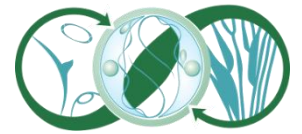




Universidade Federal de Minas Gerais
Instituto de Ciências Biológicas
Programa de Pós-Graduação em Parasitologia



Dissertação de Mestrado

Padrões espaço-temporais e abordagem integrada na priorização de áreas para vigilância e controle da leishmaniose visceral humana em uma extensa aglomeração urbana no Brasil

Wellington Junior da Silva

Belo Horizonte – MG

Fevereiro/2019

Wellington Junior da Silva

Padrões espaço-temporais e abordagem integrada na priorização de áreas para vigilância e controle da leishmaniose visceral humana em uma extensa aglomeração urbana no Brasil

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Parasitologia.

Área de concentração: Epidemiologia das doenças infecciosas e parasitárias.

Orientador: Dr. David Soeiro Barbosa

Belo Horizonte – MG

Fevereiro/2019

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus por ter me presenteado com a oportunidade de vir ao mundo, pela minha saúde e motivação no desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus pais, Ilza e Ernane, pelo apoio desde a aprovação no PPGPAR-ICB/UFMG, permanecendo comigo sempre, com conversas motivadoras e incontáveis frases de incentivo. Ajudaram-me muito também ao custear todos os meus gastos durante a estadia em Belo Horizonte, fator indispensável para a concretização desta etapa.

Aos meus irmãos, amigos e companheiros de vida, Wanderson e William, pelas conversas, pela paciência e sabedoria ao me aconselhar em todos os momentos de longas conversas sobre a vida profissional e pessoal.

Aos colegas da turma do mestrado que construíram uma história incrível, principalmente no decorrer das disciplinas e viagens.

Ao Programa de Pós-Graduação em Parasitologia - ICB/UFMG, aos professores do curso, que se fez intenso e prazeroso, principalmente pelo mérito de vocês.

Ao meu orientador, professor David Soeiro, pela disposição nas orientações presenciais e virtuais durante o tempo que não estive morando em Belo Horizonte. Pela paciência e compreensão em todos os momentos e pelo aprendizado que me proporcionou.

Ao mestre Diogo Tavares que sempre se mostrou muito disposto a ajudar na construção deste trabalho, um colaborador indispensável em todos os momentos.

À coordenação, principalmente Sibeles e Sumara que são pessoas muito especiais, acolhedoras e executoras da psicologia prática, simplesmente indispensáveis.

*“Oh, take your time, don't live too fast
Troubles will come, and they will pass (...)”
“And be a simple kind of man (...)”*

Lynyrd Skynyrd

Resumo

A Leishmaniose Visceral (LV) é considerada uma doença negligenciada e possui distribuição mundial, atingindo cerca de 50 a 90 mil indivíduos por ano. A partir de 1989, em Minas Gerais, a doença passou a ser notificada em regiões urbanas quando o primeiro caso autóctone foi registrado no município de Sabará, pertencente à Região Metropolitana de Belo Horizonte. Já em 1994 foi registrado o primeiro caso autóctone no município de Belo Horizonte. Posteriormente, o estado de Minas Gerais começou a apresentar altas taxas de incidência e de letalidade por LV. Levando em consideração o fato de que a LV se encontra em expansão geográfica, tivemos como objetivo do presente trabalho analisar a distribuição espaço-temporal da Leishmaniose Visceral Humana (LVH) na Região Metropolitana de Belo Horizonte-MG - RMBH (Núcleo e Colar Metropolitano). Foi realizado um estudo ecológico, com todos os casos de LVH confirmados e residentes nos municípios que pertencem à Região Metropolitana de Belo Horizonte entre 2006-2017. Foram utilizados os dados disponíveis no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do Ministério da Saúde, Brasil. As análises foram divididas em quatro períodos, tendo sido calculadas as taxas de incidência e realizada a suavização pelo método bayesiano empírico para cada município. Foram calculados o índice de Moran Global e Indicadores Locais de Associação Espacial. Realizamos ainda a análise de varredura espacial para análise do risco de ocorrência da LVH utilizando o software SatScan™. Após as análises citadas anteriormente, realizamos uma proposta de priorização de áreas baseada nos resultados encontrados. O índice de Moran Global apresentou valores positivos e estatisticamente significativos, indicando presença de autocorrelação espacial positiva e dependência espacial entre as taxas de incidência para LVH na RMBH. Foi possível evidenciar uma distribuição da LVH centralizada no núcleo metropolitano, confirmando o perfil atual fortemente urbanizado da doença. Durante os anos de 2006 a 2017 dezoito municípios foram classificados como alta prioridade. Foi possível identificar dois aglomerados de alto risco, apresentando um RR de 2,08 e 1,9 vezes mais chance de adquirir LVH do que as pessoas que residem foras dessas áreas. Estes dois aglomerados englobaram doze municípios que fazem parte do núcleo da RMBH, áreas estritamente urbanas. Por fim, foram identificados dez municípios que se destacaram como prioritários e de alto risco para LVH nas abordagens analíticas utilizadas, evidenciando a necessidade de priorizar estas cidades nos programas de vigilância e controle contínuos, a fim de melhorar a efetividade do combate à LVH na RMBH.

Palavras chave: leishmaniose visceral, análise espacial, análise espaço-temporal.

Abstract

Visceral Leishmaniasis (LV) is considered a neglected disease and has a worldwide distribution, reaching about 50 to 90 thousand individuals annually. The first autochthonous case of VL in the metropolitan area of Belo Horizonte was reported in 1989 in Sabará and five years later (1994) Belo Horizonte had the first reported case. Since then, the state of Minas Gerais began to present high rates of incidence and lethality caused by VL. Considering that VL is a disease with geographic expansion, we aimed to analyze the space-time patterns of human visceral leishmaniasis from 2006 to 2017 in the Metropolitan area of Belo Horizonte-MG and identify the priority municipalities for the monitoring and control of human VL. This is an ecological study considering the VL cases reported in SINAN for the metropolitan area of Belo Horizonte. We calculated the incidence and smoothed rates by Bayesian Empirical method for each municipality. The Global Moran Index was calculated to analyze the existence of spatial autocorrelation and Local Indicators of Spatial Association (LISA). Additionally, we performed a spatial scan analysis to analyze the risk of occurrence of VL using the software SatScan™. Finally, we made a proposal of prioritization of areas for surveillance and control based on our results. The Moran Global index presented positive and statistically significant values, indicating positive spatial autocorrelation and dependence between the incidence rates for VL in the metropolitan region of BH. It was evidenced a distribution of VL focalized in the Metropolitan Nucleus, confirming the urbanized profile of the disease. During the years 2006 to 2017 eighteen municipalities were classified as high priority. It was possible to identify two clusters of high risk, presenting RR of 2.08 and 1.9 times more risk of acquiring VL than people residing outside these areas. These two clusters encompassed twelve municipalities that are part of the nucleus of the RMBH, strictly urban areas. Finally, ten municipalities were identified as priority and high risk for LVH in the analytical approaches used, evidencing the necessity of prioritize these cities in the programs of continuous surveillance in order to improve the effectiveness of the human visceral leishmaniasis control in the RMBH.

Key words: visceral leishmaniasis, spatial analysis, spatio-temporal analysis.

LISTA DE ABREVIATURAS

BH: Belo Horizonte

CAAE: Certificado de apresentação para apreciação ética

DAT: Aglutinação Direta

ELISA: Ensaio Imunoenzimático

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IDRM: Intadermorreação de Montenegro

Km: Quilômetro

Lcan: Leishmaniose Visceral Canina

LISA: Local Indicators of Spatial Association

LPG: Lipofosfoglicano

LV: Leishmaniose Visceral

LVH: Leishmaniose Visceral Humana

MG: Minas Gerais

MHB: Modelo Hierárquico Bayesiano

MS: Ministério da Saúde

OMS: Organização Mundial da Saúde

PCR: Reação em cadeia da polimerase (*Polymerase Chain Reaction*)

PVCLV: Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral

PSG: *Promastigote secretory gel*

RIFI: Reação de Imunofluorescência Indireta

RMBH: Região metropolitana de Belo Horizonte

SIG: Sistema de Informação Geográfica

SINAN: Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SVS: Secretaria de Vigilância em Saúde

SMF: Sistema Monocuclear Fagocitário

LISTA DE FIGURAS

Figura 01: Representação dos municípios que compõem a RMBH. Destacando a divisão territorial entre núcleo e colar metropolitano. (Fonte IBGE, adaptado pelo autor).....	20
Figura 02: Taxa de incidência bruta acumulada para LVH por triênios, 2006-2017. Primeiro triênio (2006-2008); Segundo triênio (2009-2011); Terceiro triênio (2012-2014) e; Quarto triênio (2015-2017).....	30
Figura 03: Resultados LISA. Mapa com os municípios com alta, intermediária e baixa prioridade para vigilância em LVH na RMBH, 2006-2017. Primeiro triênio (2006-2008); Segundo triênio (2009-2011); Terceiro triênio (2012-2014) e; Quarto triênio (2015-2017). ..	32
Figura 04: Aglomerados com tendências espaço temporais para LVH na RMBH, 2006-2017.	33
Figura 5: Municípios classificados como prioritários e de alto risco para LVH nas análises realizadas (LISA + SatScan) na RMBH, 2006 - 2017.....	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Número de casos e taxa de incidência bruta acumulada por 100.000 habitantes, por triênio para LVH na RMBH.	26
Tabela 2: Número de casos e taxa de incidência acumulada por 100.000 habitantes, por triênio para LVH nos municípios que compõem a Região Metropolitana de Belo Horizonte.	28
Tabela 3: Estatística sobre o Índice de Moran Global.....	30
Tabela 4: Número de municípios prioritários para vigilância e controle da LVH na Região Metropolitana de Belo Horizonte.	31

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Distribuição temporal da LVH na RMBH, no período de 2006 a 2017, destacando o número de casos e taxa de incidência por 100.000 habitantes.	26
Gráfico 2: Número de casos e taxas de incidência da LVH na RMBH, destacando o Núcleo e Colar metropolitano com evolução trienal.	27
Gráfico 3: Municípios que apresentaram maior número de casos de LVH na RMBH, 2006-2017.	29

Sumário

1. Introdução.....	11
1.1. Ciclo Biológico e modo de transmissão	12
1.2. Manifestações clínicas	13
1.3. Diagnóstico e tratamento	13
1.4. Epidemiologia.....	14
1.5. Fatores de risco para maior susceptibilidade à infecção por LVH com manifestações clínicas	15
1.6. Análise espaço-temporal na área da saúde.....	15
2. Justificativa.....	16
3. Objetivos.....	19
3.1. Objetivo geral	19
3.2. Objetivos específicos	19
4. Metodologia.....	20
4.1. Área de estudo	20
4.2. Fonte de dados	21
4.4. Análise espacial	22
4.5. Análise de Varredura de aglomerados espaciais e espaço-temporal	23
4.6. Definição de municípios de alto risco e prioritários para vigilância e controle da LVH na RMBH.....	25
4.7. Princípios Éticos	25
5. Resultados.....	26
5.1. Análise descritiva.....	26
5.2. Análise espacial	29
5.3. Análise de Varredura dos aglomerados espaciais.....	32
5.4. Municípios de alto risco e prioritários para vigilância e controle da LVH na RMBH ..	33
6. Discussão.....	36
7. Conclusões.....	42
8. Referências bibliográficas	43

1. Introdução

A leishmaniose visceral humana (LVH) é considerada uma doença negligenciada, ou seja, uma doença endêmica, de distribuição mundial que afeta principalmente populações com baixa renda, possui indicadores inaceitáveis e investimentos reduzidos em pesquisas, seja para desenvolvimento de medicamentos ou para o controle da doença (WHO, 2013). Estima-se que a LVH atinge cerca de 50 a 90 mil indivíduos por ano (WHO, 2019).

No Brasil o agente etiológico da Leishmaniose Visceral (LV) é a *Leishmania (Leishmania) infantum* (syn: *Leishmania Leishmania chagasi*) (MAURÍCIO *et al.*; 2000). O parasito é transmitido por fêmeas de flebotomíneos principalmente da espécie *Lutzomyia longipalpis* (LUTZ e NEIVA, 1912) e os cães domésticos (*Canis familiaris*) são considerados os principais reservatórios deste parasito no ambiente urbano (LAINSON & SHAW, 1978).

A partir da década de 1980 no Brasil, houve mudança no perfil epidemiológico da LV, antes considerada uma doença tipicamente de zona rural e que desde então passou por um processo de urbanização (BRASIL, 2006). Alguns motivos ajudam a explicar a introdução e melhor adaptação do inseto vetor em grandes centros urbanos e também a rápida dispersão do parasito (*L. infantum*) nas áreas urbanas, tais como: alterações ambientais, movimentos migratórios da população rural para áreas urbanas, associados à pobreza, precariedade da infraestrutura habitacional, alta densidade das populações humana e canina e condições inadequadas de vida da população (GONTIJO & MELO, 2004, MAIA-ELKHOURY *et al.*, 2008; WERNECK *et al.*, 2010; HARHAY *et al.*, 2011).

Na década de 1950 foi implementado no Brasil o Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (PVCLV), que se fundamenta em três pilares: tratamento dos casos humanos, controle do reservatório canino e controle vetorial. O PVCLV foi criado com a finalidade de diminuir o risco de transmissão, reduzir a taxa de letalidade e grau de morbidade da LV nas zonas urbanas e rurais (DEANE, 1954). Entre as ações de controle destinadas aos flebotomíneos constam levantamentos entomológicos e, considerando a situação epidemiológica e características locais, é feito também o controle químico por meio da utilização de inseticidas de ação residual, além

de programas de educação em saúde visando o manejo ambiental (limpeza de quintais, terrenos e praças públicas) com o intuito de alterar condições que propiciem o estabelecimento de criadouros das formas imaturas do vetor (BRASIL, 2006).

1.1. Ciclo Biológico e modo de transmissão

No Brasil, a LV é causada pelo protozoário *Leishmania infantum* que durante seu ciclo evolutivo possui duas formas principais: promastigota que é a forma infectante, encontrada no tubo digestivo do inseto vetor, e uma forma amastigota, sendo encontrada nas células do sistema mononuclear fagocitário (SMF) do hospedeiro vertebrado, sendo esta última intracelular obrigatória (LAINSON *et al.*, 1986). A infecção do vetor (flebotomíneo) ocorre quando as fêmeas, no momento do repasto sanguíneo em mamíferos infectados, ingerem juntamente com o sangue, restos de tecidos, linfa e macrófagos infectados com amastigotas, que é a forma infectante para o hospedeiro invertebrado. No trato digestivo anterior do inseto são liberadas as formas amastigotas que se reproduzem por divisão binária e diferenciam-se rapidamente em promastigotas procíclicas que são capazes de multiplicar e sobreviver no hospedeiro invertebrado (ROGERS, 2012; BRASIL, 2014). Posteriormente as promastigotas movem-se para a válvula do estomodeu, localizada no tubo digestivo anterior do vetor, onde o parasito produz o gel PSG - *promastigote secretory gel* (ROGERS *et al.*, 2002). O PSG causa danos à válvula dificultando o repasto do inseto e assim neste momento já são encontradas as formas infectantes para o hospedeiro vertebrado, que são as promastigotas metacíclicas (ROGERS, 2012).

As fêmeas infectadas ao realizarem um novo repasto em um hospedeiro vertebrado liberam as formas infectantes (promastigotas metacíclicas) juntamente com a saliva do inseto que tem efeitos anti-hemostáticos. A infecção por *Leishmania infantum* para o hospedeiro vertebrado inicia-se na pele, na epiderme do hospedeiro. As promastigotas metacíclicas são fagocitadas por células do SMF e invadem primeiro neutrófilos, que são rapidamente recrutados para a região da picada e em seguida os macrófagos. Porém outros tipos de células também podem ser infectados como: células de Langerhans e fibroblastos. O processo de fagocitose envolve moléculas como lipofoglicano (LPG) e gp63 que são expostas na superfície do parasito e ajudam-no a aderir na célula hospedeira (ROGERS *et al.*, 2004). No interior do vacúolo parasitóforo, diferenciam-se em amastigotas e multiplicam-se intensamente até o rompimento das

células infectadas, ocorrendo à liberação destas formas que serão fagocitadas por novos macrófagos num processo contínuo, ocorrendo então a disseminação hematogênica para outros tecidos ricos em células do SMF, como linfonodos, fígado, baço e medula óssea (BRASIL, 2014).

1.2. Manifestações clínicas

A LVH é uma doença que apresenta, em geral, curso prolongado, caracterizado por febre alta intermitente, palidez, emagrecimento, hepatoesplenomegalia, aumento de volume abdominal, pancitopenia e edema (BERMAN, 1997; CHAPPUIS *et al.*, 2007). As manifestações clínicas da LVH podem variar de intensidade dependendo das características individuais, como idade, estado nutricional e imunológico, bem como, o tempo de evolução da doença. A maioria dos indivíduos infectados com *L. infantum* permanecem assintomáticos durante toda a vida. Estima-se que aproximadamente 20% dos indivíduos infectados e residentes em áreas endêmicas para LV, evoluem para a forma clássica da doença (BRASIL, 2015; WHO, 2015). A fase inicial da LV é caracterizada por febre prolongada, hepatoesplenomegalia discreta, palidez nas mucosas, tosse e diarreia. Quando não tratado, o paciente evolui para perda de peso significativa e hepatoesplenomegalia bastante acentuada. Já a fase final da doença é caracterizada por desnutrição, fenômenos hemorrágicos cutâneos e/ou digestivos e infecções bacterianas associadas a LV (CHAPPUIS *et al.*, 2007).

1.3. Diagnóstico e tratamento

Parâmetros clínicos, epidemiológicos, exames laboratoriais, especialmente parasitológicos que se baseiam na demonstração dos parasitos devem ser considerados no diagnóstico. A microscopia de aspirado de medula óssea, baço ou fígado e o isolamento em cultivo *in vitro* do parasito com a demonstração em microscopia são os métodos mais aplicados na rotina diagnóstica por serem considerados padrão ouro. Algumas outras técnicas podem ser utilizadas para o diagnóstico de LV, tais como os métodos sorológicos (Aglutinação Direta - DAT, Reação de Imunofluorescência Indireta - RIFI, Ensaio Imunoenzimático - ELISA e os testes imunocromatográficos) e moleculares (Reação em Cadeia da Polimerase - PCR) (BRASIL, 2006; BRASIL, 2009).

Os medicamentos utilizados para o tratamento da LV são o antimônio pentavalente (N-metil glucamina), anfotericina B desoxicolato e anfotericina B lipossomal. O Ministério da Saúde recomenda o antimônio pentavalente como fármaco de primeira escolha para o tratamento, no entanto a escolha do fármaco deverá considerar a faixa etária, presença de gravidez e co-morbidades (BRASIL, 2009).

1.4. Epidemiologia

A leishmaniose zoonótica na qual o ciclo envolve reservatório animal-vetor-homem apresenta distribuição geográfica ampla, ocorrendo tanto nos hemisférios oriental e ocidental, sendo encontrado especialmente na África, nas antigas repúblicas soviéticas da Ásia Central, na Costa do Mediterrâneo e nas Américas, principalmente no Brasil (DESJEUX, 2001). Até a década de 1990 cerca de 90% dos casos de LV em todo o Brasil se concentrava na Região Nordeste, todavia nos últimos anos a doença começou a expandir para as regiões Norte, Centro-Oeste e Sudeste do Brasil. Com isso, pode-se verificar que a LV se encontra em expansão geográfica, em decorrência de fatores como a urbanização acelerada e alterações do meio ambiente, adaptação do vetor a ambientes urbanos, entre outros (BRASIL, 2009; WERNECK, 2010).

Desempenhando um importante papel na transmissão e epidemiologia da doença o cão doméstico (*Canis familiaris*) é considerado o principal reservatório urbano do parasito. A ocorrência da doença nos cães antecede a ocorrência de casos humanos, sendo que a infecção em cães é mais prevalente do que no homem (FALQUETO *et al.*, 1986; TEIXEIRA-NETO *et al.*, 2014).

Apesar dos esforços realizados pelo PVCLV, as áreas urbanas endêmicas para LVH estão se expandindo no Brasil (WERNECK, 2010; MARCONDES & ROSSI, 2013; ZUBEN & DIONÍSIO, 2016). Dentre as grandes cidades brasileiras com manutenção da expansão da LVH se destacam Campo Grande, desde os primeiros relatos de casos em 2002 (BRAZUNA *et al.*, 2012), Fortaleza, onde a doença é endêmica em humanos desde 1995, com expansão geográfica entre os anos de 1999 a 2007, mantendo focos distribuídos em toda a cidade (LIMA & BATISTA, 2009) e, em Bauru foi notificada pela primeira vez em 2003 e a doença continua a se expandir para áreas urbanas (SOUZA *et al.*, 2012).

A partir de 1989 a LV passou a ser notificada em regiões urbanas de Minas Gerais, tendo o primeiro caso autóctone registrado no município de Sabará (GENARO *et al.*, 1990) pertencente à Região Metropolitana de Belo Horizonte (RMBH). Já em 1994 foi registrado o primeiro caso autóctone em Belo Horizonte (OLIVEIRA *et al.*, 2001). A partir daí houve casos em outros municípios pertencentes à região metropolitana de Belo Horizonte, sendo que o número de municípios com notificação para LV aumentou de seis no período de 1994 a 1995, para quinze no período de 1998 a 1999 (Luz *et al.* 2001).

Transformações no ambiente, desflorestamento, migração de pessoas infectadas de áreas rurais endêmicas para centros urbanos, residir em vilas e favelas; boa adaptação do flebotomíneo ao ambiente doméstico e a presença do reservatório (cão doméstico) são fatores que contribuíram e ainda contribuem para a mudança do perfil epidemiológico da LV (WERNECK, 2010; HARHAY *et al.*, 2011).

1.5. Fatores de risco para maior susceptibilidade à infecção por LVH com manifestações clínicas

Crianças, idosos e pessoas que possuem o sistema imunológico deficiente, como por exemplo, indivíduos portadores da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), têm se mostrado grupos mais susceptíveis para desenvolverem a LV (ALVAR *et al.*, 1997). Quando não tratada, a LV é habitualmente fatal, especialmente nos grupos mais susceptíveis. Sendo assim, o diagnóstico e tratamento precoce são de grande importância para a redução do grau de morbidade e letalidade da doença (WHO, 2015).

1.6. Análise espaço-temporal na área da saúde

Uma importante abordagem em epidemiologia tem sido analisar a progressão de doenças considerando-se a distribuição quanto ao tempo, espaço e pessoa. Quem adoeceu, onde e quando a doença ocorreu, são abordagens importantes em estudos epidemiológicos. Esses estudos contribuem para melhor compreensão sobre o processo saúde-doença, e também para direcionar medidas e/ou intervenções que visem melhorias na saúde (MEDRONHO *et al.*, 2009).

Técnicas em análise espacial tiveram início em 1854 quando ocorreu uma epidemia de cólera em Londres. O médico inglês John Snow, buscando compreender as causas da doença, investigou sobre o local de residência das pessoas que foram a óbito

por cólera no período. Assim conseguiu fazer uma associação da localização das casas destes indivíduos com as bombas de água que abasteciam a cidade. Ao analisar esta associação, conseguiu concluir que a doença estava relacionada ao consumo de água contaminada com fezes e, por fim, localizou a bomba que estava relacionada com o foco da epidemia de cólera (JOHNSON, 2008).

A análise espacial no contexto da epidemiologia é utilizada na identificação de padrões de morbimortalidade e fatores associados a esses padrões, descrição de processos difusores de doenças e maior entendimento para promoção de ações de controle (REIS, 1998). Os métodos para análise espacial podem se dividir em três grupos: visualização, análise exploratória dos dados e modelagem (GATREL *et al.*, 1996)

Diferentes ferramentas de análise espacial e temporal vêm sendo utilizadas para o entendimento da progressão da leishmaniose visceral, com diferentes abordagens: 1) distribuição e variação nas taxas de incidência humana (DANTAS-TORRES *et al.*, 2006; ANTONIALLI *et al.*, 2007; BHUNIA *et al.*, 2013; ; SEVÁ *et al.*, 2017); 2) distribuição dos casos de infecção canina (TEIXEIRA-NETO *et al.*, 2014; SANTINI *et al.*, 2015); 3) abundância de flebotomíneos (SARAIVA *et al.*, 2011; SANTINI *et al.*, 2015); 4) identificação de áreas prioritárias para LV (BARBOSA *et al.*, 2014) e 5) tendências temporais da doença (BHUNIA *et al.*, 2013; VIEIRA *et al.*, 2014).

O georreferenciamento dos dados, no contexto da LV, permite, por exemplo, avaliar a existência de associação entre taxas de infecção humana em determinada área, prevalência de casos caninos e densidade de infestação vetorial. O georreferenciamento possibilita a determinação, através da construção de mapas, de áreas de risco potencial para ocorrência da doença e assim, à definição de locais prioritários para ações de vigilância e controle (OLIVEIRA *et al.*, 2001; WERNEK *et al.*, 2007).

2. Justificativa

No estudo de Karagiannis-Voules *et al.*, em 2013 com análise espaço-temporal realizado no Brasil entre os anos de 2001-2010, o estado apontado como prioritário para o direcionamento das ações de controle para LV foi Minas Gerais. Prioritário por apresentar condições favoráveis ao aumento do número de casos e à expansão da

doença como: presença de reservatórios (cães); presença de vetores da *L. infantum*; fatores climáticos, ambientais e socioeconômicos.

Em um estudo realizado no período de 1994 a 1999 na RMBH (núcleo metropolitano), em 15 (42 %) dos 36 municípios houve notificação de LVH. Os autores chamam atenção ao fato de que, excluindo-se a cidade de Belo Horizonte, verifica-se aumento crescente da doença nos demais municípios da RMBH durante o período estudado (Luz *et al.*, 2001).

A caracterização da ocorrência de transmissão das leishmanioses na RMBH como urbana se deve ao crescente número de casos nesta região, onde a população urbana é predominante. Em Belo Horizonte, município que concentra o maior número de casos, não há área rural. No ano de 1994, 29 das 30 notificações na RMBH eram provenientes de Belo Horizonte. Registros importantes da doença também foram observados em Contagem, Nova Lima, Ibirité, Santa Luzia, Vespasiano, Juatuba, Sabará, Ribeirão das Neves, com 96,7% a 99,5% da população vivendo em áreas urbanas. Além disso, análise parcial de 168 fichas individuais de notificação de LV mostra que 91,4% dos casos autóctones da RMBH residiam em áreas urbanas (Luz *et al.*, 2001).

No ano da notificação do primeiro caso de LVH na cidade de Belo Horizonte, a Fundação Nacional de Saúde (FUNASA) realizou intervenções para o controle da doença no município, porém gradativamente foram aparecendo casos humanos e caninos nas outras regionais como Nordeste, Norte, Venda Nova, Centro-Sul e posteriormente Noroeste e Pampulha (BEVILACQUA *et al.*, 2001).

A partir da análise das taxas de incidência da LVH em BH, as regionais de Venda Nova, Norte, Nordeste, Noroeste e Leste mostraram uma concentração dos casos da doença pela análise do Índice de Moran Local (ARRUDA *et al.*, 2018). Possivelmente os municípios que fazem fronteira com essas regionais de BH estão propensos à infecção por LVH.

Em 2011, Araújo *et al.* estudando a LV no período de 1994-2009 na cidade de Belo Horizonte-MG, descreveram 1.293 casos humanos de LV, incluindo 167 óbitos. Ainda conclui que modelos lineares generalizados indicaram tendências crescentes de evolução temporal da LV em todos os distritos de BH com variações entre os mesmos.

Atualmente, a LVH ocorre em todo o município de Belo Horizonte de maneira desigual (BARATA *et al.*, 2013; MARQUES *et al.*, 2016).

A LV acarreta elevado custo social, medido em anos potenciais de vida perdidos, devido a maior ocorrência de óbitos em grupos etários mais jovens (Vieira *et al.*, 1998). Portanto, compreender melhor a epidemiologia da LV e a dinâmica de manutenção e expansão da doença na Região Metropolitana de Belo Horizonte, poderá trazer embasamento para sugerir estratégias de vigilância e controle, visando a redução da incidência dos casos nos municípios que compõem a RMBH (Núcleo e Colar metropolitano).

3. Objetivos

3.1. Objetivo geral

Analisar aspectos epidemiológicos e a distribuição espaço-temporal da leishmaniose visceral humana na Região Metropolitana de Belo Horizonte-MG (Núcleo e Colar Metropolitano) entre 2006-2017.

3.2. Objetivos específicos

- Identificar os municípios com as maiores taxas de incidência e ocorrência de LVH na Região Metropolitana de Belo Horizonte-MG no período de 2006 a 2017;
- Caracterizar a distribuição espaço temporal da incidência da LVH na Região Metropolitana de Belo Horizonte-MG entre os anos de 2006 e 2017;
- Identificar municípios prioritários para vigilância e controle da LVH na Região Metropolitana de Belo Horizonte-MG entre os anos de 2006 e 2017;
- Identificar a ocorrência de aglomerados de alto e baixo risco para LVH no espaço e no espaço-tempo na Região Metropolitana de Belo Horizonte-MG entre os anos de 2006 e 2017;
- Identificar municípios prioritários e de alto risco para vigilância e controle da LVH na Região Metropolitana de Belo Horizonte-MG.

4. Metodologia

4.1. Área de estudo

A Região Metropolitana de Belo Horizonte – RMBH (Figura 01), foi criada em 1973 pela Lei Complementar Federal n.º 14/73, atualmente, é regulamentada por leis complementares do Estado de Minas Gerais (LEC n.º88/2006 e LEC n.º 89/2006). Com uma população de 5.313.480 habitantes no núcleo metropolitano e 5.916.189 habitantes incluindo a população do colar metropolitano conforme a estimativa de julho de 2018 (IBGE, 2018a). A RMBH a terceira maior aglomeração urbana do Brasil (LARGEST CITIES OF THE WORLD, 2019), é constituída por 34 municípios, além de outros 16 municípios no colar metropolitano que nesse estudo será considerado juntamente com a RMBH.

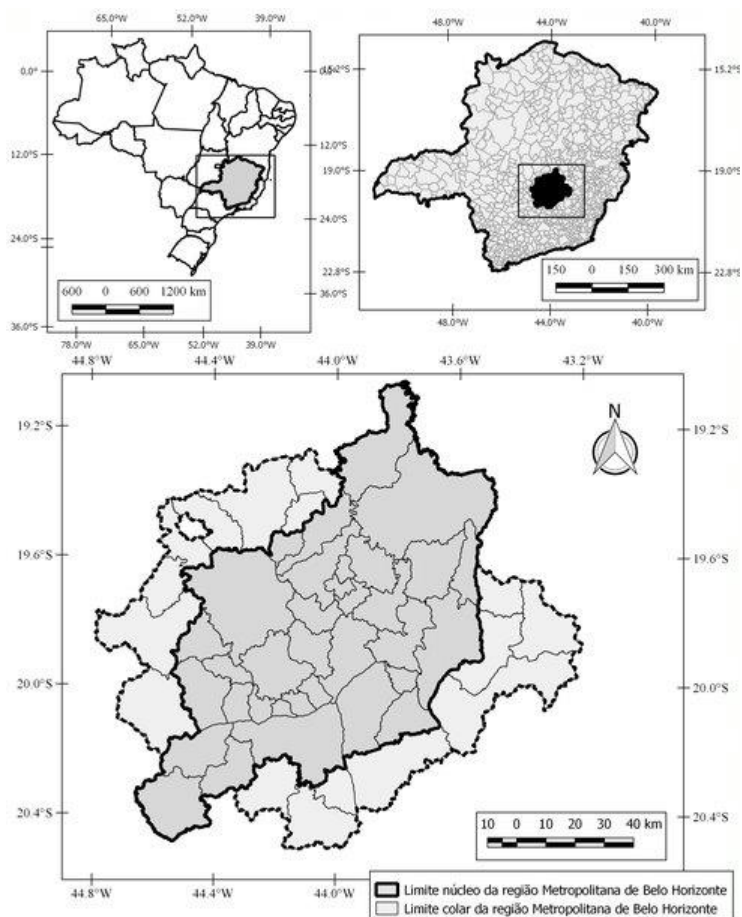


Figura 01: Representação dos municípios que compõem a RMBH. Destacando a divisão territorial entre núcleo e colar metropolitano. (Fonte IBGE, adaptado pelo autor).

4.2. Fonte de dados

Para fazer a análise foram utilizados apenas os casos novos de LVH de 2006 a 2017, notificados e confirmados no SINAN. Foram utilizados dois bancos de dados provenientes de duas versões diferentes do SINAN: a versão Windows (2006) e a versão TabNet (2007-2017) - SINAN/CPDE/DASS/SVEAST/SubVPS/SESMG – (BRASIL, 2018). Sendo assim, foi necessário mesclar as tabelas extraídas para o ano de 2006 com os demais anos, para que estas variáveis pudessem fazer parte de um banco de dados único referente ao período de 2006 a 2017. Para realizar os cálculos das taxas de incidências foi utilizada a estimativa populacional de cada município para cada ano. As estimativas foram baseadas nos dados populacionais atualizados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2018a).

4.3. Taxas de incidência

As taxas de incidência foram calculadas anualmente e por triênios para o período do estudo, e foram calculadas para todos os municípios da RMBH. Para realizar cálculo das taxas de incidências, cada caso foi agregado por município de residência (unidade analítica).

Para as análises espaciais foi feito o cálculo da taxa de incidência acumulada para prover uma maior estabilidade nas taxas de incidências em municípios pequenos. As taxas de incidência foram combinadas em triênios, sendo: 1º triênio 2006 - 2008, 2º triênio 2009 – 2011, 3º triênio 2012 – 2014, e 4º triênio 2015 - 2017. As taxas de incidências foram calculadas da seguinte forma: para cada triênio no numerador foi utilizado a soma de todos os casos de LVH residentes nos respectivos municípios de infecção durante os anos relacionados ao triênio e no denominador foi utilizada a média das estimativas populacionais dos três anos, sendo o resultado multiplicado por 100.000.

As taxas de incidência acumulada foram re-estimadas para cada uma das unidades analíticas geográficas e em cada triênio utilizando Suavização Espacial Bayesiana Empírico. A suavização foi realizada com o intuito de reduzir a flutuação aleatória e facilitar a posterior análise dos dados espaciais, visto que áreas com pequenas populações e poucos casos podem implicar grande variação em suas taxas. Os cálculos da Suavização Espacial Bayesiana Empírico foram realizados por meio do

software GeoDa versão 1.10 (ASU, GeoDa Center for Geospatial Analysis and Computation, Arizona, EUA).

4.4. Análise espacial

Os métodos de análise espacial e as técnicas de geoprocessamento foram empregados para avaliação da distribuição geográfica das taxas de incidência para LVH na RMBH. Desse modo foi feita a verificação da presença ou ausência de dependência espacial e existência de agrupamentos (*clusters*) espaciais com posterior definição das áreas de risco para vigilância de LVH.

A análise de padrão espacial dos indicadores para LVH foi realizada para cada triênio, assim utilizamos os índices de Moran Global e o índice de Moran Local. Por meio do Índice de Moran Global foi possível verificar a ocorrência de autocorrelação espacial positiva ou negativa. Para cada triênio foi calculado o Índice de Moran Global testando se as áreas conectadas apresentam maior semelhança do que as áreas mais distantes do que o esperado num padrão aleatório (DRUCK *et al.*, 2004). O índice de Moran Global analisa padrão espacial de dados de área sobre as taxas de incidência para cada triênio, onde os resultados são apresentados em um valor que varia de -1,0 até +1,0. Onde -1,0 indica uma autocorrelação espacial negativa (dispersa) enquanto +1,0 indica uma autocorrelação espacial positiva (agrupada); um valor de 0,0 ou muito próximo de 0,0 refere-se a distribuições aleatórias (MORAN, 1948).

Para a identificação de diferentes padrões nas unidades de análise que apresentem locais em que a dependência espacial seja mais pronunciada, é necessário o emprego do Índice de Moran Local ou Indicadores Locais de Associação Espacial – LISA (Local Indicators of Spatial Association). Esses indicadores foram utilizados para a identificação de aglomerados espaciais, sendo eles determinados para cada triênio. O Índice de Moran Local ou LISA apresenta um valor normalizado (valores dos atributos subtraídos de sua média e divididos pelo desvio-padrão) para cada área, permitindo a identificação de aglomerados de áreas com padrões de significância para a associação espacial. A análise LISA decompõe o valor do Índice Global de Moran, refletindo o valor da unidade de análise que, se influenciado, é suavizado pela ocorrência nas vizinhanças e mostra a presença ou ausência de valores positivos (ANSELIN, 1995).

Os resultados do LISA foram apresentados em quatro quadrantes: área de maior prioridade com unidades adicionadas no Quadrante 1 - alta/alta (valores positivos, médias positivos); áreas de menor prioridade com unidades adicionadas no Quadrante 2 - baixa/baixa (valores negativos, médias negativos); áreas prioritárias intermediárias com unidades agregadas no Quadrante 3 - alta/baixa (valores positivos, médias negativos) e Quadrante 4 - baixa/alta (valores negativos, médias negativos). As duas primeiras categorias representam áreas de concordância e as duas últimas áreas de transição (ANSELIN, 1995). Foram consideradas estaticamente significativas as unidades de análises que apresentarem um $P \leq 0,05$ no LISA.

Para a identificação de áreas prioritárias para vigilância e controle na RMBH foram utilizados os resultados dos Índices de Moran Global e Local. Esta análise compara cada unidade de análise com seu vizinho e busca identificar áreas similares no espaço. Os *clusters* similares apresentados pelo LISA como alto/alto podem influenciar os municípios vizinhos. Portanto, o índice de Moran Global apresenta autocorrelação espacial positiva e todas as áreas de identificação alto/alto no LISA foram classificadas como a área de maior prioridade e controle da LVH na RMBH. Para visualização dos municípios prioritários para vigilância foram elaborados mapas coropléticos. O Índice de Moran Global e LISA foram calculados utilizando o Software GeoDa versão 1.10 (ASU, GeoDa Center for Geospatial Analysis and Computation, Arizona, EUA) e os mapas construídos utilizando o Software QGIS® versão 2.18 (QGIS Geographic Information System).

4.5. Análise de Varredura de aglomerados espaciais e espaço-temporal

Estatísticas de varredura são utilizadas para detectar e avaliar aglomerados de casos em uma configuração puramente espacial ou espaço-temporal. Isso é feito pela varredura gradual da informação no espaço, assinalando o número de eventos observados e esperados no interior de cada localidade. (PELLEGRINI *et al.*, 2016). Para identificar aglomerados espaciais e espaço-temporal foram utilizadas as estatísticas de varredura do software SaTScan™ 9.4.4 (KULLDORFF, 2016).

A análise estatística de varredura sequencialmente centra círculos em cada local onde a informação está disponível e compara a proporção de casos/população para a área dentro do círculo com a proporção fora do círculo. A técnica de varredura espacial permite testar se devemos aceitar a hipótese alternativa (H_1 = indivíduos de determinada

área possuem uma maior probabilidade de serem acometidos pela doença) ou manter a hipótese nula (H_0 = todos os indivíduos possuem a mesma probabilidade de serem acometidos pela doença). Foi considerada significância estatística o valor de $p < 0,05$ (KULLDORFF & NAGARWALLA, 1995).

As análises estatísticas de varredura espacial para este estudo foram realizadas usando o conjunto de dados dos casos, a população e localização. Para a realização dos testes, foram inseridas no software as informações referentes a cada município: 1) número de casos, (2) estimativa populacional anual e, 3) geocódigo de cada município. Todas essas informações foram inseridas para todo o período (2006 – 2017). Para as informações sobre população por município foram utilizadas as estimativas populacionais para cada ano, conforme dados do IBGE.

Para a identificação de aglomerados espaciais foi utilizado o modelo discreto de Poisson. Este modelo avalia se a quantidade de casos em cada localidade, seguindo a distribuição de Poisson. Dados de Poisson podem ser analisados com as estatísticas de varredura, puramente espacial ou espaço-temporal (PELLEGRINI *et al.*, 2016). Para a realização da estatística de varredura foram utilizadas as seguintes configurações: período de estudo 2006-2017, não ocorrência de sobreposição geográfica dos aglomerados, aglomerados de tamanho máximo igual a 50% da população exposta, conjuntos circulares e 999 repetições. Este modelo considera apenas o espaço em que os casos ocorreram (ABRAMS; KLEINMAN, 2007; MELCHIOR *et al.*, 2017).

Para agregar a variável tempo no modelo, foi utilizado o modo espaço-temporal do programa SaTScan™ (KULLDORFF, 2016). As mesmas configurações do modelo espacial foram estabelecidas acrescentando apenas que o tamanho máximo dos aglomerados temporais foi igual a 50% do período de estudo e a precisão do tempo estava padronizada em um ano (MELCHIOR *et al.*, 2017; PELLEGRINI *et al.*, 2016).

As duas técnicas de varredura, puramente espacial quanto espaço-temporal, foram configuradas para detectar aglomerados de alto e baixo risco para LVH. O teste de significância dos aglomerados identificados se baseou na comparação de uma distribuição nula obtida pela simulação de Monte Carlo. Para que diferentes áreas possam ser comparadas entre si, o programa apresenta o risco relativo (RR) e a razão de verossimilhança de cada aglomerado, que representa a relação ao risco de ocorrência do

agravo dentro do aglomerado em relação a quem está fora dele (PELLEGRINI *et al.*, 2016).

4.6. Definição de municípios de alto risco e prioritários para vigilância e controle da LVH na RMBH

Após a realização das análises citadas acima, foi realizada uma proposta de priorização de municípios baseada nos resultados encontrados. Municípios de alta prioridade para direcionamento de programas de controle da LVH na RMBH classificados como alta prioridade no LISA e com autocorrelação espacial positiva e estatisticamente significativos para LVH segundo critérios empregados em estudo anterior (BARBOSA *et al.*, 2014). Além disso, foi adotado um segundo parâmetro para a priorização dos municípios, sendo incluídas as unidades de análise que apresentaram alto risco relativo na análise de varredura espacial de aglomerados.

4.7. Princípios Éticos

Este estudo é baseado em dados secundários, todas as informações apresentadas são disponíveis e de domínio público. Nenhuma variável permitiu a identificação de indivíduos. Foram utilizados dados agregados não nominais de acesso aberto disponíveis em bases de dados de saúde no Brasil. Apesar disso, este trabalho encontra-se aprovado no Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE 54553116.0.0000.5149) (ANEXO A).

5. Resultados

5.1. Análise descritiva

Para a análise foram utilizados os 2702 casos de LVH notificados e confirmados entre os anos de 2006 a 2017 nos 50 municípios que compõem a RMBH, considerando núcleo e colar metropolitano. Os valores das taxas de incidência flutuaram semelhante ao número de casos no período estudado, observa-se que os maiores valores foram identificados no período de 2006 a 2010, com decréscimo até 2014 e posterior tendência crescente até 2017 (Gráfico 01).

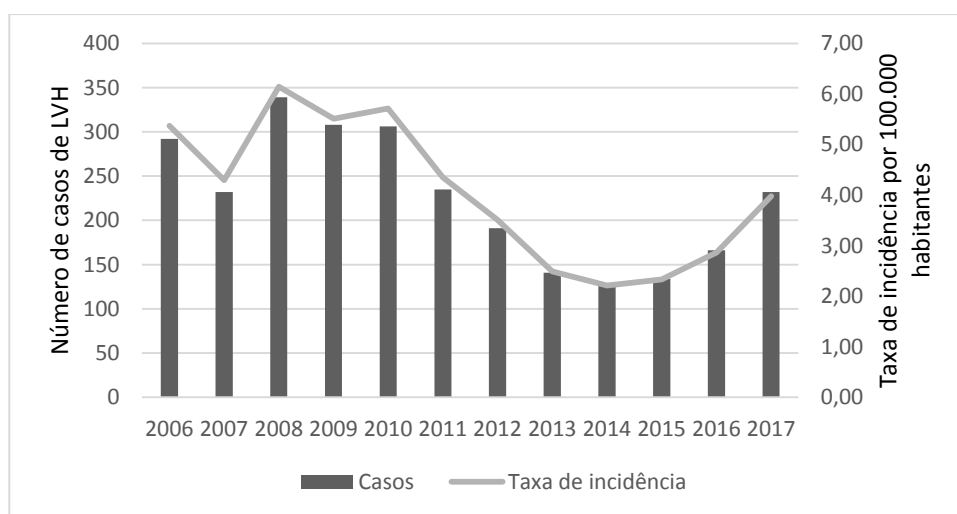


Gráfico 1: Distribuição temporal da LVH na RMBH, no período de 2006 a 2017, destacando o número de casos e taxa de incidência por 100.000 habitantes.

A taxa de incidência média anual de LVH no período de 2006-2017 foi de 3,98 casos/100.000 habitantes na RMBH. Ao analisar as taxas de incidência acumulada por triênios dos casos de LVH confirmados na região metropolitana de Belo Horizonte, verifica-se que no núcleo da região metropolitana se encontram a grande parte dos casos, com as maiores taxas de incidências durante todo período de 2006-2017, em comparação ao colar metropolitano. (Tabela 01).

Tabela 1: Número de casos e taxa de incidência bruta acumulada por 100.000 habitantes, por triênio para LVH na RMBH.

RMBH	1º Triênio 2006-2008		2º Triênio 2009-2011		3º Triênio 2012-2014		4º Triênio 2015-2017	
	Casos	Taxas de incidência	Casos	Taxas de incidência	Casos	Taxas de incidência	Casos	Taxas de incidência
Núcleo	832	16,78	808	16,35	419	8,26	494	9,42
Colar	31	6,26	41	8,10	39	7,41	38	6,96

Os casos de LVH quando separados por triênios, apresentaram valores elevados entre 2006 – 2011 no núcleo metropolitano, com diminuição nos últimos seis anos. Na região do colar foi observada maior estabilidade no número de casos, pois apresentaram discretas flutuações durante os quatro períodos. Ao analisar as taxas de incidência, observa-se tendências que diferem da análise somente dos casos. No colar metropolitano verificam-se oscilações temporais, do primeiro triênio (2006-2008) ao segundo triênio (2009-2011) ocorre um aumento da taxa de incidência, passando de 6,26 para 8,10/100.000 habitantes, respectivamente, contudo nos anos seguintes as taxas apresentam uma tendência de queda. Já com o núcleo ocorre um declínio das taxas de incidência do segundo triênio (2009-2011) para o terceiro triênio (2012-2014), passando de 16,35 para 8,26/100.000 habitantes, respectivamente, com uma tendência crescente no quarto triênio (Gráfico 02).

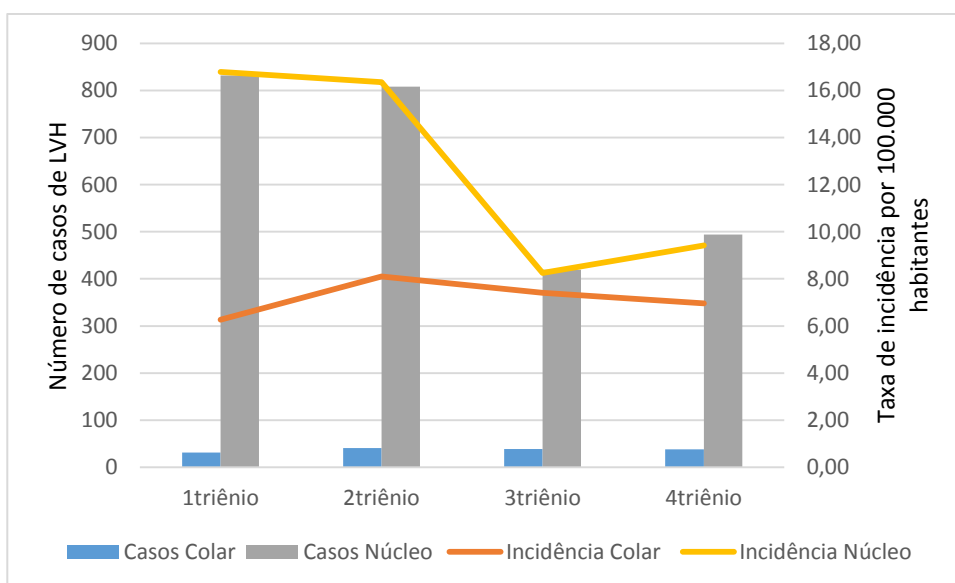


Gráfico 2: Número de casos e taxas de incidência da LVH na RMBH, destacando o Núcleo e Colar metropolitano com evolução trienal.

Dentre os municípios que compõem o núcleo metropolitano, no primeiro triênio, 2006-2008, Sabará foi o município que apresentou maior taxa de incidência, com 24,45 casos por 100.000 habitantes. Já no segundo e terceiro triênio, 2009-2011, 2012-2014, Prudente de Moraes apresenta a maior taxa de incidência com 41,98 e 59,52 casos por 100.000 habitantes, respectivamente. Por fim, no quarto triênio, o município de Rio Acima apresentou maior taxa de incidência, apresentando 29,93 casos/100.000 habitantes (Tabela 02).

Tabela 2: Número de casos e taxa de incidência acumulada por 100.000 habitantes, por triênio para LVH nos municípios que compõem a Região Metropolitana de Belo Horizonte.

Municípios	1º Triênio 2006-2008		2º Triênio 2009-2011		3º Triênio 2012-2014		4º Triênio 2015-2017	
	Casos	Taxas de incidência	Casos	Taxas de incidência	Casos	Taxas de Incidência	Casos	Taxas de Incidência
Baldim	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	24,81
Belo Horizonte	532	22,02	420	17,47	198	8,06	223	8,87
Belo Vale	2	26,72	0	0,00	1	12,96	0	0,00
Betim	19	4,55	47	11,72	26	6,46	34	8,05
Bom Jesus do Amparo	1	19,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Bonfim	0	0,00	0	0,00	1	14,40	0	0,00
Brumadinho	7	21,50	6	17,49	1	2,75	3	7,82
Caeté	6	15,23	6	14,64	1	2,35	3	6,81
Capim Branco	1	11,12	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Contagem	40	6,56	73	11,92	33	5,22	38	5,81
Esmeraldas	4	6,75	8	13,27	7	10,84	8	11,74
Ibirité	21	13,20	46	28,91	22	13,08	20	11,38
Igarapé	3	9,41	7	20,14	1	2,64	1	2,47
Inhaúma	0	0,00	0	0,00	1	16,64	1	16,13
Itabirito	0	0,00	2	4,43	0	0,00	2	3,98
Itatiaiuçu	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	9,19
Itaúna	2	2,39	5	5,83	5	5,60	4	4,34
Jaboticatubas	2	13,08	5	29,39	1	5,46	4	20,72
Juatuba	1	4,87	2	9,11	2	8,33	3	11,77
Lagoa Santa	3	6,49	4	7,77	3	5,26	6	9,87
Mário Campos	2	15,91	4	31,06	0	0,00	0	0,00
Mateus Leme	1	3,69	1	3,62	0	0,00	2	6,57
Matozinhos	4	11,64	1	2,93	1	2,80	1	2,70
Moeda	1	21,34	1	21,32	0	0,00	1	20,24
Nova Lima	8	10,86	6	7,50	8	9,25	4	4,39
Nova União	1	17,71	1	17,89	0	0,00	0	0,00
Pará de Minas	1	1,23	8	9,46	12	13,55	2	2,17
Pedro Leopoldo	3	5,05	3	5,09	1	1,63	4	6,31
Prudente de Morais	0	0,00	4	41,98	6	59,52	0	0,00
Raposos	0	0,00	1	6,48	1	6,29	1	6,13
Ribeirão das Neves	75	22,68	68	21,58	35	11,19	66	20,26
Rio Acima	0	0,00	1	11,12	2	20,81	3	29,93
Sabará	31	24,45	19	15,02	12	9,14	11	8,14
Santa Bárbara	0	0,00	0	0,00	1	3,41	0	0,00
Santa Luzia	32	14,34	43	20,18	41	19,41	25	11,49
São Joaquim de Bicas	0	0,00	4	15,85	3	10,80	1	3,37
São José da Lapa	0	0,00	2	10,13	4	18,76	3	13,28
São José da Varginha	0	0,00	0	0,00	1	22,17	0	0,00
Sarzedo	4	16,82	5	19,27	4	14,12	4	13,13
Sete Lagoas	24	11,00	21	9,61	11	4,88	28	11,96
Taquaraçu de Minas	0	0,00	0	0,00	1	25,37	0	0,00
Vespasiano	32	32,97	25	23,95	11	9,72	23	19,09

Para todo o período de estudo, o município que registrou a maior quantidade de casos foi Belo Horizonte, localizado na região central da região metropolitana, com 1373 casos, representando 50,8% do total de casos entre 2006 e 2017. Os municípios com maior número de casos estão representados no Gráfico 03. Os municípios Barão de Cocais, Fortuna de Minas, Funilândia, Itaguara, Rio Manso, São Gonçalo do Rio Abaixo, Confins e Florestal não apresentaram registro de casos confirmados entre 2006-2017.

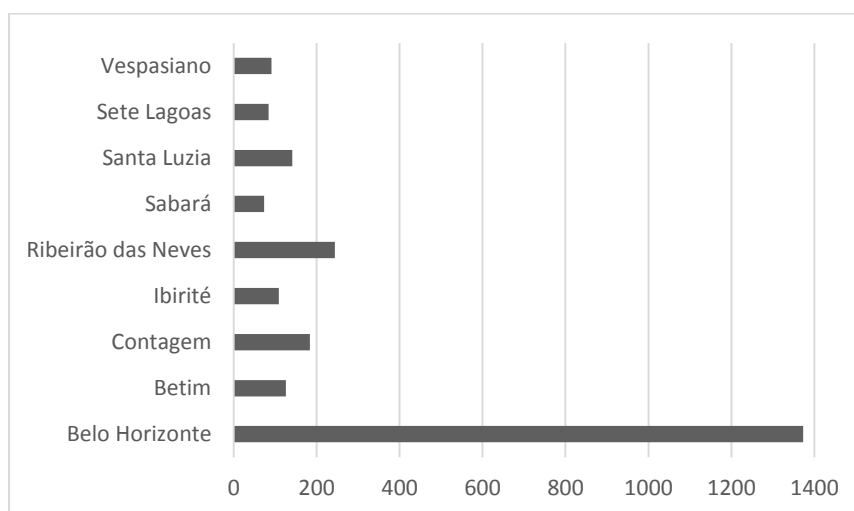


Gráfico 3: Municípios que apresentaram maior número de casos de LVH na RMBH, 2006-2017.

5.2. Análise espacial

Foi observada uma mudança no perfil espacial da incidência da LVH no decorrer dos anos na RMBH. No primeiro e no segundo triênio, 12 e 15 municípios tiveram taxas de incidência maiores que 15,0/100.000 hab., respectivamente. Observa-se que a maioria dos municípios com maiores incidências se encontram no núcleo metropolitano. Já no terceiro e quarto triênio, nota-se maior heterogeneidade na expansão da LVH, sendo as maiores taxas de incidências presentes em toda a RMBH, tanto nos municípios do núcleo quanto do colar metropolitano (Figura 03).

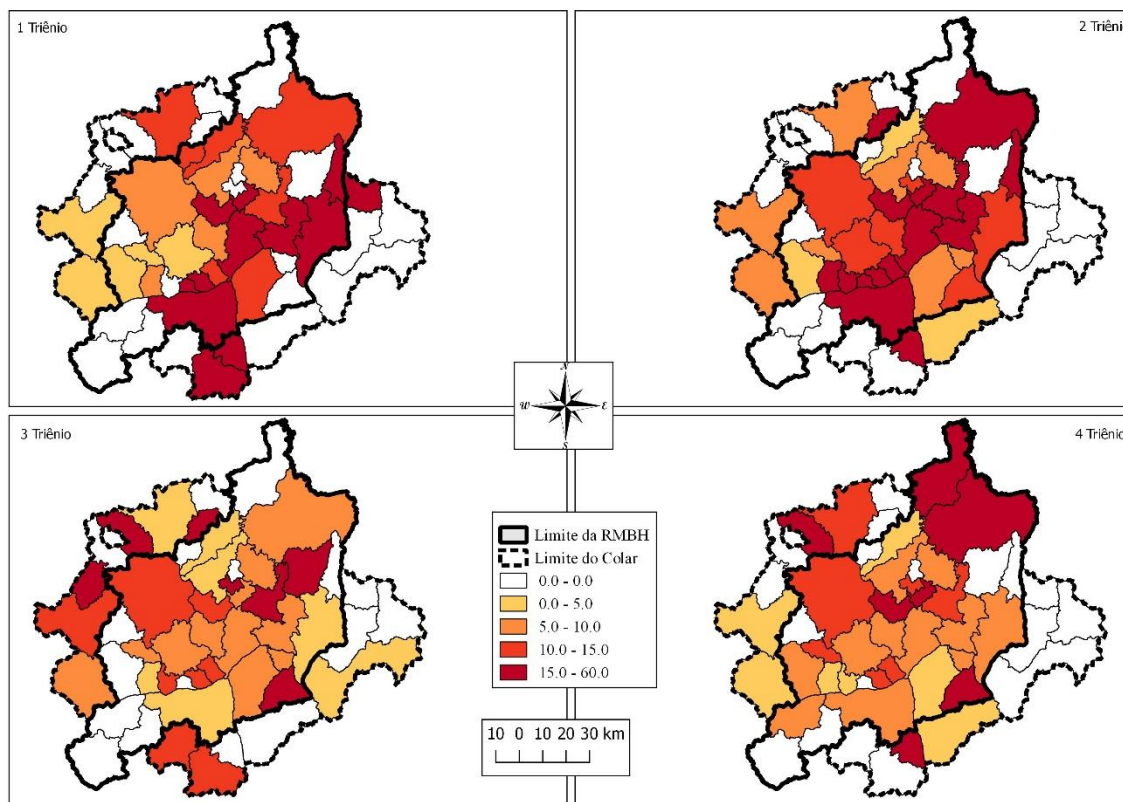


Figura 02: Taxa de incidência bruta acumulada para LVH por triênios, 2006-2017. Primeiro triênio (2006-2008); Segundo triênio (2009-2011); Terceiro triênio (2012-2014) e; Quarto triênio (2015-2017).

O índice de Moran Global apresentou valores positivos e estatisticamente significativos no primeiro, segundo e quarto triênio, indicando que há autocorrelação espacial positiva e dependência espacial entre as taxas de incidência para LVH na RMBH. Assim, nestes triênios, os municípios com taxas altas estão próximos de municípios com taxas similares, e municípios com taxas baixas estão próximos de municípios similares. Já no terceiro triênio (2012 – 2014) a estatística sobre o Índice de Moran Global apresentou um valor de 0.062, muito próximo de zero, indicando uma possível distribuição aleatória dos casos de LVH na RMBH neste período (Tabela 03).

Tabela 3: Estatística sobre o Índice de Moran Global

Triênio	Índice de Moran Global	<i>p</i> valor
2006 – 2008	0,513796	< 0.01
2009 – 2011	0.492235	< 0.01
2012 – 2014	0.062998	< 0.01
2015 – 2017	0.587825	< 0.01

Para determinar os municípios prioritários para vigilância foi utilizado a análise do Índice de Moran Local nos 50 municípios que compõem a RMBH, sendo assim possível estratificar os municípios com alta, intermediária e baixa prioridade para vigilância e controle da LVH (Tabela 04).

Tabela 4: Número de municípios prioritários para vigilância e controle da LVH na Região Metropolitana de Belo Horizonte.

Triênio	Municípios com alta prioridade	Municípios com baixa prioridade	Municípios com prioridade intermediária	sem significância estatística
2006 – 2008	08	07	01	34
2009 – 2011	10	03	00	37
2012 – 2014	00	06	01	43
2015 – 2017	09	07	01	33

Durante os anos de 2006 a 2017 dezoito municípios foram classificados como alta prioridade. No primeiro triênio observou-se uma tendência de maior prioridade no centro e no sul da RMBH, foram classificados oito municípios como alta prioridade, sendo eles, Santa Luzia, Vespasiano, Belo Horizonte, Sabará, Taquaraçu de Minas, Raposos e Nova Lima compondo o núcleo metropolitano e foi classificado também como alta prioridade Belo Vale como o único município do colar a apresentar tal classificação. Já no segundo triênio nota-se uma expansão para os municípios a oeste da RMBH, dez municípios tiveram essa classificação, sendo Taquaraçu de Minas, Santa Luzia, Belo Horizonte, Sabará, Vespasiano, Lagoa Santa, Contagem, Betim, Ibirité e Sarzedo. No terceiro triênio o índice de Moran Global apresentou uma distribuição aleatória dos casos. Por fim, no quarto triênio observa-se uma tendência espacial da LVH voltada para o centro e nordeste da RMBH, nove municípios foram classificados como prioritários, sendo Jaboticatubas, Pedro Leopoldo, São José da Lapa, Confins, Lagoa Santa, Vespasiano, Santa Luzia, Belo Horizonte e Ribeirão das Neves classificados como alta prioridade.

Foi possível identificar municípios com prioridade intermediária em três triênios. Sendo no primeiro triênio Lagoa Santa que se tornou um município prioritário no segundo triênio. Já no segundo triênio nenhum município foi classificado como prioridade intermediária. No terceiro triênio Prudente de Moraes apresentou prioridade

intermediária, por fim no quarto triênio apenas Matozinhos foi classificado como prioridade intermediária.

Por outro lado, o número de municípios classificados como baixa prioridade flutuou de sete no primeiro triênio para três no segundo triênio, depois para seis no terceiro e sete municípios no quarto triênio, sendo a maioria das cidades localizadas no colar metropolitano. O mapa mostra a disseminação dos municípios e suas classificações segundo prioridade para vigilância da LVH (Figura 04).

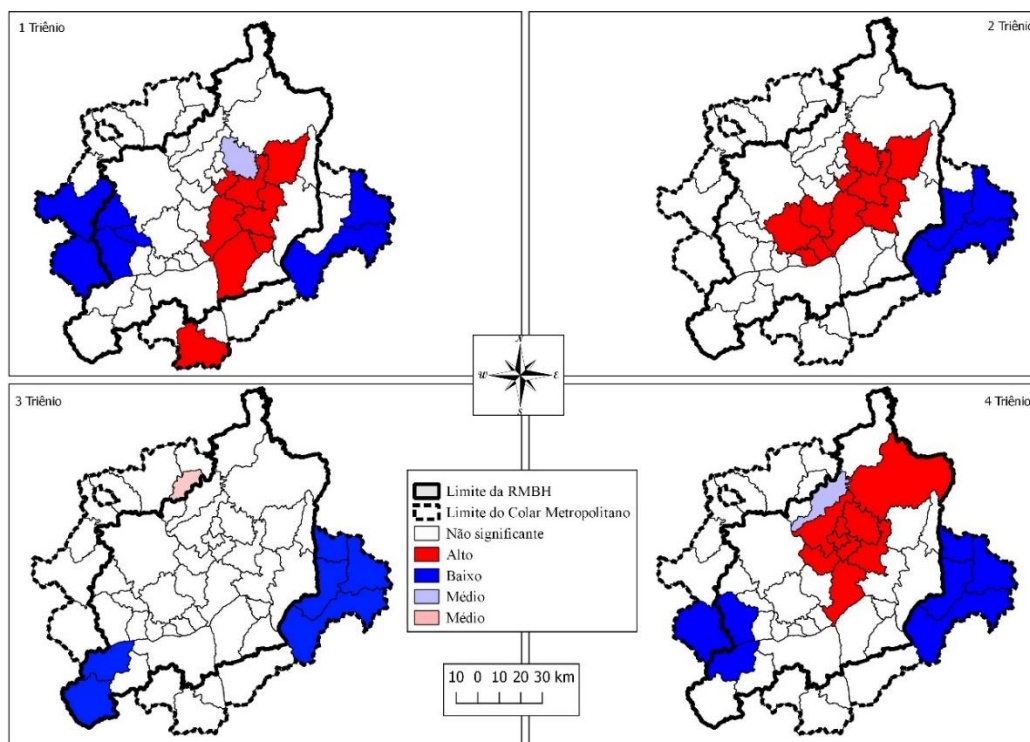


Figura 03: Resultados LISA. Mapa com os municípios com alta, intermediária e baixa prioridade para vigilância em LVH na RMBH, 2006-2017. Primeiro triênio (2006-2008); Segundo triênio (2009-2011); Terceiro triênio (2012-2014) e; Quarto triênio (2015-2017).

5.3. Análise de Varredura dos aglomerados espaciais

Por meio da análise de varredura espacial foi possível identificar o risco de adoecer em locais comparados entre si, ou seja, os municípios que compõem a RMBH. As áreas com alto risco foram identificadas, sendo os aglomerados vermelho e laranja, apresentando um RR de 2,08 e 1,9, respectivamente, vezes mais chance de adquirir LVH do que as pessoas que residem fora dessas áreas. Esses dois aglomerados englobaram 12 municípios que fazem parte do núcleo da RMBH, áreas estritamente urbanas. Com um RR de 2,08 os municípios classificados foram: Belo Horizonte,

Raposos, Nova Lima, Caeté, Rio Acima e Sabará. Destacaram-se também, com um RR de 1,9, os municípios Santa Luzia, Lagoa Santa, Confins, São José da Lapa, Vespasiano e Ribeirão das Neves.

Por outro lado, um aglomerado de baixo risco também foi identificado neste trabalho, sendo representados pela elipse de cor azul, a qual englobou 17 municípios. O aglomerado foi composto por Inhaúma, Fortuna de Minas, São José da Varginha, Pará de Minas, Itaúna, Itatiaiuçu, Rio Manso, Mateus Leme, Juatuba, Florestal, Contagem, Betim, Esmeraldas, São Joaquim de Bicas, Mário Campos, Igarapé e Capim Branco. Cinco dos dezesseis municípios que compõem o Colar Metropolitano apresentam baixo risco para ocorrência de LVH, sendo que os demais não apresentaram significância estatística na análise de varredura (Figura 04).

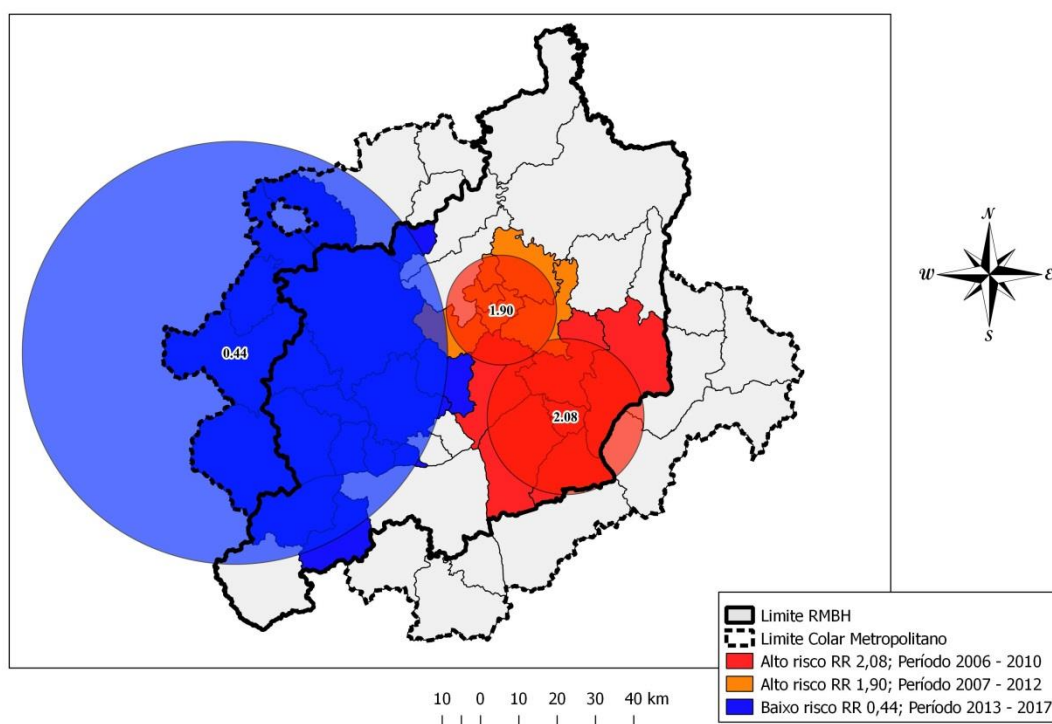


Figura 04: Aglomerados com tendências espaço temporais para LVH na RMBH, 2006-2017.

5.4. Municípios de alto risco e prioritários para vigilância e controle da LVH na RMBH

Com a proposta utilizada para identificar os municípios de maior prioridade para vigilância e controle da leishmaniose visceral, ou seja, aqueles significativos no LISA nos triênios estudados, foi possível definir dezoito municípios de alta prioridade.

Destes, dezessete se localizam no núcleo da RMBH, sendo: Santa Luzia, Vespasiano, Belo Horizonte, Sabará, Taquaraçu de Minas, Raposos, Nova Lima, Lagoa Santa, Contagem, Betim, Ibirité, Sarzedo, Jaboticatubas, Pedro Leopoldo, São José da Lapa, Confins e Ribeirão das Neves compondo o núcleo metropolitano e, foi classificado como alta prioridade, Belo Vale como o único município do colar metropolitano a apresentar tal classificação. Através da análise de varredura de aglomerados espaciais, doze municípios foram identificados com maior risco relativo para LVH, sendo: Belo Horizonte, Raposos, Nova Lima, Caeté, Rio Acima, Sabará, Santa Luzia, Lagoa Santa, Confins, São José da Lapa, Vespasiano e Ribeirão das Neves.

Através das análises do Índice de Moran Local (LISA) e análise de varredura espaço-temporal (SatScan) dos casos e incidência da LVH na RMBH, foi elaborado um mapa do resultado final para a identificação dos municípios prioritários para ações de vigilância e controle da LVH visando melhoria do cenário encontrado. Dos 50 municípios que compõem a região analisada, vinte municípios apresentam algum nível de prioridade para ações de vigilância. Assim se destacam dez municípios classificados nas duas análises, sendo eles: Santa Luzia, Vespasiano, Belo Horizonte, Sabará, Raposos, Nova Lima, Lagoa Santa, São José da Lapa, Confins e Ribeirão das Neves. Foram classificados somente no LISA como alta prioridade os municípios de Contagem, Betim, Ibirité, Sarzedo, Jaboticatubas, Pedro Leopoldo, Belo Vale Taquaraçu de Minas. Os municípios classificados somente na análise de varredura foram Caeté e Rio Acima (Figura 05).

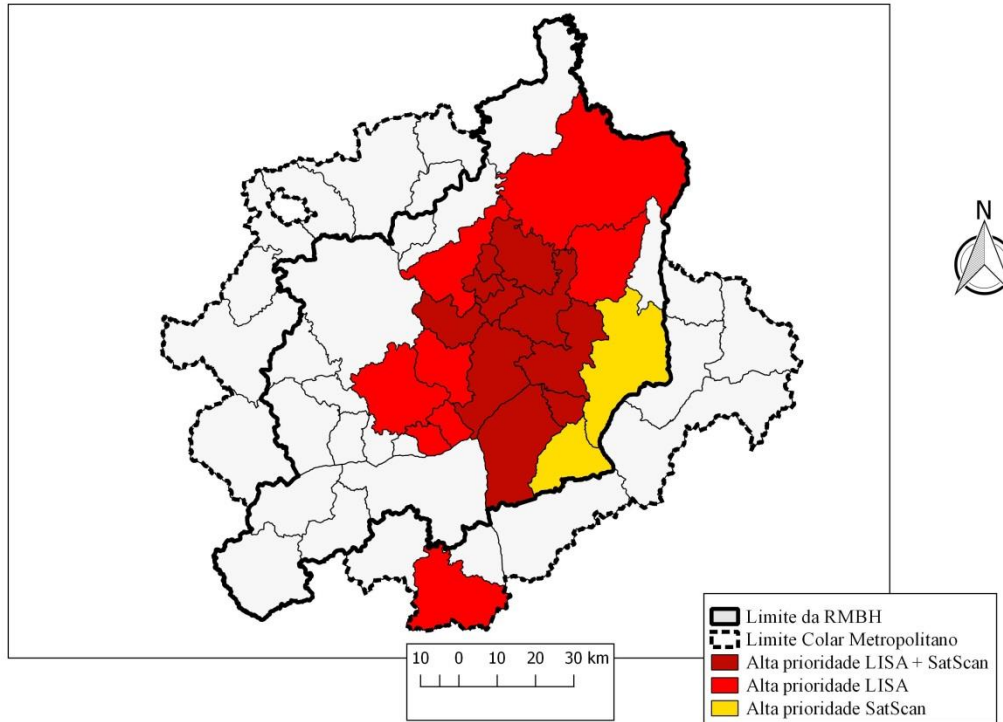


Figura 5: Municípios classificados como prioritários e de alto risco para LVH nas análises realizadas (LISA + SatScan) na RMBH, 2006 - 2017.

6. Discussão

O presente estudo forneceu evidências epidemiológicas sobre padrões de ocorrência da LVH na terceira maior aglomeração urbana do Brasil, a RMBH. Foram evidenciados processos de difusão com agregação temporal e espacial em 20 dos 50 municípios que compõem a RMBH, no período de 12 anos. Estes resultados podem ser úteis na priorização de áreas para vigilância da doença.

A Secretaria de Vigilância em Saúde do Brasil atualmente utiliza uma classificação de risco para o gerenciamento do controle da LVH no país. Esta classificação se baseia no número médio de casos notificados por município no período de três anos, sem considerar a população humana. Utilizando o Modelo Hierárquico Bayesiano (MHB) em comparação com o método utilizado pelo Ministério da Saúde, autores evidenciaram que a contagem de casos brutos de LV pode ser suficiente para indicar risco de doença, porém pode ocorrer a subestimação do risco nos municípios que fazem fronteira com locais que apresentaram grande quantidade de casos notificados (MACHADO *et al.*, 2019).

Visando a definição de áreas prioritárias para direcionamento das ações de controle da LVH no Brasil, KARAGIANNIS-VOULES *et al.*, 2013 realizou um estudo temporal entre 2001-2011, dentre os estados prioritários se destacou Minas Gerais. Em 2012, Minas Gerais notificou o maior número de casos de LVH (BRASIL, 2018).

Da mesma forma, estudo realizado entre 2002-2013, evidenciou que nas mesorregiões Central Mineira e Metropolitana de Belo Horizonte, foram observadas oscilações discretas nas taxas de incidência, com aumentos e reduções ao longo do período. Ambas as mesorregiões apresentaram redução nas taxas finais da incidência (10,3 e 8,5/100000 hab., respectivamente) em relação às iniciais (11,8 e 11,1/ 100000 hab.). Nestas mesorregiões destacam-se os municípios com incidência maior que 5/100000 hab. durante os quatro triênios: Curvelo, Presidente Juscelino e Inimutaba (Central Mineira); Belo Horizonte, Ribeirão das Neves, Sabará, Ibirité, Prudente de Morais, Vespasiano, Jaboticatubas, Sarzedo, Sete Lagoas, São Joaquim de Bicas e Nova Lima (Metropolitana de Belo Horizonte) (SILVA *et al.*, 2017).

Entre as 12 mesorregiões existentes em Minas Gerais, seis mesorregiões (Central Mineira, Jequitinhonha, Metropolitana de Belo Horizonte, Noroeste de Minas, Norte de Minas e Vale do Rio Doce) são as responsáveis pela expansão e manutenção da LVH no

estado. Entre essas, destacam-se as mesorregiões Vale do Rio Doce e Jequitinhonha, que apresentaram aumento relevante nas taxas de incidência da doença entre 2011-2013. Em contrapartida as mesorregiões Norte de Minas Gerais e Metropolitana de Belo Horizonte, apesar do elevado número de casos, tem apresentado redução nos últimos anos do estudo (SILVA *et al.*, 2017).

A análise das taxas de incidência da LVH entre os anos de 2006-2017 na RMBH, no presente estudo, evidenciou centralização/concentração dos casos de LVH no núcleo metropolitano, caracterizando a forte urbanização da doença. Os casos de LVH foram distribuídos em 42 municípios durante o período de estudo.

Estudos realizados na RMBH apontaram que os casos de LVH ocorreram em áreas não rurais, o que reforça o perfil urbanizado da LVH, que se torna mais propício em locais com moradias próximas umas das outras e alta densidade populacional (LUZ *et al.*, 2001; GONTIJO & MELO, 2004). A mesorregião Metropolitana de Belo Horizonte é composta por 105 municípios (incluindo os da RMBH) e dentre as demais mesorregiões, é a mais urbanizada e com maior desenvolvimento econômico, onde se concentram os centros políticos, financeiros, comerciais, educacionais e culturais do estado de Minas Gerais (IBGE, 2018). Fatores como nível socioeconômico da população, altitude, alta densidade vetorial, presença de cães infectados pelo protozoário *Leishmania*, são apontados como fatores de risco para LVH na capital do estado de Minas Gerais (ARAÚJO, 2013; MARGONARI, 2006). A presença de animais domésticos, locais com maiores concentrações arbóreas, populações de renda e escolaridades baixas, condições precárias de moradia, aglomerados humanos e caninos, escassez de saneamento básico, presença de matéria orgânica e acúmulo de lixo em locais inapropriados também influenciam no aumento do risco de transmissão e manutenção do ciclo da LVH (MORENO *et al.*, 2005; BORGES, 2011; URSINE *et al.*, 2016).

O número total de casos humanos notificados na RMBH de 1994 a 1999 era de 345 casos, dos quais 223 (65%) eram provenientes do município de Belo Horizonte, indicando, desde então, uma urbanização da doença nesta região de Minas Gerais. (SILVA *et al.*, 2001). Importante ressaltar que o número de municípios da RMBH na época do estudo era de 24 municípios compondo o núcleo metropolitano. Belo Horizonte apresenta altas taxas de mortalidade e letalidade para LVH (SILVA *et al.*, 2017; ARAÚJO *et al.*, 2012; MORAIS *et al.*, 2015). Algumas características podem

estar relacionadas com o aumento dos óbitos por LVH e manutenção das taxas de mortalidade e letalidade altas, como o diagnóstico tardio, toxicidade ao tratamento e presença de comorbidades. E conclui que a situação de Belo Horizonte pode refletir nos outros municípios da mesorregião Metropolitana de Belo Horizonte (SILVA *et al.*, 2017), sendo evidenciado a presença da LVH em vários municípios, principalmente componentes do núcleo metropolitano conforme os resultados que apresentamos.

Foi evidenciado que houve uma queda na taxa de incidência da LVH entre 2010-2014 na RMBH, com posterior aumento dos valores até 2017, contudo nota-se a manutenção de um número significativo de casos nos municípios que foram identificados como incidentes para LVH em todo o período analisado. Na presente investigação a taxa de incidência média anual dos casos de LVH na RMBH no período de 2006-2017 foi de 3,98 casos/100.000 habitantes, este dado torna-se relevante ao observar que a taxa de incidência média anual para o Brasil é quase três vezes menor, com 1,55 casos/100.000 habitantes segundo a Organização Pan-Americana da Saúde – OPAS, 2018.

Os cálculos do índice de Moran Global para as taxas de incidência da LVH por triênios apresentaram-se positivos, evidenciando a autocorrelação espacial positiva dos casos, porém muito próximos de zero no terceiro triênio, indicando maior dispersão dos casos de LVH no período de 2013-2014. Foi possível identificar, de acordo com o cálculo do Índice de Moran Local, os municípios prioritários para vigilância da LVH estatisticamente significativos ($p=0,01$) referentes às taxas de incidência da LVH.

Foi possível identificar municípios com prioridade intermediária e, ao analisá-los, nota-se que alguns estavam localizados próximos a municípios com alta prioridade e provavelmente foram influenciadas por eles. Tais municípios de prioridade intermediária podem no futuro serem classificados como municípios de alta prioridade como foi o caso de Lagoa Santa. Algumas cidades precisarão de atenção no futuro, a fim de evitar a expansão de municípios de alta prioridade para vigilância e controle da LVH na RMBH.

Através da análise de varredura espacial, municípios com alto risco para LVH puderam ser identificados, sendo eles: Santa Luzia, Lagoa Santa, Confins, São José da Lapa, Vespasiano, Ribeirão das Neves, Belo Horizonte, Raposos, Nova Lima, Caeté, Rio Acima e Sabará. Segundo LUZ *et al.*, 2001, na década de 1990 foi observado

crescente aumento no número de casos de LV na RMBH, persistindo até meados dos anos 2000. A expansão da LVH em Belo Horizonte ocorreu de forma gradativa ao longo do tempo, sendo que os registros iniciais ocorreram nas regiões leste e nordeste (BEVILACQUA *et al.*, 2001) e posteriormente atingindo as demais regiões que compõem o município (LOPES *et al.*, 2010), que sugere uma facilidade de adaptação e urbanização da doença (ARRUDA *et al.*, 2018).

Em 1994, após o registro do primeiro caso de LV na região leste de BH (região faz fronteira com o município de Sabará), a Fundação Nacional de Saúde (FUNASA) realizou algumas intervenções para o controle da LVH no município, porém com o passar do tempo novos casos humanos e caninos foram surgindo nas demais regiões da capital mineira (BEVILACQUA *et al.*, 2001; de ARAÚJO *et al.*, 2013). SILVA *et al.*, 2017 demonstraram que, desde 2002, o município de Sabará apresentou oscilações na taxa de incidência, mas sempre se manteve com valores elevados em relação a outros municípios da mesorregião Metropolitana de BH, que também são considerados representativos em relação a LVH, como por exemplo: Sarzedo, Jaboticatubas, Sete Lagoas e Vespasiano.

O Brasil apresenta altas taxas de incidência e de letalidade para LV, com uma tendência de expansão territorial da doença para áreas antes indenes (OPAS, 2018; MAIA-ELKHOURY, 2017). Na RMBH o PVCLV pode ser influenciado por fatores como a ampla extensão, pois a RMBH abrange 50 municípios, com diferenças marcantes em seu território e devido à alta densidade populacional humana e canina principalmente no núcleo metropolitano. Portanto, adotar metodologias espaciais que auxiliem na identificação de áreas prioritárias pode ser relevante no direcionamento de ações para controle de áreas mais críticas (BARBOSA *et al.*, 2014). Desse modo, reduzindo e otimizando os custos para o controle da LVH (ARRUDA *et al.*, 2018).

A vantagem de se utilizar o banco de dados secundários, como o SINAN, é a de possibilitar comparações de áreas em diferentes níveis de estratificação no Brasil. Apesar disso, estudo realizado por MAIA-ELKHOURY *et al.* (2007) estimaram 42% e 45% (dependendo das fontes de comparação) de subnotificação para LV no SINAN usando um método de captura e recaptura. Além disso, há problemas no preenchimento dos dados e/ou o sistema não é alimentado corretamente, reforçando a subestimação do número real de casos. Mesmo a LVH sendo uma doença de notificação compulsória no Brasil, ainda ocorre subnotificação de casos, sendo essa uma das principais limitações

deste estudo. Para minimizar tais limitações, nossas análises consideraram as estimativas dos municípios vizinhos para correção de possíveis dados subestimados.

Em Belo Horizonte a LVH ocorre de maneira heterogênea (ARAÚJO *et al.*, 2013), o que pode ser explicado por sua grande extensão territorial, alta densidade populacional e microambientes diferentes entre as diversas regiões da cidade (CAIAFFA *et al.*, 2005). No caso do presente estudo, conseguimos analisar Belo Horizonte de maneira mais ampla, assim o município foi classificado como prioritário durante os três triênios que apresentaram autocorrelação espacial positiva, sendo importante destacar que é de suma importância detalhar as áreas de alta prioridade em cada município apresentado, para que se aperfeiçoe ainda mais as ações de combate a LVH visando melhorias dos resultados e amenizando custos que podem ser mais bem direcionados. Como perspectivas futuras sugere-se a execução de novas análises espaciais com diferentes abordagens para melhor direcionar as ações de controle da LVH em cada município aqui mencionado como prioritário para vigilância, identificando assim as áreas de maior prioridade dentro do município em questão.

Algumas regionais de Belo Horizonte já foram citadas como alto risco/incidência para LVH. A partir de 1994 gradativamente foram aparecendo casos humanos e caninos nas regionais Nordeste, Norte, Venda Nova, Centro-Sul e posteriormente Noroeste e Pampulha (BEVILACQUA *et al.*, 2001). Trabalho recente, realizado entre 2006 e 2013 em BH, identifica maior incidência de LVH nas regionais Nordeste, Venda Nova, Noroeste e Norte (BRUHN *et al.*, 2018). Corroborando com tais informações, o presente estudo evidenciou que todos os municípios que fazem fronteira com BH foram classificados como prioritários e/ou de alto risco para LVH, demonstrando que a infecção está associada à proximidade entre estas regiões e às características regionais que provavelmente se assemelham quanto às condições propícias para a instalação e manutenção da infecção.

A análise dos dados espaciais dos padrões LVH também sugere que a doenças têm sido observadas com maior frequência em regiões específicas, estas áreas devem ser priorizadas para vigilância e controle contínuos, a fim de melhorar a eficácia do programa de controle para leishmaniose. ARRUDA, 2018; ARAÚJO, 2013 e MARGONARI, 2006 sugerem que existe um foco estacionário da doença ao longo do tempo em algumas regiões de Belo Horizonte. O presente estudo evidenciou dez municípios que foram classificados como prioritários e de alto risco para infecção por

LVH, sendo eles: Santa Luzia, Vespasiano, Belo Horizonte, Sabará, Raposos, Nova Lima, Lagoa Santa, São José da Lapa, Confins e Ribeirão das Neves, todos localizados no núcleo metropolitano. Portanto, através da análise no presente trabalho, evidencia-se que a LVH se expande entre os municípios que compartilham fronteiras municipais, possivelmente os municípios vizinhos, onde houver maior número de casos, servem de foco para a expansão da LVH para locais que ainda não houveram casos.

As dificuldades perante o controle da LVH nas Américas perpassam a realização do diagnóstico e tratamento precoces, que são essenciais para o doente, porém com pouca influência no controle da transmissão, tendo em vista a importância do reservatório animal e o vetor na abordagem epidemiológica (CORANTE, 1996). A tendência de aumento dos casos de LV observados no Brasil nos últimos anos, e a expansão da transmissão para áreas antes indenes, levantam questões sobre o impacto das medidas de controle que estão sendo realizadas pelo PVCLV (ROMERO et al., 2010).

O PVCLV foi implementado pelas autoridades sanitárias de Belo Horizonte na década de 1990 (BEVILACQUA *et al.*, 2001) atua de forma sistemática em toda a cidade (MORAIS *et al.*, 2015). Conforme sugerido por SILVA *et al.*, 2017 a situação de Belo Horizonte pode refletir nos municípios adjacentes bem como na mesorregião na qual está inserido, explicado pelo adensamento populacional destas áreas (LUZ *et al.*, 2001). Vários fatores impedem o cumprimento das atividades propostas pelo PVCLV, ficando clara a necessidade de reavaliação da política brasileira de controle de LV. Dentre os problemas enfrentados pelas equipes, se destacam a recusa da população em receber os agentes para realização do controle químico adequado do vetor; resistência da comunidade em relação eutanásia como a principal medida indicada ao reservatório doméstico e; insuficiência de repasse de recursos advindos do Ministério da Saúde (MS) e dos municípios para desenvolvimento das ações preconizadas pelo programa (ZUBEN & DONALÍSIO, 2016). Estudos recentes desenvolvidos no Brasil, fomentados pelo MS comprovaram o impacto do uso em massa de coleiras impregnadas com inseticidas como medida custo efetiva para controle da leishmaniose visceral canina e efetiva para a prevenção da doença humana (COURA-VITAL *et al.*, 2018; KAZIMOTO *et al.*, 2018; LEITE *et al.*, 2018). Além disso, o uso de coleiras demonstrou impacto na população de vetores (SILVA *et al.*, 2018) e na transmissão vetorial (KAZIMOTO *et al.*, 2018).

7. Conclusões

Em conclusão, nossos resultados destacam 10 municípios (20%) de maior risco que devem ser prioritários para vigilância e controle da LVH dentre os 50 municípios que compõem a região metropolitana de Belo Horizonte-MG (Núcleo e colar). Destaca-se a localização de todos no núcleo metropolitano compartilhando divisas municipais. Utilizamos dois tipos de análises com novas abordagens inferenciais e uso combinado destas na classificação de risco e definição das áreas que podem ser úteis para estudo de outras enfermidades no campo das doenças tropicais negligenciadas. Nossos resultados fornecem evidências para tomada de decisão nos programas de vigilância sugerindo a integração desses métodos em seus sistemas. Ferramentas de análise espacial estão sendo cada vez mais utilizadas em gestões de serviços saúde, por serem ferramentas relevantes para o planejamento, implementação e avaliação das ações de controle e prevenção de agravos à saúde. Os mapas construídos no presente trabalho elucidam os municípios de maior necessidade de intervenção, evidenciando a necessidade de priorizar e trabalhar com a focalização dentro dos territórios destas cidades nos programas de vigilância e controle contínuos, a fim de melhorar a efetividade e eficiência do controle da leishmaniose visceral humana.

8. Referências bibliográficas

- ABRAMS, A. M.; KLEINMAN, K. P. A SaTScan™ macro accessory for cartography (SMAC) package implemented with SAS® software. *International Journal of Health Geographics*, v. 6, n. 1, p. 6, 2007.
- ALVAR, J.; BOELAERT, M. Visceral Leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nat Rev Microbiol*, v. 5(11), p. 873-82, 2007.
- ALVAR, J.; CAÑAVATE, C.; GUTIÉRREZ-SOLAR, B.; JIMÉNEZ, M.; LAGUNA, F.; LÓPEZ-VÉLEZ, R.; MOLINA, R.; MORENO, J. Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years. *Clin Microbiol Rev*, v.10(2), p.298-319, 1997.
- ANSELIN, L. Local Indicators of Spatial Association-LISA. *Geographical Analysis*, v. 27, n. 2, p. 93–115, 3 set. 1995.
- ANTONIALLI, S. A. C.; TORRES, T. G.; FILHO, A. C. P.; TOLEZANO, J. E. Spatial analysis of american visceral leishmaniasis in Mato Grosso do Sul, central Brazil. *J Infect*, v. 54, p. 509-514, 2007.
- ARAÚJO, VEM de, PINHEIRO LC, ALMEIDA MC de M, MENEZES FC de, MORAIS MHF, REIS IA, *et al.* Relative Risk of Visceral Leishmaniasis in Brazil: A Spatial Analysis in Urban Area. Kamhawi S, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013.
- ARAÚJO, VEM de. Análise da distribuição espaço-temporal da leishmaniose visceral e perfil clínico-epidemiológico dos casos e óbitos, Belo Horizonte, Minas Gerais, 1994 a 2009. Tese de Doutorado. Departamento de parasitologia, ICB, UFMG. 2011.
- ARRUDA, RMF de; BARBOSA DS, TEIXEIRA NETO, RG; FERRAZ, RK; CARDOSO, DT; BELO, VS; SILVA; ES da. Análise espaço-temporal da incidência de leishmaniose visceral humana e canina na definição do risco e priorização de áreas para vigilância e controle em Belo Horizonte/MG – Brasil. Dissertação de mestrado apresentada ao programa de pós- graduação em ciências da saúde. UFSJ/CCO. 2018.
- BARATA, R. A.; PEIXOTO, J. C.; TANURE, A.; GOMES, M. E.; APOLINÁRIO, E. C.; BODEVAN, E. C.; DE ARAÚJO, H. S.; DIAS, E. S.; PINHEIRO, ADA C. Epidemiology of visceral leishmaniasis in a reemerging focus of intense transmission in Minas Gerais State, Brazil. *Biomed Res Int*, p. 405083, 2013.
- BARBOSA DS, BELO VS, RANGEL MES, WERNECK GL. Spatial analysis for identification of priority areas for surveillance and control in a visceral leishmaniasis endemic area in Brazil. *Acta Trop*. Elsevier; 2014 Mar 1; 131:56–62.

- BARBOSA, D. S.; BELO, V. S.; RANGEL, M. E. S.; WERNECK, G. L. Spatial analysis for identification of priority areas for surveillance and control in a visceral leishmaniasis endemic area in Brazil. *Acta Tropica*, v. 131, p. 56-62, 2014.
- BARBOSA, I. R.; COSTA, I. C. C. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos no estado do Rio Grande do Norte, Brasil. *Sci Med*, v. 2(1), p. 5-11, 2013.
- BARBOSA, I. R.; COSTA, I. C. C. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos no estado do Rio Grande do Norte, Brasil. *Sci Med*, v. 2(1), p. 5-11, 2013.
- BERMAN, JD. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 24, Issue 4, April 1997, Pages 684–703.
- BEVILACQUA PD, PAIXÃO HH, MODENA CM, CASTRO MCPS. Urbanização da leishmaniose visceral em Belo Horizonte. *Arq Bras Med Veterinária e Zootec. Escola de Veterinária UFMG*; 2001 Feb;53(1):1–8.
- BEVILACQUA, P.D.; PAIXÃO, H.H.; MODENA, C.M; CASTRO, M.C.P.S. Urbanização da leishmaniose visceral em Belo Horizonte. *Arq Bras Med Vet Zootec.* [online], v.53 (1), pp.1-8, 2001.
- BHUNIA, G. S.; KESARI, S.; CHATTERJEE, S.; KUMAR, V.; DAS, P. Spatial and temporal variation and hotspot detection of kala-azar disease in Vaishali district (Bihar), India. *BMC Infectious Diseases*, v.13(64), p. 1471-2334, 2013.
- BORGES BKA. Fatores de risco associados ao perfil sorológico da Leishmaniose visceral em cães, Montes Claros/MG. UFMG - Tese de Doutorado; 2011. 79 p.
- BRASIL. Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção *Leishmania-HIV*. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília, 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral, 3rd ed, MS, Brasília, p. 120, 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral /

Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 1. ed., 5. reimpr. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 120 p.: il.

BRASIL. Ministério da Saúde. SINAN: Sistema de Informação de Agravos de Notificação. 2018.

BRAZUNA JCM, SILVA EA, BRAZUNA JM, DOMINGOS IH, CHAVES N, HONER MR, et al. Profile and geographic distribution of reported cases of visceral leishmaniasis in Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul, Brazil, from 2002 to 2009. *Rev Soc Bras Med Trop* 2012; 45:601-6.

BRUHN, F. R. P.; MORAIS, M. H. F.; CARDOSO, D. L.; BRUHN, N. C. P.; FERREIRA, F. ; ROCHA, C. M. B. M. . Spatial and temporal relationships between human and canine visceral leishmaniases in Belo Horizonte, Minas Gerais, 2006-2013. *Parasites & Vectors* , v. 11, p. 1-20, 2018.

CAIAFFA, WT; ALMEIDA, MCDM; OLIVEIRA, CDL; FRICHE, AADL; DIAS, MAS; CUNHA, MDCM; PESSANHA, E; PROIETTI, FA. The urban environment from the health perspective: the case of Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 21(3), p. 958-967, 2005.

CHAPPUIS, F.; SUNDAR, S.; HAILU, A.; GHALIB, H.; RIJAL, S.; PEELING, R. W.; COURA-VITAL, W.; ARAÚJO, V. E.; REIS, I. A.; AMANCIO, F. F.; REIS, A. B.; CARNEIRO, M. Prognostic factors and scoring system for death from visceral leishmaniasis: an historical cohort study in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*, v. 8(12), p. 3374, 2014

CORANTE, C. A lógica do controle da leishmaniose visceral. *Am J Trop Med Hyg.* 1996; 55 : 125–130

COURA-VITAL W, LEAL GGdA, MARQUES LA, PINHEIRO AdC, CARNEIRO M, REIS AB (2018) Effectiveness of deltamethrin-impregnated dog collars on the incidence of canine infection by *Leishmania infantum*: A large scale intervention study in an endemic area in Brazil. *PLoS ONE* 13 (12): e0208613. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208613>

DANTAS-TORRES, F.; BRANDÃO-FILHO, S. P. Expansão geográfica da leishmaniose visceral no estado de Pernambuco. *Rev Soc Bras Med Trop*, v.39(4), p. 352-356, 2006.

DEANE, L. M.; DEANE, M. P. Isolation of Leishmaniale in the viscera and the skin of a fox in the kala-azar endemic zone in Sobral, Ceara. Hospital 45(4): 419-21, 1954.

DESJEUX, P. The increase risk factorsfor leishmaniasis worldwid. Trans R Soc Trop Med Hyg, v. 95, p. 239-243, 2001.

DRUCK, S. *et al.* Análise espacial de dados geográficos. Brasília - DF: Embrapa, 2004. v. 21

FALQUETO, A.; COURA, J. R.; BARROS, G. C.; GRIMALDI FILHO, G.; SESSA, P. A.; CARIAS, V. R. D.; JESUS, A. C. D.; ALENCAR, J. T. AD. Participação do cão no ciclo de transmissão da Leishmaniose tegumentar no município de Viana, Estado do Espírito Santo, Brasil. Mem Inst Oswaldo Cruz, v. 81, p. 155-163, 1986.

GALVÃO TF, PANSANI T DE SA, HARRAD D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. Epidemiol e Serviços Saúde. 2015;24: 335–342. doi:10.5123/S1679-49742015000200017

GATRELL, A. C. *et al.* Spatial Point Pattern Analysis and Its Application in Geographical Epidemiology. Transactions of the Institute of British Geographers, v. 21, n. 1, p. 256, 1996.

GENARO, O.; DA COSTA, C. A.; WILLIAMS, P.; SILVA, J. E.; ROCHA, N. M.; LIMA, S. L.; MAYRINK, W. Occurrence of kala-azar in the urban area of Grande Belo Horizonte, Minas Gerais. Rev Soc Bras Med Trop, v. 23(2), p. 121, 1990.

GONTIJO, C. M. F.; MELO, M. N. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas prospects. Rev Bras de Epidemiol, v. 7(3), p. 338-349, 2004.

GUIMARÃES, I. G.; ALMEIDA, A. E. The brazilian scientific production in the last decade about mortslity of elder people by Kalaazar. Revista Eletrônica Gestão & Saúde, v. 2(1), p. 237-248, 2011.

GUSMÃO, J. D.; BRITO, P. A.; LEITE, M. T. S. Perfil epidemiológico da leishmaniose visceral no norte de Minas Gerais, Brasil, no período de 2007 a 2011. Revista Baiana de Saúde Pública, v.38, n.3, p.615-624, 2014.

HARHAY, M. O.; OLLIARO, P. L.; COSTA, D. L.; COSTA, C. H. Urban parasitology: visceral Leishmaniasis in Brazil. Trends Parasitol, v. 27(9), p. 403-9, 2011.

IBGE. Estimativas de População». Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 1 de julho de 2018a.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Índice de Desenvolvimento Humano – IDH/2010. Disponível: <http://www.ibge.gov.br/estadosat/temas.php?tema=idhm>. Acesso em 19/03/2018

JOHNSON, S. O mapa fantasma: como a luta de dois homens contra a cólera mudou o destino de nossas metrópoles. Rio de Janeiro: Jorge Zahar, 2008.

KARAGIANNIS-VOULES, D.; SCHOLTE, R. G. C.; GUIMARÃES, L. H.; UTZINGER, J.; VOUNATSOU, P. Bayesian Geostatistical Modeling of Leishmaniasis Incidence in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*, v. 7(5), p. 2213, 2013.

KAZIMOTO TA, AMORA SSA, FIGUEIREDO FB, MAGALHÃES JM E, FREITAS YBN, SOUSA MLR, MELO AECS, CAMPOS MP, ALVES ND, WERNECK GL. Impact of 4% Deltamethrin-Impregnated Dog Collars on the Prevalence and Incidence of Canine Visceral Leishmaniasis. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases* VOL. 18, 1 Jul 2018 <https://doi.org/10.1089/vbz.2017.2166>

KULLDORFF, M. SaTScan - Software for the spatial, temporal, and spacetime scan statistics. Boston, 2016. Disponível em: <<https://www.satscan.org/>>

KULLDORFF, M.; NAGARWALLA, N. Spatial disease clusters: detection and inference. *Statistics in medicine*, v. 14, n. 8, p. 799–810, 30 abr. 1995.

LAINSON, R.; SHAW, J. J. Epidemiology and ecology of Leishmaniasis in Latin-America. *Nature*, v. 273(5664), p. 595-600, 1978.

LAINSON, R.; SHAW, J. J.; SILVEIRA, F. T.; BRAGA, R. R.; RYAN, L.; POVOA, M. M. A Leishmania e as leishmanioses. Ministério da Saúde, Fundação serviços de saúde pública v. 1, p. 80-124, 1986.

LARGEST CITIES OF THE WORLD - (by metro population). www.worldatlas.com. Acesso em 19/01/2019

LEITE BMM, SOLCÀ MDS, SANTOS LCS, COELHO LB, AMORIM LDAF, DONATO LE, et al. (2018) The mass use of deltamethrin collars to control and prevent canine visceral leishmaniasis: A field effectiveness study in a highly endemic area. *PLoS Negl Trop Dis* 12(5): e0006496. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006496>

LIMA MB, BATISTA EAR. Epidemiologia da leishmaniose visceral humana em Fortaleza - CE. *Rev Bras Promoç Saúde (Impr)* 2009; 22:16-23.

LOPES EGP, MAGALHÃES DF, SILVA JA, HADDAD JPA, MOREIRA EC. Distribuição temporal e espacial da leishmaniose visceral em humanos e cães em Belo Horizonte-MG, 1993 a 2007. *Vol. 62, Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v. 2010.

LUTZ, A.; NEIVA, A. Contribuição para o conhecimento das espécies do gênero *Phlebotomus* existentes no Brasil. Mem Ins Oswaldo Cruz, v. 4, p. 467-480, 1912.

LUZ, Z. M. P.; PIMENTA, D. N.; CABRAL, A. L. L. V.; FIÚZA, V. O. P.; RABELLO, A. A urbanização das leishmanioses e a baixa resolutividade diagnóstica em municípios da Região Metropolitana de Belo Horizonte. Rev Soc Bras Med Trop, v. 34, p. 249-254, 2001.

MACHADO, G; ALVAREZ, J; BAKKA, HC; PEREZ, DONATO, LE; JÚNIOR, FEFL; ALVES, RV; VILAS, FJDR. Revisiting area risk classification of visceral leishmaniasis in Brazil. BMC Infectious Diseases (2019) 19:2

MAIA-ELKHOURY, ANS; ALVES, WA; SOUSA-GOMES, ML; SENA, JM; LUNA, EA. Leishmaniose visceral no Brasil: evolução e desafios. Cad. Saúde Pública [online]. 2008, vol.24, n.12, pp.2941-2947.

MAIA-ELKHOURY AN, Carmo EH, Sousa-Gomes ML, Mota E (2007) Analysis of visceral leishmaniasis reports by the capture-recapture method. Rev Saúde Pública 41: 931–937.

MAIA-ELKHOURY ANS, O. B. VALADAS SY, PUPPIM-BUZANOVSKY L, ROCHA F, SANCHEZ-VAZQUEZ MJ. SisLeish: A multi-country standardized information system to monitor the status of Leishmaniasis in the Americas. Llanos-Cuentas A, editor. PLoS Negl Trop Dis. 2017.

MARCONDES M, ROSSI CN. Leishmaniose visceral no Brasil. Braz J Vet Res Anim Sci 2013; 50:341-52. 6.

MARGONARI C, FREITAS CR, RIBEIRO RC, MOURA ACM, TIMBÓ M, GRIPP AH, *et al.* Epidemiology of visceral leishmaniasis through spatial analysis, in Belo Horizonte municipality, state of Minas Gerais, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2006 Feb;101(1):31–8.

MARQUES, L. H. S.; ROCHA, I. C. M.; REIS, I. A.; CUNHA, G. M. R.; OLIVEIRA, E.; PFEILSTICKER, T. R.; ARAÚJO, V. E. M.; MORAIS, M. H. F.; RABELLO A.; CARNEIRO, M. *Leishmania infantum*: illness, transmission profile and risk factors for asymptomatic infection in an endemic metropolis in Brazil. Parasitology, v. 29, p. 1-11, 2016.

MAURÍCIO, IL; STOTHARD, JR; MILES, MA. The strange case of *Leishmania chagasi*. Parasitol Today. 2000 May;16(5):188-9.

MELCHIOR, L. A. K.; BRILHANTE, A. F.; CHIARAVALLLOTI-NETO, F. Spatial and temporal distribution of American cutaneous leishmaniasis in Acre state, Brazil. *Infectious Diseases of Poverty*, v. 6, n. 1, p. 99, 7 dez. 2017.

MORAIS, M. H. F.; FIUZA, V. O. P.; ARAÚJO, V. O. M.; MENEZES, F. C.; CARNEIRO, M. Evaluation of visceral Leishmaniasis control activities in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, 2006-2011. *Epidemiol Serv Saúde*, v. 24(3), p. 485-496, 2015.

MORAN, P. A. P. The interpretation of statistical maps. *Journal of the Royal Statistical Society*, v. 10, n. 2, p. 243–251, 1948.

MORENO EC, MELO MN, GENARO O, LAMBERTUCCI JR, SERUFO JC, ANDRADE ASR, *et al.* Risk factors for *Leishmania chagasi* infection in an urban area of Minas Gerais State. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. SBMT; 2005 Dec ;38(6):456–63.

OLIVEIRA, C. D. L.; ASSUNÇÃO, R. M.; REIS, I. A.; PROIETI, F. A. Spatial distribution of human and canine visceral Leishmaniasis in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brasil, 1994-1997. *Cad Saude Publica*, v. 17(5), p. 1231-9, 2001.

OLIVEIRA, C. D. L.; PINHEIRO, L. C.; GONTIJO, C. M. F. Canine visceral leishmaniasis in an urban setting of Southeastern Brazil: an ecological study involving spatial analysis. *Parasites & vectors*, v. 7(1), p. 1. 2014.

OPAS. Leishmanioses: Informe Epidemiológico das Américas [Internet]. Vol. 2, Informe Leishmanioses. 2018. Available from: www.paho.org/leishmaniasis

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde: Leishmanioses: Informe Epidemiológico nas Américas: Washington: Organização Pan-Americana da Saúde; 2018. Disponível em: www.paho.org/leishmaniasis. Acesso em 19/01/2019.

ORTIZ, R.C.; ANVERSA, L. Epidemiology of visceral leishmaniasis in Bauru, São Paulo, Brazil, 2004-2012:a descriptive study. *Epidemiol Serv Saúde*, v. 24(1), p. 97-104, 2015.

PALUMBO, E. Visceral Leishmaniasis in children: a review. *Minerva Pediatr*, v. 62(4), p. 389-95, 2010.

PELLEGRINI, A.; KULLDORFF, M. SaTScan - Manual do Usuário para versão 9.4. p. 113, 2016.

PETERS, N. C. *et al.* In Vivo Imaging Reveals an Essential Role for Neutrophils in Leishmaniasis Transmitted by Sand Flies. *Science*, v. 321, n. 5891, p. 970–974, 15 ago. 2008.

QGIS. Development Team (YEAR). QGIS Geographic Information System. Open Source Geospatial Foundation Project. <http://qgis.osgeo.org>

ROGERS, M. E. The Role of Leishmania Proteophosphoglycans in Sand Fly Transmission and Infection of the Mammalian Host. *Frontiers in Microbiology*, v. 3, 2012.

ROGERS, M. E.; CHANCE, M. L.; BATES, P. A. The role of promastigote secretory gel in the origin and transmission of the infective stage of *Leishmania mexicana* by the sandfly *Lutzomyia longipalpis*. *Parasitology*, v. 124, n. Pt 5, p. 495–507, maio 2002.

ROMERO, GA; BOELAERT, M. Controle da leishmaniose visceral na américa latina - uma revisão sistemática. *PLoS Negl Trop Dis* . 2010.

SANTINI, M. S.; UTGÉS, M. E.; BERROZPE, P.; ACOSTA, M. M.; CASAS, N.; HEUER, P.; SALOMÓN, O. D. *Lutzomyia longipalpis* presence and abundance distribution at different micro-spatial scales in an urban scenario. *PLoS Negl Trop Dis*, v. 9(8), p. 3951, 2015.

SARAIVA L.; ANDRADE FILHO J.D.; FALCÃO A.L.; DE CARVALHO D.A.; DE SEVÁ, A. P.; MAO, L.; GALVIS-OVALLOS, F.; LIMA, J. M. T.; VALLE, D. Risk analysis and prediction of visceral leishmaniasis dispersion in São Paulo State, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*, v. 11(2), p. 5353, 2017.

SHAMSEER L, MOHER D, CLARKE M, GHERSI D, LIBERATI A, PETTICREW M, *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015;349: g7647–g7647. doi:10.1136/bmj.g7647

SILVA, ES; GONTIJO, CMF; PACHECO RS; FIUZA, VOP; BRAZIL, RP. Visceral Leishmaniasis in the Metropolitan Region of Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, 96(3) April 2001.

SILVA RA E, ANDRADE AJ DE, QUINT BB, RAFFOUL GES, WERNECK GL, RANGEL EF, ROMERO, GAS. Effectiveness of dog collars impregnated with 4% deltamethrin in controlling visceral leishmaniasis in *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) populations. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* [Internet]. 2018

SILVA, TAM da; COURA-VITAL, W; BARBOSA, DS; OIKO, CSF; MORAIS, MHF; TOURINHO, BD; MELO, DPO de; REIS, IA; CARNEIRO, M. Spatial and temporal

trends of visceral leishmaniasis by mesoregion in a southeastern state of Brazil, 2002-2013. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 11, p. e0005950, 2017.

SILVA, TAM. Leishmaniose visceral: análise espaço-temporal, avaliação do perfil clínico-epidemiológico e fatores associados ao óbito em Belo Horizonte E Minas Gerais. Tese de Doutorado. Departamento de parasitologia, ICB, UFMG. 2017.

SOUZA C.M.; FREITAS C.R.; GOMES LOPES C.R.; MORENO E.C.; MELO M.N. 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 Trop*, v. 117(2), p. 137-45, 2011.

SOUZA VAF, CORTEZ LRPB, DIAS RA, AMAKU M, FERREIRA NETO JS, KURODA RBS, et al. Space-time cluster analysis of American visceral leishmaniasis in Bauru, São Paulo State, Brazil. *Cad Saúde Pública* 2012; 28:1949-64.

TEIXEIRA-NETO RG, DA SILVA ES, NASCIMENTO RA, BELO VS, DE OLIVEIRA CD, PINHEIRO LC, GONTIJO CM. Canine visceral leishmaniasis in an urban setting of Southeastern Brazil: an ecological study involving spatial analysis. *Parasit Vectors*. 2014 Oct 20;7:485.

URSINE RL, DIAS JVL, MORAIS HA, PIRES HHR. Human and canine visceral leishmaniasis in an emerging focus in Araçuaí, Minas Gerais: spatial distribution and socio-environmental factors. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016 Jul 4;111(8):505–11.

VIEIRA, C. P.; OLIVEIRA A. M.; RODAS, L. A. C.; DIBO, M. R.; GUIRADO, M. M.; CHIARAVALLOTTI-NETO, F. Temporal, spatial and spatiotemporal analysis of the occurrence of visceral leishmaniasis in humans in the City of Birigui, State of São Paulo, from 1999 to 2012. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 47(3), p. 350-358, 2014.

WERNECK, G. L. Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Brasil. *Caderno de Saúde pública*, v. 26(4), p. 644-645, 2010.

WHO, World Health Organization. Fact sheets on leishmaniasis. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>. Acesso em 14/05/2019.

WHO - World Health Organization 2015. Leishmaniasis. Disponível em: <http://www.who.int/topics/Leishmaniasis/en/>.

WHO, World Health Organization. Leishmaniasis. Key facts. 2018. Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>

WHO - World Health Organization 2013. Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases / Leishmaniasis. Disponível em: http://www.who.int/neglected_diseases.

ZUBEN, APB von; DONALISIO, MR. Dificuldades na execução das diretrizes do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral em grandes municípios brasileiros. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro , v. 32, n. 6, e00087415, 2016 .

ANEXO A



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Projeto: CAAE – 54553116.0.0000.5149

**Interessado(a): Prof. David Soeiro Barbosa
Departamento de
Parasitologia ICB- UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 06 de abril de 2016, o projeto de pesquisa intitulado “ **Padrões de transmissão, definição de áreas prioritárias e influência de fatores sociodemográficos na incidência de leishmaniose visceral**”.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.

A handwritten signature in black ink, reading "Telma C. Medeiros Lorentz".

Profa. Dra. Telma Campos Medeiros Lorentz

Coordenadora do COEP-UFMG

Av. Pres. Antonio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II - 2º andar – Sala 2005 – Cep:31270-901
– BH-MG

Telefax: (031) 3409-4592 - e-mail: coep@prpq.ufmg.br