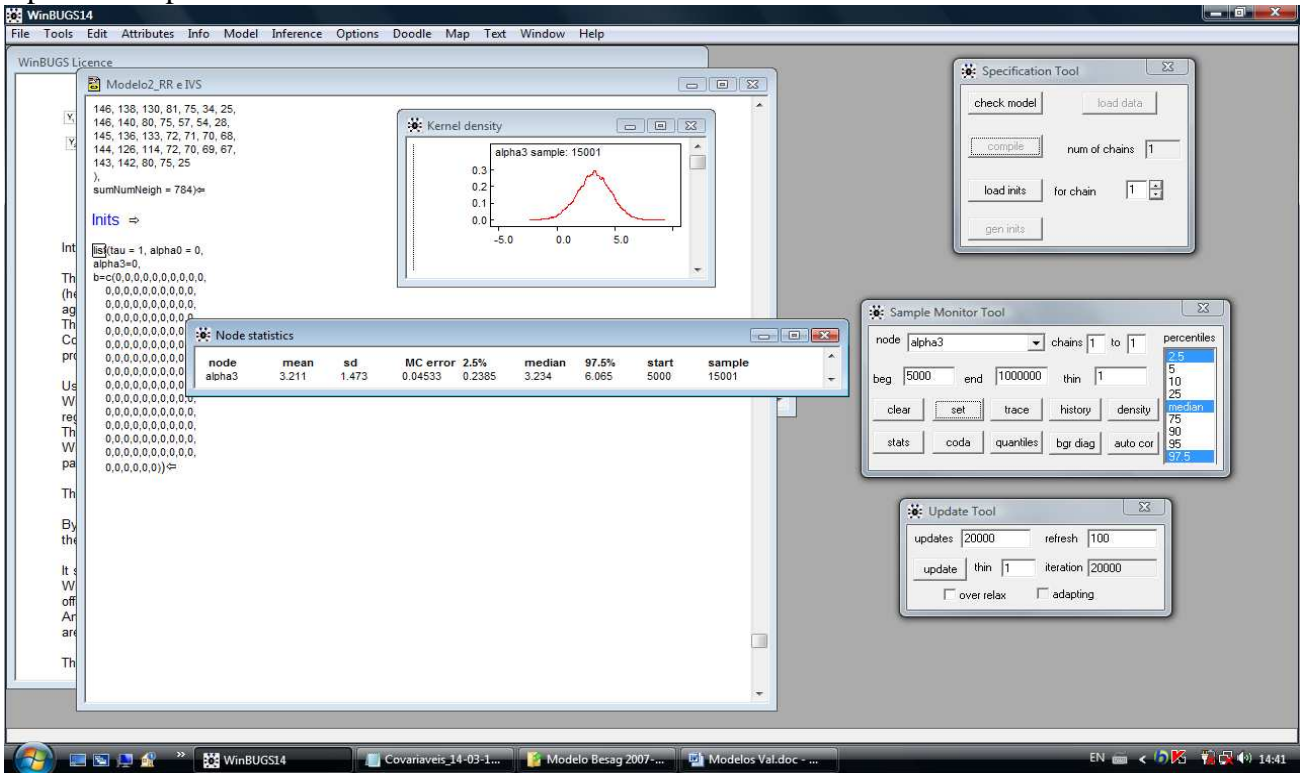
Área	Altitude (m)	Área	Altitude (m)	Área	Altitude (m)	Área	Altitude (m)
1200	1002	3250	848	5270	892	7250	895
1210	999	3260	848	5280	899	7260	939
1220	1026	3270	823	5290	909	7270	892
1230	1007	3280	835	5300	889	7280	912
1240	989	3290	858	5310	892	7300	905
1250	992	3300	1007	5320	895	7310	928
1260	959	3310	929	5330	901	7320	983
1270	999	3320	841	5340	936	7330	893
1280	993	3360	831	5350	887	7340	890
1290	951	4200	847	5360	876	7400	900
1300	984	4210	843	5370	871	8200	836
1310	998	4220	830	5380	847	8210	851
1320	976	4230	827	5410	878	8220	837
1330	1070	4240	864	6200	809	8221	839
1340	990	4250	832	6210	803	8230	814
1360	1001	4260	828	6220	796	8240	833
1390	1201	4270	835	6230	768	8250	886
1400	977	4280	797	6240	791	8260	841
1450	935	4290	791	6250	822	8270	810
1460	980	4300	801	6260	759	8280	806
2200	877	4310	786	6270	787	9200	834
2210	1168	4320	747	6280	781	9210	811
2220	858	4330	793	6290	768	9220	810
2230	933	4340	771	6300	768	9230	823
2240	967	4350	733	6310	802	9240	802
2250	976	4360	735	6320	793	9250	805
2260	924	4370	751	6340	746	9260	799
2270	958	4390	712	6360	759	9270	832
2280	1079	4410	798	6370	756	9280	795
2290	1022	4430	764	6400	744	9290	808
2300	966	5200	870	6420	800	9300	779
2330	1011	5210	914	6430	804	9340	819
3200	850	5220	877	7200	922	9350	855
3210	866	5230	894	7210	1048	9380	806
3220	840	5240	858	7220	949	9390	842
3230	834	5250	868	7230	887	⁽¹⁾
3240	891	5260	910	7240	909

Nota: áreas de abrangência segundo a conformação espacial de 2009

(1) não se aplica dado numérico

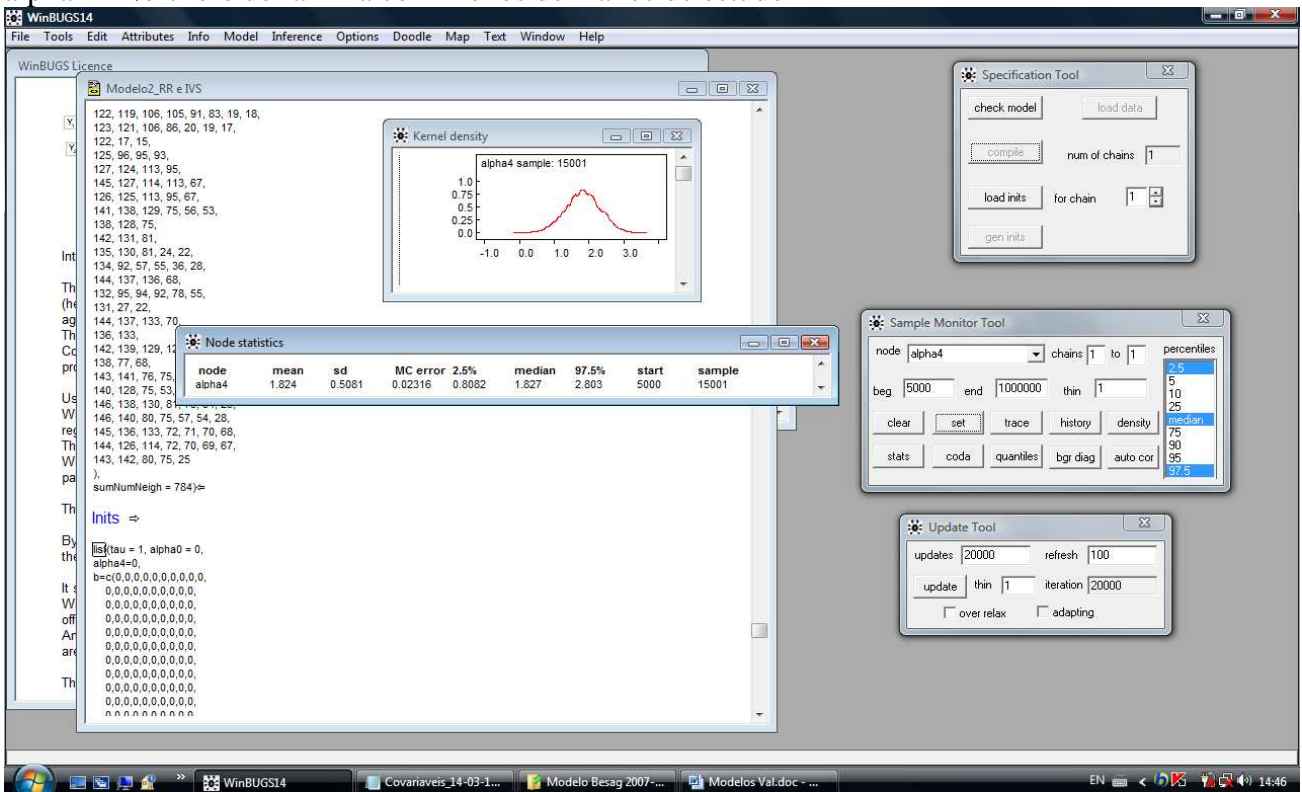
Modelo 3

alpha 3 = % pessoas analfabetas



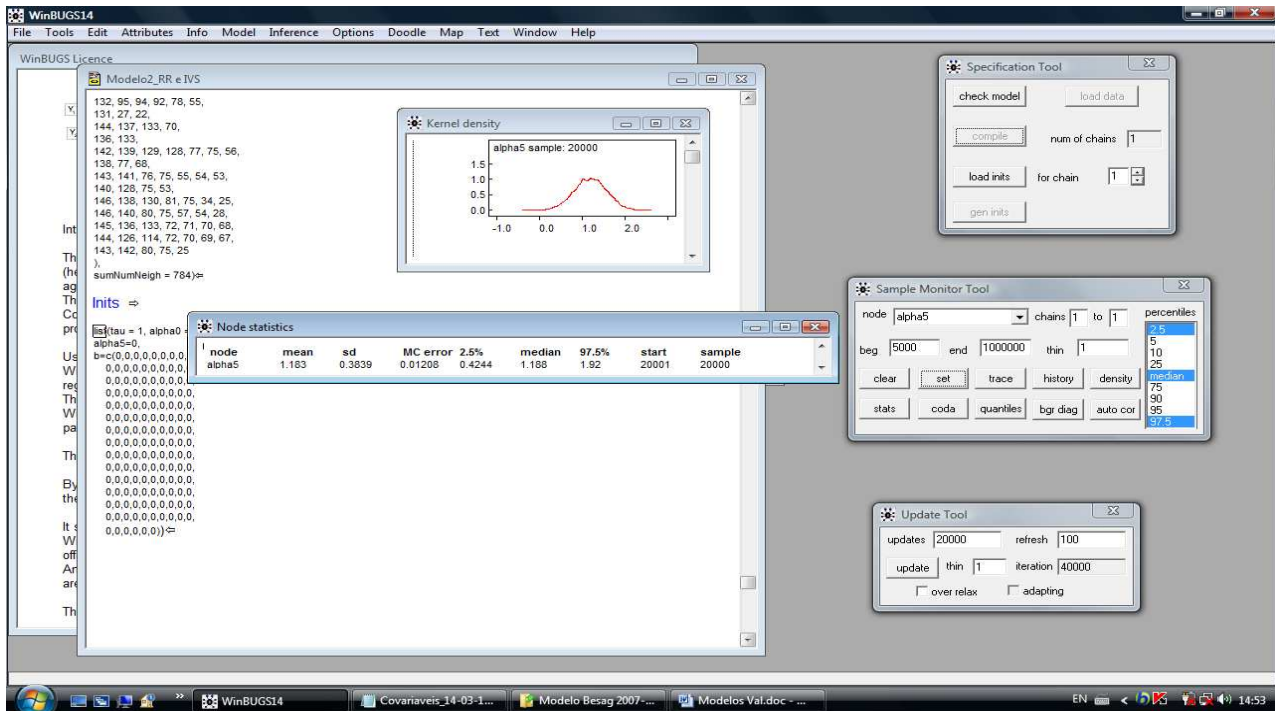
Modelo 4

alpha 4 = % chefe de família com menos de 4 anos de estudo



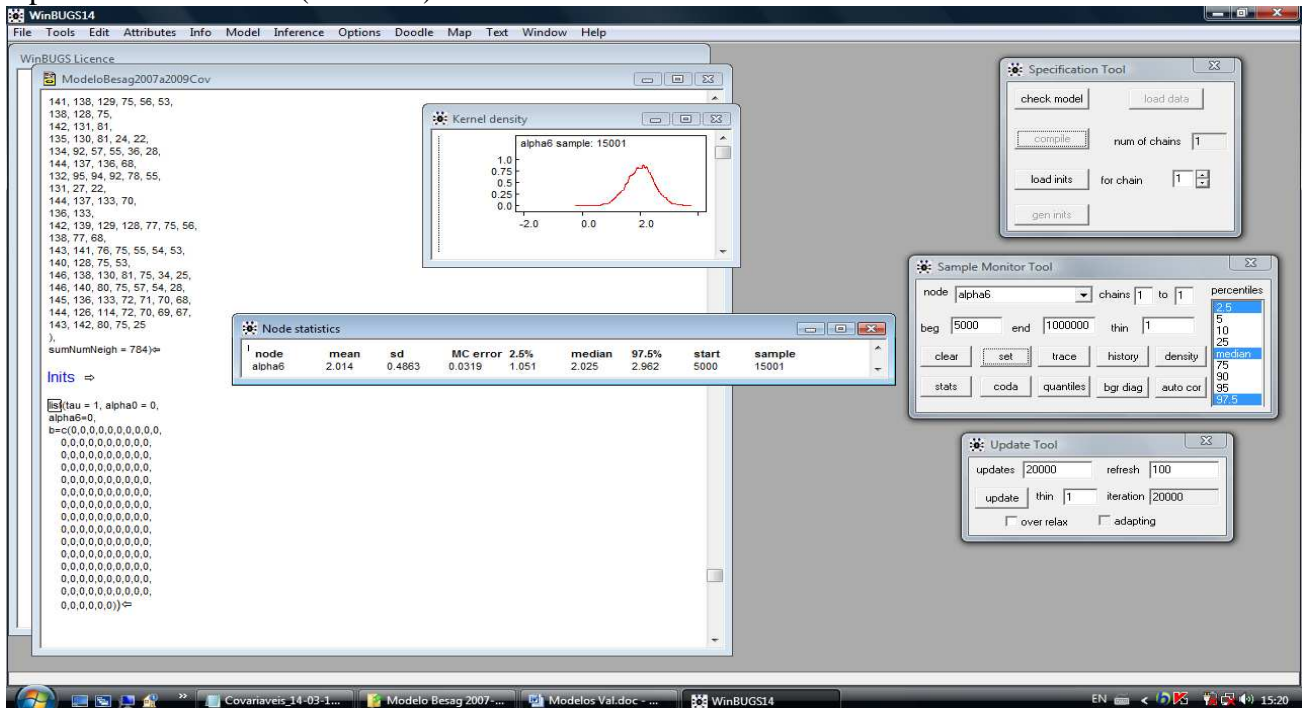
Modelo 5

alpha 5 = % chefe de família com renda de até 2 salários mínimos



Modelo 6

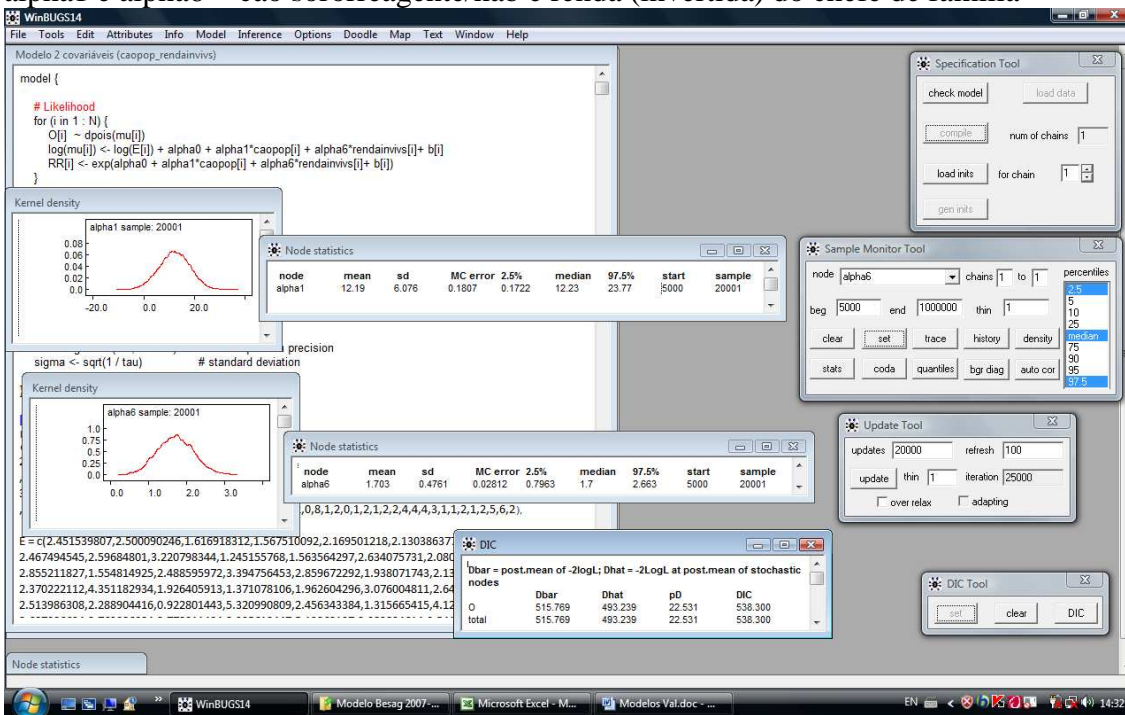
alpha 6 = renda média (invertida) do chefe de família



Modelos Multivariados

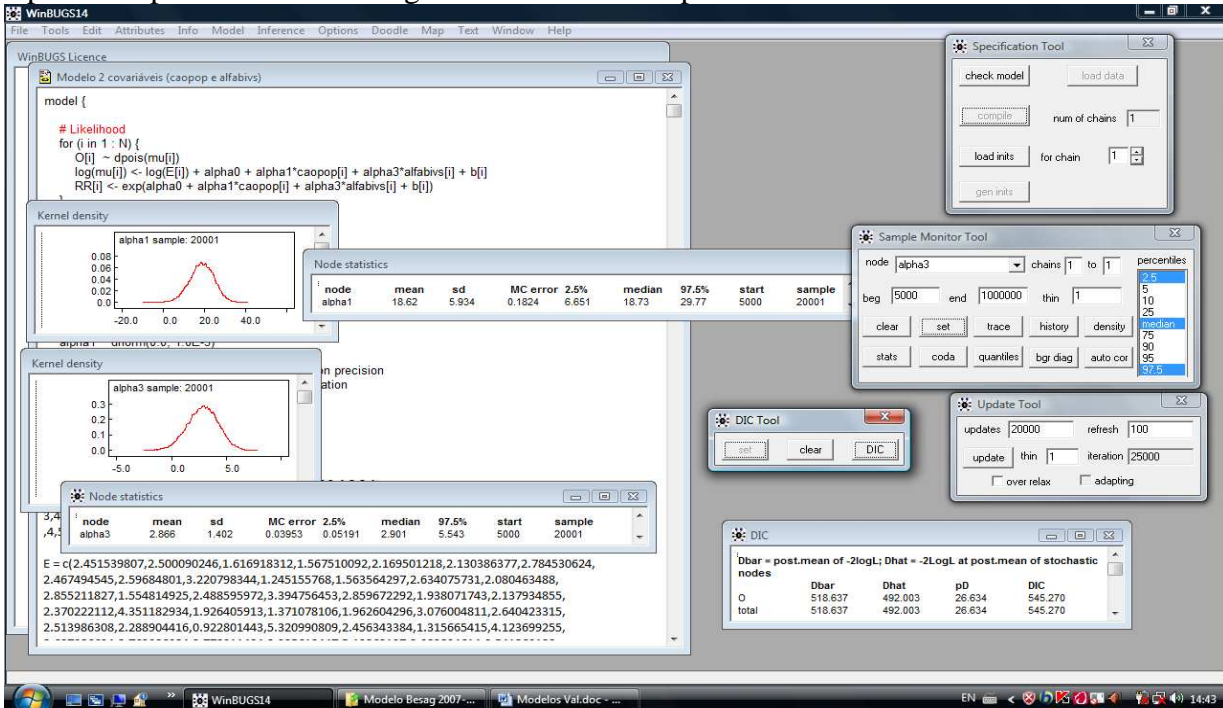
Modelo 1

alpha1 e alpha6 = cão sororreagente/hab e renda (invertida) do chefe de família



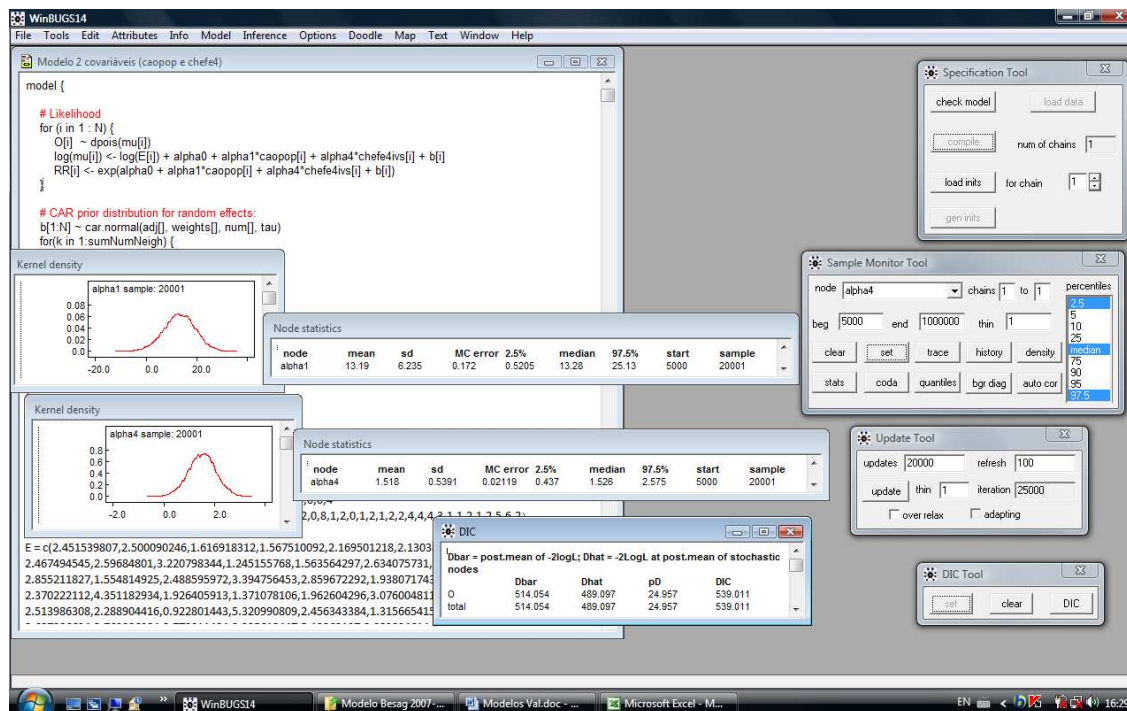
Modelo 2

alpha1 e alpha3 = cão sororreagente/habitante e % pessoas analfabetas



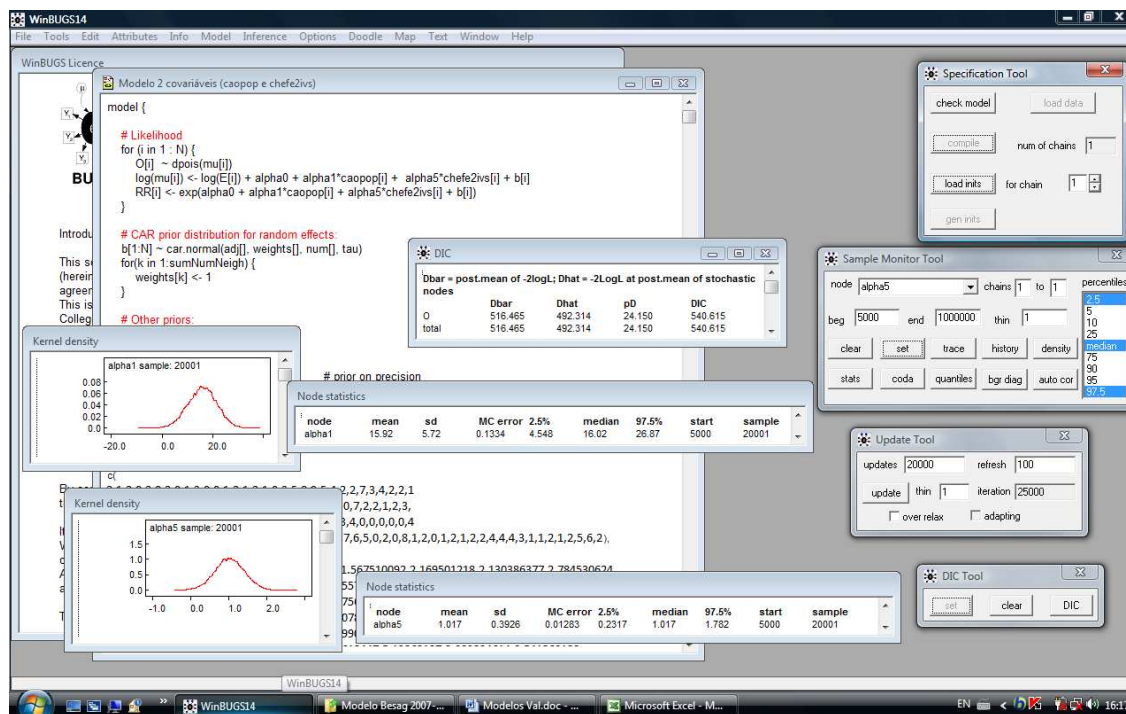
Modelo 3

alpha 1 e alpha 4 = cão sororreagente/hab e chefe de família com menos de 4 anos de estudo



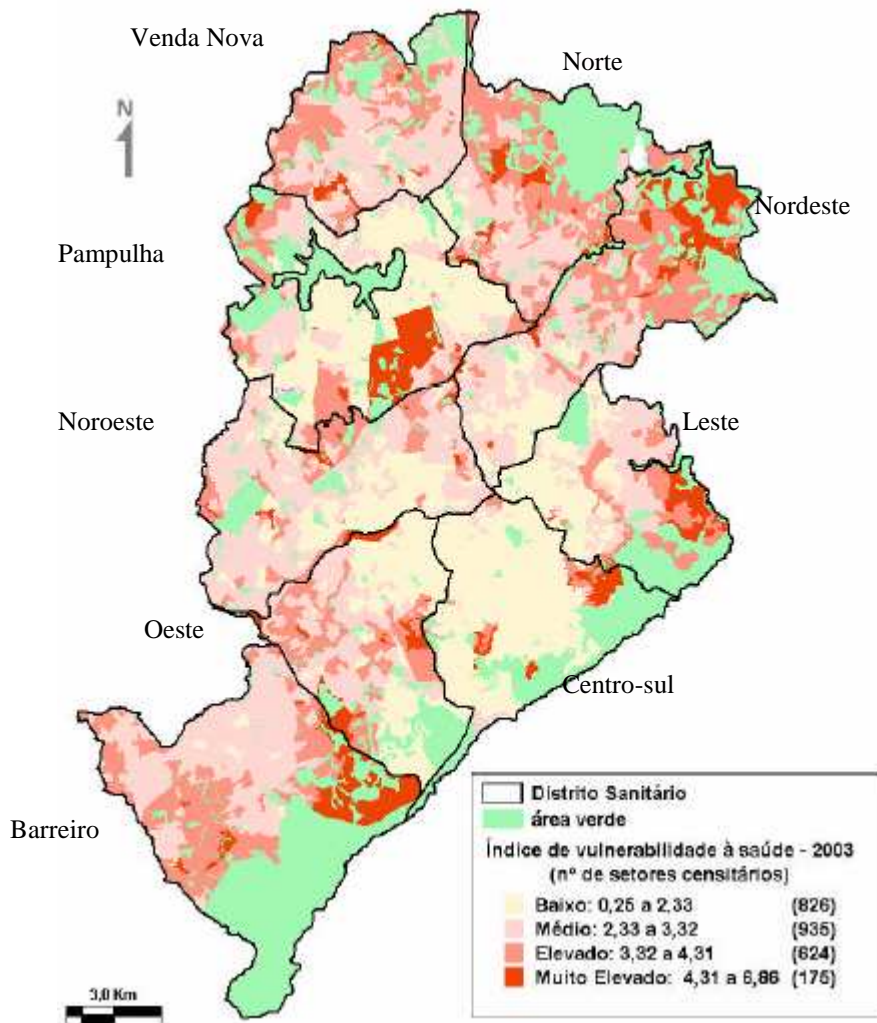
Modelo 4

alpha 1 e alpha 5 = cão sororreagente/hab e chefe de família com renda de até 2 salarios mínimos



Anexo A

Índice de Vulnerabilidade à Saúde (IVS) segundo os setores censitários e distritos sanitários de Belo Horizonte, 2003



Fonte: Gerência de Epidemiologia e Informação/SMSA/PBH

Anexo B

Fonte de informação, peso específico e indicadores utilizados na construção do Índice de Vulnerabilidade à Saúde (IVS)

Fonte de informação	Peso	Indicadores utilizados
Saneamento	2,00	Abastecimento de água Esgotamento sanitário Destino de lixo
Habitação	1,00	Caracterização do domicílio Razão de moradores/domicílio
Educação	2,0	% de pessoas analfabetas % chefes de família com < 4 anos estudo
Renda	2,00	% chefes de família renda < 2 salários mínimos Renda média do chefe
Sociais/Saúde	3,0	Coefficiente de óbitos por doenças cardiovasculares 30 a 50 anos Óbitos proporcionais em pessoas < 70 anos de idade Coefficiente de óbitos em < 5 anos Proporção chefe de família de 10 a 19 anos

Fonte: Gerência de Epidemiologia e Informação/SMSA/PBH

Anexo C

Fonte de dados para cálculo dos componentes do Índice de Vulnerabilidade à Saúde (IVS) 2003

Escolaridade

Percentual de pessoas analfabetas

Numerador

V004	Pessoas residentes – não alfabetizadas
------	--

Denominador

V001	Pessoas residentes – alfabetizadas
V004	Pessoas residentes – não alfabetizadas

Percentual de chefes de família com menos de 4 anos de estudo

Numerador

V072	Pessoas responsáveis pelos domicílios particulares permanentes - 1 ano de estudo
V073	Pessoas responsáveis pelos domicílios particulares permanentes - 2 anos de estudo
V074	Pessoas responsáveis pelos domicílios particulares permanentes - 3 anos de estudo
V075	Pessoas responsáveis pelos domicílios particulares permanentes - 4 anos de estudo

Denominador

V001	Pessoas responsáveis pelos domicílios particulares permanentes
------	--

Renda

Percentual de chefes de família com renda de até 2 salários mínimos

Numerador

V134	Pessoas responsáveis pelos domicílios particulares permanentes – rendimento nominal mensal - até ½ salário mínimo
V135	Pessoas responsáveis pelos domicílios particulares permanentes – rendimento nominal mensal - mais de ½ a 1 salário mínimo
V136	Pessoas responsáveis pelos domicílios particulares permanentes – rendimento nominal mensal - mais de 1 a 2 salários mínimos
V143	Pessoas responsáveis pelos domicílios particulares permanentes – rendimento nominal mensal - sem rendimento

Denominador

V001	Pessoas responsáveis pelos domicílios particulares permanentes
------	--

Renda média do chefe de família

(indicador invertido: quanto maior a renda média, menor a vulnerabilidade do setor)

Numerador

V134	Pessoas responsáveis pelos domicílios particulares permanentes – rendimento nominal mensal - até ½ salário mínimo
V135	Pessoas responsáveis pelos domicílios particulares permanentes – rendimento nominal mensal - mais de ½ a 1 salário mínimo
V136	Pessoas responsáveis pelos domicílios particulares permanentes – rendimento nominal mensal - mais de 1 a 2 salários mínimos
V137	Pessoas responsáveis pelos domicílios particulares permanentes – rendimento nominal mensal - mais de 2 a 3 salários mínimos
V138	Pessoas responsáveis pelos domicílios particulares permanentes – rendimento nominal mensal - mais de 3 a 5 salários mínimos
V139	Pessoas responsáveis pelos domicílios particulares permanentes – rendimento nominal mensal - mais de 5 a 10 salários mínimos
V140	Pessoas responsáveis pelos domicílios particulares permanentes – rendimento nominal mensal - mais de 10 a 15 salários mínimos
V141	Pessoas responsáveis pelos domicílios particulares permanentes – rendimento nominal mensal - mais de 15 a 20 salários mínimos
V142	Pessoas responsáveis pelos domicílios particulares permanentes – rendimento nominal mensal - mais de 20 salários mínimos

Denominador

V001	Pessoas responsáveis pelos domicílios particulares permanentes
------	--

Frequência multiplicada pelo ponto médio da classe.

Renda informada somente > 20SM. Para esta classe, foi considerado o valor de 22,5 como ponto médio.

$((V134*0.25) + (V135*0.75) + (V136*1.5) + (V137*2.5) + (V138*4) + (V139*7.5) + (V140*12.5) + (V141*17.5) + (V142*22.5))/V001$

Anexo D

Ficha de investigação epidemiológica para casos suspeitos/confirmados de leishmaniose visceral utilizada na versão Windows do SINAN

No presente estudo, esta ficha foi utilizada como instrumento de coleta de dados dos casos de 2002 a 2006.

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA NACIONAL DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO		Nº	
FICHA DE INVESTIGAÇÃO LEISHMANIOSE VISCERAL					
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação	2- Individual		2 Data da Notificação	
	3 Município de Notificação	Código (IBGE)			
	4 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)	Código			
Dados do Caso	5 Agravamento	LEISHMANIOSE VISCERAL		6 Data dos Primeiros Sintomas	
	7 Nome do Paciente	8 Data de Nascimento	9 Código (CID10)	B 5 5 0	
	9 (ou) Idade	10 Sexo	11 Raça/Cor	12 Escolaridade (em anos de estudo concluídos)	
	13 Número do Cartão SUS	14 Nome da mãe			
Dados de Residência	15 Logradouro (rua, avenida,...)	16 Número	Código		
	17 Complemento (apto., casa, ...)	18 Ponto de Referência	19 UF		
	20 Município de Residência	Código (IBGE)			
	21 Bairro	22 CEP	Código (IBGE)		
	23 (DDD) Telefone	24 Zona	25 País (se residente fora do Brasil)	Código	
	Dados Complementares do Caso				
Antecedentes Epidemiológicos	26 Data da Investigação	27 Ramo de Atividade Econômica			
	28 Caso Novo	29 Município Endêmico			
Dados Clínicos	30 Manifestações Clínicas (sinais e sintomas)				
	31 Infecções Intercorrentes				
Dados Labor.	32 Diagnóstico Parasitológico				
	33 Diagnóstico Imunológico				
Tratamento	34 Droga Inicial Administrada				
	35 Administração das Doses				
	36 Duração do Tratamento com Antimoniato Pentavalente				
37 Outra Droga Utilizada, na Falência do Tratamento Inicial					

Anexo E

Ficha de investigação epidemiológica para casos suspeitos/confirmados de leishmaniose visceral utilizada na versão Net do SINAN

No presente estudo, esta ficha foi utilizada como instrumento de coleta de dados dos casos de 2007 a 2009.

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE INVESTIGAÇÃO		LEISHMANIOSE VISCERAL		Nº		
CASO SUSPEITO: Todo indivíduo proveniente de área com ocorrência de transmissão, com febre e esplenomegalia. Todo indivíduo proveniente de área sem ocorrência de transmissão, com febre e esplenomegalia, desde que descartado os diagnósticos diferenciais mais frequentes na região.								
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação		2 Individual		3 Data da Notificação			
	2 Agravado/doença			Código (CID10)		3		
	LEISHMANIOSE VISCERAL			B 5 5.0				
	4 UF	5 Município de Notificação			Código (IBGE)			
6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)				Código		7 Data dos Primeiros Sintomas		
Notificação Individual	8 Nome do Paciente					9 Data de Nascimento		
	10 (ou) Idade		11 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado		12 Gestante		13 Raça/Cor	
	1- Hora 2- Dia 3- Mês 4- Ano		1- 1º Trimestre 2- 2º Trimestre 3- 3º Trimestre 4- Idade gestacional ignorada 5- Não 6- Não se aplica		1- Branca 2- Preta 3- Amarela 4- Parda 5- Indígena 6- Ignorado			
	14 Escolaridade							
	0- Analfabeto 1- 1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2- 4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3- 5ª a 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4- Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5- Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6- Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7- Educação superior incompleta 8- Educação superior completa 9- Ignorado 10- Não se aplica							
15 Número do Cartão SUS			16 Nome da mãe					
Dados de Residência	17 UF		18 Município de Residência		Código (IBGE)		19 Distrito	
	20 Bairro		21 Logradouro (rua, avenida, ...)			Código		
	22 Número		23 Complemento (apto., casa, ...)			24 Geo campo 1		
	25 Geo campo 2		26 Ponto de Referência			27 CEP		
	28 (DDD) Telefone		29 Zona		30 País (se residente fora do Brasil)			
			1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado					
	Dados Complementares do Caso							
Antec. Epitem.	31 Data da Investigação		32 Ocupação					
	33 Manifestações Clínicas (sinais e sintomas) 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado							
Dados Clínicos	<input type="checkbox"/> Febre		<input type="checkbox"/> Emagrecimento		<input type="checkbox"/> Aumento do Baço		<input type="checkbox"/> Aumento do Fígado	
	<input type="checkbox"/> Fraqueza		<input type="checkbox"/> Tosse e/ou diarreia		<input type="checkbox"/> Quadro infeccioso		<input type="checkbox"/> Icterícia	
<input type="checkbox"/> Edema		<input type="checkbox"/> Palidez		<input type="checkbox"/> Fenômenos hemorrágicos		<input type="checkbox"/> Outros _____		
34 Co - infecção HIV							<input type="checkbox"/>	
1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado								
Dados Labor. /Class. do caso	35 Diagnóstico Parasitológico			36 Diagnóstico Imunológico		37 Tipo de Entrada		
	1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado			1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado		1 - Caso Novo 2 - Recidiva 3- Transferência 9- Ignorado		
				<input type="checkbox"/> IFI		<input type="checkbox"/> Outro		
Tratamento	38 Data do Início do Tratamento		39 Droga Inicial Administrada		1 - Antimonial Pentavalente		3 - Pentamidina	
					2 - Anfotericina b		4 - Anfotericina b lipossomal	
							5 - Outras	
							6 - Não Utilizada	
40 Peso		41 Dose Prescrita em mg/kg/dia Sb ⁺⁵		42 Nº Total de Ampolas Prescritas		Ampolas		
		1- Maior ou igual a 10 e menor que 15 2- Maior ou igual a 15 e menor que 20 3- Maior ou igual a 20						
43 Outra Droga Utilizada, na Falência do Tratamento Inicial							<input type="checkbox"/>	
1 - Anfotericina b 2 - Anfotericina b lipossomal 3 - Outras 4 - Não se Aplica								

Referências

- Abdelmoula MS, M'hamdi Z, Amri F, AL E 2003. La leishmaniose viscerale chez l'enfant: facteurs pronostiques. *Tunis Med* 81: 535-539.
- Akaike H 1973. Information theory and an extension of the maximum likelihood principle. . In Proc. 2nd Inter.Symposium on Information Theory, Akademiai Kiado, Budapest , p. 267-281.
- Alencar, JE 1958. Leishmaniose visceral no Brasil. *Rev Assoc Med Bras* 4(3): 222-236.
- Alencar JE 1961. Profilaxia do calazar no Ceará, Brasil. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo* 3:175-180.
- Alencar JE, Aragão T 1955. Leishmanose visceral no Ceará. Sintomas observados em 174 casos. Diagnóstico clínico. *XII Congr Bras de Higiene*, Belém, 28: 197.
- Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, Den Boer M, Canavate C, Dedet JP, Gradoni L, Ter Horst R, Lopez-Velez R, Moreno J 2008. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. *Clin Microbiol Rev* 21: 334-359.
- Alvarenga DG, Escalda PMF, Costa ASV, Monreal MTFD 2010. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. *Rev Soc Bras Med Trop* 43(2): 194-197.
- Anderson RM, May RM 1992. *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*, Oxford University Press, Oxford, 17 pp.
- Andrade TM, Carvalho EM, Rocha H 1990. Bacterial infections in patients with visceral leishmaniasis. *J. Infect. Dis.* 162: 1354-1359.
- Arias JR, Monteiro PS, Zicker F 1996. The reemergence of visceral leishmaniasis in Brazil. *Emerg Infect Dis* 2: 145-146.
- Ashford DA, David JR, Freire M, David R, Sherlock I, Eulalio MC, Sampaio DP, Badaro R 1998. Studies on control of leishmaniasis: impact of dog control on canine and human visceral leishmaniasis In Jacobina, Bahia, Brasil. *Am. J.Trop. Med. Hyg* 59:53-57.
- Assunção RM, Barreto SM, Guerra HL, Sakurai E 1998. Mapas de taxas epidemiológicas: uma abordagem Bayesiana. *Cad. Saúde Pública* 14: 713-723.
- Assunção RM, Reis IA, Oliveira CL 2001. Diffusion and prediction of leishmaniasis in a large metropolitan area in Brazil with a Bayesian space-time model. *Statistics in Medicine* 20:2391–2335.
- Badaro R, Jones TC, Lorenço R, Cerf BJ, Sampaio D, Carvalho EM, et al. 1986. A prospective study of visceral leishmaniasis in an endemic area of Brazil. *J Infect Dis* 4:639-49.

- Barati M, Sharif I, Daie PM 2007. Bacterial infections in children with visceral leishmaniasis: observations made in Kerman province, southern Iran, between 1997 and 2007. *Ann. Trop. Med. Parasitol* 102: 635-641.
- Barcellos C, Bastos FI 1996. Geoprocessamento, ambiente e saúde, uma união possível? *Cadernos de Saúde Pública* 12: 389-397.
- Barquet N, Domingo P, Caylà JA, González J, Rodrigo C, Fernández-Viladrich P, Moranga-Llop FA, Marco F, Vázquez J, Sáez-Nieto JA, Casal J, Canela J, Foz M 1997. Prognostic factors in meningococcal disease: development of a bedside predictive model and a scoring system. *JAMA* 278: 491-496.
- Besag J., Kooperberg C 1995. On conditional and intrinsic autoregressions, *Biometrika* 82: 733–746.
- Besag J., York JC, Mollié A 1991. Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics (with discussion). *Annals of the Institute of Statistical Mathematics* 43: 1–59.
- Bern C, Maguire JH, Alvar J 2008. Complexities of assessing the disease burden attributable to leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis* 2: 313.
- Bernardinelli L, Montomoli C 1992. Empirical Bayes versus Fully Bayesian Analysis of Geographical Variation in Disease Risk. *Statistics in Medicine* 11: 983–1007.
- Bevilacqua PD, Paixão HH, Modena CM, Castro MCPS 2001. Urbanização da leishmaniose visceral em Belo Horizonte. *Arq Bras Med Vet Zootec* 53:1-8.
- Borges BKA, Silva JA, Haddad JP, Moreira EC, Magalhaes DF, Ribeiro LM, Fiuza VOP 2008. Assessment of knowledge and preventive attitudes concerning visceral leishmaniasis in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil. *Cad Saude Publica* 24: 777-784.
- Braga ASC 2007. Fatores associados à evolução clínica da LV em crianças hospitalizadas em centro de referência de BH, 2001 a 2005, Dissertação, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 91 pp.
- Brasil 2004. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde, 120 pp. (Série A. Normas e Manuais Técnicos)
- Brasil 2006a. Leishmaniose visceral grave: normas e condutas. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde, 60 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)
- Brasil 2006b. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. 1 th ed. Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília. Available at: http://portal.Saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_leish_visceral.pdf Accessed December 8.

- Brasil 2009a. Guia de vigilância epidemiológica, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. In 7 ed., Brasília: Ministério da Saúde, 816p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos)
- Brasil 2009b. Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, Coordenação Geral de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde, 62 pp.
- Brasil 2010a [database on the Internet]. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. [cited 2011 Mar 8] Leishmaniose Visceral – Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan. Available from: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinan/leishvi/bases/leishvbr.def>
- Brasil 2010b [database on the Internet]. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. [cited 2011 Mar 8] Leishmaniose Visceral – Letalidade de Leishmaniose Visceral. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 2000 a 2009. Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan. Available from: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinan/leishvi/bases/leishvbr.def>
- Bhunia GS, Kesari S, Jeyaram A, Kumar V, Das Pradeep 2010. Influence of topography on the endemicity of Kala-azar: a study based on remote sensing and geographical information system. *Geospatial Health* 4: 155-165
- Caldas AJM, Costa JML, Silva AAM, Vinhas V, Barral A 2002. Risk factors associated with asymptomatic infection by *Leishmania chagasi* in north-east Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 96: 21-28.
- Camargo-Neves VLF 2004. Aspectos epidemiológicos e avaliação das medidas de controle da leishmaniose visceral americana no Estado de São Paulo, Brasil, Tese, Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo. 205 pp.
- Camargo-Neves VLF, Katz G, Rodas LAC, Poletto DW, Lage LC, Spínola RMF, Cruz OG 2001. Utilização de ferramentas de análise espacial na vigilância epidemiológica de leishmaniose visceral americana – Araçatuba, São Paulo, Brasil, 1998-1999. *Cad. Saúde Pública* 17:1263-1267.
- Campos Jr D 1995. Características clínico-epidemiológicas do calazar na criança. Estudo de 75 casos. *Jornal de Pediatria* 71:261-265.
- Campos Jr DA 2007. Distribuição espacial dos casos humanos de Leishmaniose Tegumentar Americana na zona urbana de Ilhéus, Bahia, Brasil, 2000-2004, Tese, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte. 68 pp.
- Carandina L, Magaldi C 1989. Análise das condições de saúde e de vida da população urbana de Botucatu, SP (Brasil). II - Conhecimentos e opiniões da população sobre sintomas de doenças, 1983. *Rev Saúde Pública* 23:196-206.

- Cavalcante MHL 2007. Leishmaniose visceral americana: aspectos clínicos e laboratoriais preditivos de prognóstico, Dissertação, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 103 pp.
- Cerbino Neto J, Werneck GL, Costa CHN 2009. Factors associated with the incidence of urban visceral leishmaniasis: an ecological study in Teresina, Piauí State, Brazil. *Cad. Saúde Pública* 25: 1543-1551.
- Chaisson REGJ, Keruly JC, Moore RD 1998. Impact of opportunistic disease on survival in patients with HIV infection. *AIDS* 12: 29-33.
- Chappuis S, Sundar S, Hailu A, Rijal S, Halib H, Peeling W, Alvar J, Boelaert M 2007. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nat Reviews* 5: 7-16.
- Choi CM, Lerner EA 2001. Leishmaniasis as an emerging infection. *J Investig Dermatol Symp Proc* 6:175-182.
- Clayton, D. E Kaldor, J. (1987) Empirical Bayes estimates of age-standardized relative risks for use in disease mapping. *Biometrics* 43: 671-681
- Collin SDR, Ritmeijer K, Keus K, Melaku Y, Kipngetich S, Davies C 2004. Conflict and Kalazar: determinants of adverse outcomes of Kalazar among patients in southern Sudan,. *Clin Infect Dis* 38:612-619.
- Collin SM, Coleman PG, Ritmeijer K, Davidson RN 2006. Unseen Kala-azar deaths in south Sudan (1999-2002). *Trop Med Int Health* 11: 509-512.
- Costa CHN 2008. Characterization and speculations on the urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. *Cad. Saúde Pública* 24: 2959-2963.
- Costa CHN, Pereira HF, Araujo MV 1990. Epidemia de Leishmaniose visceral no estado do Piauí, Brasil, 1980-1986. *Rev Saúd Púb* 24: 361-372.
- Costa CHN, Werneck GL, Costa DL, Holanda TA, Aguiar GB, Carvalho AS, Cavalcanti JC, Santos LS 2010. Is severe visceral leishmaniasis a systemic inflammatory response syndrome? A case control study. *Rev Soc Bras Med Trop* 43: 7.
- Costa CHN, Werneck GL, Rodrigues JR, Santos MV, Araujo IB, Moura LS, MOREIRA S, GOMES R BB, Lima SS 2005. Household structure and urban services: neglected targets in the control of visceral leishmaniasis. *Ann Trop Med Parasitol* 99(3): 229-36.
- Costa DL 2009. Fatores de prognóstico na Leishmaniose Visceral: alterações clínicas e laboratoriais associadas a resposta imune, aos distúrbios de coagulação e a morte, Tese, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte. 123 pp.
- Costa JML, Viana GMC, Saldanha ACR, Nascimento MDS, Alvin AC, Burattini MN, Silva AR 1995. Leishmaniose visceral no Estado do Maranhão, Brasil. Evolução de uma epidemia. *Cad Saúde Pública* 11: 321-324.

- Cruz I, Nieto J, Moreno J, Canavate C, Desjeux P, Alvar J 2006. Leishmania/HIV co-infections in the second decade. *Indian J Med Res* 123: 357-388.
- Deane LM, Deane MP 1937. Estudo sobre leishmaniose visceral americana nota n^o 1. Aspectos clínicos da doença. *O Hospital* 12: 189-199.
- Desjeux P 2001. Worldwide increasing risk factors for leishmaniasis. *Med Microbiol Immunol* 190: 77-79.
- Desjeux P 2004. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 27: 305-318.
- Dias-Lima AG, Guedes ML, Sherlock IA 2003. Horizontal stratification of the sand fly fauna (Diptera: Psychodidae) in a transitional vegetation between caatinga and tropical rain forest, state of Bahia, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 98: 733-737.
- Dietze R, Barros GB, Teixeira L, Harris J, Michelson K, Falqueto A, Corey R 1997. Effect of eliminating seropositive canines on the transmission of leishmaniasis in Brazil. *Clin Infect Dis* 25: 1240-1242.
- Dobson J A 1990. An introduction to generalized linear models, Chapman & Hall, London 174 pp.
- Duarte MI, Corbett CE 1987. Histopathological patterns of the liver involvement in visceral leishmaniasis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 29:131-136.
- Dye C 1996. The logic of visceral leishmaniasis control. *Am J Trop Med Hyg* 55: 125-130.
- Dye C, Williams BG 1993. Malnutrition, age and the risk of parasitic disease: visceral leishmaniasis revisited. *Proceedings of the Royal Society of London, Series B: Biological Sciences* 254: 33-39.
- Elnaiem DA, Schorscher J, Bendall A, Obsomer V, Osman ME, Mekkawi AM, Connor SJ, Ashford RW, Thomson MC 2003. Risk mapping of visceral leishmaniasis: the role of local variation in rainfall and altitude on the presence and incidence of kala-azar in eastern Sudan. *Am J Trop Med Hyg* 68: 10-17.
- Esmon C 2004. The impact of the inflammatory response on coagulation. *Thromb Res* 114: 321-327.
- Fiúza VOP et al 2008. Perspectivas para a produção de insumos estratégicos para vigilância e controle das leishmanioses. A situação e as necessidades de grandes centros urbanos no Brasil: o exemplo de Belo Horizonte. *Rev Soc Bras Med Trop* 41 Suppl 3: 82-88.
- França-Silva JC, Costa RT, Siqueira AM, Machado-Coelho GLL, Costa CA, Mayrink W, et al. 2003. Epidemiology of canine visceral leishmaniasis in endemic area of Montes Claros Municipality, Minas Gerais. *Vet Parasitology* 111:161-73.

- Franke CR et al 2002. Trends in the temporal and spatial distribution of visceral and cutaneous leishmaniasis in the state of Bahia, Brazil, from 1985 to 1999. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 93: 236-41.
- Gavagni ASM, Hodjati MH, Mohite H, Davies CR 2002. Effect of insecticide-impregnated dog collars on incidence of zoonotic visceral leishmaniasis in Iranian children: a matched cluster randomised trial. *Lancet* 360: 374-79.
- Gavagni ASM, Mohite H, Edrissian GH, Mohebali M, Davies CR 2002. Domestic dog ownership in Iran is a risk factor for human infection with *Leishmania infantum*. *Am J Trop Med Hyg* 67: 511-515.
- Garcez JM, Tomas S, Rubies-Prat J, AL E 1990. Bacterial infection as a presenting manifestation of visceral leishmaniasis. *Rev Infect Dis* 12: 518-519.
- Gatrell AC, Bailey TC 1996. Interactive spatial analysis in medical geography. *Soc Sci Med* 42 (6): 843-855.
- Genaro O, Costa CA, Willians P, Silva JE, Rocha NM, Lima SL, et al. 1990. Ocorrência de calazar em área urbana da grande Belo Horizonte, MG. *Rev Soc Brasil Med Trop* 23(2):121.
- Gesler W 1986. The uses of spatial analyses in medical geography: a review. *Soc Sci Med* 23 (10): 963-973.
- Grech V, Mizzi J, Mangion M, Vella C 2000. Visceral leishmaniasis in Malta - an 18 year pediatric, population based study. *Arch Dis Child* 82: 381-385.
- Hay SI et al. 1996. Remotely sensed surrogates of meteorological data for the study of the distribution and abundance of arthropod vectors of disease. *Ann Trop Med Parasitol* 90: 1-19
- Hervas JA, Alberti P, Ferragut J, Canet R 1991. Acute hepatitis as a presenting manifestation of kala azar. *Pediatr Infect Dis J* 10: 409-410.
- Herwaldt BL 1999. Leishmaniasis. *Lancet* 354: 1191-1199.
- Hosmer DW, Lemeshow S 1989. Assessing fit. In S Inter, *Applied Logistic Regression*, John Wiley & Sons, New York, p. 135-175.
- IBGE [database on the Internet]. Censo Demográfico 2000. [cited 2010 Mar 8]. Available from: <http://www.ibge.gov.br>.
- IBGE [database on the Internet]. Censo Demográfico 2011. [cited 2011 May 19]. Available from: <http://www.ibge.gov.br>.
- Jeronimo SM, Oliveira RM, Mackay S, Costa RM, Sweet J, Nascimento ET, Luz KG, Fernandes MZ, Jernigan J, Pearson RD 1994. An urban outbreak of visceral leishmaniasis in Natal, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 88: 386-388.

- Khanal B, Picado A, N.R. Bhattarai NR, Van Der Auwera G, Das ML, Ostyn B, Davies CR, Boelaert M., Dujardin JC, Rijal S 2010. Spatial analysis of *Leishmania donovani* exposure in humans and domestic animals in a recent kala azar focus in Nepal. *Parasitology*, 137: 1597-1603.
- Knorr-Held L 2000. Bayesian modelling of inseparable space–time variation in disease risk. *Statistics in Medicine* 19: 2555–2567.
- Kotwal J, Batra VV, Saxena R 2000. Hematological changes in visceral leishmaniasis. *J. Assoc. Physicians India* 48: 363-364.
- Lawrence C. Hamilton 2005. *Statistics with STATA: update for version 8*, Thomson, Canadá, 78 pp.
- Lomtadze ML, Khochava MA, Shalamberidze IA, Kharaisvili VI, Vorob'eva EO 2005. Study of intravascular coagulation activation markers in patients with visceral leishmaniasis. *Georgian Med News* 47-50.
- Luz ZMP, Pimenta DN, Cabral ALLV, Fiuza VOP, Rabello A 2001. A urbanização das leishmanioses e a baixa resolutividade diagnóstica em municípios da Região Metropolitana de Belo Horizonte. *Rev Soc Bras Med Trop*, 34: 249-254
- Magill AJ 1995. Epidemiology of the leishmaniasis. *Dermatol Clin* 13: 505-521.
- Maia-Elkhoury ANS, Alves WA, Sousa-Gomes ML, Sena JM, Luna EA 2008. Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges. *Cad. Saúde Pública* 24: 2941-2947.
- Maia-Elkhoury ANS, Carmo EH, Sousa-Gomes ML, Mota 2007. Analysis of visceral leishmaniasis reports by the capture-recapture method. *Rev Saude Publica* 41: 931-937.
- Malta DC, Almeida MC, Dias MA, Merhy EE 2001. Analysis of infant mortality in coverage areas of health centers in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil 1994-1996. *Cad Saude Publica* 17(5):1189-1198.
- Map Info Professional Version 8.5. 2008.
- Margonari C, Freitas CR, Ribeiro RC, Moura ACM, Timbó M, Gripp AH, Pessanha JE, Dias ES 2006. Epidemiology of visceral leishmaniasis through spatial analysis, in Belo Horizonte municipality, state of Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 101(1): 31-38.
- Maroli M, Mizzon V, Siragusa C, D'Oorazi A, Gradoni L 2001. Evidence for an impact on the incidence of canine leishmaniasis by the mass use of deltamethrin-impregnated dog collars in southern Italy. *Med Vet Entomol* 15: 358-63
- Martínez-Beneito MA, López-Quilez A, Botella-Rocamora P 2008. An autoregressive approach to spatio-temporal disease mapping. *Statist. Med* 27:2874–2889
- Marzochi MCA, Fagundes A, Andrade MV, Souza MB, Madeira MF, Mouta-Confort E, Schubach AO, Marzochi KB 2009. Visceral leishmaniasis in Rio de Janeiro, Brazil: eco-epidemiological aspects and control. *Rev Soc Bras Med Trop* 42: 570-580.

- Marzochi MCA, Marzochi KBF, Carvalho RW 1994. Visceral Leishmaniasis in Rio de Janeiro. *Parasitol Today* 10: 37-34.
- Marzochi MCA, Sabroza PC, Toledo LM, Tramontano NC, Marzochi KBF, Rangel-Filho F 1985. Leishmaniose Visceral na cidade do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad. Saúde Pública* 1:5-17
- MASON TJ, McKAY FW, HOOVER R, BLOT WJ, FRAUMENI Jr. JF 1975. *Atlas of Cancer Mortality for U.S. Counties, 1950-1969*. Washington: Department of Health, Education, and Welfare Publication 75-780, U.S. Government Printing Office.
- MASON TJ, McKAY FW, HOOVER R, BLOT WJ, FRAUMENI Jr. JF 1976. *Atlas of Cancer Mortality among U.S. Nonwhites: 1950-1969*. Washington: Department of Health, Education, and Welfare Publication 76-1204, U.S. Government Printing Office.
- Medronho RA, Bloch KV, Luiz RR, Werneck, GL 2009. *Epidemiologia*, 2.ed., São Paulo, 685 pp.
- Mendes WS, Silva AA, Trovão JR, Silva AR, Costa JM 2002. Expansão espacial da leishmaniose visceral americana em São Luis, Maranhão, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 35: 227-31.
- Miles MA, Vexenat JA, Campos JHF, Castro JAF 1999. Canine leishmaniasis in Latin America: control strategies for visceral leishmaniasis. In Proceedings of the international canine leishmaniasis forum, Hochst Roussel Vet, Barcelona, p.121-122
- Monti, MM 2011. Statistical Analysis of fMRI Time-Series: A Critical Review of the GLM Approach. *Front Hum Neurosci* 5: 28.
- Moreira ED, Souza VMM, Sreenivasan M, Nascimento EG, Carvalho LP 2004. Assessment of an optimized dog-culling program in the dynamics of canine *Leishmania* transmission. *Vet Parasitol* 122: 245-252.
- Moreno EC, Gonçalves AV, Chaves AV, Melo MN, Lambertucci JR, Negrão-Corrêa DA, Antunes CMF, Carneiro M 2009. Inaccuracy of Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Using Soluble and Recombinant Antigens to Detect Asymptomatic Infection by *Leishmania infantum*. *Plos Neglect Tropical Diseases* 3: e536
- Moreno EC, Melo MN, Genaro O, Lambertucci JR, Serufo JC, Andrade ASR, Antunes CMF, Carneiro M 2006. Diagnosing human asymptomatic visceral leishmaniasis in an urban area of the State of Minas Gerais, Brazil, using serological and molecular biology techniques. *Rev Soc Bras Med Trop* 39: 421-427
- Morse SS 1995. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* 1: 7-15.
- Nitta H, Yamazaki S, Omori T, Sato T 2010. An introduction to epidemiologic and statistical methods useful in environmental epidemiology. *J Epidemiol* 20: 177-184
- Oliveira AL, Paniago AM, Dorval ME, Oshiro ET, Leal CR, Sanches M, Cunha RV, Boia MN 2006. Emergent outbreak of visceral leishmaniasis in Mato Grosso do Sul State. *Rev Soc Bras Med Trop* 39: 446-450.

- Oliveira CDL, Assunção RM, Reis IA, Proietti FA 2001. Spatial distribution of human and canine visceral leishmaniasis in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brasil, 1994-1997. *Cad Saúde Pública* 17: 1231-1239.
- Oliveira CDL, Diez-Roux A, Cesar CC, Proietti FA 2006. A case-control study of microenvironmental risk factors for urban visceral leishmaniasis in a large city in Brazil, 1999-2000. *Rev Panam Salud Publica* 20: 369-376.
- Oliveira JM, Fernandes AC, Dorval ME, Alves TP, Fernandes TD, Oshiro ET, Oliveira AL 2010. Mortality due to visceral leishmaniasis: clinical and laboratory characteristics. *Rev Soc Bras Med Trop* 43: 188-193.
- Pastorino AC et al 2002. Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. *Jornal de Pediatria* 78 (2): 120-127.
- Pastorino AC, Jacob CMA, Oselka GW, Carneiro-Sampaio MMS 2002. Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. *Jornal de Pediatria* 78: 120-127
- PBH 2003. Índice de Vulnerabilidade à Saúde. [cited 2010 Aug 12]. Secretaria Municipal de Saúde, Gerência de Epidemiologia e Informação. 10pp. Available from: <http://www.pbh.gov.br/smsa/biblioteca/gabinete/> Acesso em 23/05/08.
- Pedrosa CMS, Rocha EMM 2004. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos procedentes de Alagoas, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 37: 300-304.
- Pereira Filho MA, Pereira LAA, Arbex FF, Arbex M, Conceição GM, Santos UP, Lopes AC, Saldiva PHN, Braga ALF, Cendon S 2008. Effect of air pollution on diabetes and cardiovascular diseases in São Paulo, Brazil. *Braz J Med Biol Res* 41: 526-532.
- Pinheiro LC 2009. Alguns aspectos de modelos espaço-temporais. Dissertação, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte 61pp.
- Queiroz MJ, Alves JG, Correia JB 2004a. Visceral leishmaniasis: clinical and epidemiological features of children in an endemic area. *J. Pediatr* 80: 141-146.
- Quinnell RJ, Dye C 1994. Correlates of the peridomestic abundance of *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae) in Amazonian Brazil. *Medical and Veterinary Entomology* 8: 219-224.
- R Development Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. 2009. R Foundation for Statistical Computing. URL:<http://cran.rproject.org/doc/manuals>
- Reis IA 1998. Dois tópicos em estatística espacial: testes de aleatoriedade e projeção bayesiana de taxas, Tese, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 97 pp.
- Resende CL, Bastos O 1959. Calazar infantil: relato de um caso ocorrido em Belo Horizonte. *J Pediatr* 24: 324-331.

- Resende, MCD, Camargo MCV, Vieira JRM, Nobi RCA, Porto MN, Oliveira CDL, Pessanha JE, Cunha MCM, Brandão ST 2006. Seasonal variation of *Lutzomyia longipalpis* in Belo Horizonte, State of Minas Gerais. *Rev Soc Bras Med Trop* 39: 51-55.
- Rey LC, Martins CV, Ribeiro HB, Lima AA 2005. American visceral leishmaniasis (kalaazar) in hospitalized children from an endemic area. *J Pediatr* 81: 73-78.
- Romero GA, Boelaert M 2010. Control of visceral leishmaniasis in latin america-a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 4: e584.
- Sampaio MJAQ, Cavalcanti NV, Alves JGB, Filho MJCF, Correia JB 2010. Risk factors for death in children with visceral leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis* 4: 877.
- Santos, MA et al 2002. Predictors of an unsatisfactory response to pentavalent antimony in the treatment of American visceral leishmaniasis. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop* 35: 629- 633.
- Saraiva L, Andrade Filho JD, Falcão AL, Carvalho DAA, Souza CM, Freitas CR, Lopes CRG, Moreno EC, Melo MN 2011. 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* 117: 137-145
- Seaman J, Mercer AJ, Sondorp HE, Herwaldt BL 1996. Epidemic visceral leishmaniasis in southern Sudan: treatment of severely debilitated patients under wartime conditions and with limited resources. *Ann Intern Med* 124: 664-672.
- Secretaria Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde e Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande do Sul 2010. Nota técnica sobre a situação da Leishmaniose Visceral na fronteira do Estado do Rio Grande do Sul com a Argentina, Brasília, 26 de julho de 2010, 3 pp.
- Sharma, MC, Gupta AK, Saran R, Sinha SP 1990. The effect of age and sex on incidence of kala-azar. *J Commun Dis* 22: 277-278.
- Silva, AR, Viana GMC, Varonil C, Pires B, Nascimento MDSD, Costa JML, 1997. Leishmaniose visceral (calazar) na Ilha de São Luís, Maranhão, Brasil: evolução e perspectivas. *Rev Soc Bras Med Trop* 30: 359-368
- Silva ES, Gontijo CM, Pacheco RS, Fiuza VO, Brazil RP 2001. Visceral leishmaniasis in the Metropolitan Region of Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 96: 285-291.
- Silva ES, Schoone GJ, Gontijo CMF, Brazil RP, Pacheco RS, Schallig HDFH 2005. Application of Direct Agglutination Test (DAT) and Fast Agglutination Screening Test (FAST) for serodiagnosis of visceral leishmaniasis in endemic area of Minas Gerais, Brazil. *BMC* 4: 1-5.
- Silva FG, Tavares-Neto J 2007. Avaliação dos Prontuários Médicos de Hospitais de Ensino do Brasil. *Revista Brasileira de Educação Médica* 29: 113-126.

- Souza CM, Freitas CR, Ribeiro RC, Moura ACM, Timbó M, Gripp AH, Pessanha JEM, Dias ES 2006. Epidemiology of visceral leishmaniasis through spatial analysis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 101: 31-38.
- Souza CM, Pessanha JE, Barata RA, Monteiro EM, Costa DC, Dias ES 2004. Study on phlebotomine sand fly (Diptera: Psychodidae) fauna in Belo Horizonte, state of Minas Gerais. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 99: 795-803.
- Spiegelhalter D, Thomas A, Best N, Lunn D 2003. WinBUGS User Manual (Version 1.4), <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs>
- Stata Corp. 2007. Stata Statistical Software: Release 10.0. College Station, TX: StataCorp LP.
- Sutherst RW 2004. Global change and human vulnerability to vector-borne diseases. *Clin Microbiol Rev* 17: 136-73
- Szklo M & Nieto FJ 2000. Epidemiology: beyond the basis, Aspen Publishers, Maryland, 495 pp.
- Tesh RB 1995. Control of zoonotic visceral leishmaniasis: is it time to change strategies? *Am J Trop Med Hyg* 52, 287-292.
- Triola MF 2008. Introdução à Estatística, LTC, 10. ed., Rio de Janeiro 696 pp.
- United Nations Population Division. World urbanization prospects: the 2001 revision. Geneva: United Nations; 2002.
- Werneck GL 2008. Geographic spread and urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. Introduction. *Cad Saúde Pública* 24: 2937-2940.
- Werneck, GL, Costa CH, Walker AM., David JR, Wand M, Maguire JH 2007. Multilevel modelling of the incidence of visceral leishmaniasis in Teresina, Brazil. *Epidemiol Infect* 135: 195-201.
- Werneck GL, Batista MS, Gomes JR, Costa DL, Costa CH 2003. Prognostic factors for death from visceral leishmaniasis in Teresina, Brazil. *Infection* 31: 174-177.
- Werneck GL, Pereira TJCF, Farias GC, Silva FO, Chaves FC, Gouvêa MV, Costa CHN, Carvalho FAA 2008. Avaliação da efetividade das estratégias de controle da leishmaniose visceral na cidade de Teresina, Estado do Piauí, Brasil: resultados do inquérito inicial -2004. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 17: 87-96.
- Werneck GL, Rodrigues JRL, Santos MV, Araújo IB, Moura LS, Lima SS, Gomes RBB, Maguire JH, Costa CHN 2002. The burden of *Leishmania chagasi* infection during an urban outbreak of visceral leishmaniasis in Brazil. *Acta Tropica* 83, 13-18.
- WHO 1990. Control of the leishmaniases. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1-158.
- WHO 2002. New treatment for leishmaniasis is 95% effective. *Bull. Wld Hlth Org* 80: 688.

- WHO 2008. The global burden of disease: 2004 update. *World Health Organ Tech Rep Ser*.
- WHO 2010. First WHO report on neglected tropical diseases: working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. *World Health Organ Tech Rep Ser* 172p.
- WHO The World Health Report [online], 2002, http://www.who.int/whr/2002/en/whr02_en.pdf [homepage on the Internet], Geneva: WHO; 2002. Available from: http://www.who.int/whr/2002/en/whr02_en.pdf.
- Wolday DAH, Fessahaye G, Valantine A, Britton S 1998. Live and killed human immunodeficiency virus type-1 increases the intracellular growth of *Leishmania donovani* in monocyte-derived cells. *Scand J Infect Dis* 30: 29-34.
- Woolhouse ME et al 1997. Heterogeneities in the transmission of infectious agents: implications for the design of control programs. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 338-342.
- Ziljlstra EE 1991. Kala-azar in displaced people from southern Sudan: epidemiological, clinical and therapeutic findings. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg* 85: 365-369.

