



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

Diogo Tavares Cardoso

**ANÁLISE DA DISTRIBUIÇÃO TEMPORAL E ESPACIAL DA LEISHMANIOSE
TEGUMENTAR AMERICANA EM MINAS GERAIS E NO MUNICÍPIO DE
JANUÁRIA-MG, 2007-2015**

Belo Horizonte,

2018

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

Diogo Tavares Cardoso

**ANÁLISE DA DISTRIBUIÇÃO TEMPORAL E ESPACIAL DA LEISHMANIOSE
TEGUMENTAR AMERICANA EM MINAS GERAIS E NO MUNICÍPIO DE
JANUÁRIA, MG, 2007-2015**

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

Área de concentração: Epidemiologia das doenças infecciosas e parasitárias

Orientador: Prof. Dr. Stefan Michael Geiger
Coorientador: Prof. Dr. David Soeiro Barbosa

Belo Horizonte,

2018

*“Tudo está relacionado com todo o resto,
mas as coisas mais próximas estão mais relacionadas entre si do que as coisas mais distantes”*

Tobler W, 1970

*DEDICO ESTE TRABALHO A TODOS
OS PACIENTES COM LEISHMANIOSE
TEGUMENTAR AMERICANA*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pelo dom da vida, por me guiar, iluminar os meus passos e os meus caminhos, por me proteger e me guardar no meu dia-a-dia.

A Universidade Federal de Minas Gerais e ao Departamento de Parasitologia, que me ofereceu todo o suporte necessário, para que esse trabalho se concretize

Ao Programa de Pós-graduação em Parasitologia do ICB/UFMG, na pessoa do seu coordenador Prof. Dr. Ricardo Toshio Fujiwara.

A secretaria de Pós-Graduação em Parasitologia em especial as secretárias Sibebe e Sumara que sempre mostraram grande capacidade em seu trabalho

Ao meu orientador, Prof. Dr. Stefan Michael Geiger. Obrigado por me receber de braços abertos em seu laboratório. Obrigado pelo carinho, confiança, ensinamento e por me ajudar em todos os momentos do mestrado. Essa trajetória que passamos foi muito importante para a minha formação pessoal e profissional. Sou bastante grato pelo privilégio poder ter te conhecido e por trabalhar com você nesse projeto.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. David Soeiro Barbosa, pelo carinho e por ter acreditado em mim. Obrigado pela grande ajuda em todos os momentos desse projeto, pela paciência e principalmente pelo conhecimento transmitido a mim, a sua orientação foi fundamental para a realização deste trabalho.

A Joice, minha namorada, meu amor, amiga e companheira que esteve ao meu lado em todos os momentos fáceis e difíceis me ensinando a viver e a crescer. Meu agradecimento todo especial!

Aos meus pais, obrigado por sempre estarem ao meu lado apoiando, orientando, educando e incentivando as minhas escolhas, independente das circunstâncias! Amo muito vocês! Muito obrigada por tudo!

A Prefeitura de Januária, em especial a pessoa do Senhor Prefeito Dr. Marcelo Félix Alves de Araújo, por acreditar em mim para a realização desse projeto.

Aos amigos que eu fiz em Januária, em especial ao Sr. Adailton Viana Bitencourt, coordenador de Endemias e Vigilância Ambiental da Secretaria Municipal de Saúde, pela ajuda na construção dos mapas do município de Januária. Muito obrigado pela ajuda e dedicação.

Aos amigos do Centro Januária no Centro Avançado de Pesquisa E Tratamento em Leishmanioses, Jailton Xavier, Alessandro Dias Fernandes, Dalvanir Pereira da Silva, José Vicente de Souza e aos médicos Demetrius Fabian Fernandes e José Carneiro Colares, muito obrigado pelo carinho, paciência e ajuda nesse projeto, sem vocês seria impossível a realização desse projeto.

Aos amigos do Laboratório de Helminoses Intestinais, MSc Dayane Costa de Souza, MSc Vanessa Normandio de Castro, MSc. João Paulo dos Santos, MSc. Roney Elias da Silva, Valeria Oliveira Silva. Muito obrigado pelos momentos de alegrias, risos que compartilhamos juntos.

Aos Grandes amigos que a Pós-graduação me trouxe, Guilherme, Ana Carolina (Karol), Williane e Danimar o Clã. Obrigado pelos almoços no Burguer King, pela ajuda nos momentos de ansiedade e aflição.

Ao senhor Neri pelos cafés, pão de queijo e pela sua alegria, deixando os dias mais agradáveis

A turma do peru, que tornaram as aulas de Parasitologia mais prazerosas e interessantes, com inúmeros momentos de alegrias nas disciplinas

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), pela concessão da bolsa de mestrado.

LISTA DE ABREVIATURAS

SMF: Sistema Monocuclear Fagocitário

OMS: Organização Mundial da Saúde

LTA: Leishmaniose Tegumentar Americana

LV: Leishmaniose Visceral

IDRM: Intradermo Reação de Montenegro

PCR: Reação em cadeia de polimerase (do inglês 'Polymerase Chain Reaction')

mm: Milímetro

mg: Miligramas

Sb⁺⁵: antimônio Pentavalente

Kg: Quilogramas

ml: Mililitro

Km: Quilômetro

d.C: Depois de Cristo

Dalys: Anos perdidos por incapacidade (do inglês 'Disability Adjusted Life Years')

SIG: Sistema De Informação Geográfica

PSG: Promastigote Segretory Gel

LPG: Lipofosfoglicano

gp63: Glicoproteína 63

UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

LISA: Local Indicators of Spatial Association

SINAN: Sistema de Informação de Agravos de Notificação

IQR: Interquartil

RR: Risco Relativo

RESUMO

As leishmanioses são consideradas um complexo de doenças negligenciadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), afetando principalmente a populações mais carentes. Ela está presente em 98 países no mundo com cerca de 200 a 400 mil casos de leishmaniose visceral e 0,7 a 1,2 milhão de casos de leishmaniose tegumentar por ano. A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é um importante problema de saúde pública no Brasil e em várias regiões do mundo. No continente Americano o Brasil é o país com maior número de casos registrados, totalizando 78,8% de todos os casos. Dentro do território brasileiro, em Minas Gerais os casos de LTA vêm sendo registrados desde a metade do século passado, sendo o estado que possui o maior número de casos na região sudeste. O objetivo do presente estudo foi identificar os municípios prioritários para vigilância e mudança temporal da LTA no Estado de Minas Gerais, Brasil e avaliar a ocorrência, a partir de uma abordagem no espaço e espaço-temporal no período entre os anos de 2007 a 2015. Para isso foram realizados dois estudos. Primeiro, um estudo ecológico, com todos os casos notificados de LTA em Minas Gerais entre 2007 a 2015, cujo o objetivo foi identificar os municípios prioritários para vigilância da LTA no estado. Nesta primeira etapa foram utilizados os dados disponíveis no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) no período mencionado. O estado de Minas Gerais é dividido pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 12 mesorregiões e possui 853 municípios. As análises foram divididas em três triênios e foram calculadas as taxas de incidência, junto à suavização Bayesiana Empírica para cada município. Também foi calculado o Índice de Moran Global, para analisar a existência de auto correlação espacial e Indicadores Locais de Associação Espacial (LISA - Local Indicators of Spatial Association). A taxa de incidência média no estado de Minas Gerais foi de 6,1 por 100.000 habitantes. Ao longo do tempo examinado, houve o aumento sucessivo das mesorregiões com municípios prioritários para vigilância no estado. Oito das mesorregiões designadas continham municípios classificados como áreas de alta prioridade em qualquer um dos três triênios avaliados e quatro mesorregiões tinham municípios de alta prioridade durante toda a investigação. Em conclusão, um total de 124 municípios em Minas Gerais foram classificados como alta prioridade para vigilância em pelo menos um triênio e 36 municípios foram classificados de alta prioridade em todos os três períodos estudados. O segundo estudo foi observacional, seccional e retrospectivo dos casos registrados e residentes no Município de Januária, Região Norte de Minas Gerais. Nesse delineamento os dados foram coletados em prontuários médicos, individuais durante o período de 2007 a 2015. Foram realizadas análises

de correlação entre a média mensal de umidade, precipitação e temperatura com a ocorrência dos casos mensais de LTA. Pelas análises espaciais foram feitas a densidade de Kernel, Elipse de distribuição direcional e análise de varredura temporal e espaço-temporal. Houve correlações significativas entre os casos de LTA e umidade e precipitação. A análise de varredura puramente espacial identificou dois aglomerados de alto risco e dois aglomerados de baixo risco no município. Os aglomerados de alto risco estavam localizados na zona rural e os de baixo risco no meio urbano e na zona rural. Já a análise de varredura espaço-temporal apresentou três aglomerados, dois de alto risco na zona rural no período de 2007-2009 e um aglomerado de baixo risco na zona urbana no período de 2013-2015. No município de Januária, as localidades de maior risco relativo (RR) para LTA foram os distritos de Brejo do Amparo (RR 16,8 vezes maior), Riacho da Cruz e Levinópolis (RR 4,3 vezes maior). O estudo com utilização do Sistema de Informação Geográfico (SIG) permitiu a identificação de áreas prioritárias que possam ser utilizadas pelos programas com o possível direcionamento de recursos para regiões específicas no nível do estado e do município.

Palavras chaves: Leishmaniose tegumentar americana, Análise espacial, análise espaço-temporal, áreas de risco, Minas Gerais, Município de Januária.

ABSTRACT

Leishmaniasis is considered a complex of neglected diseases by the World Health Organization (WHO), which especially affects poor populations. The disease is present in 98 countries throughout the world and approximately 200 to 400 thousand cases of visceral leishmaniasis and 0.7 to 1.2 million cases of cutaneous leishmaniasis are reported each year. American Tegumentary Leishmaniasis (ATL) is an important public health problem in Brazil, as well as in other regions of the world. Considering the American continent, Brazil is the country with the highest number of registered cases (78,8%). Within Brazil, the State of Minas Gerais has been notifying cases of ATL since the second half of the past century and it is the state with the highest number of registered cases in the south-eastern region. The objectives of the present study were to identify municipalities of priority for vigilance and detect temporal changes in the distribution of ATL in Minas Gerais, Brazil. Also, newly registered cases were evaluated on a spatial and spatial-temporal basis during a time period between 2007 and 2015. Two different studies were conducted. First, an ecological study identified municipalities of priority for vigilance against ATL in Minas Gerais, which included all notified cases between 2007 and 2015. In this first step, secondary data from the Brazilian Ministry of Health for the notification of visceral and tegumentary leishmaniasis (SINAN) were used. Analyses were subdivided in three-year periods and incidence rates were calculated for each municipality, using a Bayesian Empirical smoothing approach. We also calculated Moran's Global Index in order to check for spatial autocorrelation and generated the Local Indicators of Spatial Association (LISA). The mean incidence rate for the entire state and period was 6.1 per 100,000 inhabitants. For the above mentioned time period we observed a subsequent increase in the number of mesoregions with priority municipalities with the state. In this respect, 8 and 4 mesoregions contained high priority municipalities in any or in each of the investigated trienniums, respectively. In conclusion, a total of 124 municipalities were classified as high priority areas in at least one of the three-years periods, of which 36 municipalities were classified as high priority throughout the entire investigation. Second, we performed an observational, cross-sectional and retrospective study on notified ATL cases of individuals residing in the municipality of Januária, Northern region of Minas Gerais. This study was based on data collected from medical reports of infected and treated individuals during the time period from 2007 to 2015. Monthly incidence rates for ATL were correlated with the mean monthly humidity, rainfall, and with temperature. Spatial analyses

included Kernel's density, standard deviational ellipse, and a spatial and spatial-temporal scan. A significant positive correlation between ATL cases and humidity and rainfall was found. The application of spatial scan revealed two clusters of high and two of low risk within the municipality. Clusters of high risk were located in rural areas, whereas one of the low risk areas were located in a rural and one in an urban setting. When a spatial-temporal scan was applied, two clusters of high risk were identified in the rural area in 2007 to 2009 and one cluster of only low risk in the urban area from 2013 to 2015. For the Municipality of Januária, the districts of Brejo do Amparo and Riacho da Cruz together with Levinópolis were the areas with the highest relative risk (RR) for ATL infection, being 16.8 and 4.3 times higher than in no risk areas, respectively. By the use of data from the Geographic Information System (GIS), we were able to identify priority areas for vigilance and it will be possible to direct resources for control of ATL on the state and the municipality level.

Key words: American Tegumentary Leishmaniasis, spatial analysis, spatial and temporal analysis, risk areas, Minas Gerais, Municipality of Januária.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Ciclo biológico das leishmanioses no hospedeiro vertebrado e invertebrado. Adaptado de (VERAS; BEZERRA DE MENEZES, 2016)..... 21
- Figura 2:** Ciclo silvestre da LTA, incluindo diversos reservatórios e várias espécies de vetores (ROQUE; JANSEN, 2014) 23
- Figura 3:** Distribuição dos casos de leishmaniose tegumentar no mundo (WHO, 2017). 26
- Figura 4:** Localização do estado de Minas Gerais em relação ao Brasil (mapa pequeno) e divisão do estado de Minas Gerais em doze mesorregiões conforme o IBGE ('zoom'). 38
- Figura 5:** Distribuição temporal da taxa de incidência da LTA no estado de Minas Gerais no período de 2007 a 2015, destacando a taxa de incidência no estado (linhas cinza) e o número de municípios no estado com casos de LTA confirmados (colunas pretas)..... 42
- Figura 6:** Taxa de incidência de LTA por 100.000 habitantes e por mesorregião no estado de Minas Gerais, entre os anos de 2007 a 2015, mesorregiões acima da linha pontilhada classificado como alta transmissão e abaixo classificado como média transmissão 44
- Figura 7:** Taxa de incidência suavizada acumulada para a LTA no estado de Minas Gerais e dividido em triênios. A: 2007-2009; B: 2010-2012; C: 2013-2015. 45
- Figura 8:** Mapa com os municípios com alta (vermelho), intermediária (amarelo) e baixa prioridade (azul) para vigilância da LTA em Minas Gerais. A: triênio de 2007-2009; B: triênio de 2010-2012; C: triênio de 2013-2015. 47
- Figura 9:** Mapa de Minas Gerais com os municípios de alta prioridade para vigilância em LTA combinado nos três triênios de 2007-2015. Marrom: municípios com alta prioridade nos três triênios; vermelho: municípios classificados com alta prioridade em um ou dois triênios; rosa: municípios não classificados como alta prioridade. 49
- Figura 10:** Localização do estado de Minas Gerais no Brasil (laranja), localização do município de Januária no Norte do estado de Minas Gerais (vermelho) e extensão do município de Januária com os denominados distritos e principais localidades do município (vermelho, mapa maior). 52
- Figura 11:** Número de casos de LTA em Januária por Distrito, 2007 – 2015 58

Figura 12: Número de casos de LTA diagnosticados por ano no município de Januária entre 2007-2015.....	59
Figura 13: Média de pluviosidade mensal (linha quadrado cinza) e média de número de casos diagnosticados por mês (linha com triângulo preto) no município de Januária, 2007- 2015. .	60
Figura 14: Taxa de incidência por 100.000 habitantes de LTA no município de Januária e estratificada por distritos no período de 2007-2015. Apresentando as taxas de incidências de todos os distritos e de todo o município em cinza escuro. É possível observar a redução a partir de 2009 e o aumento de alguns distritos (Riacho da Cruz, Pandeiros e Levinópolis) após 2013.....	65
Figura 15: Diagrama de dispersão dos casos de LTA e umidade (verde) precipitação (azul) e temperatura (vermelho) em Januária, entre 2007-2015. Correlação de Spearman: precipitação: $r=0,3009$ $p=0,0008$; umidade: $r=0,2350$ $p= 0,0072$; correlação de Pearson: temperatura $r=0,01188$ $p= 0,4514$	66
Figura 16: Distribuição pontual dos casos de LTA em Januária no período de 2007 – 2015.	67
Figura 17: Mapa do município de Januária, em destaque a densidade de Kernel e as áreas quentes <i>hot spots</i> relacionados à infecção de LTA. Apresentando em três triênios, A - 1º triênio 2007-2009; B - 2º triênio 2010-2012; C - 3º triênio 2013-2015.	69
Figura 18: Elipse de distribuição direcional de casos de LTA no município de Januária para o período de 2007-2015. 1º triênio: 2007-2009; 2º triênio: 2010-2012; 3º triênio: 2013-2015. .	71
Figura 19: Análise de varredura e agrupamentos espaciais para infecção da LTA no município de Januária durante o período de 2007-2015. Setores em vermelho representam áreas de alto risco e setores em azul de baixo risco.	72
Figura 20: Aglomerados com tendências temporais para casos de LTA no município de Januária durante o período de 2007-2015. Setores em vermelho representam áreas de alto risco (período 2007 a 2009) e o setor em azul de baixo risco (período de 2013 a 2015).	74

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estatística sobre o Índice de Moran Global	45
Tabela 2 Áreas prioritárias para vigilância e controle da LTA em Minas Gerais. Número de unidades analíticas estratificadas de acordo com autocorrelação espacial positiva	46
Tabela 3 Número de municípios em Minas Gerais, classificados como áreas de alta prioridade para LTA por mesorregião e por triênio analisado	47
Tabela 4 - Características demográficas dos casos de LTA em Januária-MG, 2007-2015	61
Tabela 5: Teste diagnóstico dos casos novos de LTA atendidos no centro referência em Leishmaniose	61
Tabela 6 - Características clínicas dos casos de LTA em Januária, 2007 – 2015.	62
Tabela 7: Manifestação clínica dos casos de LTA	63
Tabela 8: Desfechos, tratamento e evolução dos casos de LTA no município de Januária, 2007-2015.....	63
Tabela 9: Número de casos e taxa de incidência acumulada por 100.000 habitantes para LTA nos distritos do município de Januária e dividido em triênios, 2007-2015.....	64
Tabela 10: Comunidades na zona rural e bairros na zona urbana identificados como <i>hot spots</i> para casos de LTA, indicado por densidade de Kernel.....	68
Tabela 11: Tamanho (m) e angulo da Elipse Direcional	70
Tabela 12: Características dos agrupamentos puramente espacial dos casos de LTA no município de Januária, 2007-2015. Indicado são raio de extensão, quantidade de setores e o risco relativo para contrair LTA dentro de cada aglomerado	73
Tabela 13 - Características dos agrupamentos espaço-temporal para casos de LTA no município de Januária tempo, 2007-2015. Indicado são raio de extensão, quantidade de setores e o risco relativo para contrair LTA dentro de cada aglomerado.....	74

ANEXOS

Anexo 1: Aprovação do comitê de Ética e pesquisa.....	95
Anexo 2: Declaração de interesse e anuência da Prefeitura Municipal de Januária, MG	100
Anexo 3: Protocolo de tratamento das leishmanioses	101
Anexo 4: Submissão do primeiro artigo	105

APÊNDICE

Apêndice 1: Mapa com o nome de todos os municípios classificados como alta prioridade para vigilância em leishmaniose tegumentar americana, 2007-2015	107
Apêndice 2: Comunidades zona rural classificados como alta prioridade pela Elipse de distribuição direcional.....	108

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	19
1.1	Ciclo Biológico e modo de transmissão.....	20
1.2	Manifestações clínicas	23
1.3	Diagnóstico e tratamento	24
1.4	Epidemiologia.....	25
1.5	Fatores de risco.....	28
1.6	Análise espacial	29
1.6.1	Tipos de Dados em Análise Espacial.....	29
1.6.2	Análise espacial em saúde humana.....	30
2	JUSTIFICATIVA	34
3	OBJETIVO GERAL	36
4	CAPITULO 1 – ESPACIALIZAÇÃO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA EM MINAS GERAIS.....	37
4.1	Objetivos específicos	37
4.2	Metodologia.....	38
4.2.1	Área do estudo.....	38
4.2.1.1	Minas Gerais.....	38
4.2.2	Delineamento do estudo.....	39
4.2.3	Taxa de incidência e análise espacial	39
4.2.3.1	Taxa de incidência	39
4.2.3.2	Análise espacial	40
4.2.3.3	Princípios éticos.....	41
4.3	Resultados	42
5	CAPÍTULO 2 – ESPACIALIZAÇÃO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA EM JANUÁRIA, MG.....	50
5.1	Objetivos específicos	50
5.2	Metodologia.....	51

5.2.1	Princípios éticos.....	51
5.2.2	Área de estudo	51
5.2.3	Delineamento, população e coleta de dados para o estudo	52
5.2.4	Análise descritiva dos dados	53
5.2.5	Análise estatística dos dados	53
5.2.6	Cálculo das taxas de incidências	54
5.2.7	Análise espacial	54
5.2.7.1	Densidade de Kernel.....	54
5.2.7.2	Distribuição Direcional (Elipse de Desvio Padrão).....	54
5.2.7.3	Análise de Varredura de aglomerados espaciais e espaço-temporal	55
5.3	Resultados	58
5.3.1	Análise descritiva	58
5.3.2	Análise espacial	67
5.3.2.1	Densidade de Kernel.....	67
5.3.2.2	Distribuição direcional da LTA.....	69
5.3.2.3	Análise de varredura de aglomerados espaciais e espaço temporal	71
6	DISCUSSÃO.....	75
6.1	Espacialização da leishmaniose tegumentar americana em Minas Gerais ..	75
6.2	Espacialização da leishmaniose tegumentar americana em Januária, MG ..	78
7	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	83
	REFERÊNCIAS	85
	ANEXOS	94
	APÊNDICE	106

1 INTRODUÇÃO

As leishmanioses são doenças infecciosas consideradas um grande problema de saúde pública com enorme importância médica, pois possui ampla distribuição geográfica, além de apresentarem alta incidência na população humana (WHO, 2017). São doenças causadas por protozoários pertencentes ao gênero *Leishmania* (Kinetoplastida; Trypanosomatidae), são protozoários digenéticos que apresentam-se sob duas formas básicas: a forma flagelada denominada promastigota encontrada em hospedeiros invertebrados e a forma amastigota sem exteriorização do flagelo, encontrada no interior de células do sistema mononuclear fagocitário (SMF) do hospedeiro vertebrado (LAINSON; SHAW, 1988). São conhecidas 31 espécies do gênero *Leishmania* que são capazes de parasitar mamíferos. Entretanto dessas 31 espécies, cerca de 20 são patogênicas para o homem, sendo essas espécies responsáveis por causar as diversas manifestações clínicas das leishmanioses (AKHOUNDI et al., 2016).

As espécies do gênero *Leishmania* são divididas em três subgêneros: *Leishmania*, *Viannia*, *Mundinia* e *Sauroleishmania* (ESPINOSA et al., 2016). O gênero *Leishmania* no Novo Mundo compreende várias espécies que são agentes causadoras da leishmaniose tegumentar americana (LTA), sendo as espécies do subgênero *Viannia*: *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis*, *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) peruviana*, *L. (V.) panamensis*, *L. (V.) lainsoni*, *L. (V.) naiffi*, *L. (V.) shawi* e *L. (V.) lindenbergi*; Já as espécies do subgênero *Leishmania* são: *Leishmania* (*Leishmania*) *amazonensis*, *L. (L.) mexicana*, *L. (L.) venezuelensis*, *L. (L.) pifanoi* (LAINSON, 2010). As diferentes espécies de *Leishmania* spp. são difíceis de distinguir morfológicamente, mas podem ser diferenciadas por análises de perfil de isoenzimas (HARHAY et al., 2011).

A leishmaniose tegumentar é uma doença que vem acompanhando o homem ao longo dos séculos. Desde o século primeiro d.C. há registros de lesões destrutivas na face e pele, sendo sugestivas de leishmaniose tegumentar no velho mundo (BASANO; CAMARGO, 2004). No Continente Americano existem registros arqueológicos da doença em povos pré-colombianos. No Chile foram encontrados ossos da face com lesões características de LTA (COSTA et al., 2009), nos povos inca já ocorria registro de lesões características de LTA, sendo conhecida como doença do vale ou doença andina (AKHOUNDI et al., 2016). Assim, a LTA vem acompanhando a humanidade ao longo dos séculos e ainda hoje continua a ser um grave problema de saúde pública em uma parte considerável da população mundial,

principalmente nas pessoas mais pobres. O combate a LTA é árduo devido a algumas características epidemiológicas.

As leishmanioses estão incluídas entre as doenças negligenciadas no mundo afetando principalmente os mais pobres e em países em desenvolvimento. Segundo os dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) cerca de 1 bilhão de pessoas no mundo vivem em áreas endêmicas e com risco para contrair alguma das manifestações clínicas causadas pelas leishmanioses, ou seja, cerca de 600 milhões para leishmaniose visceral e 400 milhões para leishmaniose tegumentar. Cerca de 1 milhão de novos casos da leishmaniose tegumentar foram registrados no mundo nos últimos cinco anos (WHO, 2017).

A LTA é um grave problema de saúde pública no Brasil, com casos autóctones em todos os estados brasileiros. O estado de Minas Gerais é o sexto Estado no ranking de casos humanos no Brasil e é o estado com a maior quantidade de casos na região sudeste (BRASIL, 2017).

1.1 Ciclo Biológico e modo de transmissão

A *Leishmania* possui um ciclo de vida do tipo heteroxênico, necessita de um hospedeiro vertebrado e um invertebrado para a manutenção do elo de transmissão. As espécies de *Leishmania* spp. são transmitidas pela picada de fêmeas hematófagas pertencentes a ordem Diptera, subfamília Phlebotominae, conhecidos como flebotomíneos, mosquito palha, pertencentes ao gênero *Phlebotomus* spp. no Velho Mundo (GALATI, 2003; KILLICK-KENDRICK, 1990). Já no Novo Mundo, vários gêneros diferentes, tais como *Lutzomyia* spp., *Psychodopygus* spp., *Pintomyia* spp., *Nyssomyia* spp., dentre outros, estão envolvidos na transmissão desses parasitos (GALATI, 2003).

A infecção da fêmea de flebotomíneo ocorre durante o repasto sanguíneo, ao picar um mamífero infectado o flebotomíneo ingere juntamente com o sangue, restos de tecidos, linfa e macrófagos infectados com amastigotas, que é a forma infectante para o hospedeiro invertebrado. No tubo digestivo as amastigotas transformam-se em promastigotas procíclicas que são capazes de multiplicar e sobreviver no hospedeiro invertebrado (ROGERS, 2012). Após esta etapa, as promastigotas movem-se para a válvula estomodeal localizada no tubo digestivo anterior do vetor. Na válvula estomodeal o parasito produz um gel (PSG - promastigote secretory gel).(ROGERS; CHANCE; BATES, 2002). Este gel causa danos a válvula estomodeal e neste momento já são encontradas as formas infectantes para o

hospedeiro vertebrado, que são as promastigotas metacíclicas (ROGERS, 2012). Quando a fêmea realizar novo repasto sanguíneo pode ocorrer infecção de novo hospedeiro vertebrado.

A infecção por *Leishmania* spp. para o hospedeiro vertebrado inicia-se na pele. Os flebotomíneos no momento de outro repasto sanguíneo inoculam juntamente com a saliva, que impede a coagulação do sangue, as promastigotas metacíclicas que é a forma infectante para o hospedeiro vertebrado (BRASIL, 2017). Na pele do hospedeiro vertebrado as promastigotas metacíclicas são rapidamente fagocitadas por células do SMF. As promastigotas metacíclicas invadem primeiro neutrófilos e macrófagos que são rapidamente recrutados para a região da picada. Porém, outros tipos de células também podem ser infectadas como: células de Langerhans e fibroblastos, quando o parasita penetra nestas células elas são utilizadas como “cavalo de troia” (PETERS et al., 2008). Este procedimento de fagocitose envolve moléculas como lipofosfoglicano (LPG) e gp63, tais moléculas são expostas na superfície do parasito e ajudam-o a aderir na célula hospedeira (ROGERS et al., 2004). As promastigotas metacíclicas são fagocitadas por meio do vacúolo fagocitário. No interior do vacúolo fagocitário as formas promastigotas metacíclicas transformam-se em amastigotas, forma que é resistente no interior do vacúolo, passando agora por processo de multiplicação (ROGERS, 2012). Alguns macrófagos infectados se rompem liberando amastigotas para o meio extracelular que serão fagocitadas por outros macrófagos ou ingeridas por outras fêmeas de flebotomíneos durante a alimentação (Figura 1).

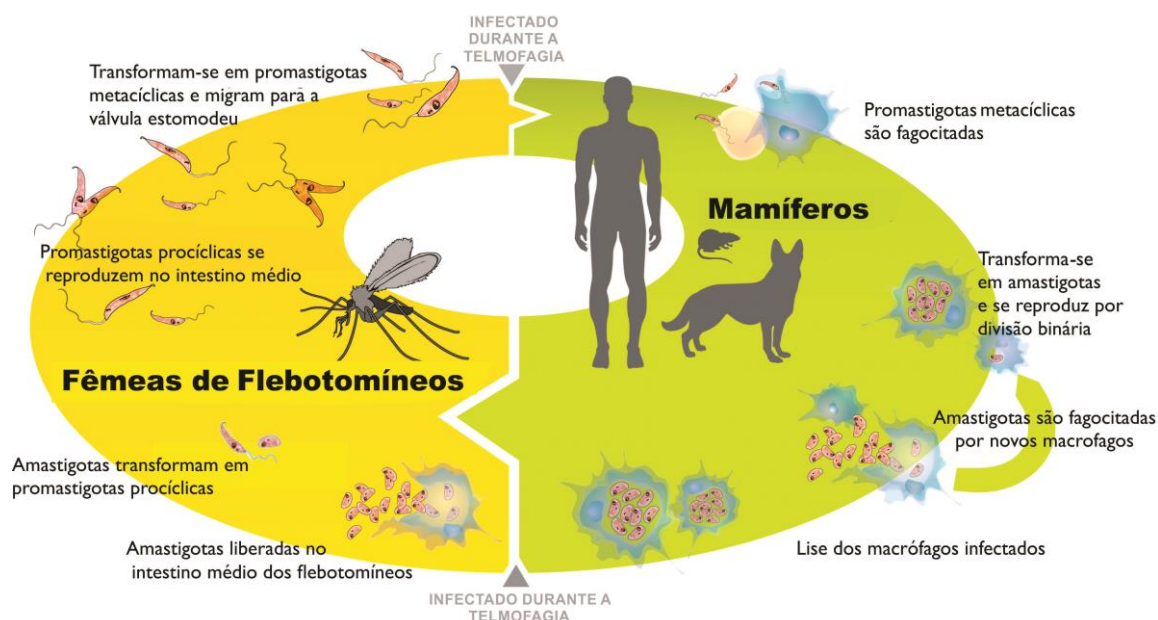


Figura 1: Ciclo biológico das leishmanioses no hospedeiro vertebrado e invertebrado. Adaptado de (VERAS; BEZERRA DE MENEZES, 2016)

Diversas classes de animais já foram encontradas naturalmente infectados com LTA no Brasil, entre eles: roedores, marsupiais, edentados, canídeos, primatas e morcegos.

Estes animais foram encontrados principalmente em ambientes silvestres e podem atuar como hospedeiro ou reservatório (MARCELINO et al., 2011; QUARESMA et al., 2011; ROQUE; JANSEN, 2014). Porém, nem todos os hospedeiros encontrados naturalmente parasitados possui importância no ciclo de transmissão como reservatório da doença. Os hospedeiros encontrados naturalmente infectados com o parasita, para serem considerados reservatórios, devem ser capazes de manter a infecção natural por um tempo definido, dispersar a infecção e transmiti-lá ao vetor. Além disso, a capacidade de servir como reservatório ainda pode variar, dependendo da espécie e condição de saúde do hospedeiro como, por exemplo, imunossupressão ou infecção concomitante (ROQUE; JANSEN, 2014). Os principais reservatórios das diversas espécies de *Leishmania* são mamíferos silvestres, pertencentes às ordens Didelphimorphia, Pilosa (edentata), Cingulata, Rodentia, Carnivora, Chiroptera e Primata (QUARESMA et al., 2011; ROQUE; JANSEN, 2014). Esses reservatórios possuem a capacidade de manter o ciclo silvestre ou sinantrópico da doença.

A LTA possui diversos hospedeiros e vários vetores. O ciclo silvestre da LTA pode ser mantido tanto no topo das árvores com os hospedeiros que habitam este local. Ele também pode ser mantido na base das árvores com hospedeiros e vetores que mantem o ciclo do parasito nessas condições e localidades (ROQUE; JANSEN, 2014). Na Figura 2 pode-se perceber essa interação no ciclo epidemiológico silvestre podendo ser mantido no topo das árvores quanto na base das florestas.



Figura 2: Ciclo silvestre da LTA, incluindo diversos reservatórios e várias espécies de vetores (ROQUE; JANSEN, 2014)

1.2 Manifestações clínicas

As manifestações clínicas das leishmanioses podem variar em um amplo espectro, sendo caracterizadas principalmente como: leishmaniose visceral (LV) e leishmaniose tegumentar americana (LTA). A LV ocorre por meio de uma evolução crônica, com alterações esplênicas, hepáticas, hematopoiéticas e de linfonodos, com alta letalidade caso não tratada. A LTA pode evoluir para diversas formas, de cura espontânea ou para complicações clínicas mais graves, esse desfecho depende principalmente da espécie de *Leishmania* spp. e resposta imunológica do hospedeiro. A doença pode ser caracterizada pelo aparecimento de lesões nodulares ou ulceradas cutâneas múltiplas ou únicas, leishmaniose cutânea difusa, disseminada, e de mucosa (OLIVEIRA-RIBEIRO et al., 2017).

A forma tegumentar pode ser classificada conforme a quantidade de lesões, local, aspecto clínico, e imunológico. Silveira, Lainson e Corbett (2004) propuseram uma classificação em quatro grupos clínicos para LTA, sendo: leishmaniose cutânea localizada com o principal aspecto clínico, apresentando uma ou mais lesões nodulares, com alguns pacientes apresentando lesões ulceradas. A leishmaniose mucocutânea, caracterizada por uma forte reposta das células T CD4+ e por lesões necrosantes que afetam as mucosas e a região nasofaringe. Leishmaniose cutânea difusa que é caracterizada por lesões nodulares, rica em

amastigotas e lesões disseminadas por todo o corpo e negativo para o teste de Montenegro, causando em casos raros envolvimento de mucosas. Leishmaniose cutânea disseminada causa lesões com pápulas eritematosas podendo surgir lesões ulceradas com rápida disseminação que as vezes acomete regiões de mucosas e nasofaringes. A forma cutânea difusa e cutânea disseminada é classificada pela maioria dos autores como: cutânea difusa, porém, existe a diferença no perfil imunológico e na patologia (HANDLER et al., 2015; HASHIGUCHI et al., 2016). Leishmaniose recidiva é caracterizada por pápulas vermelhas-marrons que aparecem dentro ou ao redor de uma antiga lesão já cicatrizada. A principal característica dessa forma é o aparecimento da lesão meses após o tratamento quimioterápico e cura das lesões iniciais (OLIVEIRA-NETO et al., 1998).

1.3 Diagnóstico e tratamento

Devido ao amplo espectro clínico da LTA, pode ocorrer erro no diagnóstico com outras enfermidades na pele, entretanto os critérios clínicos e epidemiológicos ainda são essenciais para o diagnóstico. O diagnóstico pode ser realizado por métodos imunológicos ou pela pesquisa do parasita em tecidos, usando exame microscópico, cultivo e/ou técnicas moleculares (MOREIRA; YADON; CUPOLILLO, 2017; WHO, 2017).

O teste imunológico mais utilizado na rotina e recomendado pelo Ministério da Saúde no Brasil é a Intradermorreação de Montenegro (IDRM) (BRASIL, 2017) foi introduzido em 1928 por Montenegro para diagnóstico da LTA (MONTENEGRO, 1926). O antígeno da IDRM é inoculado de preferência no antebraço e após 48 horas é realizada a leitura. Se houver a formação de nódulo com inflamação maior que cinco milímetros o resultado é considerado positivo (MONTENEGRO, 1926; SKRABA et al., 2015). Porém em áreas endêmicas para LTA a IDRM pode apresentar resultado falso positivo devido ao fato de infecções anteriores. A inoculação anterior do antígeno IDRM, a alergia ao diluente do teste ou reações cruzadas também podem resultar em teste falso positivo (SKRABA et al., 2015). Porém hoje em dia a IDRM não está sendo realizada no Brasil.

No diagnóstico direto, a confirmação depende da demonstração microscópica das formas amastigotas de *Leishmania* na amostra, podendo ser realizado por meio de biopsia e *in print*, ou por cultura (BRASIL, 2017). Os parasitos são identificados nos esfregaços por coloração com hematoxilina e eosina, por método de Giemsa ou por método de Romanowsky. Sempre que possível a espécie de *Leishmania* spp. deve ser identificada. É por isso que a reação em cadeia da polimerase (PCR- *polymerase chain reaction*) poderá se tornar cada vez

mais o método de escolha de diagnóstico, pois possui alta sensibilidade e fornece um diagnóstico espécie-específico (MITROPOULOS; KONIDAS; DURKIN-KONIDAS, 2010).

O tratamento da LTA no Brasil é preconizado pelo Ministério da Saúde e o uso do antimoniato de N-metil glucamina como a droga de primeira escolha. O Ministério da Saúde recomenda o esquema terapêutico de 10 a 20 mg de $Sb^{+5}/kg/dia$ durante 20 dias sendo recomendado a dose de 15 mg/ $Sb^{+5}/Kg/dia$ para Leishmaniose Cutânea; 20 mg/ $Sb^{+5}/Kg/dia$ por 20 dias para Leishmaniose Difusa e por 30 dias para Leishmaniose Mucocutânea. A dose utilizada não deve ser superior a três ampolas/dia ou 15 ml/dia. Caso não haja cicatrização completa em até três meses (12 semanas), após o término do tratamento deve-se iniciar o tratamento com a droga de segunda escolha (desoxicolato de anfotericina B). Em pacientes com idade superior a 50 anos, insuficiência renal, cardíaca ou hepática e/ou transplantados renais, recomenda-se, como primeira escolha, a anfotericina B lipossomal, na dose de 2 mg a 3 mg/kg/dia, sem limite de dose máxima diária até atingir a dose total de 20 mg a 40 mg/kg, dependendo da resposta clínica. (BRASIL, 2017; PELISSARI et al., 2011).

Outras drogas vêm sendo testadas no tratamento para a leishmaniose tegumentar . Por exemplo, com fluconazol e azitromicina já foram realizados testes clínicos, porém estas drogas não se mostraram superior que o antimoniato de N-metil glucamina (KROLEWIECKI et al., 2007; PRATES et al., 2017).

1.4 Epidemiologia

As leishmanioses possuem uma ampla distribuição pelo mundo, presente em 98 países no mundo e em quatro continentes. Nos dias atuais estima-se que as leishmanioses acometam por ano aproximadamente 0,2 a 0,4 milhão e 0,7 a 1,2 milhão de pessoas para a LV e LTA, respectivamente. Cerca de dois terços dos casos de LTA no mundo ocorrem no Afeganistão, Arábia Saudita, Argélia, Brasil, Colômbia, Irã, Paquistão, Peru, e na Síria. (ALVAR et al., 2012; WHO, 2017) (Figura 3). Por ser uma doença de maior ocorrência em países considerados pobres ou em desenvolvimento, as leishmanioses são consideradas doenças negligenciadas (WHO, 2017).

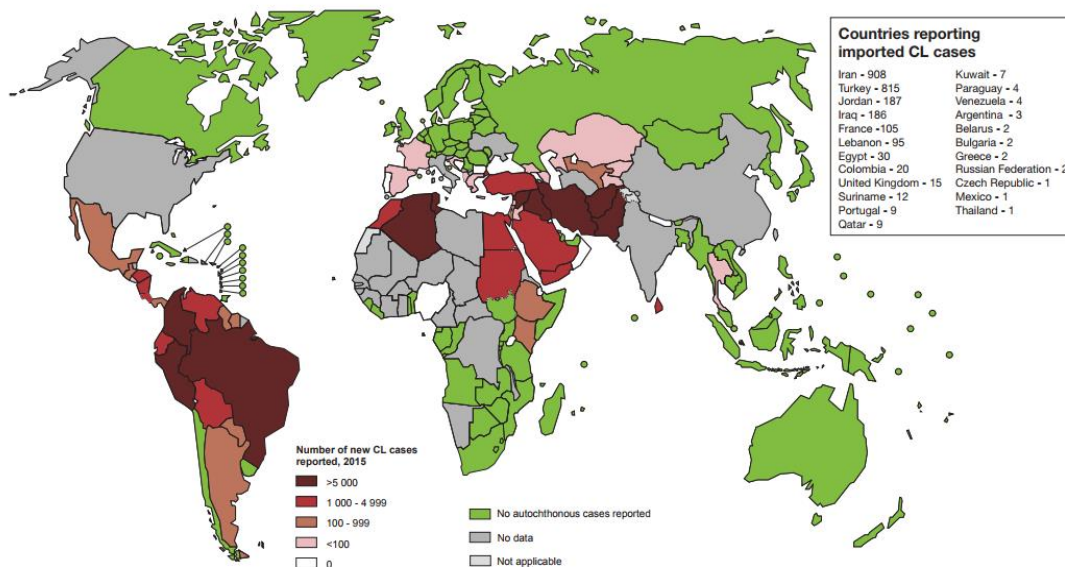


Figura 3: Distribuição dos casos de leishmaniose tegumentar no mundo (WHO, 2017).

Sua importância para a saúde pública se deve aos danos causados nos tecidos epidérmicos, ao impacto psicossocial sobre as pessoas afetadas e aos anos de vida perdidos por incapacidade (“*disability-adjusted life years*”, DALYs). Segundo a OMS o DALYs é a diferença entre o estado de saúde atual e a saúde ideal, onde a população vive até uma idade avançada livre de doenças e deficiências. O impacto é considerável e reflete em uma perda anual estimada de 770 mil anos de vida perdidos por incapacidade (“*disability-adjusted life years*”, DALYs) (WHO, 2017). Os danos nos tecidos epidérmicos podem tornar irreversível, deixando o paciente desfigurado, causando impacto psicossocial, tornando-o uma vítima de estigma social devido às cicatrizes deixadas pelas lesões (WHO, 2017).

O perfil epidemiológico da doença vem sofrendo mudanças devido às alterações no ambiente natural, permitindo a invasão e adaptação dos vetores e mamíferos silvestre no ambiente alterado pela ação humana. Nesse sentido, roedores já foram identificados infectados por *L. braziliensis*, a principal espécie causadora da LTA no Brasil, em grandes centros urbanos (FERREIRA et al., 2015; MARCELINO et al., 2011). Os flebotomíneos, habitualmente, exercem o repasto sanguíneo em diversos hospedeiros. Porém, com a alteração do ambiente natural devido à agricultura, é possível que algumas espécies de flebotomíneos busquem novas fontes de sangue, assim sendo forçados a se alimentar mais em seres humanos e menos em reservatórios sinantrópicos (CAMPBELL-LENDRUM et al., 2000; DE CASTILHO SANGUINETTE et al., 2015).

Em relação a epidemiologia da LTA, observa-se que existem vários perfis e cenários epidemiológicos da doença, sendo eles: silvestre, ocupacional, rural ou periurbano. O perfil silvestre acontece em área que a transmissão ocorre sem a interferência humana com os reservatórios sendo capazes de manter o ciclo, tais locais possuem uma vegetação primária preservada (BASANO; CAMARGO, 2004). O perfil sinantrópico ocorre em locais onde houve desmatamento de áreas de florestas para construção de rodovias, atividades agropecuárias ou há ecoturismo. Este tipo de situação ocorre quando os humanos invadem os locais onde o ciclo silvestre já estava bem instalado. Assim podem ocorrer casos esporádicos ou epidêmicos (RÊGO et al., 2015). No perfil rural ou periurbano a transmissão ocorre em locais de ocupação, onde se observa a mata residual e percebe-se uma adaptação do vetor nesse ambiente próximo às residências (DE CASTILHO SANGUINETTE et al., 2015).

No continente Americano é possível localizar casos de LTA do Sul dos Estados Unidos, especificamente no Texas, Oklahoma e Arizona (ALVAR et al., 2012; DOUVOYIANNIS et al., 2014; MCHUGH; MELBY; LAFON, 1996) até a Argentina com exceção do Uruguai e o Chile (ALVAR et al., 2012; OPS/OMS, 2015). No último boletim epidemiológico da Organização Pan-Americana de Saúde referente ao ano de 2013, o Brasil foi o país com maior número de casos de LTA nas Américas, totalizando 38,4% de todos os casos (OPS/OMS, 2015).

Na década de 70-80 observou-se uma expansão da LTA em diversas regiões do País. Deste período em diante observou o crescimento dos casos em todo o Brasil, tanto em quantidade quanto em expansão geográfica. Naquela época havia cerca de 5.000 casos anuais confirmados em 19 estados e passou para os dias atuais com uma média de 20.000 casos em todos os estados brasileiros, incluindo o Distrito Federal. A partir de 2003 já haviam casos autóctones em todos os estados (BRASIL, 2017). Alguns autores sugerem que esta expansão esteja associada com movimentos migratórios oriundos da região amazônica. A dispersão pode ter sucedido com o retorno desta população para suas regiões de origem, Sul e Sudeste do Brasil (BEDOYA-PACHECO et al., 2011; MARZOCHI; MARZOCHI, 1994). Esta expansão pode ter ocorrido por corredores, saindo da região Norte passando pelo Nordeste até o Sudeste do país, outro corredor saiu da região Norte, passou pelo Centro-Oeste e ultimamente no Sul (BEDOYA-PACHECO et al., 2011).

Segundo o Ministério da Saúde, entre os anos de 2010 a 2014 foram confirmados quase 105 mil casos de LTA em todo o país. A região Norte contribui com a maior parte dos casos (42,4%), seguido pela região Nordeste (33,8%), Centro-Oeste (13,8%), Sudeste (8,2%)

e Sul (1,6%). Dentre o total de casos de LTA referente à região Sudeste, Minas Gerais corresponde à grande maioria com 74,7% dos casos (BRASIL, 2015). As principais espécies causadoras da doença no país são as espécies *L. braziliensis* e *L. amazonensis* (DE SOUZA et al., 2017; GALATI, 2003).

Em Minas Gerais vem sendo registrado casos de LTA desde a metade do século passado, com o aumento dos casos após a derrubada de matas, tanto para construção de rodovias ou expansão agropecuária. Porém, a partir da década de 80 houve uma mudança no perfil da transmissão com surtos recorrentes em áreas rurais. Deste período em diante vem ocorrendo um aumento gradativo dos casos da doença em todo o estado (PASSOS et al., 1993). Nas mesorregiões do Norte de Minas, Vale do Rio Doce e Vale do Jequitinhonha o aumento dos casos de LTA vêm ocorrendo de forma endêmica (DINIZ; COSTA; ESCALDA, 2012; GONTIJO et al., 2002; SOARES et al., 2014; SOUZA; SOUZA; BOTELHO, 2012).

A LTA é um problema de saúde pública negligenciado e está aumentando em várias regiões do Brasil. Há inúmeras questões abertas sobre a ecologia e epidemiologia das espécies de *Leishmania* spp e sobre como implementar medidas mais efetivas para a vigilância e controle. Um dos primeiros passos para a vigilância e controle de doenças tropicais negligenciadas é a definição e a detecção de áreas prioritárias. A este respeito, este estudo pode facilitar e contribuir para a tomada de decisões em regiões onde LTA é um grave problema de saúde pública e medidas de controle direto e intervenções, a fim de evitar a expansão da doença.

1.5 Fatores de risco

As avaliações dos fatores de risco são essenciais para o planejamento e implementação de intervenções de saúde pública adequadas no controle da LTA. Como a LTA possui um perfil de transmissão associado ao fato do homem entrar em contato com o vetor, sendo no domicílio, peri-domicílio ou em matas ou próximas a estes, alguns fatores de risco podem interferir em adquirir ou não a doença.

Em estudos realizados no Brasil houve a associação de fatores de risco como ausência de fogão a gás, paredes construídas com material não durável, trabalhar ou estudar em escola rural, realizar atividades de lazer nas matas, presença de mata a menos de 200 metros da casa, idade superior a 60 anos, ser analfabeto e dormir fora do quarto. Esses fatores de risco descritos podem estar associados à condição socioeconômica (CRUZ, 2015;

PEDROSA; XIMENES, 2009). Conhecer os fatores de risco para a LTA pode ajudar a reduzir a taxa de incidência da doença em determinadas regiões.

Entretanto, além destes fatores relacionados com o comportamento humano, a LTA possui diversos agentes patológicos, reservatórios e vetores, que são capazes de ocupar os mais variáveis nichos ecológicos, isto representando um complexo padrão de transmissão (BOUNOUA et al., 2013). As variáveis ambientais podem influenciar na densidade populacional do vetor ou reservatório e contribuir para o aumento ou redução da taxa de incidência da doença. Em estudo realizado no Irã, foi possível observar uma correlação positiva entre a temperatura e densidade populacional humana com o aumento da taxa de incidência da doença. (RAMEZANKHANI et al., 2017a). Ramezankhani et al.,(2017b), utilizando modelagem, correlacionaram altas taxas de incidências de LTA com regiões de baixa umidade relativa, temperatura média de 20°C e uma média precipitação baixa de 5-20 mm anuais. Outro estudo, também realizado no Irã, apresentou a ideia da ocorrência da Leishmaniose Cutânea em regiões secas e/ou desérticas (HOLAKOUIE-NAIENI et al., 2017). Em modelagem realizada no Brasil foi possível observar que fatores climáticos como a temperatura e a precipitação influenciaram a transmissão da LTA e que a cobertura vegetal em que houve a maior ocorrência foi a vegetação de pastagens (PURSE et al., 2017).

1.6 Análise espacial

A análise espacial é uma análise quantitativa incorporada à geografia, baseada em um estudo aprofundado dos padrões de pontos, linhas, áreas e superfícies, dispostos em mapas e definidos por coordenadas espaciais. Sendo capaz de integrar técnicas de análise de numérica de mapas, cartografia e o Sistema de Informação Geográfica (SIG) (FERREIRA, 2014). É uma ferramenta que busca compreender a distribuição espacial de certos fenômenos ocorridos no espaço, sendo de grande ajuda para elucidar questões centrais em diversas áreas. A aplicação de modelos computacionais e estatísticos contribui no desenvolvimento de estudos sobre a distribuição geográfica de endemias (FERREIRA, 2014).

1.6.1 Tipos de Dados em Análise Espacial

Na realização das análises espaciais é possível utilizar diversas fontes de dados. Ela é composta por um conjunto de procedimentos cuja finalidade é a escolha de um modelo inferencial que considere explicitamente os relacionamentos espaciais do fenômeno. O processo de modelagem é precedido de uma fase de análise exploratória, associada à apresentação visual dos dados sob forma de gráficos e mapas com a identificação de padrões

de dependência espacial do fenômeno em estudo (DRUCK et al., 2004; FERREIRA, 2014). Para a escolha das ferramentas consideram três tipos de dados:

- **EVENTOS OU PADRÕES PONTUAIS** – fenômenos expressos através de ocorrências identificadas como pontos localizados no espaço, denominados processos pontuais. Com o objeto de interesse ser a própria localização espacial dos eventos em estudo (DRUCK et al., 2004; FERREIRA, 2014).
- **SUPERFÍCIES CONTÍNUAS** – estimadas a partir de um conjunto de amostras de campo, que podem estar regularmente ou irregularmente distribuídas. Usualmente, este tipo de dado é resultante de levantamento de recursos naturais, e que incluem mapas geológicos, topográficos e ecológicos, (DRUCK et al., 2004).
- **ÁREAS COM CONTAGENS E TAXAS AGREGADAS** – tratam-se de dados associados a levantamentos populacionais, como censos e estatísticas de saúde, e que originalmente se referem a indivíduos localizados em pontos específicos do espaço. Por razões de confidencialidade, estes dados são agregados em unidades de análise, usualmente delimitadas por polígonos fechados (setores censitários, zonas de endereçamento postal, municípios). Neste caso, o objeto de interesse é a unidade delimitada (DRUCK et al., 2004).

As técnicas de análise espacial permitem identificar as áreas prioritárias para controle e vigilância. Assim, é possível direcionar medidas de vigilância em regiões específicas, reduzindo os custos e melhorando a eficácia das intervenções. Um dos grandes entraves para a manutenção dos programas de controle é a falta de recursos financeiros. Com a aplicação da análise espacial é possível de reduzir o custo de implantação e manutenção dos programas de vigilância e controle. Esta redução acontece porque ocorre um direcionamento de força em áreas específicas para as regiões de alta prioridade (MAIA-ELKHOURY et al., 2008; OTRANTO; DANTAS-TORRES, 2013). As ferramentas do SIGs são técnicas de geoprocessamento que podem englobar demais técnicas, como coleta, conversão de dados, tratamento e manipulação de informações espaciais. Essas tecnologias vêm sendo amplamente difundidas e utilizadas em diversas áreas, inclusive na saúde humana (PINA, 1998).

1.6.2 **Análise espacial em saúde humana**

Ao longo da história vários estudos já foram realizados buscando responder algumas das questões acima, entretanto John Snow foi o pioneiro ao especializar os casos de cólera que ocorreram em Londres no século XIX. Durante as epidemias de cólera em Londres

em 1854, John Snow construiu o mapa da cidade onde ele identificou as residências com óbitos ocasionados pela doença e as bombas d'água que abasteciam a cidade. Assim foi possível identificar o epicentro da epidemia. Esta foi uma situação típica em que a relação espacial entre os dados contribuiu significativamente para o avanço da compreensão do fenômeno observado (DRUCK et al., 2004; SILVA, 1997). O estudo epidemiológico de John Snow foi um dos primeiros ou o mais conhecido envolvendo análise espacial.

O uso do geoprocessamento de doenças leva em conta a distribuição espacial dos fenômenos observados. Esses estudos vêm se tornando cada vez mais comuns, devido à disponibilidade do SIG e por possuir relativo baixo custo e com simples interfaces. Por meio do SIG é possível realizar a visualização espacial de variáveis como a população de indivíduos, índices de qualidade de vida e distribuição de doenças. Sendo relevante para identificar padrões espaciais com considerações objetivas (CARVALHO; SOUZA-SANTOS, 2005; DRUCK et al., 2004).

Por meio do geoprocessamento pode-se responder algumas questões relevantes. Por exemplo, como a distribuição dos casos de uma doença forma um padrão no espaço? Ou se existe associação com alguma fonte de poluição? Tem evidência de contágio? Existe autocorrelação espacial? Possui agrupamento de casos? Quais as áreas com alta prioridade? Como a doença se comporta ao longo do tempo? Esses são alguns exemplos de como o uso da análise espacial pode contribuir para a resolução de determinados problemas da saúde pública (CARVALHO; SOUZA-SANTOS, 2005).

Além do trabalho do John Snow, outro exemplo do uso do espaço aplicado à epidemiologia foi desenvolvido por Pavlovsky, parasitologista russo que, na década de 1930, desenvolveu a teoria dos focos naturais das doenças transmissíveis, conhecida por teoria da nididade natural das doenças transmissíveis. (PAVLOVSKY, [s.d.]). Essa teoria foi desenvolvida a partir das observações do avanço da fronteira agrícola na antiga união soviética, onde extensos recursos naturais foram explorados. Como consequência, da exploração dos recursos naturais vários problemas de saúde surgiram, como a Leishmaniose e arbovíroses na Ásia Central (SILVA, 1997). A teoria de Pavlovsky sugere que o espaço é o cenário no qual circula o agente infeccioso. O espaço foi classificado por ele como patobiocenose. O cenário era classificado em natural, ou intocado pela ação humana, ou antropopúrgico, quando alterado pela ação humana (SILVA, 1997).

A teoria de Pavlovsky tentava associar a doença com o ambiente, ainda se busca esta relação com as técnicas de análise espacial em saúde. Ao tentar descrever os padrões

espaciais de morbidade ou mortalidade sobre uma doença, as técnicas de análise espacial tenta estabelecer uma associação de forma quantitativa relacionada entre as diferentes variáveis geográficas (WERNECK; STRUCHINER, 1997). As etapas da análise espacial envolvem:

- 1) Visualização: tem como ferramenta primária o mapeamento de eventos;
- 2) Análise exploratória de dados: descrição de padrões espaciais e relações entre mapas;
- 3) Modelagem: teste de hipóteses sobre o padrão observado através de modelos estatísticos espaciais (DRUCK et al., 2004; WERNECK; STRUCHINER, 1997).

Diversos estudos já foram conduzidos sobre diversas doenças de importância para a saúde pública no Brasil e no mundo. Da mesma forma, a utilização de ferramentas de análise espacial em saúde no estudo das leishmanioses vem sendo bastante empregadas nos últimos anos. Em estudo realizado no Irã foi possível identificar as áreas onde havia uma maior ocorrência da LT, especificamente na região central do Irã. Esta região tem o clima seco desértico, mas não foi observado a ocorrência de nenhum padrão espacial (HOLAKOUIE-NAIENI et al., 2017). Outro estudo realizado no Marrocos identificou um agrupamento de casos de LT e LV, onde foi possível associar os agrupamentos com as maiores taxas de pobreza (SADEQ, 2016).

Ao se integrar as ferramentas de SIG é possível obter uma visão sobre a cinética de uma doença, por exemplo a redução dos casos de LTA ao longo do período pesquisado. Em estudo realizado por Ostad et al., (2016) foi possível observar a redução dos casos de LTA após a implantação do SIG como uma ferramenta para contribuir na tomada de decisões e visando para a redução destes casos. Por meio desse trabalho foi possível observar a redução em algumas regiões e até a eliminação de casos em outras regiões. Assim, mostrando a eficiência da utilização do SIG como ferramenta para auxiliar no controle de certas doenças, principalmente transmitidas por vetores (OSTAD et al., 2016).

A análise espacial busca identificar regiões com grande ocorrência de um evento e se este evento possui aglomeração espacial (*'clusters'*) e como eles se comportam ao longo do tempo (WERNECK; STRUCHINER, 1997). No Brasil, alguns trabalhos já foram realizados na tentativa de elucidar certas características de distribuição da LTA, contribuindo para a compreender a epidemiologia no País. Alguns estudos vêm sendo realizados na tentativa de identificar municípios com alto risco de adquirir LTA ou associar as altas taxas com fatores socioeconômicos. Um estudo realizado no estado do Acre verificou que a população acometida pela LTA tem nível socioeconômico mais baixo (MELCHIOR; BRILHANTE; CHIARAVALLI-NETO, 2017). Outro trabalho no estado do Paraná demonstrou que ao

analisar a distribuição espacial da LTA, foi observado uma autocorrelação espacial para a doença, onde foi indicado que os municípios com casos de LTA estavam próximos e apresentaram uma possível expansão dos casos na região (MELO; ROSSONI; TEODORO, 2017).

Outro estudo realizado a nível municipal foi capaz de identificar padrão mais específicos da doença, assim, medidas de vigilâncias futuras poderão ser direcionadas em outras regiões similares (FONSECA et al., 2014). Dois estudos realizados no interior do estado de São Paulo observou um padrão de transmissão da LTA próximo às matas. Este padrão permaneceu mesmo com características sociais diferentes (FONSECA et al., 2014; NASSER; DONALISIO, 2009).

A espacialização dos casos e análises espaciais de doenças se torna cada vez mais importantes para determinar áreas para implementação de medidas para vigilância e controle, especialmente para LTA onde já vem sendo realizados diversos estudos em proporções territoriais menores como municípios, e até em proporções maiores como estados/províncias e até mesmo em países inteiros.

2 JUSTIFICATIVA

A LTA é um dos grandes problemas de saúde pública no Brasil e possui uma enorme dificuldade de controle relacionada aos seus aspectos epidemiológicos. Entre 2007 e 2015 a doença foi diagnosticada em todos os estados brasileiros, com o maior número de novos casos registrados nos estados do Pará (32.201), Bahia (27.906) e Mato Grosso (23.099). Neste período, o estado de Minas Gerais ocupou a sexta posição no ranking dos estados mais afetados, com 11.120 novos casos. Assim, na região sudeste do Brasil, Minas Gerais apresentou as maiores taxas de incidência, sendo esta muito maior do que os outros estados da região sudeste como, por exemplo, os estados de São Paulo, Espírito Santo ou Rio de Janeiro, com 2.910, 907 ou 525 novos casos respectivamente neste mesmo período (BRASIL, 2017). Os estudos utilizando SIG na identificação das áreas prioritárias de vigilância para LTA são limitados. Com a identificação de áreas prioritárias é possível o direcionamento de recursos para regiões específicas no estado e no território brasileiro em total.

Em um estudo com análise espaço-temporal realizado no Brasil, Minas Gerais foi apontado como uma área importante no contexto nacional da vigilância para LTA. Diversos fatores podem influenciar como a presença de vetores e reservatórios, ao lado de fatores climáticos, ambientais e socioeconômicos favoráveis ao aumento do número de casos e expansão da doença no estado (KARAGIANNIS-VOULES et al., 2013). Estudos foram realizados em diferentes estados como no Acre (MELCHIOR; BRILHANTE; CHIARAVALLI-NETO, 2017) e no Paraná (MELO; ROSSONI; TEODORO, 2017), que buscavam conhecer os municípios com grande concentração de casos, permitindo um enfoque de informações para vigilância e controle da doença.

Minas Gerais é o estado em que tem a maior quantidade de casos da região Sudeste e neste contexto Januária é o município com maior número de casos em todo o estado de Minas Gerais entre 2007- 2015. Em virtude da importância epidemiológica da doença no estado, é essencial a utilização de novas abordagens para vigilância e controle da LTA, buscando a redução dos casos. Assim o município de Januária foi utilizado como exemplo para busca de possíveis fatores ambientais que possam estar influenciando a grande quantidade de casos humanos no município.

Diante dos dados apresentados, faz-se necessário um estudo com análise da distribuição temporal e espacial para identificação dos municípios prioritários em Minas Gerais. Já em nível municipal, no caso de Januária, se faz necessário identificar as regiões do

município com grande concentração de casos e avaliar os fatores ambientais e climáticos que possivelmente possam estar associados a grande quantidade de casos nessa região.

3 OBJETIVO GERAL

Analise a distribuição temporal e espacial dos municípios com alta prioridade para vigilância para LTA em Minas Gerais e no município e Januária avaliar a ocorrência por meio de uma abordagem no espaço e espaço-temporal no período entre 2007 a 2015.

4 CAPÍTULO 1 – ESPACIALIZAÇÃO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA EM MINAS GERAIS

4.1 Objetivos específicos

- ✓ Identificar as Mesorregiões com as maiores Taxas de Incidência e ocorrência de LTA em Minas Gerais no período de 2007-2015.
- ✓ Identificar municípios prioritários para vigilância de LTA em Minas Gerias no período de 2007-2015.

4.2 Metodologia

4.2.1 Área do estudo

4.2.1.1 Minas Gerais

O Brasil é dividido em 27 Unidades Federativas (26 estados e 1 Distrito Federal), Minas Gerais é uma delas. O estado de Minas Gerais está localizado na região Sudeste do Brasil, juntamente com São Paulo, Rio de Janeiro e Espírito Santo. O Estado é localizado entre os paralelos 14°13'58" e 22°54'00" de latitude sul e os meridianos de 39°51'32" e 51°02'35" a oeste de Greenwich. É o quarto maior Estado em área territorial com 586 522,122 km² equivalente a aproximadamente 7,0% do território brasileiro, sendo o segundo estado mais populoso do País com uma população estimada de aproximadamente 21 milhões de habitantes em 2017 (Figura 4). O estado de Minas Gerais é subdividido pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 12 mesorregiões. Minas Gerais é possui 853 municípios, sendo o estado brasileiro que possui o maior número de municípios de toda a federação. O Estado possui grande importância para a economia do País, visto que apresenta o terceiro maior produto interno bruto (PIB) do Brasil, totalizando R\$ 351,38 bilhões. A Capital é Belo Horizonte (IBGE, 2017).

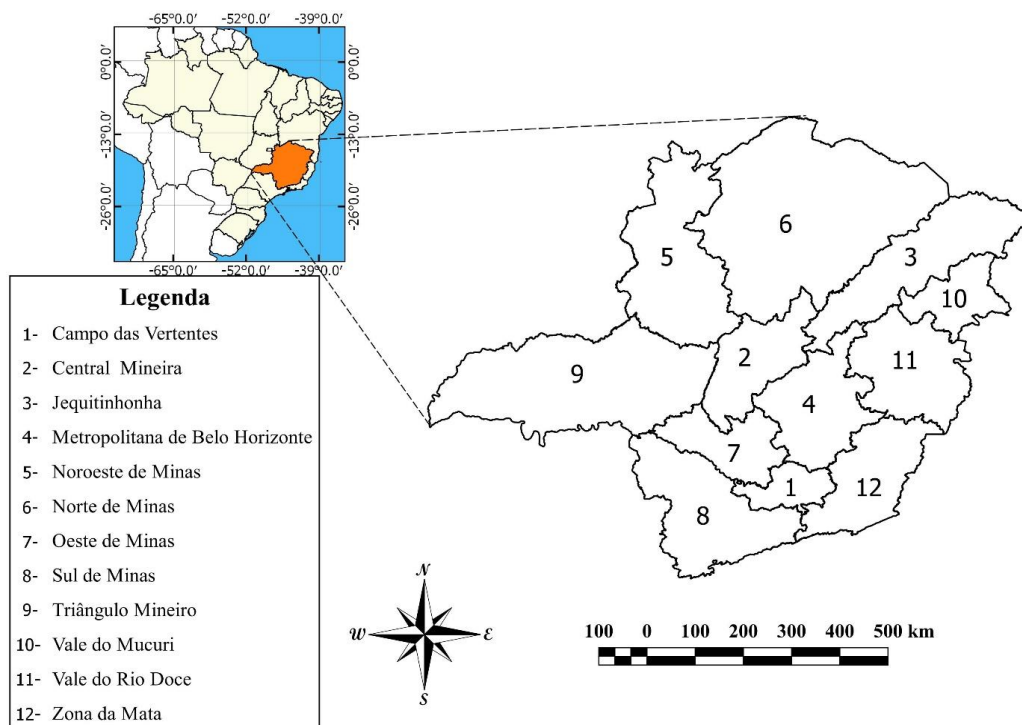


Figura 4: Localização do estado de Minas Gerais em relação ao Brasil (mapa pequeno) e divisão do estado de Minas Gerais em doze mesorregiões conforme o IBGE ('zoom').

O território mineiro é dividido pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em doze mesorregiões: Campo das Vertentes, Central Mineira, Jequitinhonha, Metropolitana de Belo Horizonte, Noroeste de Minas, Norte de Minas, Oeste de Minas, Sul e Sudoeste de Minas, Triângulo Mineiro, Alto Paranaíba, Vale do Mucuri, Vale do Rio Doce e Zona da Mata (IBGE, 2017).

4.2.2 Delineamento do estudo

Foi realizado um estudo ecológico de séries temporais e espaciais. Os casos utilizados foram selecionados com base em dados secundários de LTA notificados no sistema nacional de vigilância SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) entre o período de 2007 a 2015. Os casos foram pesquisados com base no município e ano de infecção. As unidades de análises utilizadas foram as 12 mesorregiões e os 853 municípios de Minas Gerais.

4.2.3 Taxa de incidência e análise espacial

4.2.3.1 Taxa de incidência

No Brasil a LTA é uma doença de notificação compulsória. Assim todos os casos de LTA que venham a ocorrer no Brasil devem ser notificados junto ao SINAN. As taxas de incidência foram calculadas anualmente para o período do estudo. Para realizar o cálculo das taxas de incidências, cada caso foi agregado por município de infecção (unidade analítica). Para realizar o cálculo das taxas de incidências foi utilizada a estimativa populacional segundo o IBGE.

Para as análises espaciais optou-se para o cálculo da taxa de incidência acumulada. Foi realizada essa opção para promover uma maior estabilidade nas taxas de incidências em municípios pequenos. As taxas de incidências foram combinadas em três triênios, sendo: 1º triênio 2007-2009, 2º triênio 2010 - 2012 e 3º triênio 2013 – 2015. Os dados populacionais foram obtidos junto ao IBGE. As taxas de incidências foram calculadas da seguinte forma para cada triênio onde houve a soma de todos os casos de LTA nos respectivos municípios de infecção. Foi utilizada a população estimada referente ao ano do meio de cada triênio: 1º triênio, população estimada para 2008; 2º triênio – população estimada para 2011; 3º triênio – população estimada para o ano de 2014. As estimativas são baseadas no Censo Nacional de População 2010 realizado pelo IBGE, as estimativas também foram realizadas pelos IBGE (IBGE, 2017).

Para realização das análises de Suavização Espacial Bayesiana Empírico, Índice de Moran Global e Indicadores Locais de Associação Espacial (LISA) foi criada uma matriz de vizinhança de primeira ordem (*Queen*). Esse parâmetro da matriz de vizinhança considera os vizinhos como áreas bordas ou vértices compartilhados.

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

4.2.3.2 Análise espacial

Para a verificação da presença ou ausência de dependência espacial e existência de agrupamento espacial (*cluster*) com posterior definição das áreas de risco para vigilância de LTA. Os métodos de análise espacial e as técnicas de geoprocessamento foram empregados para avaliação da distribuição geográfica das taxas de incidências de LTA em Minas Gerais.

A análise de padrão espacial dos indicadores para LTA foi realizada para cada triênio, assim utilizamos os Índice de Moran Global e 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 em um padrão aleatório (DRUCK et al., 2004). O índice de Moran Global analisa padrões espaciais 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 indicando uma autocorrelação espacial negativa (disperso) enquanto +1,0 indica uma autocorrelação espacial positiva (agrupado); 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 e que apresentem locais em que a dependência espacial seja mais pronunciada, é necessário o emprego de 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 e se associado a seus vizinhos e mostra a presença ou ausência de valores positivo (ANSELIN, 1995).

Os resultados do LISA são apresentados em quatro quadrantes: áreas 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). As unidades sob análise no LISA com valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativo.

Baseado nos resultados do Índice de Moran Global e LISA, foram identificadas as áreas prioritárias para vigilância e controle em Minas Gerais. 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 e controle da LTA em Minas Gerais. 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 e os mapas foram construídos utilizando o Software QGIS 2.18.

4.2.3.3 Princípios éticos

Este estudo é baseado em dados secundários, e todas as informações apresentadas são disponíveis e de domínio público. Nenhuma variável permitiu a identificação ou localização de indivíduos. Assim, não se faz necessário a aprovação desse estudo por um Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.

4.3 Resultados

Entre os anos de 2007 a 2015 foram notificados 10.765 casos de LTA no estado de Minas Gerais. A taxa de incidência média no período foi de 6,1/100.000 habitantes. Houve uma oscilação nas taxas de incidência que variou de 9,7/100.000 habitantes em 2010 para 3,7/100.000 habitantes em 2013. Durante o período de estudo 72,9% (622/853) os municípios de Minas Gerais apresentaram pelo menos 1 caso de LTA. O ano em que foi observado o maior número de municípios com casos de LTA foi em 2010 (352) e o ano com a menor quantidade de municípios com casos humanos foi em 2013 (215) (Figura 5)..

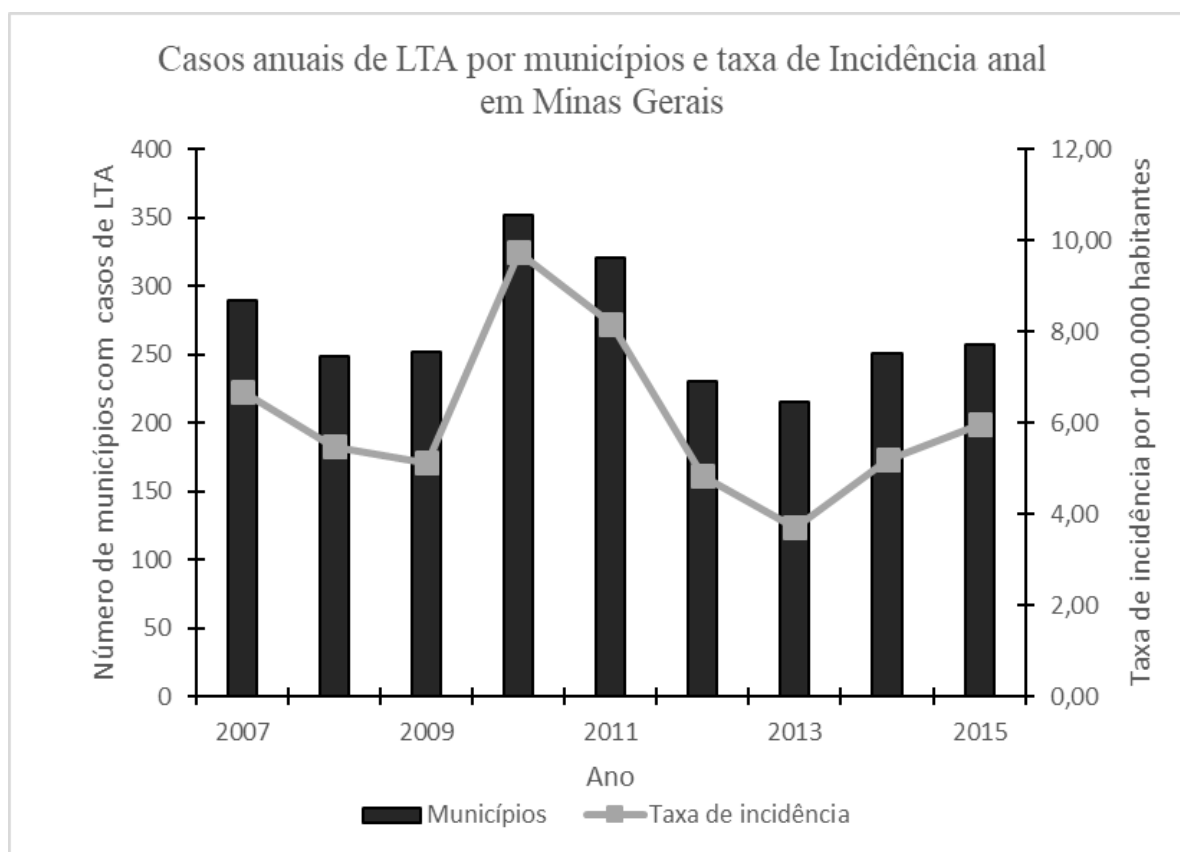


Figura 5: Distribuição temporal da taxa de incidência da LTA no estado de Minas Gerais no período de 2007 a 2015, destacando a taxa de incidência no estado (linhas cinza) e o número de municípios no estado com casos de LTA confirmados (colunas pretas).

A distribuição entre os casos urbanos e rurais foram semelhantes, com 47,7% (5.136) dos casos na zona urbana e 48,3% (5.191) na zona rural. Os casos peri-urbanos foram registrados com uma frequência de 0,8% (90) e 3,2% (348) foram marcados como ignorados ou em branco. Cerca de 81% dos casos estão concentrados em cinco mesorregiões, sendo elas

Norte de Minas (34,8%), Vale do Rio Doce (15,6%), Jequitinhonha (11,8%), Metropolitana de Belo Horizonte (11,7%) e Zona da Mata (7,0%). O município que registrou a maior quantidade de casos foi Januária, localizado na mesorregião Norte de Minas com um total de 761 novos casos. O município que registrou segundo maior número de casos de LTA foi o município de Montes Claros com 444 novos casos, também localizado na mesorregião Norte de Minas.

O Norte de Minas, Vale do Rio Doce e Jequitinhonha apresentaram as maiores taxas de incidências. A mesorregião Noroeste de Minas apresentou uma oscilação considerável na taxa de incidência passando de 8,7/100.000 em 2009 para 44,5/100.000 em 2010 e diminuiu para 2,7/100.000 em 2012. Após essa oscilação a taxa de incidência voltou a aumentar nos últimos três anos do estudo (Figura 6). Os municípios com as maiores taxas de incidências estavam nas mesorregiões do Norte de Minas, Noroeste de Minas, Jequitinhonha, Central Mineira, Vale do Mucuri e Vale do Rio Doce. Todas estas mesorregiões estão localizadas na metade superior do estado com a maioria dos seus municípios com taxa de incidência maior que 10,0/100.000 habitantes (Figura 7). No primeiro triênio a mesorregião do Triângulo Mineiro tinha uma baixa taxa de incidência e apenas um município com a taxa acima de 10,0/100.000. Entretanto, no terceiro triênio o número de municípios que foram identificados com a taxa de incidência acima de 10,0/100.000, passou para 14 (Figura 7A e 7C). Tais municípios estão situados próximos da divisa entre as mesorregiões Noroeste de Minas e Central Mineira, sendo esta as mesorregiões mais afetadas durante o período de estudo.

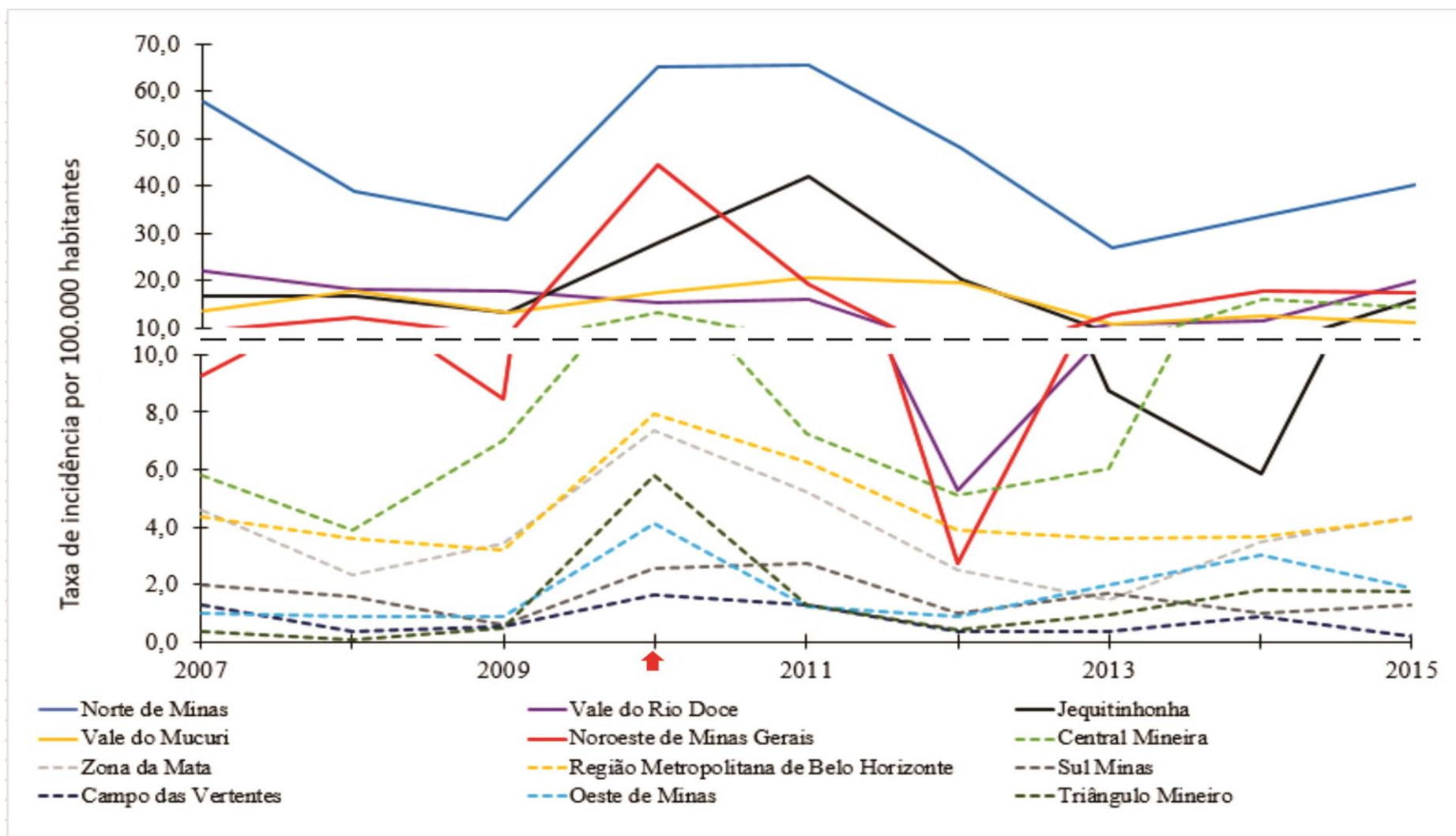


Figura 6: Taxa de incidência de LTA por 100.000 habitantes e por mesorregião no estado de Minas Gerais, entre os anos de 2007 a 2015, mesorregiões acima da linha pontilhada classificado como alta transmissão e abaixo classificado como média transmissão

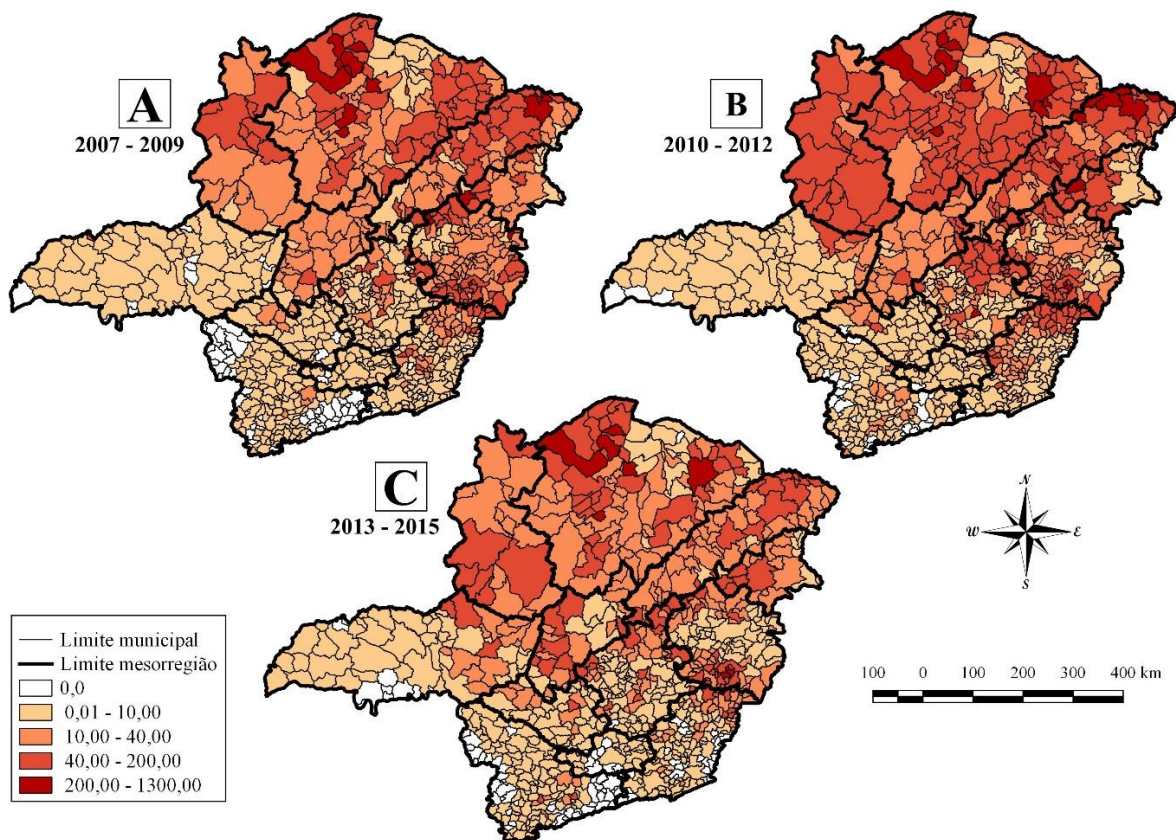


Figura 7: Taxa de incidência suavizada acumulada para a LTA no estado de Minas Gerais e dividido em triênios. A: 2007-2009; B: 2010-2012; C: 2013-2015.

O Índice de Moran Global apresentou valores positivos e estatisticamente significativo, indicando que há autocorrelação espacial positiva e dependência espacial entre as taxas de incidência para LTA em Minas Gerais. Assim os municípios com taxas altas estão próximos de municípios com taxas similares, e municípios com taxas baixas estão próximos de municípios similares. Ao longo dos três triênios, período integral do estudo, houve pouca alteração nos valores do Índice de Moran Global no período observado (Tabela 1).

Tabela 1: Estatística sobre o Índice de Moran Global

Triênio	Índice de Moran Global	<i>p</i> valor
2007 – 2009	0.3771	> 0.01
2010 – 2012	0.3134	> 0.01
2013 – 2015	0.3319	> 0.01

Para determinar os municípios prioritários para vigilância, foi utilizado o LISA em todos os municípios do estado, sendo assim possível estratificar os municípios como alta, intermediário e baixa prioridade para vigilância da LTA. Ao longo desse estudo, o número total de municípios classificados como alta prioridade para vigilância diminuiu, passando de 75 no primeiro triênio para 71 municípios no terceiro triênio (Tabela 2). Porém houve o aumento do número de mesorregiões que teve municípios classificados como áreas de alta prioridade pelo LISA, passando de 6 mesorregiões no primeiro e segundo triênio para 8 mesorregiões no terceiro triênio. A mesorregião que apresentou o maior número de municípios classificados como alta prioridade foi o Norte de Minas (Tabela 3).

Tabela 2 Áreas prioritárias para vigilância e controle da LTA em Minas Gerais. Número de unidades analíticas estratificadas de acordo com autocorrelação espacial positiva

Triênio	Áreas com alta prioridade	Áreas com baixa prioridade	Áreas com prioridade intermediário	Áreas sem significância estatística
2007 – 2009	75	279	14	485
2010 – 2012	74	269	17	493
2013 – 2015	71	254	15	513

Durante o primeiro triênio 88% dos municípios classificados como alta prioridade se concentravam nas mesorregiões do Norte de Minas (36), Vale do Rio Doce (17) e Jequitinhonha (13). O Vale do Mucuri e Zona da Mata foram as mesorregiões que apresentaram as menores quantidades de municípios com áreas de alta prioridade (Tabela 3 e Figura 8A).

Ao comparar o segundo com o primeiro triênio, a mesorregião Norte de Minas apresentou um aumento de 8,3% de municípios classificados como alta prioridade. Porém no terceiro triênio foi observada uma redução de 23,1%, no número de municípios classificados como alta prioridade ao compará-lo com o segundo triênio. Ao longo de todo o estudo o Norte de Minas continuou sendo a mesorregião com o maior número de municípios classificados como alta prioridade. neste estudo. A mesorregião do Jequitinhonha teve as maiores flutuações temporais no número de municípios classificados como de alta prioridade. Notavelmente, no segundo para o terceiro triênio, observou-se uma redução considerável de municípios com alta prioridade de 70,0% (20 para 6 municípios) (Tabela 3 e Figura 8B, 8C).

O mapa da Figura 8 mostra a disseminação dos municípios classificados como alta prioridade para vigilância da LTA no primeiro, segundo e terceiro triênio.

Tabela 3 Número de municípios em Minas Gerais, classificados como áreas de alta prioridade para LTA por mesorregião e por triênio analisado

	2007 -2009	2010 – 2012	2013 – 2015
Norte de Minas Gerais	36	39	30
Vale do Rio Doce	17	11	15
Jequitinhonha	13	20	6
Vale do Mucuri	4	2	1
Zona da Mata	4	1	6
Noroeste de Minas Gerais	1	0	4
Metropolitana de Belo Horizonte	0	1	3
Central Mineira	0	0	6
Total	75	74	71

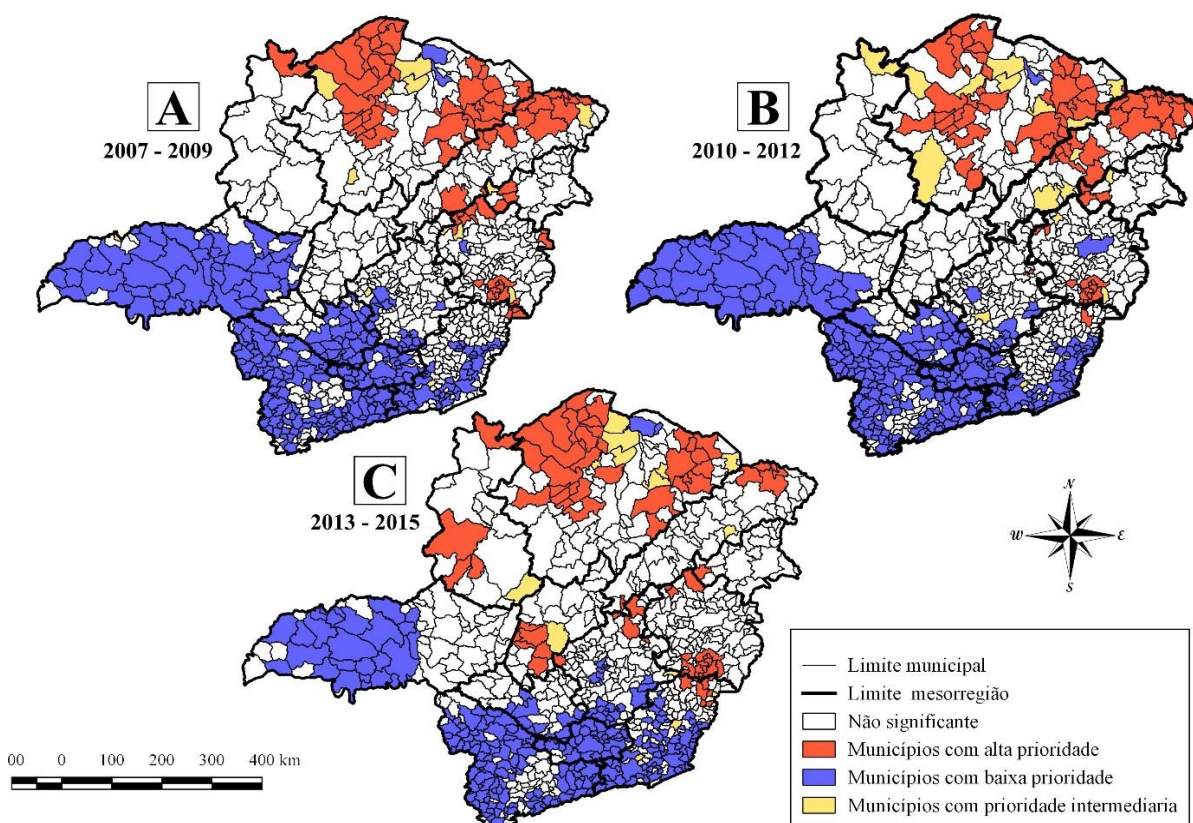


Figura 8: Mapa com os municípios com alta (vermelho), intermediária (amarelo) e baixa prioridade (azul) para vigilância da LTA em Minas Gerais. A: triênio de 2007-2009; B: triênio de 2010-2012; C: triênio de 2013-2015.

As mesorregiões Zona da Mata, Noroeste de Minas Gerais, Metropolitana de Belo Horizonte e Central Mineira foram identificadas poucos municípios com alta prioridade, porém com o número crescente de municípios com alta prioridade durante o estudo. No caso da mesorregião Metropolitana de Belo Horizonte, os municípios de alta prioridade no terceiro triênio, estavam localizados perto da mesorregião do Vale do Rio Doce. Esta foi a mesorregião com o segundo maior número de municípios com alta prioridade para vigilância e provavelmente os casos da LTA se espalharam do Vale do Rio Doce para a mesorregião Metropolitana de Belo Horizonte.

Curiosamente, no último triênio surgiram municípios classificados como alta prioridade nas mesorregiões Central Mineira e Noroeste de Minas Gerais. Esses municípios foram relativamente isolados dos demais, porém agrupados entre si (Tabela 3 e Figura 8).

No total, 124 municípios foram classificados como alta prioridade durante o período de avaliação, dos quais apenas 36 destes municípios receberam essa classificação em todos os três triênios. Estes municípios pertenceram às mesorregiões Norte de Minas (n=24), Jequitinhonha (n=5) e Vale do Rio Doce (n=7) (Figura 9). Além disso, 88 municípios foram classificados de alta prioridade em um ou dois triênios: Norte de Minas (n=24); Jequitinhonha (n=19); Vale do Rio Doce (n=16); Mineira Central (n=6); Vale do Mucuri (n=5); Noroeste de Minas (n=4) e Metropolitano de Belo Horizonte (n=4) (Figura 9).

Durante o período investigado, conseguimos identificar municípios com prioridade intermediária no primeiro (n=14), segundo (n=17) e terceiro triênio (n=15) (Figura 8). A maioria deles estava localizada próxima a municípios com alta prioridade e provavelmente foram influenciadas por eles. Em paralelo, o número de municípios classificados como baixa prioridade diminuiu de 279 no primeiro triênio para 254 no terceiro triênio, indicando o declínio dessas áreas e a expansão das áreas intermediárias (Tabela 2, Figura 8). A este respeito, especialmente as mesorregiões Triângulo Mineiro, Sul de Minas e Campo das Vertentes precisarão de alguma atenção no futuro, a fim de evitar a expansão de municípios com alta prioridade e necessidade especial de vigilância e controle para a LTA.

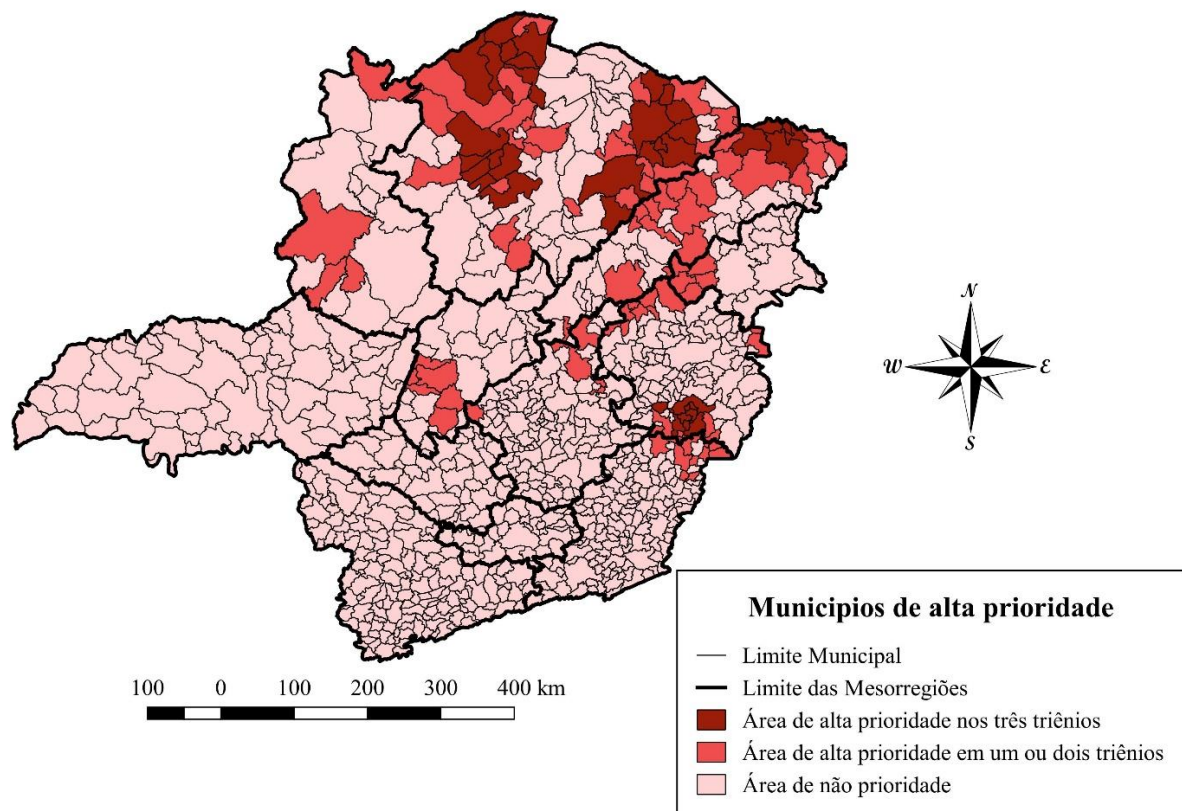


Figura 9: Mapa de Minas Gerais com os municípios de alta prioridade para vigilância em LTA combinado nos três triênios de 2007-2015. Marrom: municípios com alta prioridade nos três triênios; vermelho: municípios classificados com alta prioridade em um ou dois triênios; rosa: municípios não classificados como alta prioridade.

5 CAPÍTULO 2 – ESPACIALIZAÇÃO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA EM JANUÁRIA, MG

5.1 Objetivos específicos

- ✓ Descrever o perfil epidemiológico dos casos de LTA no município de Januária, MG.
- ✓ Avaliar as áreas com maior incidência e maior risco para LTA no município de Januária, MG.
- ✓ Mapear a distribuição espacial e descrever a evolução temporal da LTA em Januária.
- ✓ Identificar aglomerados de alto e baixo risco para LTA no espaço e no espaço tempo em Januária.

5.2 Metodologia

5.2.1 Princípios éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE n. 69370517.3.0000.5149) (Anexo 1). Neste estudo, foram utilizados dados secundários obtidos a partir de prontuários médicos de indivíduos que foram atendidos no Centro Avançado de Tratamento e Pesquisa em Leishmaniose do município de Januária entre os anos de 2007 a 2015. Todos os participantes desse estudo receberam um código de identificação no intuito de manter sigilo das informações pessoais. Além disso, a composição dos mapas e o perfil epidemiológico não permite a identificação e localização de indivíduos.

5.2.2 Área de estudo

Januária é um município mineiro situado na mesorregião Norte do estado de Minas Gerais, localizado a 600 km da capital, Belo Horizonte. A localização geográfica do município é determinada pelos paralelos 15°29'16" de latitude Sul, com interseção pelo meridiano 44°21'43" de longitude Oeste. Com uma área de 6.661,667 Km². O município é delimitando a Sudoeste com o município de São Francisco, Sul com Pedras de Maria da Cruz; Norte com Cônego Marinho; Oeste com Chapada Gaúcha; Nordeste com Itacarambi; a Noroeste com Bonito de Minas e ao extremo norte o município de Januária faz divisa com o Estado da Bahia (Figura 10). O município está localizado no polígono da seca e possui clima tropical com transição para semiárido e uma vegetação caracterizada entre cerrado e caatinga. A população média é de aproximadamente 69.000 habitantes (IBGE, 2016) e em 2010 foi atribuído um Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de 0,658, que é considerado médio (IBGE, 2016). O município é dividido em seis distritos: Várzea Bonita, São Joaquim, Tejuco, Pandeiros, Riacho da Cruz e Levinópolis (IBGE, 2016). O município possui uma formação rochosa com rochas proterozóicas do Grupo Bambuí (formação Sete Lagoas), principalmente calcário e dolomita que formam um horizonte contínuo no território com afloramento próximo ao distrito de Tejuco seguindo até o município de Itacarambi (MARTÍNEZ, 2007).

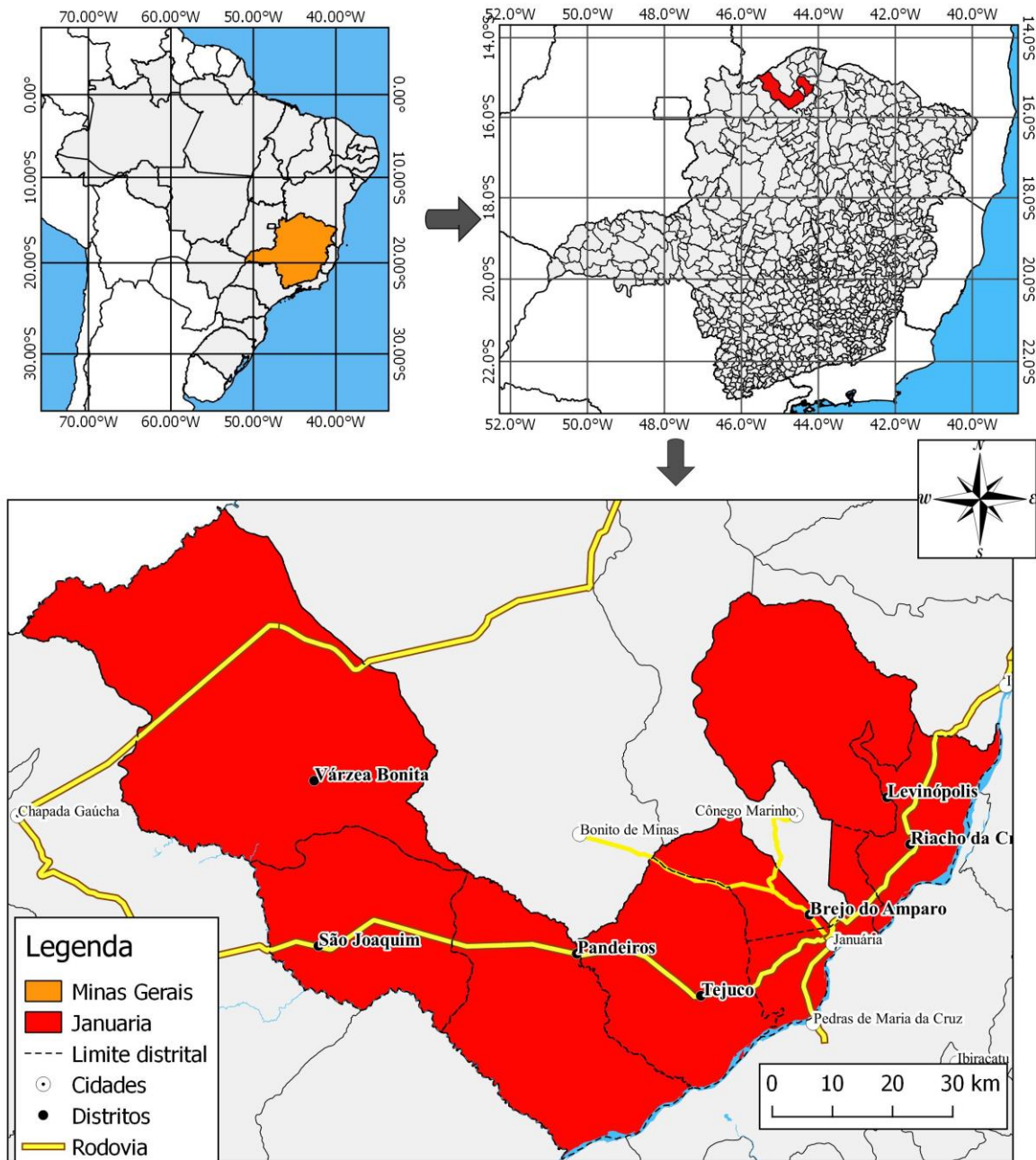


Figura 10: Localização do estado de Minas Gerais no Brasil (laranja), localização do município de Januária no Norte do estado de Minas Gerais (vermelho) e extensão do município de Januária com os denominados distritos e principais localidades do município (vermelho, mapa maior).

5.2.3 Delineamento, população e coleta de dados para o estudo

Trata-se de um estudo observacional, seccional e retrospectivo. Nesse delineamento os dados foram coletados em prontuários médicos de paciente atendidos entre o período de 2007 a 2015 que permanecem arquivados no Centro Avançado de Tratamento e

Pesquisa em Leishmaniose “Martha Bethânia Lima”, que fica localizado na sede do município de Januária. As informações dos pacientes extraídos dos prontuários médicos foram utilizadas para análise epidemiológica e espacial. A população de estudo foram todos os casos positivos para LTA, residentes e infectados no município durante esse período.

Após a digitalização dos prontuários médicos foi realizado dupla entrada dos dados no Software EpiInfo versão 7.2.2. As divergências durante a digitação foram corrigidas e casos de LTA não oriundos do município de Januária foram eliminados. O Centro Avançado de Tratamento e Pesquisa em Leishmanioses é mantido através de um convênio entre a Prefeitura Municipal de Januária e a UFMG por meio do Departamento de Parasitologia ICB/UFMG.

5.2.4 Análise descritiva dos dados

A análise descritiva dos dados foi realizada utilizando-se o pacote estatístico EpiInfo 7.2.2. Esta análise permitiu extrair as informações relevantes das variáveis, bem como quantificar a variabilidade presente nos dados. Os resultados foram apresentados em tabelas de forma a elucidar outros pontos descritos em seguida.

As análises incluíram cálculos de frequência para as seguintes variáveis categóricas: variáveis sociodemográficas, diagnóstico, manifestação clínica, característica clínica e desfecho. Foram também calculadas taxas de incidência, bem como intervalos de tempo para o diagnóstico e início de tratamento. Para variáveis contínuas foram obtidas as medidas de tendência central (média e mediana) e desvio padrão.

5.2.5 Análise estatística dos dados

Foi investigado a correlação entre as variáveis ambientais (precipitação, umidade e temperatura) e a quantidade de casos de LTA no período. As variáveis ambientais foram selecionadas com base no Banco de Dados Meteorológicos para Ensino e Pesquisa do Instituto Nacional de Meteorologia (BDMEP/INMET). Para a análise estatística dos dados foi utilizado o software GraphPad Prism (San Diego, EUA, versão 6.00). As variáveis ambientais utilizadas foram a média mensal de cada uma delas com o total de casos registrados no respectivo mês no período de estudo. Para verificar se havia uma distribuição normal, para as variáveis ambientais foi utilizado o teste de normalidade *Shapiro-Wilk*. Para a investigação das análises de correlação foi utilizado o teste de correlação de *Spearman* quando os dados não tinham a distribuição normal e a de *Pearson* quando os dados tinham a distribuição

normal. Correlações entre as variáveis foram consideradas estatisticamente significativas quando o valor de $p \leq 0,05$.

5.2.6 Cálculo das taxas de incidências

Foi realizado o cálculo das taxas de incidência anual e das taxas de incidências acumulada por triênio para o período do estudo. Elas foram calculadas para todo o município e para cada distrito. O cálculo da taxa de incidência acumulada foi realizado por triênio, sendo o 1º triênio 2007-2009, 2º triênio 2010-2012 e 3º triênio 2013-2015. Para realizar o cálculo das taxas de incidências, foi utilizada a população do censo de 2010 realizado pelo IBGE.

5.2.7 Análise espacial

5.2.7.1 Densidade de Kernel

Este é um método estatístico não paramétrico de interpolação que identifica os locais com maior ocorrência de um determinado evento. A densidade Kernel é um método estatístico de estimação de curvas de densidade sendo obtido através da representação do nível de agrupamentos de um determinado evento, permitindo extrair informações importantes sobre as distribuições dos dados e sobre as relações entre os eventos. Sendo um teste de interpolação não paramétrica, assim é possível filtrar a variabilidade de um conjunto de dados sem alterar a forma essencial e as características do local (BRASIL, 2007; GATRELL et al., 1996).

Cada uma das observações é ajustada pela distância em relação a um valor central, o núcleo. Este estimador tem como parâmetros básicos (i) o raio de influência, que define a vizinhança do ponto e ser interpolado e controla “alisamento” da superfície gerada; (ii) uma função de estimação com propriedades de suavização do fenômeno. O raio de influência define a área baseada no ponto de estimação, indica quantos eventos que contribuem para a estimativa da função intensidade. Um raio muito pequeno irá gerar uma superfície muito descontínua; se for grande demais, a superfície poderá ficar muito amaciada (DRUCK et al., 2004). Esta ferramenta de análise espacial realiza interpolação exploratória que gera uma superfície de densidade apresentando *hot spots*, que são pontos quentes onde ocorreu uma grande concentração da doença, ou seja, a densidade de LTA. Para avaliação da densidade foi estipulado um raio de influência de 500m. O software QGIS® versão 2.18 foi usado para cálculo e produção dos mapas da densidade de Kernel.

5.2.7.2 Distribuição Direcional (Elipse de Desvio Padrão)

A elipse identifica os aglomerados, essa identificação é realizada por meio do desenho da Elipse, marcando as regiões em que ocorre a maior concentração dos eventos. A Elipse de Distribuição Direcional proporciona conhecer a distribuição espacial dos eventos em dois sentidos: identificação de aglomerados e orientação. O eixo maior define a direção de máxima dispersão da distribuição, enquanto o menor é perpendicular ao eixo anterior e define a mínima dispersão (YUILL, 1971). Esta ferramenta transforma a distribuição aleatória dos casos de LTA em uma elipse. A aplicação da distribuição direcional foi empregada utilizando o Software Q GIS® versão 2.18.

Uma vantagem entre a elipse de desvio padrão é que por meio da Elipse é possível saber a orientação dos casos. A orientação é uma propriedade de significância considerável para a medida de elipse, pois é uma vantagem primária dessa medida.

5.2.7.3 Análise de Varredura de aglomerados espaciais e espaço-temporal

Estatísticas de varredura são utilizada 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; KULLDORFF, 2016) Para identificar aglomerados espaciais e espaço-temporal foram aplicadas as estatísticas de varredura, utilizando o 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 considerado significância estatístico o valor de $p \leq 0,05$ (KULLDORFF; NAGARWALLA, 1995).

Portanto, 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 setor censitário: (i) – número de casos, (ii) – população no meio do período por setor censitário (iii) - coordenadas geográficas dos centroides dos setores censitários. Todas essas informações foram inseridas

para todo o período. As informações sobre população por setor censitário foram utilizadas a população referente ao censo populacional de 2010, realizado pelo IBGE (IBGE, 2017).

Os dados de população não precisam ser especificados continuamente ao longo do tempo, mas apenas em uma ou mais ‘épocas de recenseamento’ específicas. Para os intervalos entre os censos, o SaTScan realiza uma interpolação linear com base nas populações nos momentos de recenseamento imediatamente anterior e imediatamente posterior. Para os períodos anteriores ao primeiro censo, o tamanho da população é definido como igual ao tamanho da população do primeiro censo, e para os períodos após o último censo, a população é definida como igual ao tamanho da população do último censo. Para se obter o tamanho da população para uma dada localidade e determinado período de tempo, o tamanho da população, conforme definido acima, está integrado ao longo do período de tempo em questão (PELLEGRINI; KULLDORFF, 2016, p. 8).

A identificação dos aglomerados espaciais foi feito através do modelo discreto de Poisson. Este modelo avalia se a quantidade de casos em cada localidade segue a distribuição de Poisson. Dados de Poisson podem ser analisados com as estatísticas de varredura, puramente espacial ou espaço-temporal (PELLEGRINI; KULLDORFF, 2016). Para a realização da estatística de varredura foi utilizada as seguintes configurações: período de estudo 2007-2015, 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; GIL et al., 2010; MELCHIOR; BRILHANTE; CHIARAVALLOTI-NETO, 2017).

Com o intuito de agregar a variável tempo no modelo, foi utilizado o modo espaço-temporal do programa SaTScan™. 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; BRILHANTE; CHIARAVALLOTI-NETO, 2017; PELLEGRINI; KULLDORFF, 2016).

As duas técnicas de varredura, puramente espacial quanto espaço-temporal foram configuradas para detectar aglomerados de alto e baixo risco para LTA. O teste de significância dos aglomerados identificados baseou-se na comparação de uma distribuição nula obtida pela simulação de Monte Carlo. Para que diferentes áreas pudessem ser comparadas entre si, o programa apresentou o risco relativo (RR) de cada aglomerado, que

representa a relação ao risco de ocorrência do agravo dentro do aglomerado em relação a quem está fora dele (PELLEGRINI; KULLDORFF, 2016).

5.3 Resultados

5.3.1 Análise descritiva

Para a análise descritiva foram utilizados apenas os casos novos de LTA atendidos no Centro Avançado de Tratamento e Pesquisa em Leishmaniose em Januária-MG entre os anos 2007 até 2015. Nesse período o centro atendeu 803 pacientes confirmados com LTA, porém para as análises descritivas e estatísticas optou-se apenas pelos pacientes atendidos e residentes no município de Januária, assim nesse período o n amostral de pacientes atendidos foi de 766 indivíduos.

Os distritos que apresentaram a maiores quantidades de casos foram Brejo do Amparo, sede de Januária e Tejuco. Estes três distritos corresponderam a 79,8% dos casos de LTA registrados em Januária no período pesquisado. Os outros Distritos também registraram casos, porém em menor quantidade (Figura 11)

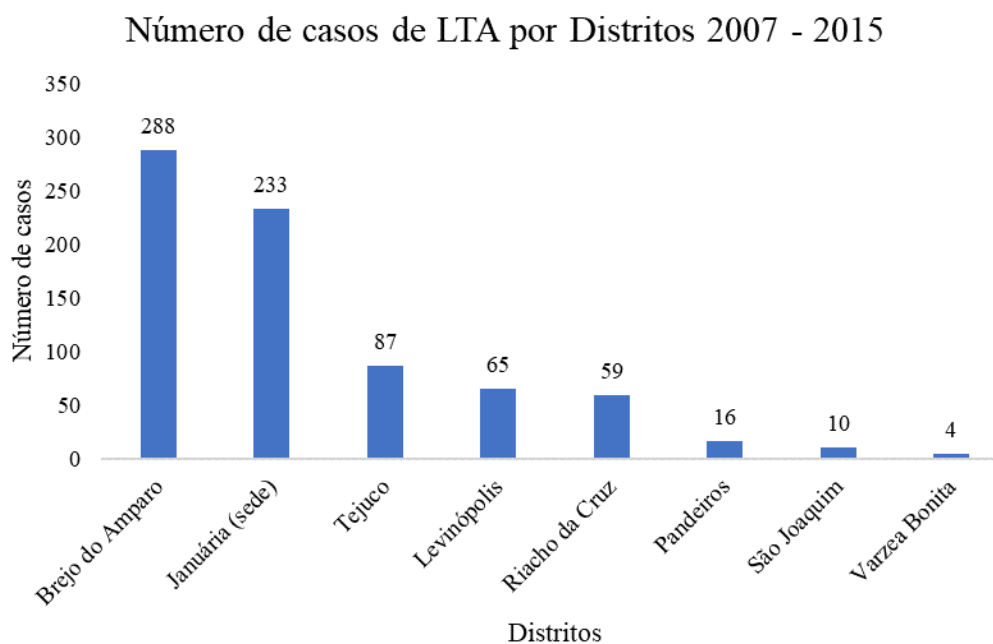


Figura 11: Número de casos de LTA em Januária por Distrito, 2007 – 2015

O ano em que houve a maior ocorrência de LTA foi o 2009 (132) e o ano com o menor número de casos foi 2015 (24). A partir do ano de 2009 houve uma diminuição dos casos de LTA atendidos em Januária (Figura 12).

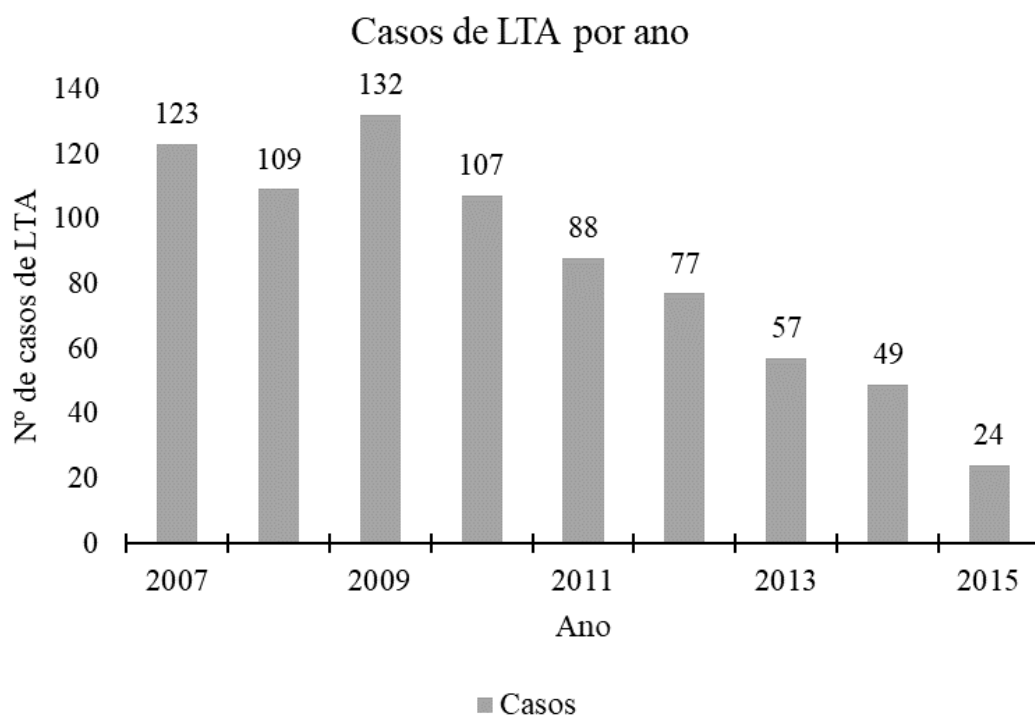


Figura 12: Número de casos de LTA diagnosticados por ano no município de Januária entre 2007-2015.

Na figura 13 pode-se perceber que a LTA em Januária é uma doença sazonal, pois observa-se que ocorre um pico no mês de janeiro, logo após o período em que houve a maior ocorrência média de chuvas que foi de outubro à dezembro. O mês em que houve a menor ocorrência de casos foi julho, justamente entre o período mais seco no município.

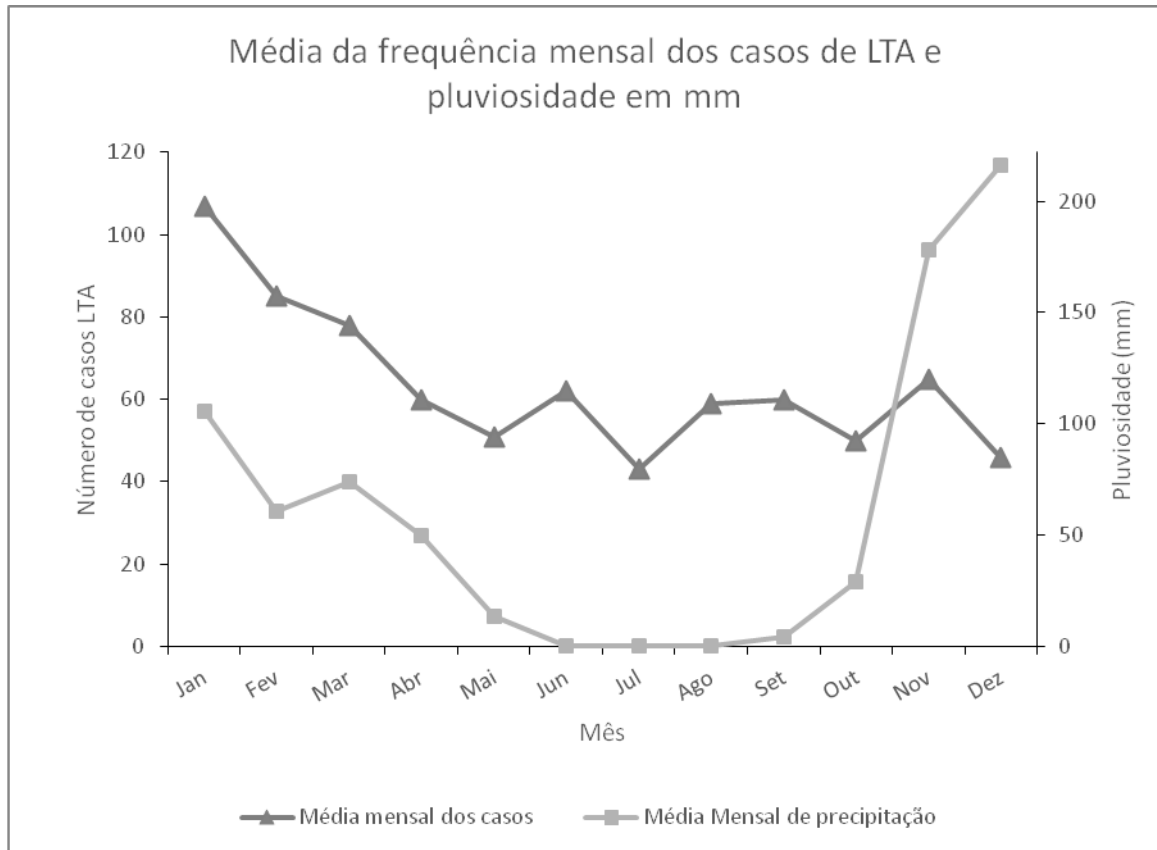


Figura 13: Média de pluviosidade mensal (linha quadrado cinza) e média de número de casos diagnosticados por mês (linha com triângulo preto) no município de Januária, 2007- 2015.

A avaliação das características demográficas dos pacientes atendidos em Januária demonstrou que os pacientes foram em sua maioria do sexo masculino (59,4%) e com idade média de 32,2 anos ($\pm 18,9$). O grupo etário com a maioria dos casos de LTA foi de 20 a 40 anos (33,6%), a raça foi parda (59,0%) e a maioria dos casos residia em zona rural (78,7%). A variável raça apresentou uma alta percentual de perda (Tabela 4).

Tabela 4 - Características demográficas dos casos de LTA em Januária-MG, 2007-2015

Variável	Frequência	%	Perda
Sexo n=764			2 (0,3%)
Masculino	454	59.4%	
Feminino	310	40.6%	
Idade			
Média + desvio padrão	32,2 ± 18,9		
Mediana (IQR)	30,0 (17,0; 45,0)		
Máximo	87 anos		
Mínimo	6 meses		
Idade categorizada n=755			1 (0,1%)
0 até ≤ 10 anos	84	11.1%	
> 10 até ≤ 20 anos	169	22.4%	
> 20 até ≤ 40 anos	254	33.6%	
> 40 até ≤ 60 anos	176	23.3%	
> 60 anos	72	9.5%	
Raça n=427			339 (44,3%)
Branca	153	35.8%	
Preta	22	5.2%	
Parda	252	59.0%	
Zona de moradia n=764			2 (0,26%)
Urbana	163	21.3%	
Rural	601	78.7%	

O teste para diagnóstico mais utilizado foi a Intradermorreação de Montenegro (IDRM), seguido pelo exame direto, esse podendo ser biopsia com *in print* ou corte histológico ou, por último, a PCR. O teste de diagnóstico que apresentou a maior quantidade de positivos foi a PCR (100,0%), porém o menos utilizado, seguido do teste parasitológico (98,8%) e da IDRM com 97,8% de positivos.

Tabela 5: Teste diagnóstico dos casos novos de LTA atendidos no centro referência em Leishmaniose, em Januária-MG, 2007-2015

Testes	Resultados	Frequência	%	Perdas
IDRM	Positivo	653	97.8%	
	Negativo	15	2.3%	
Parasitológico	Positivo	84	98.8%	5 (0.7%)
	Negativo	1	1.2%	
PCR	Positivo	8	100.0%	

Algumas características clínicas dos casos de LTA em Januária foram observadas em relação aos locais das lesões. A maioria das lesões foi nos membros superiores (59,3%), seguido por membros inferiores (30,8%), tronco (20,5 %) e lesões na face (6,8%). Cerca de 12% dos pacientes tiveram lesões em mais de um membro e apenas um caso de LTA (Tabela 6). Notavelmente, 25,1% dos casos de LTA já havia histórico anterior da doença. O tempo médio para o diagnóstico foi de 3,4 meses (desvio padrão \pm 6,7) meses. Os pacientes atendidos em Januária 5,4% eram recidiva.

Tabela 6 - Características clínicas dos casos de LTA em Januária, 2007 – 2015.

Variável	Frequência	%	Perda
Tempo para procurar atendimento (meses)			
Média + desvio padrão	3,4 \pm 6,7		
Mediana (IQR)	2,0 (2,0; 3,0)		
Máximo	120 meses		
Mínimo	6 dias		
Tempo para procurar atendimento (meses) categorizado (n=654)			
< 2 meses	129	19,7%	
2 meses	305	46,6%	
$\geq 3 \leq 6$ meses	162	24,8%	
> 6 meses	58	8,9%	
Mais de um membro com lesão (n=659)			107 14,0%
Sim	77	11,7%	
Não	582	88,3%	
Locais de lesões (n=659)			107 14,0%
Membro Superior	391	59,3%	
Membro Inferior	203	30,8%	
Tronco	135	20,5%	
Face	45	6,8%	
Reinfecção por LTA (n=714)			52 6,80%
Sim	179	25,1%	
Não	535	74,9%	

No período do estudo a manifestação clínica mais frequente em Januária foi a forma cutânea (97,6%) seguido pela forma mucosa (1,9%) e mucocutânea (0,4%) (Tabela 7)

Tabela 7: Manifestação clínica dos casos de LTA em Januária, 2007-2015

Manifestação	Frequência	%	Perdas
Cutânea	663	97.6%	
Mucosa	13	1.9%	87 (11.4%)
Mucocutânea	3	0.4%	

A grande maioria dos casos atendidos em Januária teve como desfecho a cura da doença (97,4%). Apenas 1,4% abandonaram o tratamento, 0,3% dos pacientes evolui para óbito por causas não diretamente relacionadas à infecção e 0,9% foi transferido para atendimento em outro município. Desses casos em que houve a cura na última consulta, conforme prontuário, 23,7% estavam com as lesões em fase de epitelização e 76,3% já completaram a epitelização das lesões. Não houve relatos de retorno dos pacientes que estavam com lesão em fase de epitelização para acompanhamento médico.

Tabela 8: Desfechos, tratamento e evolução dos casos de LTA em Januária, 2007-2015

Variável	Frequência	%	Perdas
Situação da lesão no último atendimento (n=746)			20 2,6%
Em fase de epitelização	177	23,7%	
Epitelização completa	569	76,3%	
Tempo de tratamento (n=766)			
Média + desvio padrão	4,2 ± 2,9		
Mediana (IQR)	3,5 (2,0;6,0)		
Máximo	19 meses		
Mínimo	20 dias		
Tempo de tratamento categorizado (n=766)			
≤ 6 meses	622	81,2%	
> 6 meses ≤12 meses	100	13,1%	
> 12 meses	44	5,7%	
Evolução final dos casos de LTA (n=766)			152 19,8%
Cura	746	97,4%	
Abandono	11	1,4%	
Óbito por outras causas	2	0,3%	
Transferência	7	0,9%	
Medicamento utilizado para tratamento (n=614)			
Antimoniato de N-metil Glucamina	579	94,30%	
Anfotericina B	3	0,49%	
Vacina leishmaniose	12	1,95%	
Azitromicina	20	3,26%	

A taxa de incidência teve uma redução de novos casos humanos a partir do ano de 2009. Interessantemente, mesmo com a redução da taxa de incidência, no ano de 2013 houve o aumento em alguns distritos como por exemplo Riacho da Cruz, Pandeiros e Levinópolis. Mesmo com o aumento nos nestes três distritos, a taxa de incidência no município continuou diminuindo (Figura 14).

No período observado ocorreu a redução das taxas de incidência acumulada que caiu de 52,5/100.000 no primeiro triênio para 19,1/100.000 no terceiro triênio (Tabela 9). Ao se estratificar a taxa de incidência acumulada por distritos, foi possível identificar os locais com as maiores taxas, e suas oscilações ao longo do período pesquisado. Houve casos de LTA em todos os distritos de Januária e a redução da taxa de incidência foi observada em todos os distritos do Município. Mesmo com as oscilações das taxas de incidências o distrito de Brejo do Amparo apresentou em todo o período as maiores taxas de incidências, seguido por Levinópolis e Tejuco. No primeiro triênio, os distritos com as maiores taxas de Incidências foram: Brejo do Amparo, Levinópolis e Riacho da Cruz. No segundo triênio, as maiores taxas de incidências foram detectadas no: Brejo do Amparo, Levinópolis e em Tejuco. Já no terceiro triênio, as maiores taxas de incidência foram registradas no: Brejo do Amparo, Levinópolis e em Pandeiros (Tabela 9).

Tabela 9: Número de casos e taxa de incidência acumulada por 100.000 habitantes para LTA nos distritos do município de Januária e dividido em triênios, 2007-2015.

Distritos	1º Triênio 2007-2009		2º Triênio 2010-2012		3º Triênio 2013-2015	
	Casos N	Taxas de incidência %	Casos n	Taxas de incidência %	Casos n	Taxas de incidência %
Januária	116	29,0	84	21,0	34	8,5
Brejo do Amparo	137	639,9	103	481,1	48	224,2
Levinópolis	31	97,1	18	56,4	16	50,1
Tejuco	35	45,7	44	57,4	8	10,4
Riacho da Cruz	32	56,7	9	15,9	18	31,9
São Joaquim	3	8,0	6	16,0	1	2,7
Várzea Bonita	1	3,2	1	3,2	2	6,4
Pandeiros	5	16,2	7	22,7	4	12,9
Total	360	52,5	272	39,7	131	19,1
Perdas	4		0		0	

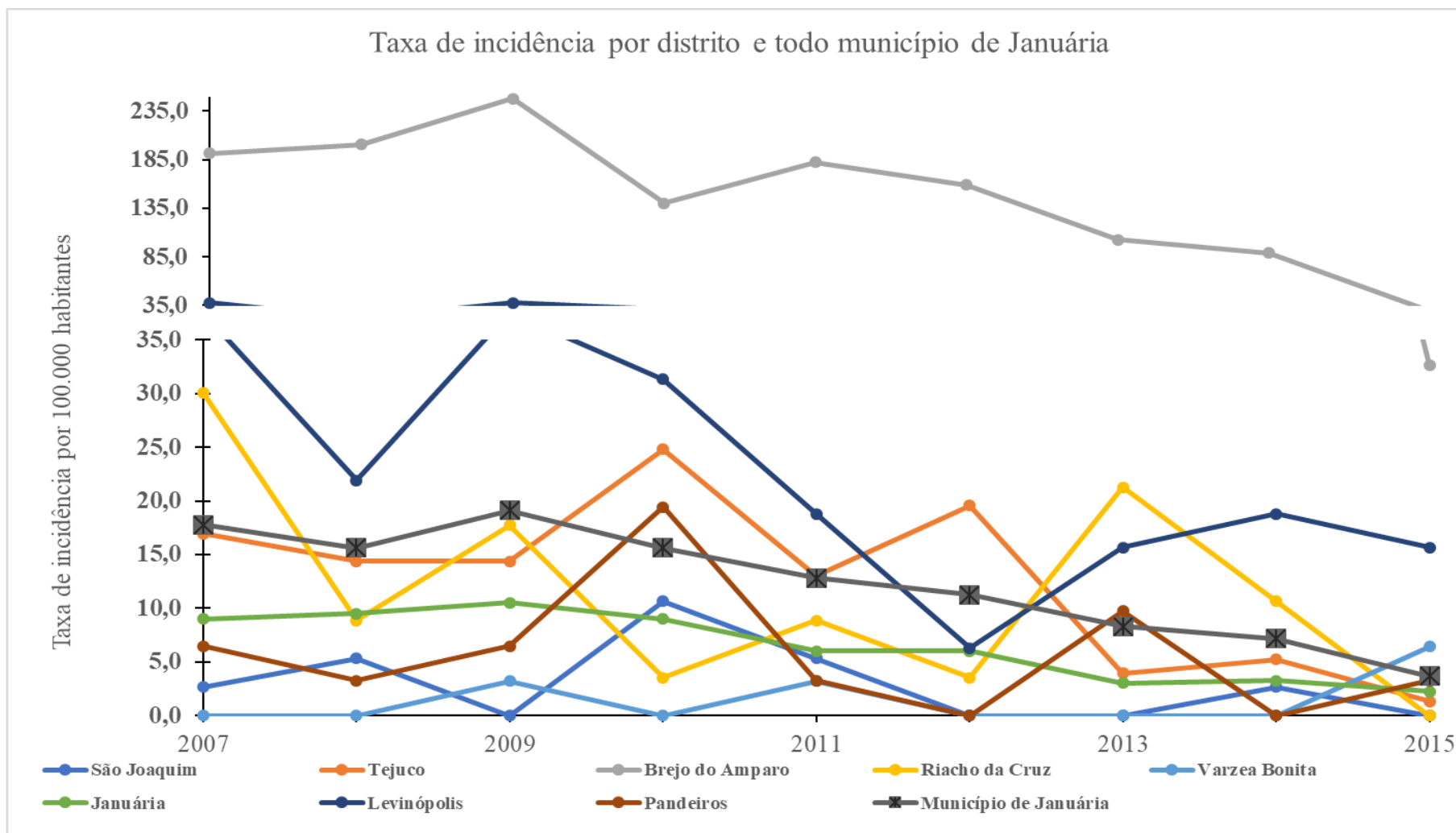


Figura 14: Taxa de incidência por 100.000 habitantes de LTA no município de Januária e estratificada por distritos no período de 2007-2015. Apresentando as taxas de incidências de todos os distritos e de todo o município em cinza escuro. É possível observar a redução a partir de 2009 e o aumento de alguns distritos (Riacho da Cruz, Pandeiros e Levinópolis) após 2013

Para verificar se houve alguma associação de variáveis ambientais (temperatura, umidade e precipitação) com os casos de LTA no município de Januária, foi calculado a correlação das variáveis com quantidade de casos de LTA em cada mês. Por meio da correlação de Spearman a umidade e precipitação apresentaram uma correlação positiva e estaticamente significativa (Figura 15). Com isso quando ocorre o aumento das chuvas e umidade, também ocorre um aumento do número de casos de LTA. Para a temperatura a correlação de Pearson também resultou uma correlação positiva com o número de casos de LTA ($r= 0,01188$), porém, não foi estatisticamente significativo (Figura 15).

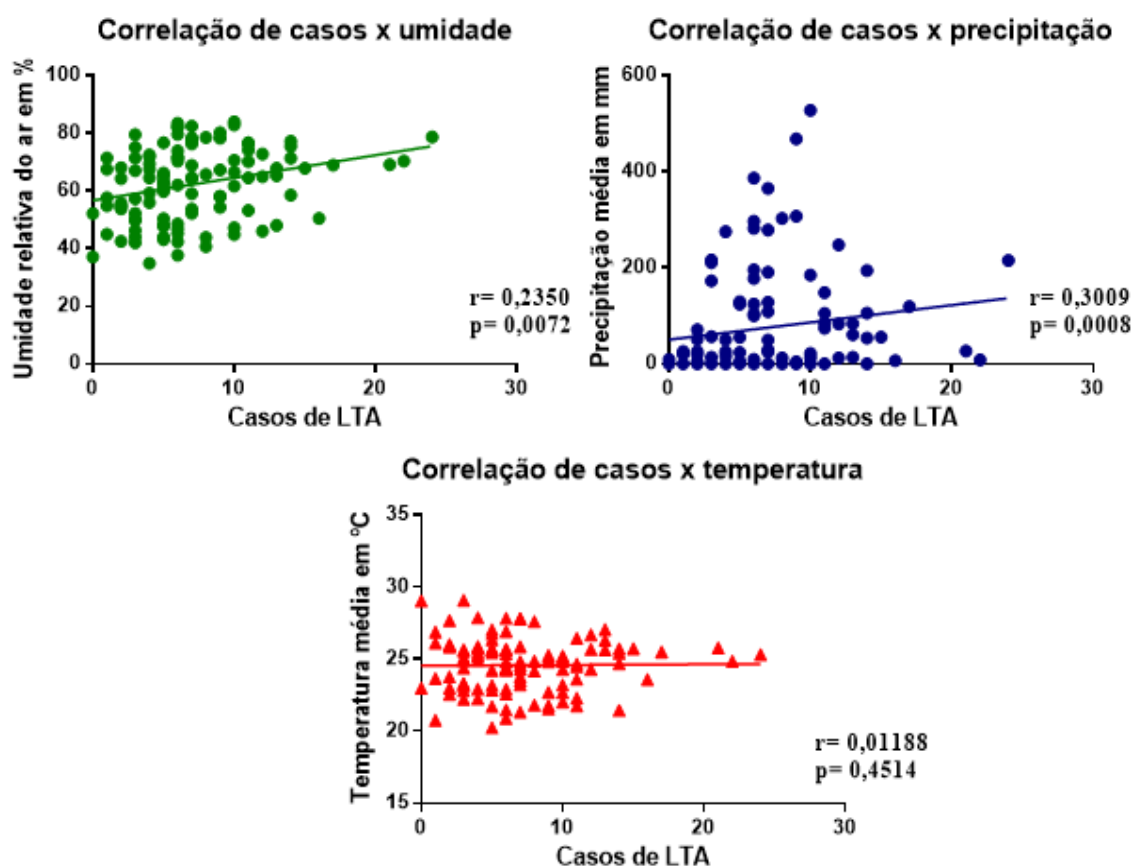


Figura 15: Diagrama de dispersão dos casos de LTA e umidade (verde) precipitação (azul) e temperatura (vermelho) em Januária, entre 2007-2015. Correlação de Spearman: precipitação: $r=0,3009$ $p=0,0008$; umidade: $r=0,2350$ $p= 0,0072$; correlação de Pearson: temperatura $r= 0,01188$ $p= 0,4514$.

5.3.2 Análise espacial

Por meio das técnicas de análise espacial foi possível identificar os locais onde houve a maior ocorrência da LTA no município de Januária (Figura 16). Houve uma grande concentração de casos de LTA próximo à sede do Município.

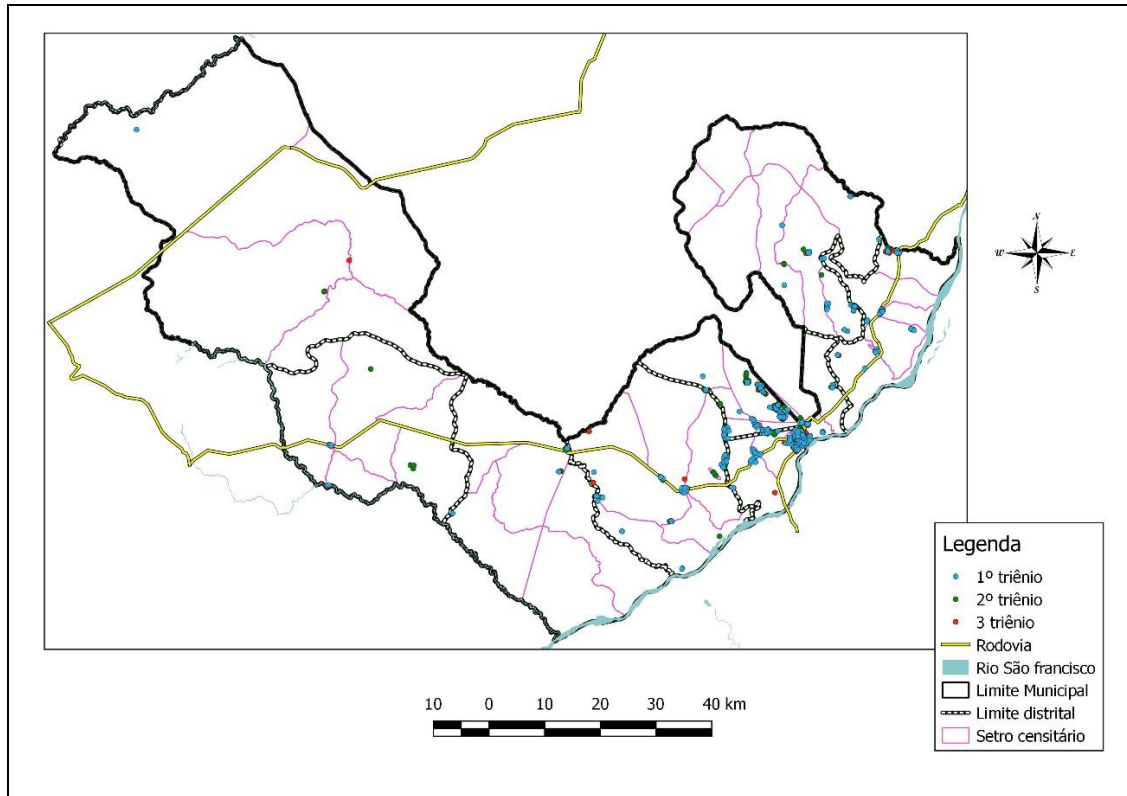


Figura 16: Distribuição pontual dos casos de LTA em Januária no período de 2007 – 2015.

5.3.2.1 Densidade de Kernel

Por meio da densidade de Kernel foi possível destacar as regiões onde ocorre a maior concentração de casos no município. As regiões mais quentes (vermelho) indicam uma maior concentração de casos e as regiões mais frias (verde) indicam menor concentração de casos. Para efeito de discussão considerou-se como classes relevantes apenas os locais de maior densidade de casos de LTA no município, sendo as regiões mais quentes (*hot spots*). Em todos os triênios foi possível observar *hot spots* na área urbana e na área rural. No segundo triênio ocorreu o aumento de bairros na zona urbana que apresentaram *hot spots*, comparando-se com o primeiro triênio (Tabela 10 e Figura 17).

No terceiro triênio ocorreu a diminuição do número de bairros da zona urbana do município. No terceiro triênio os *hot spots* apresentaram a mesma quantidade de

comunidades, porém a comunidade de Tabua não apresentou *hot spots*, entretanto a comunidade de Fabião 1 apresentou *hot spots* somente no terceiro triênio.

Tabela 10: Comunidades na zona rural e bairros na zona urbana identificados como *hot spots* para casos de LTA, indicado por densidade de Kernel

	1º Triênio	2º Triênio	3º Triênio
Zona Rural			
	Brejo do Amparo	Brejo do Amparo	Brejo do Amparo
	Pé da Serra	Pé da Serra	Pé da Serra
	Tábua	Tábua	Fabião 1
	Levinópolis	Levinópolis	Levinópolis
	Barreiro	Barreiro	Barreiro
	Agreste	Tocantins	Tocantins
	Tocantins		
Zona urbana			
	Bandeirantes	Centro	Centro
	Centro	Vila São Vicente	Vila Brasilina
	Vila Margarete	Vila Paula	Bandeirantes
	Vila São Vicente	Vila Tatiana	
	Vila Paula	Vila Jadete	
		Vila Jussara	
		Jardim Daniel	

Aconteceu uma mudança bastante acentuada na distribuição dos casos de LTA quando se compara a zona urbana e rural. Enquanto, na zona rural apresentou *hot spots* em comunidades específicas no período de estudo, na zona urbana ocorreu muita alteração dos *hot spots* no período observado.

A área urbana de Januária apresentou uma concentração de *hot spots*. Esta concentração na área urbana foi no Centro da cidade, contudo este bairro está próximo ao Rio São Francisco que banha a cidade.

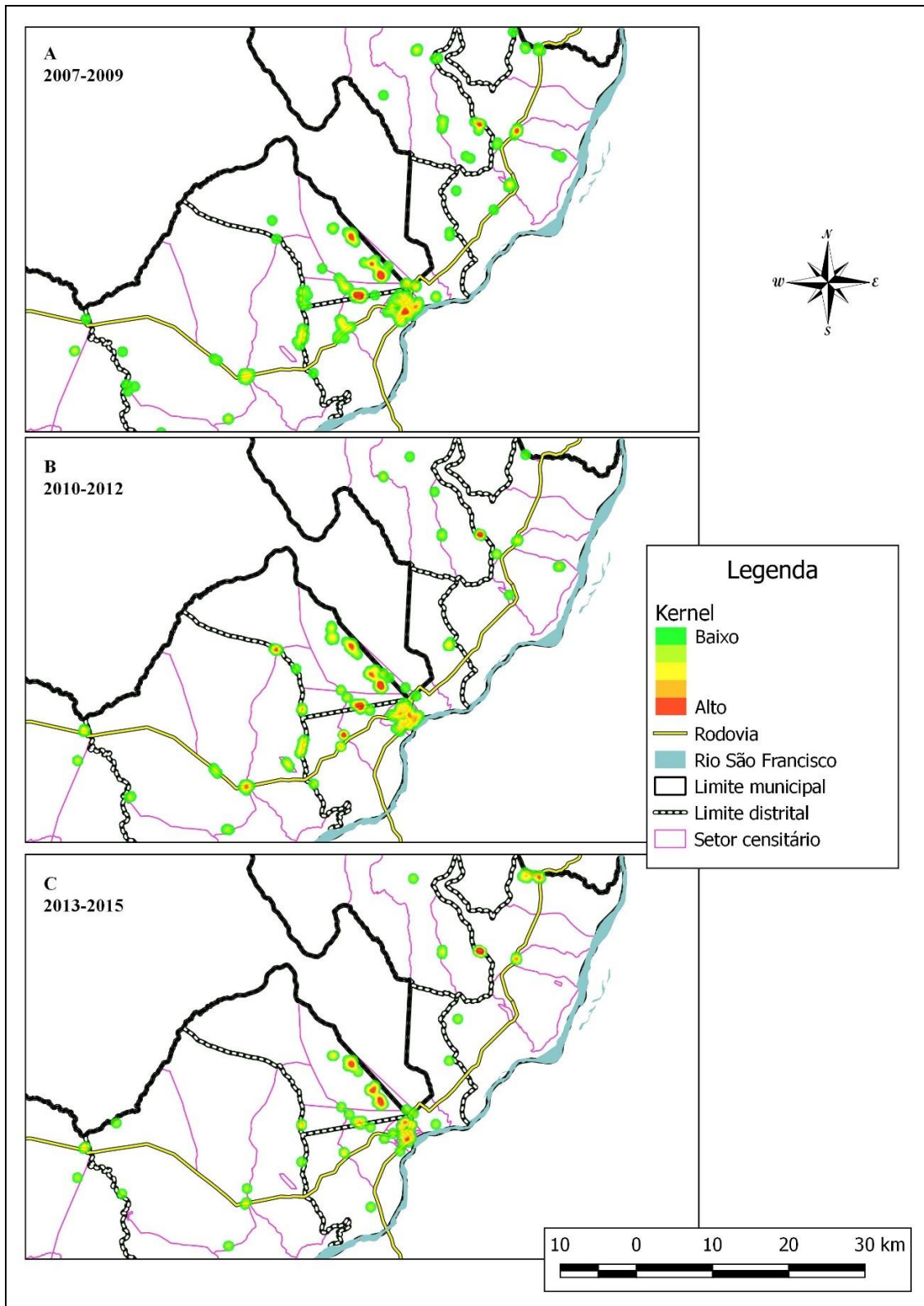


Figura 17: Mapa do município de Januária, em destaque a densidade de Kernel e as áreas quentes *hot spots* relacionados à infecção de LTA. Apresentando em três triênios, A - 1º triênio 2007-2009; B - 2º triênio 2010-2012; C - 3º triênio 2013-2015.

5.3.2.2 Distribuição direcional da LTA

A elipse de distribuição direcional permite identificar se ocorreu expansão e também orientação dos casos. A orientação é uma propriedade de significância considerável para a medida da elipse, pois é uma vantagem primária dessa medida. Sendo capaz de indicar o sentido dos casos com maior exatidão e locais com as maiores concentrações dos casos.

Foi construída a elipse de distribuição direcional em cada triênio (Figura 18) onde foi possível verificar as regiões e a direção de maior concentração dos casos de LTA. No primeiro e segundo triênio não ocorreu muita alteração da elipse de distribuição direcional, mantendo o ponto de centro médio próximo ao distrito de Brejo do Amparo. No terceiro triênio houve deslocamento da elipse de distribuição direcional. Ao comparar com o primeiro e segundo triênio, foi observado uma expansão dos casos de LTA com ao do tempo (Tabela 11 e Figura 18). A elipse ficou maior, reforçando a dispersão dos casos de LTA no terceiro triênio. Em números, o maior eixo aumentou de 1542.00 m no segundo triênio para 1910.94 m, representando um aumento no maior eixo de 23% no terceiro triênio (Tabela 11).

Tabela 11: Tamanho (m) e angulo da Elipse Direcional

Triênio	Maior eixo	Menor eixo	Ângulo
1°	1533.51	8982.10	61.8
2°	1542.00	8091.95	70.5
3°	1910.94	9815.61	64.0

A elipse também englobou o perímetro urbano de Januária. No primeiro e segundo triênio, a elipse atingiu todo o perímetro urbano de Januária, mostrando que o meio urbano possui uma grande quantidade de casos de LTA. Como a elipse atingiu o perímetro urbano, isso é algo de grande importância, visto que quando ocorre a formação de elipse em uma área urbana com uma grande densidade populacional favorece o processo de transmissão nessa área. Adicionalmente, todas as três elipses de distribuição direcional tiveram o maior eixo formado em cima da formação rochosa dentro do município

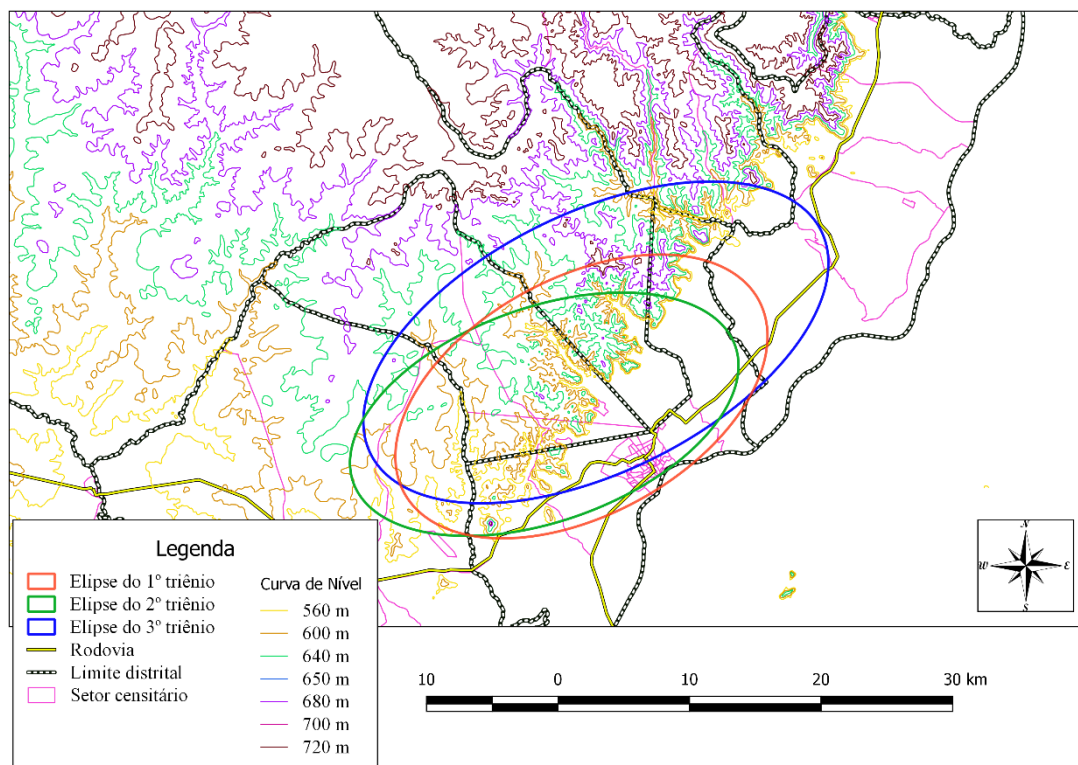


Figura 18: Elipse de distribuição direcional de casos de LTA no município de Januária para o período de 2007-2015. 1º triênio: 2007-2009; 2º triênio: 2010-2012; 3º triênio: 2013-2015.

As comunidades rurais que estão dentro da elipse podem ser consideradas regiões prioritárias para vigilância e controle da LTA no município. Mesmo com o deslocamento da elipse e seu aumento, algumas comunidades foram englobadas pela elipse em todo o período do estudado.

Por meio da elipse de distribuição direcional é possível inferir que: (i) houve uma grande concentração dos casos de LTA no distrito de Brejo do Amparo; (ii) com a formação da elipse na área urbana pode indicar a transmissão e manutenção do ciclo em ambiente urbanizado.

5.3.2.3 Análise de varredura de aglomerados espaciais e espaço temporal

Estatísticas de varredura são usadas para detectar e avaliar aglomerados de casos em uma configuração puramente espacial. Isso é feito pela varredura gradual da informação no espaço, assinalando o número de eventos observados e esperados no interior da janela em cada localidade. O uso dessa ferramenta permitiu a detecção de 4 aglomerados puramente espaciais para infecção da LTA dentro do município, sendo 2 de alto risco e 2 de baixo risco (Figura19).

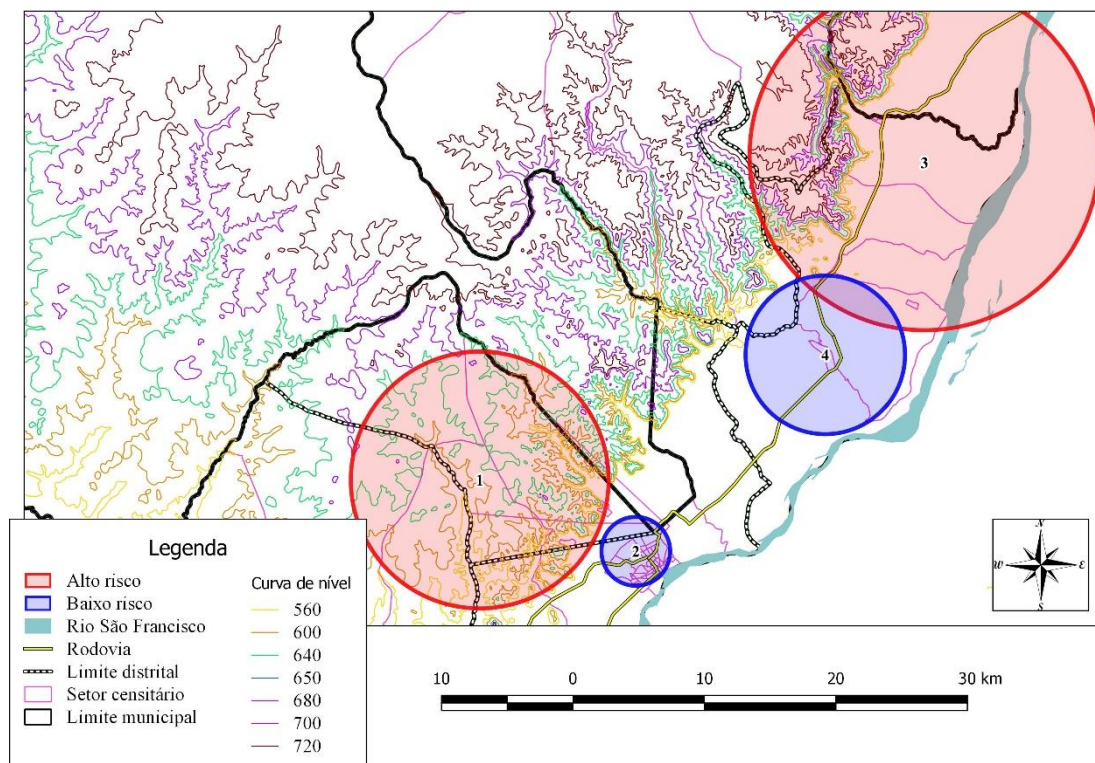


Figura 19: Análise de varredura e agrupamentos espaciais para infecção da LTA no município de Januária durante o período de 2007-2015. Setores em vermelho representam áreas de alto risco e setores em azul de baixo risco.

Por meio dessa técnica de varredura espacial é possível saber qual o risco de adoecer nessa região ao se comparar com as demais regiões. As áreas com alto risco foram os aglomerados de números 1 e 3, cada um com o RR em 16,8 e 4,3 vezes maior de adquirir a LTA, respectivamente, do que as pessoas que residem fora destas áreas. Esses dois aglomerados englobaram 6 setores censitários. O aglomerado de número 3 foi o que obteve o maior raio, de 13,3 Km de extensão. Os aglomerados de alto risco foram localizados na zona rural do município de Januária, acometendo os distritos de Brejo do Amparo, parte de Levinópolis e Riacho da Cruz (Figura 19). A Tabela 12 apresenta o RR, raio de cada aglomerado com a varredura espacial.

Tabela 12: Características dos agrupamentos puramente espacial dos casos de LTA no município de Januária, 2007-2015. Indicado são raio de extensão, quantidade de setores e o risco relativo para contrair LTA dentro de cada aglomerado

Aglomerado ID	Raio Km	Quantidade de setores censitários	Risco Relativo (RR)	p-valor
1	9,8	6	16,8	0,001
2	2,6	43	0,2	0,001
3	13,3	6	4,3	0,001
4	6,0	4	0,2	0,001

Os agrupamentos de baixo risco foram os de número 2 e 4, ambos tiveram o RR de 0,2. O aglomerado 2 englobou 43 setores censitários, todos na área urbana, já o aglomerado 4 englobou quatro setores censitários na zona rural (Tabela 12 e Figura 19). Nesta análise, o aglomerado 2 englobou quase toda a área urbana de Januária e identificou este como baixo risco de contrair LTA.

Por meio da varredura espaço temporal foram identificados três aglomerados com tendências temporais (Figura 20). Dentre esses aglomerados dois apresentaram alto risco, sendo esses aglomerados 1 e 3 com RR 17,3 e 5,4 vezes maior e dentro do período de 2007-2009. Estes aglomerados estão localizados na zona rural do município, englobando os distritos de Brejo do Amparo, parte de Levinópolis e Riacho da Cruz (Figura 20). O aglomerado 2 foi de baixo risco com RR de 0,1 (período 2013-2015), englobando quase toda a parte urbana de Januária (Tabela 14 e Figura 20).

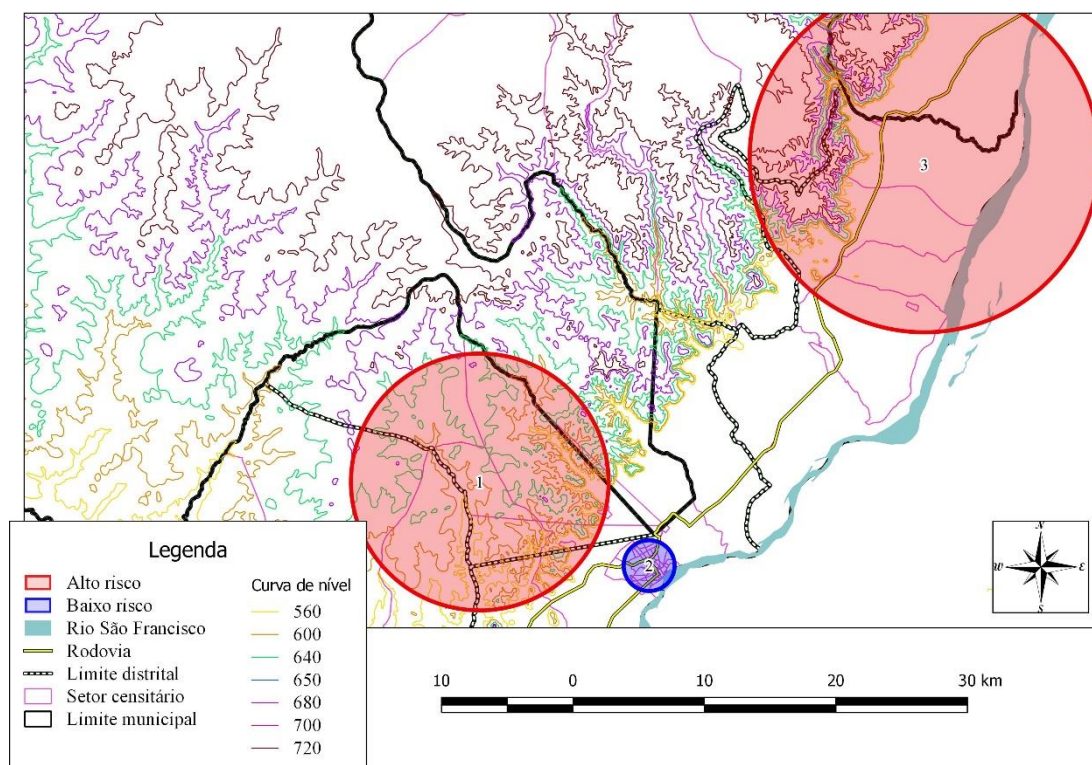


Figura 20: Aglomerados com tendências temporais para casos de LTA no município de Januária durante o período de 2007-2015. Setores em vermelho representam áreas de alto risco (período 2007 a 2009) e o setor em azul de baixo risco (período de 2013 a 2015).

Durante o período do estudo foram identificados dois aglomerados de alto risco com varredura espaço-temporal. Esses agrupamentos abrangem os distritos de Brejo do Amparo, parte de Levinópolis e Riacho da Cruz. O agrupamento de baixo risco na zona rural foi encontrado apenas no teste espacial, porém o aglomerado de baixo risco na zona urbana foi encontrado com ambos os testes, ou seja, puramente espacial e espaço-tempo (2013-2015).

Tabela 13 - Características dos agrupamentos espaço-temporal para casos de LTA no município de Januária tempo, 2007-2015. Indicado são raio de extensão, quantidade de setores e o risco relativo para contrair LTA dentro de cada aglomerado.

Aglomerado ID	Raio km	Tempo	Número de setores censitários	Risco Relativo (RR)	p-valor
1	9,8	2007 – 2009	6	17,3	0,001
2	1,9	2013 - 2015	44	0,1	0,001
3	13,3	2007 - 2009	6	5,4	0,001

6 DISCUSSÃO

6.1 Espacialização da leishmaniose tegumentar americana em Minas Gerais

Este estudo revelou detalhes importantes sobre LTA em Minas Gerais e no Brasil, a saber, que Minas Gerais é uma zona endêmica de preocupação no contexto nacional. Além disso, o estudo revelou que a doença mostra diferentes padrões de ocorrência em todo o estado. Nas últimas duas décadas, os casos de LTA no Brasil apresentaram um aumento no número e uma difusão espacial para todo o País. Na década de 1980, era registrado cerca de 5.000 casos por ano em 19 estados e atualmente são notificados aproximadamente 20.000 casos por ano e com registro de casos autóctones em todos os estados do Brasil, assim é possível observar uma dispersão da LTA no País (BRASIL, 2017).

No presente estudo tentamos compreender as mudanças espaciais e temporais relacionada a LTA em Minas Gerais. Para isto, foram utilizadas ferramentas em SIG para identificar *clusters* espaciais da doença. Estas ferramentas vêm sendo amplamente utilizadas em diversos Países na tentativa de identificar áreas prioritárias para vigilância e o controle de diversas doenças inclusive a leishmaniose tegumentar (HOLAKOUIE-NAIENI et al., 2017; SADEQ, 2016). Alguns estudos já foram realizados no Brasil na busca de regiões prioritárias para o controle de certas doenças, como a malária (ATANAKA-SANTOS; SOUZA-SANTOS; CZERESNIA, 2007) Leishmaniose visceral e cutânea (ARAÚJO et al., 2013; BARBOSA et al., 2014; MELCHIOR; BRILHANTE; CHIARAVALLLOTI-NETO, 2017).

A taxa de incidência média foi de 6,10/100.000 habitantes, sendo abaixo da média nacional, que é de 14,7/100.000 habitantes (BRASIL, 2017). Quando as taxas de incidência foram calculadas para as diferentes mesorregiões, observou-se um pico de incidência no ano de 2010 em todas as mesorregiões. Estes picos são comuns na taxa de incidência por LTA, que podem variar entre intervalos de 5 a 10 anos (GLESBY et al., 2012; VITA et al., 2016). Este aumento na taxa de incidência em praticamente todas as mesorregiões pode indicar uma influência ambiental comum a todo o estado, mas não pesquisada neste estudo. Ações que alteram o ambiente natural podem contribuir para o aumento da taxa de incidência, este aumento vem sendo relatado em áreas que foram recentemente desmatadas, no Brasil (MELO; ROSSONI; TEODORO, 2017; SOARES et al., 2014). Outro fato que pode ter contribuído para o pico da taxa de incidência em 2010 pode estar relacionado a mudanças climáticas (PURSE et al., 2017). Em 2009-2010 houve a ocorrência de El Niño - Oscilação Sul, que já foi associado a flutuações na taxa de incidência das leishmanioses após este

fenômeno (CHAVES et al., 2014; GLESBY et al., 2012). A oscilação da taxa de incidência pode ter ocorrido pela influência que este fenômeno exerce no clima, pois o El Niño pode proporcionar o aumento das populações de flebotomíneos durante e após a sua ocorrência, como foi relatado por outras pesquisas (CHAVES et al., 2014). De acordo com os dados meteorológicos nacionais, houve uma quantidade de chuva acima da média histórica no período de 2007 a 2009, algo que não ocorreu em 2010 (CPTEC, 2015). Este efeito sobre os fatores climáticos locais pode ter desempenhado um papel importante para as populações de vetores e hospedeiros reservatórios e, em soma, para a epidemiologia e interferir na taxa de incidência da LTA, como também demonstrado por outros trabalhos (FRANKE et al., 2002).

No período do estudo, a maioria dos casos estava agrupada em cinco mesorregiões: Norte de Minas, Vale do Rio Doce, Jequitinhonha, Metropolitano de Belo Horizonte e Zona da Mata. Este agrupamento em cinco mesorregiões pode ser por fatores ambientais (RAMEZANKHANI et al., 2017a; ZAIDI et al., 2017). Alguns fatores climáticos e ambientais já foram associados com a presença de *clusters* espacial, especialmente temperatura e umidade (RAMEZANKHANI et al., 2017a) ou de áreas desérticas (CHELBI et al., 2009). Fatores ambientais semelhantes também poderiam ter contribuídos para o agrupamento espacial da LTA no estado de Minas Gerais, porém, tais fatores ambientais não foram explorados no presente trabalho, mas poderão ser abordados em estudos futuros.

Foi possível identificar municípios prioritários para vigilância em 8 mesorregiões, estes municípios merecem atenção especial. Alguns estudos já foram realizados no Brasil, para tentar identificar regiões prioritárias para vigilância, no entanto, eles buscaram localizar circuitos de produção de LTA (KAWA; SABROZA, 2002; MONTEIRO et al., 2009). Este método é calculado pela quantidade de casos por Km² e é uma metodologia importante, pois com ela foi possível identificar áreas com grande concentração de casos (BRASIL, 2017). No Brasil, são conhecidos 31 circuitos de produção para LTA e Minas Gerais teve 3 circuitos de produção entre 2007 a 2013, sendo nas mesorregiões Metropolitano de Belo Horizonte, Vale do Rio Doce e Norte de Minas (TEMPONI, 2015; VALDÉS, 2012). A identificação do circuito tem a sua relevância, entretanto foi observado locais com altas taxas de incidências que não foram indicados nos trabalhos anteriores (circuitos de produção). Neste caso, com o uso de LISA foi possível identificar *clusters* em 8 mesorregiões, enquanto os circuitos foram observados apenas em 3 mesorregiões. Em geral, técnicas exploratórias, como índices de Moran Global associado com LISA, são muito úteis na identificação de áreas prioritárias e para a implementação de políticas públicas relacionadas ao monitoramento e controle de

doenças (DRUCK et al., 2004). Além disso, durante o estudo, foram identificados os municípios com prioridade intermediária nos três triênios. A maioria desses municípios estavam localizados próximo aos municípios com alta prioridade e que provavelmente foram influenciadas por eles. Tais municípios com prioridade intermediária poderão, no futuro próximo, passar a ser classificados como municípios de alta prioridade. Alguns estudos que utilizaram análise espacial, relataram quando regiões prioritárias para vigilância eram identificadas e estes locais foram priorizados havia uma redução efetiva dos casos de leishmanioses (BHUNIA et al., 2013; KOOPMAN; SIMON; RIOLO, 2005).

O número de pessoas infectadas em ambientes urbanos e rurais foram semelhantes, o que pode indicar uma urbanização da doença no estado. O monitoramento dos municípios classificados como alta prioridade para a vigilância é importante porque estes municípios podem influenciar seus vizinhos e a dispersão dos hospedeiros reservatórios ou vetores para LTA pode ocorrer, como relatado, por exemplo, para o estado do Rio de Janeiro (SOARES et al., 2017). Assim, um fator importante para o aumento das taxas de incidência poderia ser a migração de reservatórios para a proximidade das moradias, como já relatado em alguns locais em Minas Gerais e Rio de Janeiro (MARCELINO et al., 2011; QUARESMA et al., 2011; SOARES et al., 2017). Importante, um desses estudos indicou que a expansão da LTA entre municípios vizinhos foi observada independentemente do desmatamento ou migração humana, podendo assim ter ocorrido devido a mobilidade dos reservatórios (SOARES et al., 2017). Os pequenos roedores possuem estreita afinidade com o homem e possivelmente são capazes de transportar o parasita entre os municípios vizinhos (BRANDÃO-FILHO et al., 2003; FERREIRA et al., 2015; MARCELINO et al., 2011; MONTEIRO et al., 2009; SOARES et al., 2017). Em Minas Gerais, vários animais foram encontrados naturalmente infectados com *L. brasiliensis*. As principais espécies de mamíferos infectados foram *Rattus rattus* ou *Mus Musculus* que são roedores cosmopolita e com uma relação muito próxima ao homem (FERREIRA et al., 2015). Outros estudos foram realizados em Minas Gerais apontou a importância dos pequenos roedores e mamíferos silvestres como hospedeiros das diversas espécies de *Leishmanias* spp e seu papel na transmissão e manutenção do ciclo (MARCELINO et al., 2011; QUARESMA et al., 2011). Alguns trabalhos sugerem que a presença de pequenos roedores perto da casa como fator de risco para adquirir a LTA (SOFIZADEH et al., 2016). Estes animais, devido à sua proximidade com os seres humanos, podem se mover livremente entre os municípios e contribuir para a expansão da LTA (SOARES et al., 2017).

A primeira parte do estudo, houve algumas limitações relacionadas ao uso de dados secundários, por exemplo, entrada incompleta ou falta de dados e informações omitidas ou desconhecidas. Também, foi além desse estudo de pesquisar e incluir fatores ambientais e buscar correlações entre o aumento da incidência e a expansão dos municípios prioritários de vigilância no LTA no estado. No mesmo sentido, não foi possível investigar a contribuição de populações de reservatórios ou vetores nas mudanças espaciais e temporais da LTA em Minas Gerais. Isso poderia ser abordado em estudos futuros. Apesar dessas limitações, os dados foram suficientes para inferir informações estatisticamente significativas sobre a epidemiologia da LTA no estado de Minas Gerais.

6.2 Espacialização da leishmaniose tegumentar americana em Januária, MG

O município de Januária, localizado na região Norte do estado de Minas Gerais foi o local escolhido para o desenvolvimento de um estudo sobre a distribuição espacial e espaço temporal da LTA, além dos fatores ambientais associados com o perfil epidemiológico da doença. Januária é o município mineiro com a maior ocorrência de casos de LTA. As principais características dos indivíduos mais acometidos foram sexo masculino (59,4%), entre 20 e 40 anos e morador da zona rural. A maior parte dos pacientes apresentou um membro com lesão, sendo os membros superiores os mais acometidos e da forma clínica de leishmaniose tegumentar Localizada. Essas características da população mais acometida, possivelmente sejam explicadas por exposição ocupacional específica para o gênero masculino (KLAUS, 1999; VITA et al., 2016). Após o tratamento no ambulatório em Januária diversos prontuários apresentaram lesão em fase de epitelização, porém, não houve relatos de retorno destes pacientes para acompanhamento médico até o final. O não retorno ao consultório, provavelmente, é devido à distância de muitas localidades dentro do município ou o difícil deslocamento que alguns indivíduos possam enfrentar para chegar no perímetro urbano. Como não houve o retorno para novas consultas provavelmente ocorreu a cura total da lesão nestes casos.

Após a espacialização dos casos de LTA em Januária, observou-se que havia uma grande quantidade de casos próximos a zona urbana do Município. Esse já era um resultado esperado devido ao fato que as pessoas residentes nas comunidades próximas a área urbana encontram maior facilidade para se deslocar até a sede para receber tratamento. O município tem uma extensão muito grande e existem comunidades bem afastadas. Nas comunidades e distritos mais distantes é possível que haja mais casos de LTA, porém devido a dificuldades

de deslocamento até a sede esses pacientes não procuram atendimento médico e aguardam que haja a complicação da doença ou cura espontânea.

A transmissão da LTA é vetorial e diversas variáveis não humanas podem contribuir para as flutuações da doença. Em Januária a doença apresentou um padrão de ocorrência sazonal com maior registro dos casos da doença em seguida ao período chuvoso. Esta sazonalidade pode indicar um aumento da população de flebotomíneos após este período, como já foi publicado em outras localidades de Minas Gerais (FRANÇA-SILVA et al., 2005; NASCIMENTO et al., 2013) e no estado da Bahia (GLESBY et al., 2012). Porém, não se pode afirmar que o aumento dos casos de LTA após o período chuvoso foi pelo aumento da fauna flebotomínica na região, pois não houve coleta entomológica.

Em Januária ocorreu um pico na taxa de incidência da doença no ano de 2009 e uma diminuição nos anos seguintes. É comum observar picos recorrentes que variam entre intervalos de 5 a 10 anos (GLESBY et al., 2012; VITA et al., 2016), porém, a redução decrescente da taxa de incidência após 2009 em Januária e após 2010 em Minas Gerais pode indicar uma influência ambiental bem maior do que simplesmente precipitação e umidade local. A redução da taxa de incidência após 2010 não ocorreu somente em Januária mas também em Minas Gerais, ela também foi observado no estado do Rio de Janeiro (VITA et al., 2016). Um fator climático que ocorreu nesse período foi o fenômeno climático El Niño - Oscilação Sul (CHAVES et al., 2014). Este fenômeno se deve ao aquecimento anormal das águas superficiais no oceano Pacífico Trópica e que pode afetar o clima na América do Sul. Possivelmente a taxa de incidência mais elevada nos anos de 2009 e 2010 se deve ao El Niño, pois após este fenômeno houve a redução da taxa de incidência. Alguns estudos já relataram uma associação positiva entre o aumento da taxa de incidência da LTA durante o El Niño Oscilação Sul, provavelmente, devido à forte influência sobre fatores ambientais (CARDENAS et al., 2006; PURSE et al., 2017).

Em Januária a precipitação e a umidade apresentaram uma correlação positiva com o aumento dos casos de LTA, o que não resultou para o fator temperatura no município. Um estudo realizado com modelagem matemática indicou que ambientes quentes e úmidos estão associados com altos índices de incidências da LTA (KARAGIANNIS-VOULES et al., 2013). Alguns trabalhos apontaram que a temperatura e a umidade são capazes de influenciar o aumento da densidade vetorial (CHAVES; PASCUAL, 2006; PURSE et al., 2017; VALDERRAMA-ARDILA et al., 2010). Porém, a temperatura não apresentou significância estatística, isso provavelmente se deve ao fato do município ter altas temperaturas quase

durante todo ano, com temperatura média de 30°C (INMEP, 2017). A umidade é importante para o aumento da fauna flebotomínica da determinada região, pois ela influencia na sobrevivência dos ovos dos flebotomíneos (LAWYER; PERKINS, 2000; RAMEZANKHANI et al., 2017a). Nesse sentido, mudanças climáticas podem influenciar positivamente ou negativamente a transmissão da doença e facilitar ou na expansão da doença para áreas onde antes não havia casos (BOUNOUA et al., 2013).

A LTA apresentou um perfil de transmissão especialmente na zona rural, contudo, em Januária houve uma grande ocorrência de *hot spots* na zona urbana, o que indica diversos casos nesse ambiente. Os bairros mais afetados foram próximos ao Rio São Francisco que banha a cidade. Tal região pode ser propícia para criadouros do vetor e abrigo para hospedeiros reservatórios. Os casos concentrados nesse bairro chamam bastante atenção devido ao grande fluxo de pessoas e presença de comércio no município. Outro fato importante foi a concentração de *hot spots* nas regiões centrais da zona urbana, visto que a região é bem urbanizada, porém próximo do Rio São Francisco. Em geral, os *hot spots* apresentaram uma grande variação nos três triênios, o que pode indicar que a LTA provavelmente foi adquirida fora do meio urbano. Neste caso, mereceria um levantamento da fauna flebotomínica dentro da zona urbana e sobre a taxa de infecção dos flebotomíneos encontrados, para verificar se a infecção ocorre no local ou se são casos importados da zona rural do município de Januária.

Em Januária a LTA está distribuída entre a zona rural e urbana. Apesar da redução na taxa de incidência no terceiro triênio, houve expansão e deslocamento da doença no município. Na zona urbana do Município a densidade de Kernel apresentou diversos *hot spots*. A elipse de distribuição direcional englobou no primeiro e segundo triênio toda a zona urbana e parte dela no terceiro triênio, fato esse que indica uma grande quantidade de casos nessa área. Mesmo com esses dois testes indicando uma grande quantidade de casos no meio urbano, não se pode afirmar que está ocorrendo uma urbanização da LTA em Januária. A densidade de Kernel e análises por Elipse de distribuição direcional não consideram a população exposta. Além disso, a análise de varredura utilizou o modelo de Poisson, que considerou a população exposta e neste caso não houve a formação de aglomerados de alto risco no meio urbano. Ao contrário, por análise de varredura resultou um aglomerado de baixo risco na zona urbana. Assim, Januária manteve um perfil de transmissão rural como já foi demonstrado em outro estudo realizado em São João das Missões, município vizinho a Januária (QUARESMA et al., 2011). Mesmo com o perfil de transmissão rural, a presença de

hot spots e a formação da elipse na zona urbana, pode indicar um possível processo de urbanização da doença, como já vem observado em outros municípios como em Várzea da Palma, também na mesorregião Norte do estado de Minas Gerais. Ali, foi encontrada uma grande densidade populacional de importantes espécies vetores para *Leishmania* (DE CASTILHO SANGUINETTE et al., 2015). Desta forma, as análises apontaram mais uma vez para a necessidade de um levantamento entomológico na zona urbana do município.

Por meio da análise de varredura de espacial foi possível definir as áreas de risco. Muitos fatores podem influenciar nesta difícil definição de áreas prioritárias, entre eles os problemas de se identificar o real local onde ocorreu a infecção. Para as áreas de risco utilizou-se o local de residência como possível local de infecção, devido ao hábito crepuscular e noturno de alguns vetores (SOUZA et al., 2014). Apesar de ser o município mineiro com a maior ocorrência de LTA, os estudos sobre a doença em Januária são escassos. O resultado da varredura espacial identificou 4 agrupamentos puramente espaciais com significância estatística para LTA. Estes agrupamentos espaciais são dois de alto risco e dois de baixo risco. Um agrupamento de alto risco englobou o distrito de Brejo do Amparo e comunidades adjacentes, localizado a noroeste da zona urbana do município. O outro aglomerado de alto risco englobou as comunidades de Fabião, Agreste e Jatobá, localizadas nos distritos de Riacho da Cruz e Levinópolis. Este aglomerado fica localizado a nordeste do meio urbano de Januária e faz divisa com o município de Itacarambi. Os dois aglomerados de alto risco estão localizados na zona rural e possuem características similares. Isso indica que em ambos os locais existem fatores ambientais que contribuem para uma maior ocorrência da LTA. No município existe um afloramento de paredões rochosos de calcário e dolomita. Em ambientes similares já foram relatados diversos casos da doença em domicílios situados próximos a paredões rochosos (DIAS et al., 2007; NUNES et al., 2006). O aglomerado nº 3 englobou parte do Parque Nacional Cavernas do Peruaçu e em coletas entomológicas realizadas neste local foi encontrada a espécie *Ny. intermedia* que é um possível vetor da LTA (BARATA et al., 2008). Porém, o trabalho realizado por Barata et al. (2008) não investigou se os flebotomíneos capturados estavam infectados por alguma espécie de *Leishmania*. As análises pela elipse de distribuição direcional também reforçaram uma associação entre a presença da formação rochosa com um risco maior de casos de LTA no município. Isto pode sugerir que tal formação rochosa deve ser um ótimo local para reprodução e manutenção do ciclo silvestre da LTA. Neste ambiente pode ter condições ideais para reprodução do vetor e servir de abrigo para reservatórios silvestres da doença.

Por meio da varredura espaço-temporal foi observado a formação de três aglomerados, dois de alto risco e um de baixo risco. O aglomerado de baixo risco englobou o meio urbano. Esse aglomerado foi no período de 2013-2015, justamente quando a elipse de distribuição direcional não englobou o meio urbano. Os aglomerados de alto risco indicado pela análise espaço temporal foram durante o período de 2007-2009, justamente na época com as maiores taxas de incidência. Essas oscilações de casos ao longo do tempo poderiam ter ocorridos por fatores já citados anteriormente (PURSE et al., 2017).

No último triênio houve uma dispersão dos casos de LTA. É possível observar a dispersão pela elipse de distribuição direcional que ocorreu direcionada para nordeste do município. A dispersão que ocorreu no último triênio pode ser por fatores diversos que foram capazes de influenciar tanto a nível municipal quanto a nível estadual, pois neste período a expansão ocorreu nos dois níveis. Um aspecto de doenças transmitidas por vetores são os hospedeiros, que pode ser responsável pela manutenção e dispersão da doença (MONTEIRO et al., 2005).

7 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

No presente trabalho, os cálculos do Índice de Moran Global junto com o mapeamento de risco LISA permitiram a identificação e quantificação das áreas de estabilização e expansão da LTA ao longo do tempo, bem como a identificação de regiões que compartilharam padrões espaciais similares. Os resultados aqui relatados podem auxiliar e orientar na implementação de ações de controle da doença no estado de Minas Gerais. Além disso, foram identificados um total de 124 municípios classificados como alta prioridade, dos quais 36 municípios merecem atenção especial para o controle, pois podem influenciar as áreas vizinhas e podem contribuir para a expansão do LTA dentro e fora do estado.

No município de Januária, em específico, as áreas com as maiores incidências foram os distritos de Brejo do Amparo, Levinópolis, Tejuco e Riacho da Cruz. Estas regiões apresentaram as maiores taxas de incidência no período observado. Porém, casos de LTA foram registrados tanto no meio urbano quanto no meio rural e uma redução das taxas de incidência ao longo do tempo pesquisado. Isso foi confirmado por análise de elipse de distribuição.

Por meio da análise de varredura (espacial e espaço temporal) foi possível identificar dois aglomerados de alto risco, o distrito de Brejo do Amparo (RR 16,8) e a região noroeste com os distritos de Riacho da Cruz e Levinópolis (RR 4,3). Os aglomerados de baixo risco englobaram a zona urbana (RR 0,2) e parte do distrito de Riacho da Cruz (RR 0,2).

Com a análise de espaço temporal foi identificado dois de alto risco no distrito de Brejo do Amparo com RR 17,3 e a região noroeste com os distritos de Riacho da Cruz e Levinópolis com RR 5,4 (2007-2009). O aglomerado de baixo risco englobou todo o meio urbano de Januária com RR 0,1 (2013-2015). Neste sentido, a combinação de diferentes abordagens de análise espacial e temporal se apresentou efetivo na identificação de áreas prioritárias para implantação de medidas de vigilância e controle.

Novos estudos relacionados à distribuição espacial da LTA no município de Januária deveriam avaliar não somente a localização espacial dos casos humanos, mas também variáveis que podem influenciar no surgimento de novos casos, como a proximidade com áreas silvestres, presença de espécies de vetores, presença de vetores infectados e hospedeiros silvestres. Estes novos estudos poderiam ajudar a compreender ainda melhor a

epidemiologia da LTA no município mineiro com maior quantidade de casos em todo o estado.

REFERÊNCIAS

- ABRAMS, A. M.; KLEINMAN, K. P. A SaTScanTM macro accessory for cartography (SMAC) package implemented with SAS[®] software. **International Journal of Health Geographics**, v. 6, n. 1, p. 6, 2007.
- AKHOUNDI, M. et al. A Historical Overview of the Classification, Evolution, and Dispersion of Leishmania Parasites and Sandflies. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 10, n. 3, p. e0004349, 2016.
- ALVAR, J. et al. Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. **PLoS ONE**, v. 7, n. 5, p. e35671, 31 maio 2012.
- ANSELIN, L. Local Indicators of Spatial Association-LISA. **Geographical Analysis**, v. 27, n. 2, p. 93–115, 3 set. 1995.
- ARAÚJO, V. E. M. DE et al. Relative Risk of Visceral Leishmaniasis in Brazil: A Spatial Analysis in Urban Area. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 11, p. e2540, 2013.
- ATANAKA-SANTOS, M.; SOUZA-SANTOS, R.; CZERESNIA, D. Spatial analysis for stratification of priority malaria control areas, Mato Grosso State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, n. 5, p. 1099–1112, maio 2007.
- BARATA, R. A. et al. Flebotomíneos do Parque Nacional Cavernas do Peruaçu, MG. **Neotropical Entomology**, v. 37, n. April, p. 226–228, 2008.
- BARBOSA, D. S. et al. Spatial analysis for identification of priority areas for surveillance and control in a visceral leishmaniasis endemic area in Brazil. **Acta tropica**, v. 131, n. 1, p. 56–62, mar. 2014.
- BASANO, S. DE A.; CAMARGO, L. M. A. Leishmaniose tegumentar americana: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 7, n. 3, p. 328–337, set. 2004.
- BEDOYA-PACHECO, S. J. et al. Endemic Tegumentary Leishmaniasis in Brazil: Correlation between Level of Endemicity and Number of Cases of Mucosal Disease. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 84, n. 6, p. 901–905, 1 jun. 2011.
- BHUNIA, G. S. et al. Spatial and temporal variation and hotspot detection of kala-azar disease in Vaishali district (Bihar), India. **BMC Infectious Diseases**, v. 13, n. 1, p. 64, 2 dez. 2013.
- BOUNOUA, L. et al. Linking Climate to Incidence of Zoonotic Cutaneous Leishmaniasis (*L. major*) in Pre-Saharan North Africa. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 10, n. 8, p. 3172–3191, 31 jul. 2013.
- BRANDÃO-FILHO, S. P. et al. Wild and synanthropic hosts of *Leishmania (Viannia) braziliensis* in the endemic cutaneous leishmaniasis locality of Amaraji, Pernambuco State, Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 97, n. 3, p. 291–296, maio 2003.

BRASIL. **Introdução à Estatística Espacial para Saúde Pública**. 1ª ed. Brasília - DF: [s.n.]. v. 3

BRASIL, ; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana**. Edição ele ed. Brasília - DF: Ministério da Saúde, 2017.

CAMPBELL-LENDRUM, D. H. et al. Domesticity of *Lutzomyia whitmani* (Diptera: psychodidae) populations: field experiments indicate behavioural differences. **Bulletin of entomological research**, v. 90, n. 1, p. 41–8, fev. 2000.

CARDENAS, R. et al. Impact of climate variability in the occurrence of leishmaniasis in northeastern Colombia. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 75, n. 2, p. 273–7, ago. 2006.

CARVALHO, M. S.; SOUZA-SANTOS, R. Análise de dados espaciais em saúde pública: métodos, problemas, perspectivas. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, n. 2, p. 361–378, abr. 2005.

CHAVES, L. F. et al. Cutaneous Leishmaniasis and Sand Fly Fluctuations Are Associated with El Niño in Panamá. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 10, p. e3210, 2 out. 2014.

CHAVES, L. F.; PASCUAL, M. Climate Cycles and Forecasts of Cutaneous Leishmaniasis, a Nonstationary Vector-Borne Disease. **PLoS Medicine**, v. 3, n. 8, p. e295, 15 ago. 2006.

CHELBI, I. et al. Spatial Correlation Between *Phlebotomus papatasi* Scopoli (Diptera: Psychodidae) and Incidence of Zoonotic Cutaneous Leishmaniasis in Tunisia. **Journal of Medical Entomology**, v. 46, n. 2, p. 400–402, 1 mar. 2009.

COSTA, M. A. et al. Ancient Leishmaniasis in a Highland Desert of Northern Chile. **PLoS ONE**, v. 4, n. 9, p. e6983, 10 set. 2009.

CPTEC. **Centro de Previsão de Tempo e Estudos Climáticos**. Disponível em: <<http://www.cptec.inpe.br/>>. Acesso em: 1 dez. 2017.

CRUZ, C. F. R. **Fatores de Risco para Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) no município de Bandeirantes, Paraná, Brasil**. São Paulo: Universidade de São Paulo, 25 maio 2015.

DE CASTILHO SANGUINETTE, C. et al. Comparison of the phlebotomine (Diptera: Psychodidae) fauna of urban, transitional, and wild areas in northern Minas Gerais, Brazil. **Parasites & Vectors**, v. 8, n. 1, p. 428, 19 dez. 2015.

DE SOUZA, A. A. A. et al. Natural *Leishmania* (*Viannia*) infections of phlebotomines (Diptera: Psychodidae) indicate classical and alternative transmission cycles of American cutaneous leishmaniasis in the Guiana Shield, Brazil. **Parasite**, v. 24, p. 13, 15 maio 2017.

DIAS, E. S. et al. Flebotomíneos (Diptera: Psychodidae) de um foco de leishmaniose tegumentar no Estado de Minas Gerais. **Revista da Sociedade Brasileira de**

Medicina Tropical, v. 40, n. 1, p. 49–52, 2007.

DINIZ, D. S.; COSTA, A. S. V.; ESCALDA, P. M. F. The effect of age on the frequency of adverse reactions caused by antimony in the treatment of American tegumentary leishmaniasis in Governador Valadares, State of Minas Gerais, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, n. 5, p. 597–600, out. 2012.

DOUVOYIANNIS, M. et al. Cutaneous leishmaniasis in North Dakota. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 59, n. 5, p. e73-5, 1 set. 2014.

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

ESPINOSA, O. A. et al. An appraisal of the taxonomy and nomenclature of trypanosomatids presently classified as *Leishmania* and *Endotrypanum*. **Parasitology**, p. 1–13, 15 dez. 2016.

FERREIRA, E. DE C. et al. Mixed infection of *Leishmania infantum* and *Leishmania braziliensis* in rodents from endemic urban area of the New World. **BMC veterinary research**, v. 11, n. 1, p. 71, 20 mar. 2015.

FERREIRA, M. C. **Iniciação à análise geoespacial: teoria, técnicas e exemplos para geoprocessamento**. 1. ed. São Paulo: Unesp, 2014.

FONSECA, E. DA S. et al. Spatial epidemiology of American cutaneous leishmaniasis in a municipality of west São Paulo State, Brazil. **Journal of vector borne diseases**, v. 51, n. 4, p. 271–5, dez. 2014.

FRANÇA-SILVA, J. C. et al. Importance of *Lutzomyia longipalpis* in the dynamics of transmission of canine visceral leishmaniasis in the endemic area of Porteirinha Municipality, Minas Gerais, Brazil. **Veterinary Parasitology**, v. 131, n. 3–4, p. 213–220, ago. 2005.

FRANKE, C. R. et al. Impact of El Niño/Southern Oscillation on Visceral Leishmaniasis, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 8, n. 9, p. 914–917, set. 2002.

GALATI, E. A. B. Classificação de Phlebotominae. In: RANGEL, E. F.; LAINSON, R. (Ed.). **Flebotomíneos do Brasil**. Rio de Janeiro/RJ: Fiocruz, 2003. p. 23–53.

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.

GIL, J. F. et al. Urban transmission of American cutaneous leishmaniasis in Argentina: spatial analysis study. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 82, n. 3, p. 433–40, mar. 2010.

GLESBY, M. J. et al. Epidemiological and Clinical Changes in American Tegumentary Leishmaniasis in an Area of *Leishmania (Viannia) braziliensis* Transmission Over a 20-Year Period. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 86, n. 3, p. 426–433, 1 mar. 2012.

GONTIJO, C. M. F. et al. Epidemiological studies of an outbreak of cutaneous leishmaniasis in the Rio Jequitinhonha Valley, Minas Gerais, Brazil. **Acta Tropica**, v. 81, n. 2, p. 143–150, fev. 2002.

HANDLER, M. Z. et al. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: Clinical perspectives. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 73, n. 6, p. 897–908, 2015.

HARHAY, M. O. et al. Urban parasitology: Visceral leishmaniasis in Brazil. **Trends in Parasitology**, v. 27, n. 9, p. 403–409, 2011.

HASHIGUCHI, Y. et al. Diffuse and disseminated cutaneous leishmaniasis : clinical cases experienced in Ecuador and a brief review Diffuse and disseminated cutaneous leishmaniasis : clinical cases experienced in Ecuador and a brief review. **Tropical Medicine and Health**, n. May, p. 1–9, 2016.

HOLAKOUIE-NAIENI, K. et al. Reprint of “Spatial modeling of Cutaneous Leishmaniasis in Iran from 1983 to 2013”. **Acta tropica**, v. 165, p. 90–95, jan. 2017.

IBGE, I. B. DE G. E. E. **IBGE Cidades**. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br>>. Acesso em: 3 out. 2017.

INMEP, I. N. DE M. **BDMEP - Banco de Dados Meteorológicos para Ensino e Pesquisa**. Disponível em: <<http://www.inmet.gov.br>>. Acesso em: 3 dez. 2017.

KARAGIANNIS-VOULES, D. A. et al. Bayesian Geostatistical Modeling of Leishmaniasis Incidence in Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 5, 2013.

KAWA, H.; SABROZA, P. C. Spatial distribution of tegumentary leishmaniasis in the city of Rio de Janeiro. **Caderno de Saúde Pública**, v. 18, n. 3, p. 853–865, 2002.

KILLICK-KENDRICK, R. Phlebotomine vectors of the leishmaniasis: a review. **Medical and veterinary entomology**, v. 4, n. 1, p. 1–24, jan. 1990.

KLAUS, S. Epidemiology of cutaneous leishmaniasis. **Clinics in Dermatology**, v. 17, n. 3, p. 257–260, 6 maio 1999.

KOOPMAN, J. S.; SIMON, C. P.; RIOLO, C. P. When to Control Endemic Infections by Focusing on High-Risk Groups. **Epidemiology**, v. 16, n. 5, p. 621–627, set. 2005.

KROLEWIECKI, A. J. et al. A randomized clinical trial comparing oral azithromycin and meglumine antimoniate for the treatment of American cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis*. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 77, n. 4, p. 640–6, out. 2007.

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. The Neotropical Leishmania species: a brief historical review of their discovery, ecology and taxonomy. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 1, n. 2, p. 25–33, jun. 2010.

LAINSON, R.; SHAW, J. J. The Leishmaniasis in Biology and Medicine, Vol. 1. Biology and Epidemiology. Ed. W. Peters and R. Killick-Kendrick. 550 pages plus index. ISBN 0 12 552101 4. Academic Press, London, 1987. £69.00. **Parasitology**, v. 96, n. 3, p. 642, 6 jun. 1988.

LAWYER, P. G.; PERKINS, P. V. Leishmaniasis and Trypanosomiasis. In: **Medical Entomology**. Dordrecht: Springer Netherlands, 2000. p. 231–298.

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

MARCELINO, A. P. et al. Molecular detection of Leishmania braziliensis in Rattus norvegicus in an area endemic for cutaneous leishmaniasis in Brazil. **Veterinary parasitology**, v. 183, n. 1–2, p. 54–8, 29 dez. 2011.

MARTÍNEZ, M. I. **ESTRATIGRAFIA E TECTÔNICA DO GRUPO BAMBUÍ NO NORTE DO ESTADO DE MINAS GERAIS**. Belo Horizonte/MG: Dissertação de mestrado em Geologia, 2007.

MARZOCHI, M. C.; MARZOCHI, K. B. Tegumentary and visceral leishmaniasis in Brazil: emerging anthroponosis and possibilities for their control. **Cadernos de saude publica / Ministerio da Saude, Fundacao Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saude Publica**, v. 10, n. Figure 2, p. 359–375, 1994.

MCHUGH, C. P.; MELBY, P. C.; LAFON, S. G. Leishmaniasis in Texas: epidemiology and clinical aspects of human cases. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 55, n. 5, p. 547–55, nov. 1996.

MELCHIOR, L. A. K.; BRILHANTE, A. F.; CHIARAVALLOTI-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.

MELO, H. A.; ROSSONI, D. F.; TEODORO, U. Spatial distribution of cutaneous leishmaniasis in the state of Paraná, Brazil. **PLOS ONE**, v. 12, n. 9, p. e0185401, 22 set. 2017.

MITROPOULOS, P.; KONIDAS, P.; DURKIN-KONIDAS, M. New World cutaneous leishmaniasis: Updated review of current and future diagnosis and treatment. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 63, n. 2, p. 309–322, ago. 2010.

MONTEIRO, É. M. et al. Leishmaniose visceral: estudo de flebotomíneos e infecção canina em Montes Claros, Minas Gerais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 38, n. 2, p. 147–152, abr. 2005.

MONTEIRO, W. M. et al. Pólos de produção de leishmaniose tegumentar americana no norte do Estado do Paraná, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 5, p. 1083–1092, maio 2009.

MONTENEGRO, J. CUTANEOUS REACTION IN LEISHMANIASIS. **Archives of Dermatology**, v. 13, n. 2, p. 187, 1 fev. 1926.

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

MOREIRA, O. C.; YADON, Z. E.; CUPOLILLO, E. The applicability of real-time PCR in the diagnostic of cutaneous leishmaniasis and parasite quantification for clinical management: Current status and perspectives. **Acta Tropica**, set. 2017.

NASCIMENTO, B. W. L. et al. Study of sand flies (Diptera: Psychodidae) in visceral and cutaneous leishmaniasis areas in central western of Minas Gerais state - Brazil. **Acta Tropica**, v. 125, n. 3, p. 262–268, 2013.

NASSER, J. T.; DONALISIO, M. R. Distribuição espacial dos casos de leishmaniose tegumentar americana no município de Campinas, Estado de São Paulo, no período de 1992 a 2003 Spatial distribution of American tegumentary leishmaniasis cases in Campinas, State of São Paulo, between 199. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 3, p. 309–314, 2009.

NUNES, A. G. et al. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose tegumentar americana em Varzelândia, Minas Gerais, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22, n. 6, p. 1343–1347, jun. 2006.

OLIVEIRA-NETO, M. P. et al. Leishmaniasis recidiva cutis in New World cutaneous leishmaniasis. **International journal of dermatology**, v. 37, n. 11, p. 846–9, nov. 1998.

OLIVEIRA-RIBEIRO, C. et al. Clinical and laboratory profiles of patients with early spontaneous healing in cutaneous localized leishmaniasis: a historical cohort study. **BMC Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, p. 559, 10 dez. 2017.

OPS/OMS, O. PAN-AMERICANO DA SAÚDE-. **Leishmanioses. Informe Epidemiológico das Américas.** Disponível em: <http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=&gid=31143&lang=pt>.

OSTAD, M. et al. Control of cutaneous leishmaniasis using geographic information systems from 2010 to 2014 in Khuzestan Province, Iran. **PLoS ONE**, v. 11, n. 7, p. 1–7, 2016.

OTRANTO, D.; DANTAS-TORRES, F. The prevention of canine leishmaniasis and its impact on public health. **Trends in parasitology**, v. 29, n. 7, p. 339–45, jul. 2013.

PASSOS, V. M. et al. Epidemiological aspects of American cutaneous leishmaniasis in a periurban area of the metropolitan region of Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 88, n. 1, p. 103–10, 1993.

PAVLOVSKY, E. N. The current status of the theory of natural focality of human diseases. In: **Human Diseases with Natural Foci**. Moscow: Foreign Languages Publishing House, [s.d.]. p. 9–44.

- PEDROSA, F. D. A.; XIMENES, R. A. D. A. Sociodemographic and environmental risk factors for American cutaneous leishmaniasis (ACL) in the State of Alagoas, Brazil. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 81, n. 2, p. 195–201, 2009.
- PELLISSARI, D. M. et al. Tratamento da Leishmaniose Visceral e Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 20, n. 1, p. 107–110, 2011.
- 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.
- PINA, M. DE F. R. P. DE. Potencialidades dos Sistemas de Informações Geográficas na Área da Saúde. In: NAJAR, A. L.; MARQUES, E. C. (Eds.). . **Saúde e Espaço**. Rio de Janeiro/RJ: Editora FIOCRUZ, 1998.
- PRATES, F. V. DE O. et al. Fluconazole in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Caused by *Leishmania braziliensis*: A Randomized Controlled Trial. **Clinical Infectious Diseases**, v. 64, n. 1, p. 67–71, 1 jan. 2017.
- PURSE, B. V. et al. How will climate change pathways and mitigation options alter incidence of vector-borne diseases? A framework for leishmaniasis in South and Meso-America. **PLOS ONE**, v. 12, n. 10, p. e0183583, 11 out. 2017.
- QUARESMA, P. F. et al. Wild, synanthropic and domestic hosts of *Leishmania* in an endemic area of cutaneous leishmaniasis in Minas Gerais State, Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 105, n. 10, p. 579–585, out. 2011.
- RAMEZANKHANI, R. et al. Environmental risk factors for the incidence of cutaneous leishmaniasis in an endemic area of Iran: A GIS-based approach. **Spatial and Spatio-temporal Epidemiology**, v. 21, p. 57–66, jun. 2017a.
- RAMEZANKHANI, R. et al. Spatial analysis of cutaneous leishmaniasis in an endemic area of Iran based on environmental factors. **Geospatial health**, v. 12, n. 2, p. 578, 8 nov. 2017b.
- RÊGO, F. D. et al. Molecular detection of *Leishmania* in phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) from a cutaneous leishmaniasis focus at Xakriabá Indigenous Reserve, Brazil. **PloS one**, v. 10, n. 4, p. e0122038, 2015.
- ROGERS, M. E. et al. Transmission of cutaneous leishmaniasis by sand flies is enhanced by regurgitation of fPPG. **Nature**, v. 430, n. 6998, p. 463–467, 22 jul. 2004.
- 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.

ROQUE, A. L. R.; JANSEN, A. M. Wild and synanthropic reservoirs of *Leishmania* species in the Americas. **International journal for parasitology. Parasites and wildlife**, v. 3, n. 3, p. 251–62, dez. 2014.

SADEQ, M. Spatial patterns and secular trends in human leishmaniasis incidence in Morocco between 2003 and 2013. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 5, n. 1, p. 48, 11 dez. 2016.

SILVA, L. J. DA. O conceito de espaço na epidemiologia das doenças infecciosas. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 13, n. 4, p. 585–593, 1997.

SILVEIRA, F. T.; LAINSON, R.; CORBETT, C. E. P. Clinical and immunopathological spectrum of American cutaneous leishmaniasis with special reference to the disease in Amazonian Brazil: a review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 99, n. 3, p. 239–51, maio 2004.

SKRABA, C. M. et al. Evaluation of the reference value for the Montenegro skin test. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 48, n. 4, p. 437–444, ago. 2015.

SOARES, M. E. DA C. et al. Epidemiological profile of individuals with American cutaneous leishmaniasis in Jequitinhonha Valley, Brazil. **astern Mediterranean health journal**, v. 19 Suppl 3, p. S81-8, 2014.

SOARES, V. B. et al. Epidemiological surveillance of tegumentary leishmaniasis : local territorial analysis. **Rev Saude Publica.**, v. 51, n. 51, p. 1–11, 2017.

SOFIZADEH, A. et al. Spatial Analyses of the Relation between Rodent's Active Burrows and Incidence of Zoonotic Cutaneous Leishmaniasis in Golestan Province, Northeastern of Iran. **Journal of arthropod-borne diseases**, v. 10, n. 4, p. 569–576, dez. 2016.

SOUZA, L. W. F.; SOUZA, S. V. T.; BOTELHO, A. C. C. Comparative analysis of the geographic distribution of the histopathological spectrum and *Leishmania* species of American cutaneous leishmaniasis in Brazil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 87, n. 3, p. 369–374, jun. 2012.

SOUZA, C. F. DE et al. Phlebotomine fauna in the urban area of Timóteo, State of Minas Gerais, Brazil. **Acta Tropica**, v. 134, n. 1, p. 72–79, jun. 2014.

TEMPONI, A. O. DIAS. **Análise epidemiológica dos casos humanos de leishmaniose tegumentar americana, minas gerais, 2007 a 2013**. Belo Horizonte/MG: Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) Universidade Federal de Minas Gerais, 2015.

VALDERRAMA-ARDILA, C. et al. Environmental Risk Factors for the Incidence of American Cutaneous Leishmaniasis in a Sub-Andean Zone of Colombia (Chaparral, Tolima). **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 82, n. 2, p. 243–250, 1 fev. 2010.

VALDÉS, A. C. DE O. **Mobilidade espacial e distribuição da leishmaniose**

tegumentar na Região Amazônica. Rio de Janeiro/RJ: Dissertação (Mestrado em Saúde Pública). Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, 2012.

VERAS, P.; BEZERRA DE MENEZES, J. Using Proteomics to Understand How Leishmania Parasites Survive inside the Host and Establish Infection. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 8, p. 1270, 19 ago. 2016.

VITA, G. F. et al. STATUS OF THE AMERICAN TEGUMENTARY LEISHMANIASIS IN THE STATE OF RIO DE JANEIRO , BRAZIL, FROM 2004 TO 2013. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 58, n. 1, p. 1–8, 2016.

WERNECK, G. L.; STRUCHINER, C. J. Estudos de agregados de doença no espaço-tempo: conceitos, técnicas e desafios. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 13, n. 4, p. 611–624, out. 1997.

WHO, W. H. O. **Leishmaniasis.** Disponível em: <<http://www.who.int/leishmaniasis/en/>>. Acesso em: 6 nov. 2017.

YUILL, R. S. The Standard Deviational Ellipse; An Updated Tool for Spatial Description. **Geografiska Annaler. Series B, Human Geography**, v. 53, n. 1, p. 28, 1971.

ZAIDI, F. et al. Environmental risk modelling and potential sand fly vectors of cutaneous leishmaniasis in Chitral district: a leishmanial focal point of mount Tirich Mir, Pakistan. **Tropical Medicine & International Health**, v. 22, n. 9, p. 1130–1140, set. 2017.

ANEXOS

Anexo 1: Aprovação do comitê de Ética e pesquisaUNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Epidemiologia da Leishmaniose Tegumentar Americana no Município de Januária, região Norte de Minas Gerais, Brasil, 2005-2015.

Pesquisador: Stefan Michael Geiger

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 69370517.3.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.175.476

Apresentação do Projeto:

Análise da distribuição temporal e espacial da Leishmaniose Tegumentar Americana e fatores associados no Município de Januária, região Norte de Minas Gerais – Brasil, 2005-2015

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é considerada uma doença negligenciada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), afetando principalmente a população mais carente. Ela está presente em 98 países no mundo com cerca de 0,2 a 0,4 casos de Leishmaniose Visceral e 0,7 a 1,2 milhão de casos de Leishmaniose Tegumentar. O Brasil é o país com o maior número de casos no Continente Americano representado 78,8% de todos os casos. O País possui uma estimativa de aproximadamente 30.000 casos anuais de LTA (KARAGIANNIS-VOULES et al., 2013). Os casos em Minas Gerais vêm sendo registrados desde a metade do século passado. Entre os anos de 2010 e 2014, Januária foi o município que teve a maior ocorrência de LTA no Estado. Com base nos casos notificados no SINAN, Januária possui o coeficiente médio de detecção de

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 8627 2º Ad S1 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.175.476

102,56, sendo classificada como um Município de transmissão muito alta segundo o Ministério da Saúde. Será realizado um estudo observacional seccional e retrospectivo dos casos registrados e residentes no Município de Januária - MG. Nesse delineamento os dados serão coletados em prontuários médicos durante o período de 2005 a 2015 e cruzado com os dados disponível SINAN do Município de Januária – MG. O objetivo desse trabalho é fazer uma descrição do perfil epidemiológico, distribuição espacial e temporal dos casos no município e associação de fatores de risco. Espera-se através desse trabalho conhecer o perfil epidemiológico da LTA ao longo do tempo, mapeando os distritos e as localidades com maior incidência. Através do mapeamento e da identificação de áreas de risco, serão propostas medidas profiláticas e de intervenção que possam ser adotadas pelas autoridades de saúde com a população residente ou viajante.

Hipótese:

Verifica se existe uma correlação entre casos de Leishmaniose Tegumentar Americana e fatores ambientais no acúmulo de casos humanos no Município de Januária, Minas Gerais.

Critério de Inclusão:

Todos os caso confirmados de Leishmaniose Tegumentar Americana atendidos no Centro de Controle de Leishmanioses em Januária e de residentes do município.

Critério de Exclusão:

Todos os caso confirmados de Leishmaniose Tegumentar Americana atendidos no centro de controle de Leishmaniose em Januária não residentes no município e casos não confirmados para LTA e confirmados para outras enfermidades.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o perfil epidemiológico e mudanças espaciais da LTA no Município de Januária – MG entre os anos de 2005 à 2015.

Objetivo Secundário:

Descrever o perfil epidemiológico dos casos de LTA em Januária - MG.

Mapear as áreas com maior incidência e maior risco de adquirir LTA e identificar áreas com maior prioridade para vigilância em Januária, MG.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 8627 2º Ad Sl 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.175.476

Identificar possíveis aspectos associados às mudanças espaciais e a evolução temporal.

Levantar os fatores de risco relacionados a LTA.

Verificar se ocorreu uma subnotificação dos casos de LTA junto ao SINAN nos casos notificados em Januária, MG.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo o pesquisador não haverá risco para a população do estudo, visto que os dados serão coletados em prontuários médicos.

Segundo o pesquisador o projeto apresentará benefícios pela identificação das áreas no município onde possa haver uma maior ocorrência de Leishmaniose

Tegumentar Americana, visando assim facilitar o controle da Leishmaniose Tegumentar Americana no município.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é considerada uma doença negligenciada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), afetando principalmente a população mais carente. Ela está presente em 98 países no mundo com cerca de 0,2 a 0,4 casos de Leishmaniose Visceral e 0,7 a 1,2 milhão de casos de Leishmaniose Tegumentar. O Brasil é o país com o maior número de casos no Continente Americano representando 78,8% de todos os casos. O País possui uma estimativa de aproximadamente 30.000 casos anuais de LTA (KARAGIANNIS-VOULES et al., 2013). Os casos em Minas Gerais vêm sendo registrados desde a metade do século passado. Entre os anos de 2010 e 2014, Januária foi o município que houve a maior ocorrência de LTA no Estado. Trata-se de um estudo observacional seccional e retrospectivo.

Nesse delineamento os dados serão coletados em prontuários médicos durante o período de 2005 a 2015. As variáveis que serão extraídas dos prontuários para o estudo epidemiologia será: Dados pessoais como, sexo, idade e endereço (para a análise espacial); história clínica dos pacientes; dados clínicos; tratamento, evolução e conclusão dos casos de LTA. Os dados epidemiológicos dos pacientes que forem extraídos junto aos prontuários médicos serão associados com os dados solicitados juntamente com o banco de dados do Sistema de Informação de Agravos e de Notificação (SINAN) para análise epidemiológica e análise espacial.

Parecer:

O projeto apresenta questões científicas importantes e relevantes para o estado de Minas Gerais e Brasil. Uma questão importante descrita no projeto é que os pesquisadores garantirão o

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.175.476

anonimato dos participantes e sigilo da divulgação dos resultados com a seguinte justificativa "Tendo em vista que o mesmo utilizará dados secundários obtidos a partir de material já coletado e autorizado. O total anonimato dos participantes do estudo será garantido e preservado, quando da divulgação dos resultados do projeto". Pelo mapeamento dos casos de LTA no município (mapas de risco), não será possível de identificar as pessoas. É solicitada a dispensa do TCLE por se tratar de uma pesquisa que irá utilizar dados secundários coletados de prontuários de pacientes que já foram atendidos num período de 2005-2015. A metodologia está apropriada de acordo com os objetivos propostos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos apresentados foram: 1- Folha_rostos; 2- Projeto Leishmania Januaria_SMG; 3- Parecer da câmara departamental; 4- Anuência da prefeitura de JANUARIA; 5 - Anuência do ICB através da assinatura da sua diretora.

Foi pedido a dispensa do TCLE que diante das razões expostas sou favorável.

Recomendações:

Recomendo a aprovação do projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Ver recomendações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_851994.pdf	07/06/2017 08:59:02		Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS

Continuação do Parecer: 2.175.476

Outros	anuencia_ICB.pdf	07/06/2017 08:56:46	DIOGO TAVARES CARDOSO	Aceito
Outros	ANuencia_JANUARIA.pdf	07/06/2017 08:55:41	DIOGO TAVARES CARDOSO	Aceito
Outros	Parecer_camara_departamental.pdf	07/06/2017 08:54:16	DIOGO TAVARES CARDOSO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoLeishmaniaJanuaria_SMG.pdf	14/03/2017 10:02:55	DIOGO TAVARES CARDOSO	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	14/03/2017 10:01:10	DIOGO TAVARES CARDOSO	Aceito
Outros	693705173aprovacaoassinada.pdf	17/07/2017 13:21:53	Vivian Resende	Aceito
Outros	693705173parecerassinado.pdf	17/07/2017 13:22:02	Vivian Resende	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 17 de Julho de 2017

Assinado por:
Vivian Resende
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3408-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Anexo 2: Declaração de interesse e anuência da Prefeitura Municipal de Januária, MG

Prefeitura de Januária-MG

Januária 10 de fevereiro de 2017

DECLARAÇÃO DE INTERESSE E ANUÊNCIA

Prezado Prof. Stefan Geiger,

Em resposta à solicitação de parceria para o projeto de pesquisa intitulado “Análise da distribuição temporal e espacial da Leishmaniose Tegumentar Americana e fatores associados no Município de Januária, região Norte de Minas Gerais – Brasil, 2005-2015”, conforme convite recebido no dia 09 de fevereiro deste ano, informo que estamos à disposição para realizarmos o referido estudo. Colocamos nossa equipe do Departamento de Endemias e Centro Avançado de Tratamento e pesquisa em Leishmaniose à disposição em apoio à equipe referida da UFMG.


Informamos que estamos de acordo com a realização da pesquisa no município, mantendo a perspectiva de que o mesmo não arcará com nenhum custo, seja material, diárias e/ou equipamento, assim como os demais custos de exames necessários para a realização do projeto.

Atenciosamente,



Nome/assinatura e carimbo do responsável
Prefeitura de Januária-MG

Anexo 3: Protocolo de tratamento das leishmanioses

	
<p>Prefeitura Municipal de Januária Secretaria Municipal de Saúde (SMS) Centro de Tratamento e Pesquisa em Leishmanioses de Januária Rua Prof. Manoel Ambrósio, 450 - Centro - Tel.: (38) 3621-2127 - CEP 39480-000 - Januária-MG</p>	
Nº.: 20 ____ / ____ / ____	SINAN: _____
<h2>Protocolo de Tratamento das Leishmanioses</h2>	
<p><input type="checkbox"/> QUIMIOTERAPIA <input type="checkbox"/> IMUNOQUIMIOTERAPIA <input type="checkbox"/> IMUNOTERAPIA</p>	
Nome do paciente: _____	
Data da avaliação: ____ / ____ / ____	
<p><input type="checkbox"/> <i>Dr. Ricardo Fujiwara</i> - Biomédico (UFMG) <input type="checkbox"/> <i>Dr. Demetrius Fabian Fernandes</i> (SMS)</p>	
<small>Este protocolo é de propriedade exclusiva do Laboratório de Imunorregulação e Vacinas do Centro de Tratamento e Pesquisa em Leishmanioses de Januária, sendo proibido modificá-lo, reproduzi-lo ou usá-lo sem autorização prévia destas instituições, sob as penas da Lei.</small>	

10. O paciente já recebeu vacina contra Leishmaniose? () Não () Sim

DIAGNÓSTICO

11. O paciente já fez o teste cutâneo de Montenegro? () Não () Sim
 Se sim, qual foi o resultado? () Negativo () Positivo () Não sabe

Data do teste ____/____/____ medida: ____ x ____ mm
 Data do teste ____/____/____ medida: ____ x ____ mm
 Data do teste ____/____/____ medida: ____ x ____ mm
 Data do teste ____/____/____ medida: ____ x ____ mm

12. Foi feita biópsia da lesão deste paciente? () Não () Sim
 Se sim, em qual data? ____/____/____

13. Qual foi o resultado do exame:
 Microscópico: () Negativo () Positivo () Não realizado
 Cultura: () Negativo () Positivo () Não realizado
 PCR: () Negativo () Positivo () Não realizado

AVALIAÇÃO DAS LESÕES

14. Qual é o número de lesões ativas?
 () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7 () 8 () > 8 lesões

Anote se houver qualquer lesão curada _____

15. O paciente apresenta lesão ativa na face? () Não () Sim

Anote se houver qualquer lesão curada na face _____

2

CARACTERÍSTICAS DAS LESÕES

LESÃO	ULCERAÇÃO		DOR		SANGRAMENTO		SECREÇÃO		SINAIS DE SUPERINFECÇÃO		REEPITELIZAÇÃO	
	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

TRATAMENTO DE ACORDO COM O MINISTÉRIO DA SAÚDE

() PROTOCOLO 1 - QUIMIOTERAPIA*
 Glucantime 10 - 20 mg/kg (_____ mg / kg / dia / 20 dias)

Cálculo da dose aplicada por dia = $\text{Peso do paciente} \times \text{Concentração do Glucantime em mg/mL}$
 (verificar concentração em mg/mL/lote)

() PROTOCOLO 2 - IMUNOQUIMIOTERAPIA - Glucantime + Vacina (de acordo com protocolo 3).

Critério de Inclusão: Pacientes idosos e hipertensos
 Glucantime durante 20 dias + vacina diariamente por 10 dias = 1º ciclo
 OBS.: Repetir os ciclos quantos forem necessários até completar reepitelização da lesão

*Contraindicação: 1-Idosos, 2-Cardiopatas, 3-Em uso de B-bloqueadores, 4-Resistência ao Glucantime.

3

EXAME FÍSICO SINAIS VITAIS

Estatura (cm)	Peso (kg)	Temp. (°C)	Pulso (bpm)	Pressão Arterial (mm HG)
_____	_____	_____	_____	_____

APARELHOS

Aparelhos	Achados significativos?		Não Examinado	Descreva os achados significativos
	SIM	NÃO		
1. Estado geral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. Cabeça e pescoço	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3. Ouvido - nariz - garganta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4. Rinoscopia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5. Pulmonar / resp.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6. Cardiovascular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7. Linfonodos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
8. Abdominal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
9. Músculo esquelético	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
10. Neurológico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
11. Psiquiátrico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
12. Dermatológico (exceto Leish. Cutânea)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
13. Outros, especificar:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

MAPA CORPÓREO ATUAL (LESÕES)

Medida em mm:
 Dia 0 _____ x _____
 Dia x _____
 Dia x _____
 Dia x _____
 Dia x _____
 Dia x _____
 Dia x _____
 Dia x _____

■ Lesão Ativa
 ● Cicatriz por LC

4 FOTÓDAS DAS LESÕES: Fotografar sempre as lesões antes e após o tratamento.

MAPA CORPÓREO HISTÓRICO (CICATRIZES)

Medida em mm:
 Dia 0 _____ x _____
 Dia x _____
 Dia x _____
 Dia x _____
 Dia x _____
 Dia x _____
 Dia x _____
 Dia x _____

■ Lesão Ativa
 ● Cicatriz por LC

CICLOS DE GLUCANTIME

Peso do paciente no início do Glucantime _____ Kg
 Volume administrado: _____ mL

Atenção: Fazer ECG antes do início de cada ciclo de tratamento com Glucantime.

Dia do Ciclo	1º Ciclo	2º Ciclo	3º Ciclo	4º Ciclo	5º Ciclo
	ml Data	ml Data	ml Data	ml Data	ml Data
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					

Responsável: _____

5

() PROTOCOLO 3 - IMUNOTERAPIA - usar somente Vacina anti LTA

Crítérios de inclusão:

1. Pacientes com Leishmania resistente ao Glucantime
2. Idosos
3. Cardiopatas
4. Gestantes
5. HA grave
6. Dist. Psiquiátricos

Vacina - ciclos de 10 dias de aplicações diárias conforme abaixo:

ESQUEMA DE APLICAÇÃO DA VACINA

Aplicar a quantidade de vacina de acordo com o desenho abaixo:

Volume da vacina a ser aplicada no braço no primeiro dia (0,1). Nos outros dias a dose vai aumentando. Veja nos desenhos a dose de cada dia.

Primeiro Ciclo: 1º dia = 0,1, 2º dia = 0,2, 3º dia = 0,3, 4º dia = 0,4, 5º dia = 0,5. Após o 5º dia continuar aplicando 0,5 (0,5 ml) até o 10º dia.

Ciclos subsequentes: Aplicar 0,5 ml por dia nos ciclos subsequentes. O número de ciclos adicionais aplicados dependerá da cura clínica da lesão.

6

CICLOS DA VACINA

Peso do paciente no início do Glucantime _____ Kg
Volume administrado: _____ mL

Atenção: Fazer ECG antes do início de cada ciclo de tratamento com Glucantime.

Dia do Ciclo	1º Ciclo	2º Ciclo	3º Ciclo	4º Ciclo	5º Ciclo
	ml Data	0,5 ml Data	0,5 ml Data	0,5 ml Data	0,5 ml Data
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

Dia do Ciclo	6º Ciclo	7º Ciclo	8º Ciclo	9º Ciclo	10º Ciclo
	0,5 ml Data	0,5 ml Data	0,5 ml Data	0,5 ml Data	0,5 ml Data
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

Responsável: _____

7

() PROTOCOLO 4 - Anfotericina B

() PROTOCOLO 5 - (Outros):

Data: ____/____/____

Eventos Adversos (EAs):
Descrever os eventuais efeitos EAs ao(s) medicamento(s).

Crítério Clínico de Cura:
Reepitelização completa da lesão. Cicatriz lisa.

Consultas subsequentes:

Data: ____/____/____

Data: ____/____/____

Data: ____/____/____

Data: ____/____/____

8

Consultas subsequentes:

Data: ____/____/____

Data: ____/____/____

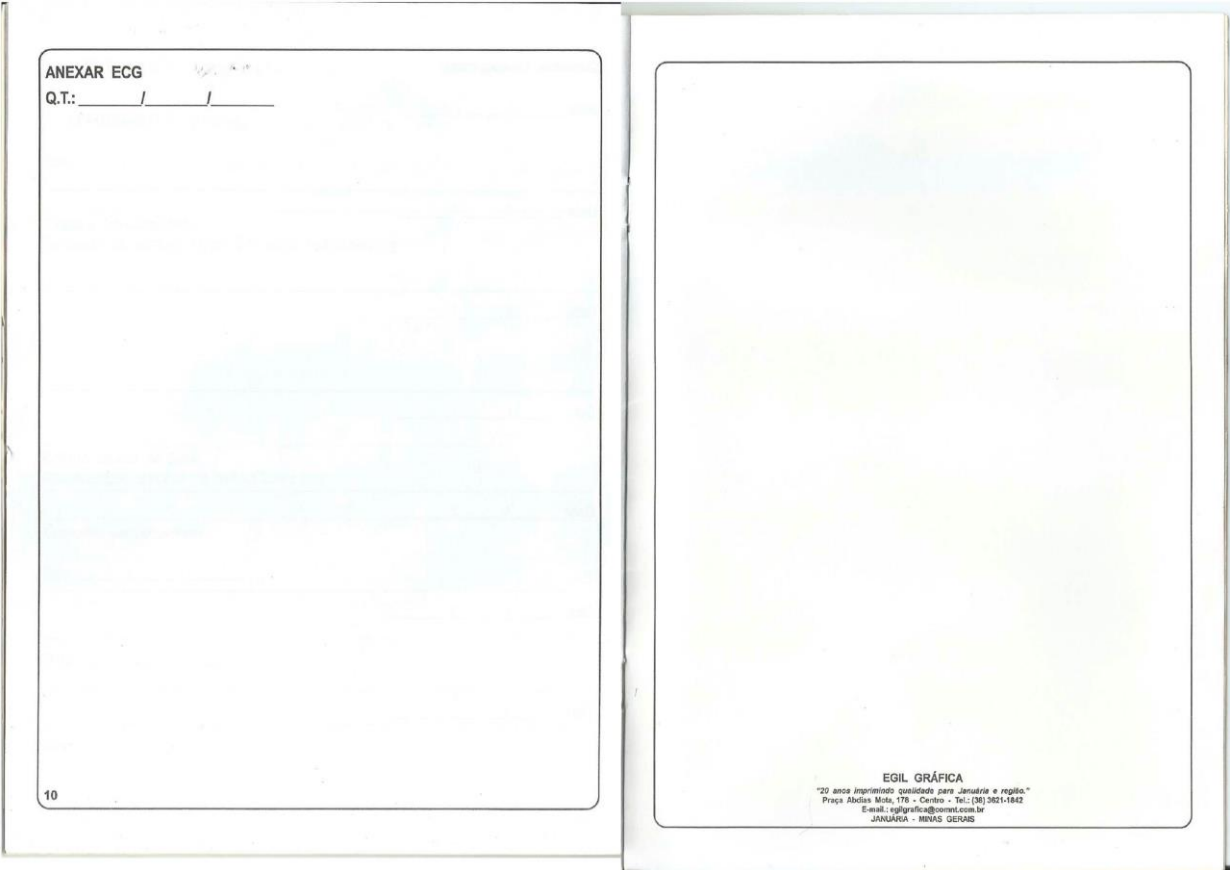
Data: ____/____/____

Data: ____/____/____

Data: ____/____/____

Data: ____/____/____

9



Anexo 4: Submissão do primeiro artigo

The screenshot shows the Editorial Manager web interface. The browser address bar displays the URL <https://www.editorialmanager.com/idop/default.aspx>. The page header includes the journal title "INFECTIOUS DISEASES OF POVERTY" and the Editorial Manager logo. The user's role is identified as "Author" and the username as "Diogo Tavares".

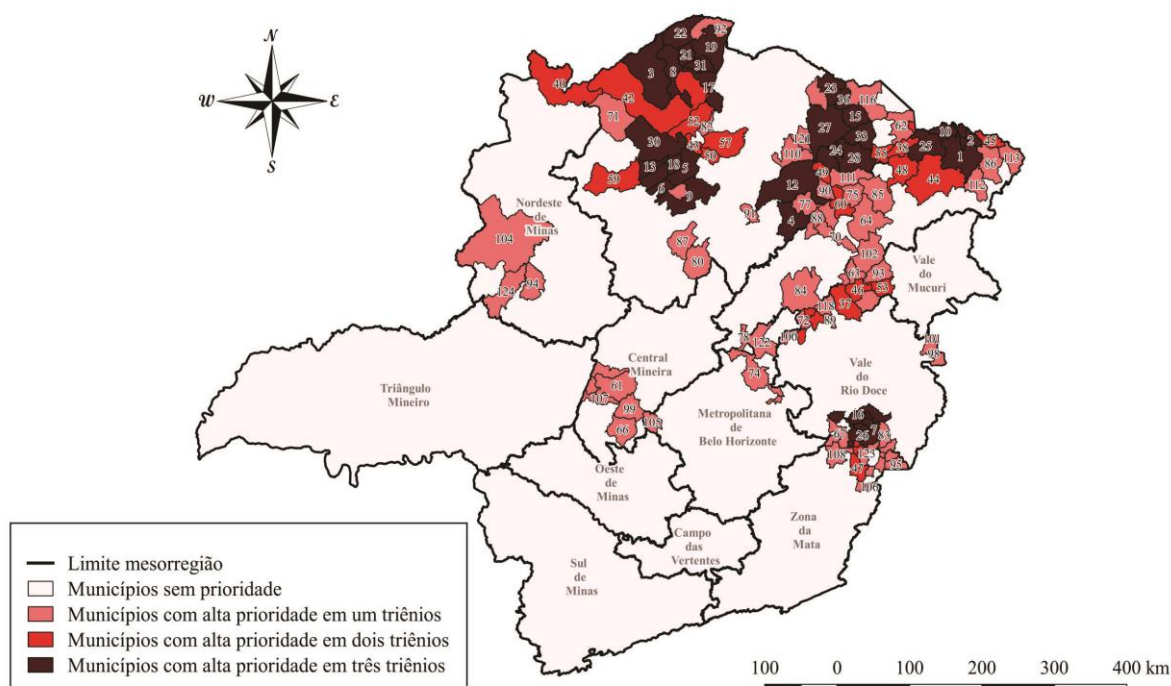
The main content area is titled "Submissions Being Processed for Author Diogo Tavares Cardoso" and shows "Page: 1 of 1 (1 total submissions)". The table below lists the submission details:

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
View Submission View Reference Checking Results View Publication Charges Send E-mail	IDOP-D-18-00044	Identification of priority areas for surveillance of cutaneous leishmaniasis using spatial analysis approaches in a southeastern state of Brazil	03 Feb 2018	06 Feb 2018	Editor Assigned

At the bottom of the page, there is a button labeled "<< Author Main Menu".

APÊNDICE

Apêndice 1: Mapa com o nome de todos os municípios classificados como alta prioridade para vigilância em leishmaniose tegumentar americana, 2007-2015



Municípios classificados como alta prioridade em três triênios

- 1 Almenara
- 2 Bandeira
- 3 Bonito de Minas
- 4 Botumirim
- 5 Brasília de Minas
- 6 Campo Azul
- 7 Caratinga
- 8 Conego Marinho
- 9 Coração de Jesus
- 10 Divisópolis
- 11 Fruta de Leite
- 12 Grão Mogol
- 13 Icaraí de Minas
- 14 Imbé de Minas
- 15 Indaiabira
- 16 Inhapim
- 17 Itacarambi
- 18 Luislândia
- 19 Manga
- 20 Mata Verde
- 21 Miravânia
- 22 Montalvânia
- 23 Montezuma
- 24 Novorizonte
- 25 Pedra Azul
- 26 Piedade de Caratinga
- 27 Rio Pardo de Minas
- 28 Salinas
- 29 São Domingos Das Dores
- 30 São Francisco
- 31 São João das Missões

- 32 São Sebastião do Anta
- 33 Taiobeiras
- 34 Ubaí
- 35 Ubaporanga
- 36 Vargem Grande do Rio Pardo

Municípios classificados como alta prioridade em dois triênios

- 37 Água Boa
- 38 Cachoeira de Pajeú
- 39 Divisa Alegre
- 40 Formoso
- 41 Frei Lagonegro
- 42 Januária
- 43 Japonvar
- 44 Jequitinhonha
- 45 Jordânia
- 46 Malacacheta
- 47 Manhuaçu
- 48 Medina
- 49 Padre Carvalho
- 50 Patis
- 51 Paulistas
- 52 Pedras de Maria da Cruz
- 53 Pote
- 54 Santa Barbara do Leste
- 55 Santa Cruz de Salinas
- 56 Santa Rita de Minas
- 57 São João da Ponte
- 58 São José do Jacuri
- 59 São Romão

Municípios classificados como alta prioridade em

um triênio

- 60 Virgem da Lapa
- 61 Abaeté
- 62 Águas Vermelhas
- 63 Angelândia
- 64 Araçuaí
- 65 Berilo
- 66 Bom Despacho
- 67 Bom Jesus do Galho
- 68 Cedro do Abaeté
- 69 Chalé
- 70 Chapada do Norte
- 71 Chapada Gaúcha
- 72 Coluna
- 73 Conceição de Ipanema
- 74 Conceição do Mato dentro
- 75 Coronel Murta
- 76 Córrego Novo
- 77 Cristália
- 78 Datas
- 79 Durandé
- 80 Francisco Dumont
- 81 Franciscópolis
- 82 Ibiracatu
- 83 Ipanema
- 84 Itamarandiba
- 85 Itinga
- 86 Jacinto
- 87 Jequitaiá
- 88 José Gonçalves de Minas
- 89 José Raydan
- 90 Josenópolis
- 91 Juramento
- 92 Juvenília

- 93 Ladainha
- 94 Lagoa Grande
- 95 Lajinha
- 96 Leme do Prado
- 97 Luisburgo
- 98 Mantena
- 99 Martinho Campos
- 100 Materlândia
- 101 Nova Belém
- 102 Novo Cruzeiro
- 103 Paineiras
- 104 Paracatu
- 105 Pitangui
- 106 Alto Jequitibá
- 107 Quartel Geral
- 108 Raul Soares
- 109 Reduto
- 110 Riacho Dos Machados
- 111 Rubelita
- 112 Rubim
- 113 Salto da Divisa
- 114 Santo Antônio do Retiro
- 115 São João do Pacuí
- 116 São João do Paraíso
- 117 São José do Mantimento
- 118 São Sebastião do Maranhão
- 119 São Sebastião do Rio Preto
- 120 Setubinha
- 121 Serranópolis de Minas
- 122 Serro
- 123 Simonésia
- 124 Vazante

Apêndice 2: Comunidades zona rural classificados como alta prioridade pela Elipse de distribuição direcional

1º Triênio (2007-2009)	2º Triênio (2010-2012)	3º Triênio (2013-2015)
Zona Rural		
Angecal (Brejo)	Angecal (Brejo)	Alegre
Barreirinho	Barreirinho	Angecal (Brejo)
Barreiro	Barreiro	Barreirinho
Barro Alto	Barro Alto	Barreiro
Boveirão	Boveirão	Barro Alto
Brejo Do Amparo	Brejo Do Amparo	Boveirão
Fazenda Itapiraçaba	Formosa	Brejo Do Amparo
Formosa	Ilha	Catanduva
Ilha	Lapão	Estrema
Lapão	Moradeiras	Formosa
Moradeiras	Morro Vermelho	Ilha
Morro Vermelho	Morro Vermelho 2	Marreca
Morro Vermelho 2	Nova O'dessa	Moradeiras
Nova O'dessa	Pé Da Serra	Morro Vermelho
Olhos D'água	Roda D'água	Morro Vermelho 2
Pé Da Serra	Roda D'água 2	Nova O'dessa
Roda D'água	Rural Vermelho	Pé Da Serra
Roda D'água 2	Sant'ana	Pedras De Sambaiba
Rural Vermelho	São Bento	Riacho Da Cruz
Sant'ana	Sítio (Brejo)	Roda D'água
São Bento	Tabua	Roda D'água 2
Sítio (Brejo)	Tatu	Rural Vermelho
Sítio Novo	Tocantins	Sambaiba
Tabua		Sant'ana
Tanque		Sítio (Brejo)
Tatu		Sítio Novo
Tocantins		Tabua
Umburana		Tanque
		Tatu
		Tocantins
		Umburana
Zona Urbana		
Todos os Bairros	Todos os Bairros	Aeroporto
		Dom João Batista
		Nova Consuelo

Vila Jussara
Jussara
Vila Levianopolis
Vila Jadete
Novo Milênio
Franklin
Terceiro Milênio
Vila Brasilina
Jardim Daniel
Teixiera De Bastos
Conj. Habitacional Boa
Vista
Bom Jardim
Jussara Ii
Vila Eldorado
Joaquim Carlos
Itapiraçaba
Santa Izabel