

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECTOLOGIA E MEDICINA  
TROPICAL**

Cleya da Silva Santana Cruz

**Fatores associados à ocorrência da leishmaniose visceral humana durante epidemias urbanas no Brasil e estudo da distribuição espaço-temporal e do perfil clínico-epidemiológico dos casos em Araçuaí, Minas Gerais**

Belo Horizonte  
Maio/2021

**Cleya da Silva Santana Cruz**

**FATORES ASSOCIADOS À OCORRÊNCIA DA LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA DURANTE EPIDEMIAS URBANAS NO BRASIL E ESTUDO DA DISTRIBUIÇÃO ESPAÇO-TEMPORAL E DO PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS EM ARAÇUAÍ, MINAS GERAIS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Epidemiologia Tropical  
Orientadora: Dra. Mariângela Carneiro – ICB/UFMG  
Coorientador: Dr. David Soeiro Barbosa – ICB/UFMG  
Coorientador: Dr. Vinícius Oliveira Cunha – Faculdade de Fisioterapia/UFVJM

Belo Horizonte  
Maio/2021

### Ficha Catalográfica

C957f Cruz, Cleya da Silva Santana.  
Fatores associados à ocorrência da leishmaniose visceral humana durante epidemias urbanas no Brasil e estudo da distribuição espaço-temporal e do perfil clínico-epidemiológico dos casos em Araçuaí, Minas Gerais [manuscrito]. / Cleya da Silva Santana Cruz. - - Belo Horizonte: 2021.  
150f.: il.  
Orientador (a): Mariângela Carneiro.  
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Leishmaniose Visceral. 2. Revisão Sistemática. 3. Epidemiologia. 4. Doenças Endêmicas. 5. Epidemias. 6. Dissertação Acadêmica. I. Carneiro, Mariângela. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WC 715

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

### FOLHA DE APROVAÇÃO

*"Fatores associados à ocorrência da leishmaniose visceral humana durante epidemias urbanas no Brasil e estudo da distribuição espaço-temporal e do perfil clínico-epidemiológico dos casos em Araçuaí, Minas Gerais"*

CLEYA DA SILVA SANTANA CRUZ

Tese de Doutorado defendida e aprovada, no dia 28 de maio de 2021, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL, da Universidade Federal de Minas Gerais, constituída pelos seguintes professores:

**PROFA. MARIANGELA CARNEIRO** - Orientadora

UFMG

**PROF. DAVID SOEIRO BARBOSA**

UFMG

**PROF. WENDEL COURA VITAL**

UFOP

**PROFA. LIA PUPPIM BUZANOVSKY**

CENTRO PANAMERICANO DE FEBRE AFTOSA - PANAFTOSA

**PROF. VINICIUS SILVA BELO**

UFSJ

**PROFA. MARIA HELENA FRANCO MORAIS**

SMS- PBH

Belo Horizonte, 28 de maio de 2021.



Documento assinado eletronicamente por **Maria Helena Franco Moraes, Usuário Externo**, em 28/05/2021, às 17:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lia Puppim Buzanovsky, Usuário Externo**, em 28/05/2021, às 17:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vinícius Silva Belo, Usuário Externo**, em 28/05/2021, às 17:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mariangela Carneiro, Professora do Magistério Superior**, em 30/05/2021, às 16:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **David Soeiro Barbosa, Professor do Magistério Superior**, em 01/06/2021, às 17:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0739759** e o código CRC **81989912**.

## **Agradecimentos**

Agradeço a Deus por ter me proporcionado a graça de realizar este trabalho.

Agradeço ao meu querido Círio que me incentivou desde o início desta caminhada e me apoiou sempre. Agradeço pela compreensão e pela solidariedade nos momentos difíceis. Agradeço por ter compartilhado de todas as emoções que experimentei neste período. Sem seu apoio seria impossível vencer mais essa etapa.

Agradeço ao meu filho Joaquim, presente de Deus, que sempre muito colaborativo e responsável, continuou tomando para si as suas responsabilidades. Obrigada, meu amado filho.

Agradeço aos meus pais, por desde cedo, terem me ensinado a importância da educação na minha vida.

À Professora Dra. Mariângela Carneiro, pela orientação, pela oportunidade, pela paciência e dedicação neste trabalho. Exemplo de ensinamento e generosidade. Tenho muito orgulho em ter passado por todo esse processo, aprendendo de uma riqueza tão grande de conhecimento. Gratidão.

Ao Professor Dr. David Soeiro Babosa, agradeço pela paciência, pelo comprometimento e pela inteligência que fizeram toda diferença nesse trabalho.

Ao Professor Dr. Vinícius Cunha Oliveira, pelo grande empenho, pela imensa ajuda que foi a semente deste trabalho.

Ao Professor Dr. Emerson Cotta Bodevan, pela grande contribuição na parte da análise, o que fez grande diferença neste trabalho.

Ao Diogo Tavares Cardoso, agradeço pela contribuição, pela dedicação e pela paciência.

À Nathália Sernizon Guimarães pelo incentivo e pela parceria.

Ao Professor Eduardo Antônio Ferraz Coelho e ao Colegiado de Pós-Graduação pelo apoio e pela seriedade. Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina

Tropical. E à Luciene, Secretária do Curso de Pós Graduação pelo profissionalismo e pelo pronto atendimento.

À Universidade Federal de Minas Gerais pela oportunidade da realização de nossos sonhos, muito orgulho.

Agradeço à Banca de Defesa examinadora que se dispôs a ler, analisar e contribuir com este trabalho.

Agradeço à Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais, à Superintendência Regional de Saúde de Diamantina, em especial Aline Machado, Carolina Di Pietro Carvalho e Cláudio Luiz Ferreira Júnior, pelo apoio.

Agradeço à Secretaria Municipal de Saúde de Araçuaí que, de forma muito carinhosa, propiciou condições para a coleta de dados.

E a todos que, de forma direta ou indireta, contribuíram para a realização deste trabalho.

## Resumo

**Introdução:** A leishmaniose visceral humana (LVH) é uma zoonose típica de áreas tropicais presente nos cinco continentes. É uma doença negligenciada que apresenta ampla distribuição geográfica e elevada taxa de morbimortalidade e constitui um problema de saúde pública em diversas regiões do mundo. **Objetivo:** Revisar os fatores associados à LVH no Brasil em contexto de epidemia e analisar a distribuição espaço-temporal e o perfil clínico-epidemiológico dos casos de LVH no município de Araçuaí, Minas Gerais. **Métodos:** 1) Revisão Sistemática dos fatores associados à LVH durante epidemias urbanas no Brasil. A Revisão foi registrada no *International Prospective Register of Systematic Reviews* sob o número CRD42019128998. 2) Estudo da LVH no município de Araçuaí, Minas Gerais, 2012 a 2014 (período endêmico) e 2015 a 2017 (período epidêmico). 2a) Estudo descritivo de casos de LVH. 2b) Estudo de série de casos, com análise espaço-temporal dos padrões endêmicos e epidêmicos na ocorrência de LVH. 2c) Estudo de série de casos, aspectos clínicos da LVH em município de pequeno porte de Minas Gerais. **Resultados:** Capítulo 1: Fatores climáticos, ambientais e indicadores da estrutura social urbana foram descritos como influenciadores de epidemias nas regiões Norte e Nordeste do Brasil. As características de gênero e idade foram relacionadas com maior chance de desenvolver LVH no Centro-Oeste, Nordeste e Região Sudeste do país. Indicadores vetoriais mostraram correlação positiva com a incidência de LVH em estudos na região Nordeste. Capítulo 2: Os resultados apontaram epidemia de LVH nos anos de 2015 a 2017 no município de Araçuaí. O maior percentual de casos de LVH ocorreu em pessoas do sexo masculino, pardos, na faixa etária de 30 a 69 anos. Quanto aos sinais e sintomas, os maiores percentuais atribuídos em ambos os períodos foram febre, fraqueza, emagrecimento, palidez e hepatomegalia. A maior incidência de LVH ocorreu na área rural do município, com maior concentração de casos na área urbana. Capítulo 3: A análise espacial detectou um aglomerado de alto risco para LVH na área rural. Houve correlação positiva entre os casos de LVH e a temperatura no período endêmico. Capítulo 4: A análise bivariada mostrou diferenças entre confirmados e descartados para febre, palidez, esplenomegalia e hepatomegalia. A análise multivariada mostrou que a LVH esteve associada com febre, hepatomegalia e tempo entre início de sintomas e notificação quando comparados aos casos descartados. **Conclusão:** A identificação de fatores associados à LVH pode contribuir para a vigilância, a detecção, o tratamento e o melhor manejo dos pacientes. O entendimento de diferenças clínico-epidemiológicas e fatores associados aos casos confirmados e descartados de LVH, bem como análise espacial permitem delinear o cenário epidemiológico dos casos humanos de LVH e podem também contribuir para a vigilância, a detecção, o tratamento e o melhor manejo dos pacientes com LVH.

Palavras-chave: leishmaniose visceral humana. Revisão Sistemática. Epidemiologia. Doenças endêmicas. Epidemias.

## Abstract

**Introduction:** Human visceral leishmaniasis (HVL) is a zoonosis typical of tropical areas and is present on the five continents. It is a neglected disease with a wide geographic distribution and high morbimortality rate, thereby constituting a public health problem in various regions around the world.

**Objective:** to review the factors associated with HVL in Brazil in the context of an epidemic and to analyze the spatiotemporal distribution and clinical-epidemiological profile of HVL cases in the municipality of Araçuaí, Minas Gerais.

**Methods:** 1) A Systematic Review of the factors associated with HVL during urban epidemics in Brazil. The Review was registered with the *International Prospective Register of Systematic Reviews* under number CRD42019128998. 2) A study of HVL in the municipality of Araçuaí, Minas Gerais, from 2012 to 2014 (endemic period) and from 2015 to 2017 (epidemic period). 2a) A descriptive study of HVL cases. 2b) An case series study with spatiotemporal analysis of the endemic and epidemic patterns in the occurrence of HVL. 2c) Case series study, clinical aspects of HVL in a small municipality in Minas Gerais.

**Results:** Chapter 1: Climatic, environmental factors and indicators of urban social structure were described as influencing epidemics in the North and Northeast regions. Gender and age characteristics were related to a greater chance of developing HVL in the country's Central-West, Northeast and Southeast regions. Vector indicators showed a positive correlation with the incidence of HVL in studies in the Northeast region. Chapter 2: The results showed an HVL epidemic in the years 2015 to 2017 in the municipality of Araçuaí. The highest percentage of HVL cases occurred in brown-skinned males aged 30 to 69 years. As for signs and symptoms, the highest percentages found in both periods were for fever, weakness, weight loss, pallor, and hepatomegaly. The highest incidence of LVH occurred in the rural area of the municipality, with the highest concentration of cases in the urban area. Chapter 3: Spatial analysis detected a high-risk cluster for HVL in the rural area. There was a positive correlation between HVL cases and temperature during the endemic period. Chapter 4: Bivariate analysis showed differences between confirmed and discarded cases for fever, pallor, splenomegaly and hepatomegaly. Multivariate analysis showed that HVL was associated with fever and hepatomegaly when compared to discarded cases.

**Conclusion:** The identification of factors associated with HVL can contribute to the surveillance, detection, treatment, and better management of patients. The understanding of clinical-epidemiological differences and factors associated with confirmed and discarded HVL cases, as well as spatial analysis allow to outline the epidemiological scenario of human cases of HVL and they can also contribute to the surveillance, detection, treatment and better management of patients with LVH.

Keywords: Human Visceral Leishmaniasis. Systematic Review. Epidemiology. Endemic Diseases. Epidemics.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### FIGURAS

Figura 1. Distribuição geográfica da leishmaniose visceral humana	23
Figura 2. Incidência de leishmaniose visceral humana por 100.000 habitantes nas Américas, 2019	24
Figura 3. Número de casos confirmados e de óbitos por leishmaniose visceral humana de 2007 a 2017 no município de Araçuaí, Minas Gerais	26
Figura 4. Localização do município de Araçuaí, Minas Gerais	43
Figura 5. Diagrama de Controle segundo incidência da leishmaniose visceral humana nos anos de 2015, 2016 e 2017, município de Araçuaí, Minas Gerais, Brasil	68
Figura 6. Incidência de leishmaniose visceral humana nos municípios de pequeno porte de Minas Gerais de 2012 a 2017	69

### QUADROS

Quadro 1. Hierarquização dos municípios segundo porte populacional	46
--	----

### TABELAS

Tabela 1. Número de casos confirmados de leishmaniose visceral humana, em Minas Gerais, na Mesorregião Jequitinhonha e no município de Araçuaí de 2012 a 2017	25
Tabela 2. Dados relacionados ao inquérito canino de 2012 a 2018 no município de Araçuaí, Minas Gerais	27
Tabela 3. Estratificação dos municípios quanto à média de casos da leishmaniose visceral humana, de acordo com critérios do Ministério da Saúde/OPAS	31
Tabela 4. Avaliação do risco de viés para estudos de caso - controle (n = 3)	52

Tabela 5. Avaliação do risco de viés para estudos transversais e de série de casos (n = 10)	53
Tabela 6. Avaliação do risco de viés para estudos ecológicos (n = 11)	55
Tabela 7. Distribuição de casos confirmados e taxa incidência de leishmaniose visceral humana de 2012 a 2017 no município de Araçuaí, Minas Gerais	66
Tabela 8. Incidência Média Mensal (2005 a 2014), Limite Inferior, Limite Superior e Incidência para os anos de 2015, 2016 e 2017, de leishmaniose visceral humana, município de Araçuaí, Minas Gerais, Brasil	67
Tabela 9. Casos confirmados de leishmaniose visceral humana, segundo sexo, escolaridade, faixa etária, raça/cor, nos períodos endêmico e epidêmico no município de Araçuaí, Minas Gerais	70
Tabela 10. Intervalo entre o início dos sintomas e a data de notificação e encerramento da investigação de leishmaniose visceral nos períodos endêmico e epidêmico em Araçuaí, Minas Gerais	72
Tabela 11. Sinais e sintomas da leishmaniose visceral nos períodos endêmico e epidêmico em Araçuaí, Minas Gerais	73
Tabela 12. Tratamento de leishmaniose visceral nos períodos endêmico e epidêmico em Araçuaí, Minas Gerais	75
Tabela 13. Perfil de óbito por leishmaniose visceral humana de 2012 a 2017 em Araçuaí, Minas Gerais	75

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DALY	Anos de vida perdidos por morte prematura e incapacidade
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DP	Desvio padrão
GPS	Sistema de Posicionamento Global
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IFI	Imunofluorescência indireta
<i>L. infantum</i>	<i>Leishmania infantum</i>
LV	Leishmaniose Visceral
LVC	Leishmaniose Visceral Canina
LVH	Leishmaniose Visceral Humana
MG	Minas Gerais
NDVI	Índice de Vegetação por Diferença Normalizada
NOS	Newcastle-Ottawa
OMS	Organização Mundial da Saúde
OpenEpi	<i>Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health</i>
PICOS	População (P); Intervenção (ou exposição) (I); Comparação (C); desfecho (O <i>outcome</i> , do inglês); tipo de estudo (S, study type, do inglês)
PRISMA	Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews
PVCLV	Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral
RR	Risco Relativo
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SaTScan	Software for the spatial, temporal and space-time scan statistics
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

## SUMÁRIO

<b>1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS</b>	18
<b>2 INTRODUÇÃO</b>	20
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA</b>	22
3.1 Aspectos e distribuição da leishmaniose visceral humana	22
3.2 Fatores de risco associados à infecção e ao adoecimento	27
3.3 Vigilância e Controle da leishmaniose visceral no Brasil	30
3.4 Endemia e epidemia de leishmaniose visceral humana no Brasil	33
3.5 Sistema de Informação de Agravos de Notificação	35
<b>4 JUSTIFICATIVA</b>	37
<b>5 OBJETIVO GERAL</b>	39
<b>5.1 Objetivos Específicos</b>	39
5.1.1 Revisão sistemática: Fatores associados a casos de leishmaniose visceral humana durante epidemias urbanas no Brasil: revisão sistemática	39
5.1.2 Estudo da leishmaniose visceral humana no município de Araçuaí, Minas Gerais	39
<b>6 MATERIAL E MÉTODOS</b>	40
<b>6.1 Fase 1: Fatores associados a casos de leishmaniose visceral humana durante epidemias urbanas no Brasil: revisão sistemática</b>	40
6.1.2 Delineamento do estudo	40
6.1.3 Etapas Prisma	40
6.1.4 Critérios de inclusão e exclusão	41

6.1.5 Seleção de estudos	42
6.1.6 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos	42
<b>6.2 Fase 2: Estudo da leishmaniose visceral humana no município de Araçuaí, Minas Gerais.</b>	43
6.2.1 Local de estudo	43
6.2.2 Aspectos Éticos	44
<b>6.3 Descrição da leishmaniose visceral humana no município de Araçuaí nos períodos endêmico e epidêmico</b>	44
6.3.1 Delineamento do estudo	44
6.3.2 Variáveis estudadas	44
6.3.3 Construção do Diagrama de Controle	45
6.3.4 Incidência da leishmaniose visceral humana em municípios de pequeno porte de Minas Gerais	45
<b>6.4 Distribuição espaço-temporal e risco relativo dos casos humanos de leishmaniose visceral no município de Araçuaí, Minas Gerais</b>	46
6.4.1 Delineamento do estudo	46
6.4.2 Dados do estudo	46
6.4.3 Análise espacial	47
<b>6.5 Aspectos clínicos e individuais da leishmaniose visceral humana no município de Araçuaí, Minas Gerais</b>	49
6.5.1 Delineamento do estudo	49
6.5.2 Dados e variáveis	49
6.5.3 Análise de dados	50
<b>7 RESULTADOS</b>	51

<b>7.1 Capítulo 1. Fase 1: Revisão sistemática: Fatores associados a casos de leishmaniose visceral humana durante epidemias urbanas no Brasil: revisão sistemática</b>	51
7.1.1 Descrição dos estudos incluídos	51
7.1.2 Avaliação de qualidade dos estudos	51
7.1.3 Artigo Publicado: Factors associated with human visceral leishmaniasis cases during urban epidemics in Brazil: a systematic review	56
<b>7.2 Capítulo 2. Fase Pesquisa desenvolvida no município de Araçuaí, Minas Gerais</b>	66
7.2.1 Descrição da leishmaniose visceral humana no município de Araçuaí nos períodos endêmico e epidêmico	66
7.2.2 Diagrama de Controle	67
7.2.3 Incidência de leishmaniose visceral humana	69
7.2.4 Aspectos individuais e sociodemográficos	70
7.2.5 Vigilância dos Casos	71
7.2.6 Sinais e sintomas	72
7.2.7 Critérios de confirmação	74
7.2.8 Tratamento	74
7.2.9 Evolução da doença	75
7.2.10 Perfil dos óbitos por leishmaniose visceral humana	75
7.3 Discussão	76
<b>Capítulo 3. Artigo: Análise espaço-temporal de padrões endêmicos e epidêmicos na ocorrência de leishmaniose visceral humana em município de pequeno porte na região Sudeste do Brasil</b>	80

<b>Capítulo 4. Artigo</b>	
<b>Aspectos clínicos da leishmaniose visceral em município de pequeno porte de Minas Gerais</b>	<b>95</b>
<b>8 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>113</b>
<b>9 CONCLUSÕES</b>	<b>115</b>
9.1 Principais conclusões do estudo fase 1	115
9.2 Principais conclusões do estudo fase 2	115
Referências	117
Anexos	131
Apêndice	140
Material Suplementar	142

## 1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A leishmaniose visceral humana (LVH) está em expansão em todo o território brasileiro em contextos endêmicos e epidêmicos. Despertamos o interesse em conduzir o estudo no município de Araçuaí, Minas Gerais (MG), caracterizado como município de pequeno porte populacional, considerado ser um campo fértil de investigação por apresentar crescente número de casos confirmados de LVH nos últimos anos. Destaca-se ainda a falta de estudos publicados no contexto epidêmico de LVH em municípios de pequeno porte populacional, e de fatores associados a epidemias por LVH nas Américas.

Desta forma, o objetivo geral do projeto foi definido como revisar os fatores associados à LVH no Brasil em contexto de epidemia e analisar a distribuição espaço-temporal e o perfil clínico-epidemiológico dos casos de LVH no município de Araçuaí, MG.

Para melhor entendimento da doença, especificamente no processo de epidemia, propôs-se uma Revisão Sistemática da Literatura sobre as epidemias urbanas de LVH nas Américas. No entanto, após a aplicação da estratégia de busca dos trabalhos publicados, seguindo os critérios estabelecidos, foram encontrados estudos desenvolvidos em contexto de epidemias somente no Brasil. Por esse motivo, descrevemos os fatores associados à ocorrência de epidemias urbanas de LVH no Brasil e optamos por manter o foco do estudo nos casos do Brasil.

A segunda fase do estudo foi desenvolvida no município de Araçuaí, Minas Gerais, com apresentação do cenário epidemiológico da LVH. O município do estudo apresentou alta incidência da doença em todo o período estudado, porém, notou-se um aumento no número de casos da doença entre os anos de 2015 e 2017. Realizou-se um estudo descritivo do perfil dos casos de LVH no município, um estudo de análise da distribuição espacial e temporal da LVH e a caracterização do perfil clínico-epidemiológico dos casos de LVH.

Os resultados foram estruturados em capítulos de acordo com os objetivos propostos. Na Fase 1 do estudo foi desenvolvida a Revisão Sistemática da Literatura, como o artigo descrito no primeiro capítulo.

Capítulo 1. Revisão sistemática: Fatores associados a casos de leishmaniose visceral humana durante epidemias urbanas no Brasil: revisão sistemática.

A Fase 2 do estudo foi voltada para a pesquisa de LVH no município de Araçuaí, MG relatadas nos seguintes capítulos:

Capítulo 2. Pesquisa descritiva desenvolvida no município de Araçuaí, Minas Gerais.

Capítulo 3. Artigo: Análise espaço-temporal de padrões endêmicos e epidêmicos na ocorrência de leishmaniose visceral humana em município de pequeno porte na região Sudeste do Brasil.

Capítulo 4. Artigo: Aspectos clínicos da leishmaniose visceral em município de pequeno porte de Minas Gerais.

## 2 INTRODUÇÃO

As leishmanioses são doenças infecciosas cujos agentes etiológicos são protozoários de diferentes espécies do gênero *Leishmania* (ROSS, 1903). O grupo das leishmanioses é dividido em modalidades de manifestações patogênicas distintas descritas em leishmaniose visceral (LV) e leishmanioses do complexo tegumentar, que compreendem a leishmaniose cutânea, a mucocutânea e a cutânea difusa (LAINSON *et al.*, 1987). A leishmaniose visceral humana (LVH) representa a forma mais grave e potencialmente fatal da doença em 95,0% dos casos não tratados (WHO, 2020). A LVH apresenta ciclo epidemiológico complexo em que diversos fatores se conjugam para determinar a transmissão da doença (MENEZES, 2016). A doença afeta pessoas de baixos níveis socioeconômicos em situações de má nutrição. Quanto aos aspectos principais que influenciam a transmissão são citadas a urbanização, a mobilidade populacional e as mudanças ambientais e climáticas (WHO, 2017).

Estima-se que 50.000 a 90.000 novos casos de LVH ocorram anualmente em todo o mundo, e que apenas 25,0 a 45,0% sejam relatados à Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 2019). A doença está presente nos cinco continentes. Esta ampla distribuição geográfica e a elevada taxa de morbimortalidade demonstram que a LVH é uma doença negligenciada (WHO, 2011), e constitui um problema de saúde pública em regiões tropicais e subtropicais no mundo (NEVES, 2011).

Nas Américas, o agente etiológico é o protozoário *Leishmania (Leishmania) infantum*, que é transmitido principalmente pela picada do mosquito-palha *Lutzomyia longipalpis*. Os cães representam o principal reservatório urbano (ROMERO; BOELAERT, 2010).

Nas Américas, as leishmanioses também representam problema de saúde pública por sua magnitude, sua distribuição geográfica e por produzir formas clínicas que podem causar dentre outros fatores, a morte (PAHO, 2020). A LVH é endêmica em 13 países das Américas e, no período de 2001-2017, foram registrados 59.769 novos casos, resultando em uma média de 3.516 casos por ano (PAHO, 2019), sendo que cerca de 97,0% dos casos foram reportados pelo Brasil (PAHO, 2020). Até 1980, a LVH era conhecida no Brasil como endemia rural, no entanto, a partir desta década, houve mudança no perfil epidemiológico e na urbanização da doença (BRASIL, 2014; GONTIJO; MELO, 2004; WERNECK, 2008).

O Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (PVCLV) do Ministério da Saúde tem como estratégias o diagnóstico e o tratamento precoce dos casos humanos, redução da população de flebotomíneos, rastreamento de cães soropositivo e eutanásia, coleiras

impregnadas com deltametrina a 4%, a autorização de tratamento para o cão infectado e atividades de educação em saúde (BRASIL, 2014). No entanto, apesar dos esforços, alguns estudos indicam que a doença continua em expansão no Brasil (MARCONDES; ROSSI, 2013; REIS *et al.*, 2017; WERNECK, 2010).

Embora tenha havido muitos avanços na elucidação da ecoepidemiologia da LVH, os fatores de risco de transmissão para LVH ainda são insuficientemente elucidados em ambientes urbanos (MENON, 2016). Para melhor compreender o processo de urbanização e disseminação da LVH é importante o desenvolvimento de estudos em municípios de diversos portes populacionais e diferentes padrões de urbanização e que tragam o entendimento da expansão e da dinâmica da doença em áreas e contextos endêmicos e epidêmicos.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Aspectos e distribuição da leishmaniose visceral humana

A LVH é uma zoonose típica de áreas tropicais cujos vetores nas Américas são os insetos do gênero *Lutzomyia* e, no Velho Mundo, o *Phlebotomus* (DUARTE; BADARÓ, 2015). É causada por protozoário intracelular de espécies do gênero *Leishmania*, pertencentes ao complexo *Leishmania (Leishmania) donovani*. Nas Américas, o agente etiológico é a *Leishmania (Leishmania) infantum*, espécie semelhante à *Leishmania infantum (L. infantum)*, encontrada em alguns países do Mediterrâneo e da Ásia (LAINSON *et al.*, 1987).

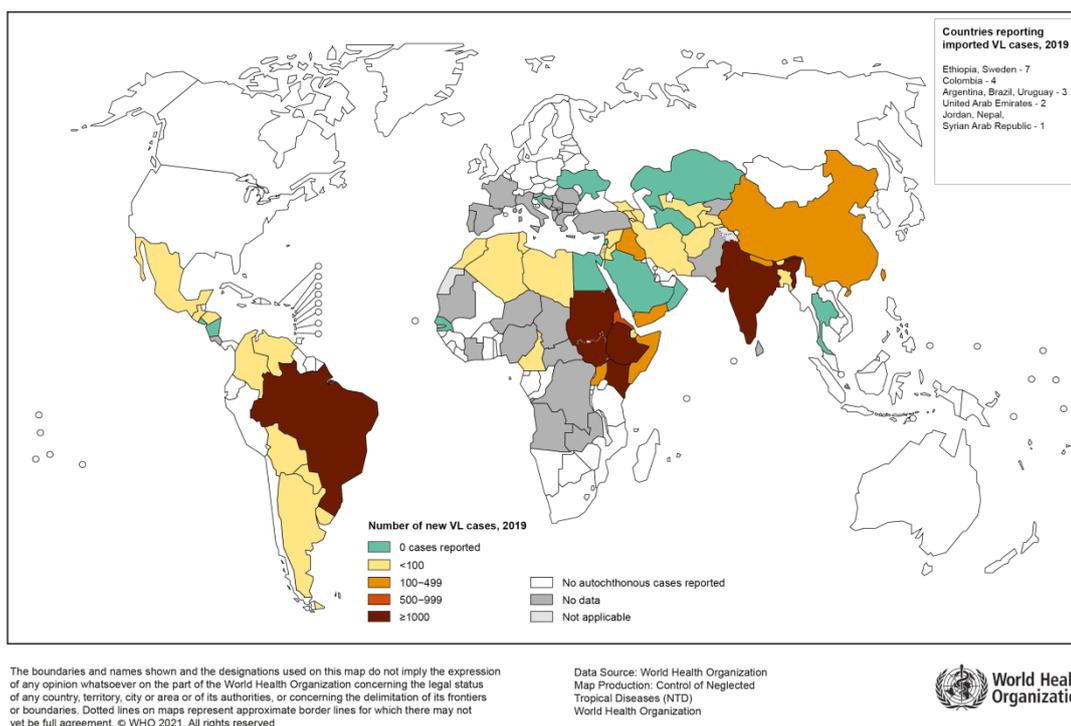
A doença apresenta as mesmas características clínicas em todo o mundo. No entanto, os agentes etiológicos apresentam ciclos epidemiológicos distintos em que faz a doença ocorrer de forma antroponóptica ou como zoonose (DUARTE; BADARÓ, 2015).

A principal forma de transmissão do parasita para o homem e outros hospedeiros mamíferos é através da picada de fêmeas de dípteros da família *Psychodidae*, sub-família *Phlebotominae*, conhecidos genericamente por flebotomíneos (KILLICK-KENDRICK; RIOUX, 2002).

A evolução da LVH pode ocorrer de forma aguda, subaguda ou crônica (PELLISSARI *et al.*, 2011). As manifestações clínicas são caracterizadas por febre contínua e prolongada, perda de peso, hepatoesplenomegalia, palidez cutâneo-mucosa devido à pancitopenia e hipergamaglobulinemia, evolução com comprometimento do estado geral, desnutrição, edema de membros inferiores, hemorragias, icterícia e ascite (GUERIN *et al.*, 2002).

A LVH é notificada em países do Novo e do Velho Mundo (DUARTE; BADARÓ, 2015) e presente nos cinco continentes em 2018, sendo que mais de 96,0% dos novos casos notificados à OMS ocorreram em 10 (dez) países: Brasil, China, Etiópia, Índia, Iraque, Quênia, Nepal, Somália, Sudão do Sul e Sudão (WHO, 2020). A figura 1, a seguir, mostra a distribuição Geográfica da LVH no mundo.

## Status of endemicity of visceral leishmaniasis worldwide, 2019



Fonte: WHO, 2019

### Figura 1. Distribuição Geográfica da leishmaniose visceral humana

A distribuição da LVH nas Américas é registrada do México até a Argentina, com ocorrência na Guatemala, Honduras, Nicarágua, Colômbia, Venezuela, Brasil e Paraguai (ALVAR *et al.*, 2012). Em 2019, do total de casos, 97,0% foram notificados no Brasil e os demais distribuídos entre Argentina, Bolívia, Colômbia, Guatemala, Honduras, México, Paraguai, Venezuela e Uruguai. Em 2019, foi registrado o menor número de casos de LVH desde 2003, e uma redução de 27,0% dos casos no Brasil, Colômbia, Guatemala, Honduras e Venezuela (PAHO, 2020). A figura 2 mostra a distribuição da incidência de LVH segundo nível administrativo nas Américas em 2019.

No Brasil o primeiro relato de LVH foi feito em 1934 (PENNA, 1934 apud GONTIJO; MELO, 2004). Até 1980, a doença apresentava-se como endemia rural e, a partir de então, houve urbanização com a ocorrência de epidemia iniciada em Teresina, Piauí (COSTA *et al.*, 1990). Até os anos 1990, quase que a totalidade dos casos ocorria na região Nordeste do Brasil, entretanto, houve uma expansão para as regiões Norte, Sudeste e Centro-Oeste (EVANS *et al.*, 1992). Atualmente a LVH atinge as cinco regiões brasileiras (BRASIL, 2019).



Fonte: SisLeish-OPAS/OMS: Dados notificados pelos programas nacionais de leishmanioses/ serviços de vigilância.

**Figura 2. Incidência de leishmaniose visceral humana por 100.000 habitantes nas Américas, 2019**

De acordo com dados disponíveis no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do Ministério da Saúde, entre os anos de 2007 e 2019, foram confirmados 47.882 casos de LVH em todo o país. O número de casos confirmados de LVH no Brasil, em 2016, foram 3.549 casos; em 2017, foram confirmados 4.451 casos; em 2018, registraram-se 3.705 casos e, em 2019 foram confirmados 2.203 casos, distribuídos em 25 Unidades da Federação e Distrito Federal (BRASIL, 2020). Considerando os números registados pelo Ministério da Saúde e a população estimada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para os mesmos anos, as taxas de incidência de LVH no Brasil variaram de 1,7/100.000 habitantes em 2016 a 2,1/100.000 habitantes em 2017, 1,8/100.000 habitantes em 2018 e 1,0/100.000 habitantes em 2019 (BRASIL, 2020). Sobre a distribuição da incidência no Brasil, a LVH é mais expressiva no Nordeste e no Centro-Oeste (SOUZA *et al.*, 2020).

Além de se destacar pela incidência da LVH, o Brasil é o país com a maior taxa de letalidade da doença nas Américas, com registro de 7,7% (PAHO, 2020), com variação entre 4,2% e 10,2% em pacientes tratados (SAMPAIO *et al.*, 2010). Pelas características clínicas de evolução grave, o diagnóstico da LVH deve ser feito de forma rápida e precisa, a partir da

suspeita e da notificação da doença com o diagnóstico laboratorial ou até mesmo clínico-epidemiológico (BRASIL, 2014).

Em Minas Gerais, a LVH ocorre desde a década de 1940 (RESENDE *et al.*, 2009). A partir de 1989, a doença passou a ser notificada em regiões urbanas do Estado, sendo o primeiro caso urbano da doença em Minas Gerais registrado no município de Sabará (GENARO *et al.*, 1990). Posteriormente, em 1994 a LVH foi notificada em Belo Horizonte (OLIVEIRA *et al.*, 2001) e, a partir de então, em outros municípios pertencentes à região metropolitana de Belo Horizonte (SILVA *et al.*, 2017).

De 2016 a 2019, Minas Gerais apresentou 2.131 casos confirmados da doença, o que significam 15,3% dos casos de LVH do Brasil. As taxas de incidência de LVH calculadas considerando dados do Ministério da Saúde (BRASIL, 2020) e população referenciada pelo IBGE foram: 2,8/100.000 habitantes em 2016, 4,0/100.000 habitantes em 2017, 1,9/100.000 habitantes em 2018 e 1,3/100.000 habitantes em 2019.

Silva *et al.* (2017), na pesquisa que investigou as tendências e a disseminação da LVH no Estado de Minas Gerais entre 2002 e 2013, apontou que a distribuição espacial e temporal da doença no Estado acontece de forma heterogênea e que as mesorregiões Centro, Jequitinhonha, Região Metropolitana de Belo Horizonte, Noroeste, Norte e Vale do Rio Doce são as responsáveis pela expansão e pela manutenção da LVH no Estado.

Quanto ao município de Araçuaí, que está na mesorregião Jequitinhonha, estudo da densidade de kernel apontou que a distribuição espacial dos casos exibiu um padrão agregado significativo em distâncias maiores que 350 metros. E ainda a maior ocorrência de infecção humana ocorreu na região central do município (URSINE *et al.*, 2016).

O município de Araçuaí, Minas Gerais, apresentou aumento no número de casos da doença a partir do ano de 2015, como mostra a Tabela 2.

**Tabela 1. Número de casos confirmados de leishmaniose visceral humana, em Minas Gerais, na Mesorregião Jequitinhonha e no município de Araçuaí de 2012 a 2017**

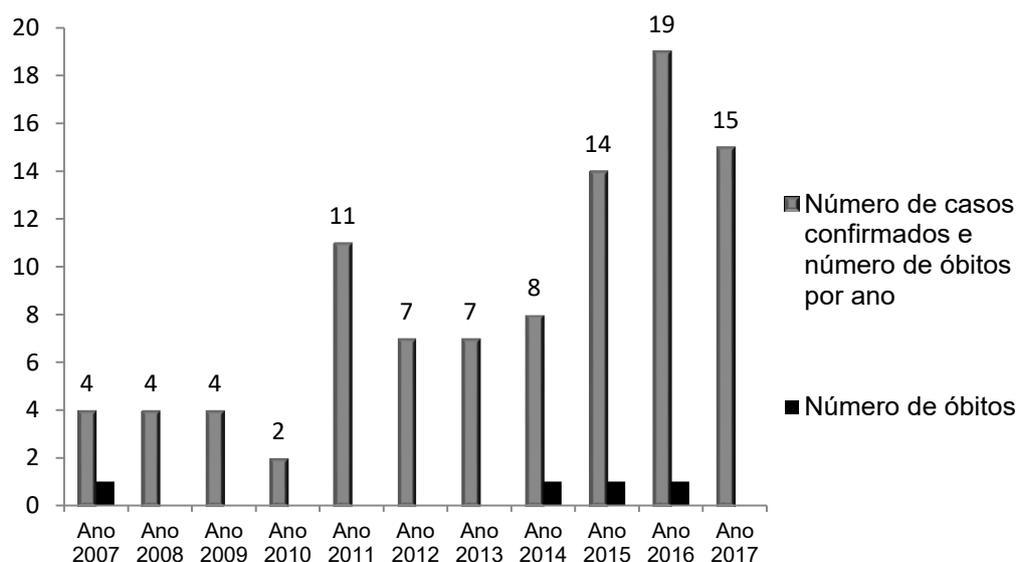
Ano	Minas Gerais (n)	Mesorregião Jequitinhonha (n)	Percentual da mesorregião em	
			relação ao estado de Minas Gerais (%)	Percentual do município de Araçuaí em relação à mesorregião (%)
2012	420	26	6,2	19,2

2013	362	23	6,4	7	30,4
2014	401	29	7,2	8	27,6
2015	486	53	10,9	14	26,4
2016	565	74	13,1	18	24,3
2017	905	117	12,9	16	13,7

[http://tabnet.saude.mg.gov.br/tabcgi.exe?def/agravos/leishvisc\\_r.def](http://tabnet.saude.mg.gov.br/tabcgi.exe?def/agravos/leishvisc_r.def)

Observa-se aumento do percentual de casos confirmados da doença na Mesorregião Jequitinhonha em relação ao Estado de Minas Gerais a partir de 2015. O município de Araçuaí, Minas Gerais, apresentou percentuais acima de 24,3% dos casos da Mesorregião Jequitinhonha, nos anos de 2013 a 2016.

No município de Araçuaí, houve aumento no número de casos de LVH a partir do ano de 2015, segundo dados do DATASUS (BRASIL, 2020) conforme apresentado na figura 3.



Fonte: SINAN/DATASUS 2020 e SINAN/MG 2020

**Figura 3. Número de casos confirmados e de óbitos por leishmaniose visceral humana de 2007 a 2017 no município de Araçuaí, Minas Gerais**

**Tabela 2. Dados relacionados ao inquérito canino de 2012 a 2018 no município de Araçuaí, Minas Gerais**

Ano	Positivo	Negativo	Indeterminado	Total	% de positividade da infecção canina
2013	95	388	4	487	19,5
2014	626	3185	158	3969	15,8
2015	327	1142	18	1487	22,0
2016	461	939	13	1413	32,6
2017	563	311	68	942	59,8

Fonte: Dados SRS/Diamantina

Com relação aos dados sobre leishmaniose visceral canina (LVC), pesquisa realizada por Ursine (2014) sobre a distribuição da LV em municípios que compõem a Superintendência Regional de Saúde de Diamantina, com ênfase no município de Araçuaí, Minas Gerais, mostrou que o município entre 2007 a 2012 encaminhou 635 amostras para a realização de exames de identificação da LVC. Os resultados mostraram um percentual de positividade da infecção canina de 10,39%. Embora a LVC não tenha sido objeto deste estudo, por limitações do banco de dados existente, é importante destacar que se observou o aumento da realização de exame sorológicos nos cães a partir de 2013, se comparado com o quantitativo encaminhado pelo município de Araçuaí, descrito anteriormente (URSINE, 2014). O aumento do número de amostras analisadas coincidiu com o aumento da positividade da LVC, notadamente no período de 2015 a 2017.

Santos *et al.* (2013) realizou estudo em Araçuaí com o objetivo de promover a educação ambiental com conscientização da população de forma a reduzir a ocorrência da LVH no município. O estudo descreveu que medidas aplicadas no município para o controle da LVH têm sido a identificação e o tratamento de casos humanos, sem nenhuma ação específica sobre os cães soropositivos e o controle vetorial.

### 3.2 Fatores de risco associados à infecção e ao adoecimento

A infecção por *L. infantum* em humanos pode ocorrer de forma assintomática ou apresentar manifestações clínicas (BURZA; BOELAERT, 2018). O conhecimento dos fatores de

risco associados à infecção e ao adoecimento por LVH pode auxiliar no desenvolvimento de medidas de controle mais eficazes e direcionadas (DESJEUX, 2001).

Ainda que alguns estudos realizados em diferentes regiões do Brasil apontem fatores de risco semelhantes, pode haver variações em relação aos fatores relacionados à infecção e ao adoecimento de LVH (BELO *et al.*, 2013). Em uma metáanálise conduzida por Belo *et al.* (2013) pessoas do sexo masculino tiveram maiores chances de infecção por LVH em estudos que utilizaram o teste cutâneo da *leishmanina* para o diagnóstico e naqueles em que o desfecho foi a doença clínica. Quanto à idade, crianças foram propensas à doença. A presença de cães em casa, maior soropositividade canina em áreas próximas, menor nível socioeconômico e áreas com alta vegetação estiveram associados à infecção por *L. infantum*.

Em se tratando de infecção por *L. infantum* vários fatores podem estar associados e muitos são controversos ou parcialmente compreendidos (ROMERO; BOELAERT, 2010). Em estudo de fatores associados à infecção assintomática por *Leishmania* em familiares e vizinhos de pacientes com LVH realizado nos municípios que compõem a Ilha de São Luís, Maranhão, a variável associada à infecção foi residir no domicílio do caso índice, familiares de indivíduos com a doença apresentaram maior risco de infecção (MOURA *et al.*, 2012).

O estudo realizado por Werneck *et al.* (2002), que descreveu a prevalência da infecção *L. infantum* em Teresina, Piauí, no final do segundo surto ocorrido entre 1993 e 1996, mostrou que a positividade no teste cutâneo de *Leishmania* aumentou com a idade. Caldas *et al.* (2001), em estudo realizado em São Luís, Maranhão, encontraram relação entre a infecção e a idade. O estudo realizado em Brasília, Distrito Federal, por Carranza-Tamayo *et al.* (2016) demonstrou que a infecção por *L. infantum* em humanos esteve associada à idade superior aos sete anos.

A ocorrência de LVH nos indivíduos do sexo masculino foi significativamente maior do que nos do sexo feminino, segundo estudo de BRAZUNA *et al.* (2012). No estudo de Costa *et al.* (2005) realizado em Teresina, Piauí, as maiores chances de desenvolver LVH foram encontradas em crianças de cinco a 10 anos.

No estudo de Moreno *et al.* (2005) em Sabará, Minas Gerais, os fatores de risco associados à infecção estavam relacionados a criar pássaros, estar fora de casa entre 18 e 22 horas e não ter o lixo coletado. Em outro modelo estatístico do mesmo estudo, as variáveis associadas à infecção foram: família conhecer o vetor, não ter o lixo coletado, lixo não removido ou queimado, criar pássaros e a proximidade de áreas erodidas. Em Belo Horizonte, Marques *et al.* (2016) mostraram que a presença de quintal na vizinhança e crianças mais novas foram associadas à infecção por *L. infantum*.

O inquérito populacional realizado para explorar a prevalência e os fatores associados à infecção por *Leishmania* em Fercal, no Distrito Federal, apontou que a presença de gambás no entorno das residências aumentou as chances de infecção humana por LV (CARRANZA-TAMAYO *et al.*, 2016).

Com relação ao adoecimento, a LVH foi associada com fatores climáticos, ambientais e sociais em diversos locais do país (; BÁVIA *et al.*, 2005; CERBINO NETO *et al.*, 2009; REIS *et al.*, 2019). Além disso, foi apontada correlação positiva entre a incidência de LVH com áreas de tensão ecológica, presença de floresta ombrófila e área urbana no Estado do Tocantins, assim como correlação negativa entre LVH, floresta de savana e cultura agrícola (AFONSO *et al.*, 2017).

Houve associação entre o número de casos de LVH e a precipitação em São Luís, Maranhão (VIANA *et al.*, 2011). Da mesma forma, no estudo do Tocantins, Reis *et al.* (2019) observaram correlação entre a taxa de incidência de LVH e a precipitação.

Freitas *et al.* (2013), em Fortaleza, Ceará, demonstraram que a temperatura média se correlacionou negativamente com o coeficiente de incidência de LVH. O estudo de Oliveira *et al.* (2014), em Araguaína, Tocantins, mostrou correlação negativa entre a temperatura e o número de casos de LVH. Nos municípios do Estado do Tocantins, Reis *et al.* (2019) mostraram correlação positiva entre a taxa de LVH e a temperatura noturna, e a correlação negativa entre taxa de LVH e temperatura diurna.

Os estudos mostraram em Teresina, Piauí, que morar em áreas cobertas por vegetação esteve associado à incidência de LVH (WERNECK; MAGUIRE, 2002). E LVH se correlacionou com a presença de áreas verdes (CERBINO NETO *et al.*, 2009). Na Bahia, Bávila *et al.* (2005) mostraram que baixos valores de índice de vegetação por diferença normalizada (NDVI) em municípios de alto risco para LVH estavam relacionados ao alto número de casos positivos da doença.

Quanto aos fatores socioeconômicos, estudos apresentaram correlação de indicadores socioeconômicos no Estado do Ceará com LVH (ARAÚJO *et al.*, 2018). Werneck; Maguire (2002), em Teresina (Piauí), mostraram que morar em favela esteve associado à incidência de LVH. Da mesma forma, em Teresina, Costa *et al.* (2005) observaram maior risco de contrair a LVH associado a fatores socioeconômicos. Lima *et al.* (2017), em Natal, Rio Grande do Norte, mostraram correlação positiva entre a alta incidência de LV e a média de moradores por domicílio. Em Belo Horizonte, Minas Gerais, a incidência da LVH mostrou-se associada às áreas

de menor renda, menor nível educacional e com maior número de cães infectados por habitantes (ARAÚJO *et al.*, 2013).

Em estudo relacionado aos fatores caninos, observou-se uma correlação entre os casos de leishmaniose visceral canina e os de LVH (TELES *et al.*, 2015). Também em Belo Horizonte, Minas Gerais, para os proprietários de cães, o aumento no risco de contrair LVH foi maior e esteve relacionado ao número de cães no domicílio (BORGES *et al.*, 2009).

Sendo assim, é necessário compreender os fatores de risco para infecção ou adoecimento por LVH a fim de planejar ações de enfrentamento na vigilância, na detecção precoce e no tratamento dos casos.

### **3.3 Vigilância e Controle da leishmaniose visceral no Brasil**

Para enfrentamento da LV no Brasil na década de 1950 foi proposto o Programa de Controle da LV que utilizava a integração de medidas de saúde pública com a distribuição gratuita do tratamento específico, o controle de reservatórios domésticos e o controle de vetores. Diante da falta de evidências de que as medidas até então empregadas conduziam a um impacto positivo na redução da incidência da doença humana no país, no ano de 2000, o Ministério da Saúde convocou um comitê de especialistas para que, junto com a gerência do Programa, reavaliassem as estratégias de controle empregadas e redirecionassem as ações de controle (COSTA; VIEIRA, 2001).

Em 2006, o Ministério da Saúde revisou o PVCLV com objetivo de conter o avanço territorial e diminuir a morbidade e a letalidade da doença. As medidas utilizadas são baseadas no diagnóstico e no tratamento precoce dos casos humanos, na redução da população de flebotomíneos, na eliminação de cães e nas atividades de educação em saúde (BRASIL, 2014).

Leal *et al.* (2018) no trabalho desenvolvido no Vale do Rio Doce, Minas Gerais, descrevem que medidas profiláticas utilizadas nesta área desde a década de 1960, fizeram reduzir o número de casos caninos e humanos. No entanto, início da década de 1990 com a interrupção das ações do PCVCLV fez ressurgir a doença canina e humana.

Atualmente, a metodologia proposta pelo Ministério da Saúde para vigilância e medidas de controle baseia-se em uma melhor definição das áreas de transmissão ou de risco. O enfoque é incorporar os estados e municípios silenciosos nas ações de vigilância, com o objetivo de evitar ou minimizar os problemas referentes à doença em áreas sem transmissão. Quanto às áreas com transmissão da doença, as medidas de controle são distintas e adequadas para cada local.

Entretanto, para que as medidas de controle e de vigilância sejam efetivas é importante que sejam realizadas de forma integrada (BRASIL, 2014).

Atualmete o Ministério da Saúde realiza a classificação de áreas utilizando o Indicador Composto, que é a estratificação estabelecida pelo Ministério da Saúde em conjunto com a OPAS. O índice composto é o produto da padronização e combinação de dois indicadores incidência e número total de casos de LVH em uma única métrica. Os dados são avaliados por triênios (BRASIL, 2021), conforme tabela 3.

**Tabela 3. Estratificação dos municípios quanto à média de casos da leishmaniose visceral humana, de acordo com critérios do Ministério da Saúde/OPAS**

Estratificação	Índice Composto	Casos	Incidência
Muito Intenso	19,56 - 30,9	33 - 67,67	65,93 - 125,27
Intenso	8,46 - 19,5	15,33 - 33	33,1 - 65,9
Alto	3,42 - 8,46	6,33 - 15,33	17,09 - 33,1
Médio	0,5 - 3,42	2 - 6,33	7,05 - 17,09
Baixo	-1,12 - 0,5	0,33 - 2	0 - 7,05

Fonte: SES/MG 2020

Alvar *et al.* (2012) no artigo de análise das estimativas da incidência da leishmaniose derivadas de dados epidemiológicos, apontaram que existem poucas avaliações publicadas de subnotificação nos dados oficiais de vigilância. Um estudo no Brasil para estimar a subnotificação de LVH mostrou elevada subnotificação estimada de casos e óbitos da doença (MAIA-ELKHOURY *et al.*, 2007). Embora haja estudo que aponte um bom sistema de vigilância do Brasil considerando outros países da América Latina, a LVH ainda é uma doença subnotificada no país (ALVAR *et al.*, 2012).

Entre 2012 e 2013, foi realizado estudo em quatro grandes centros urbanos do Brasil com transmissão canina e humana da LV, com objetivo de avaliar as dificuldades na execução das ações preconizadas pelo PVCLV. No estudo, a descontinuidade das atividades de controle, a resistência dos proprietários de cães com indicação de eutanásia e a baixa cobertura do controle químico foram apontados como fatores que impedem o cumprimento das atividades propostas pelo PVCLV, havendo necessidade de reavaliação da política brasileira de controle da doença (ZOBEN; DONALÍSIO, 2016).

Uma revisão sistemática sobre os obstáculos enfrentados das ações descentralizadas de controle da LV em áreas endêmicas urbanas no Brasil mostrou evidências que práticas atuais de controle da LVH têm sido ineficazes no controle da disseminação da doença. Assim como deficiências de infraestrutura em nível local para o enfrentamento da complexidade do controle de LVH, descentralização da atenção à saúde para o nível municipal, e lacunas de conhecimento clínico e epidemiológico também refletem a falta de efetividade do controle da LVH no Brasil (MENON *et al.*, 2016).

O estudo realizado em Belo Horizonte, Minas Gerais que avaliou a efetividade das estratégias PVCLV sobre a infecção por *L. infantum* em crianças e mostrou que os tempos de intervenção e as estratégias do PVCLV não foram efetivos para reduzir as taxas de infecção assintomática nas áreas estudadas (ROCHA, 2015).

Apesar dos esforços dos programas destinados à eliminação das fontes e da infecção, outros estudos indicam que a doença ainda está em expansão no Brasil (MARCONDES; ROSSI, 2013; WERNECK, 2010), reemergindo e modificando seus padrões de transmissão e adquirindo um caráter urbano e periurbano, representando um grave problema de saúde pública por ser endêmica e com registros de surtos frequentes (BRASIL, 2019). O estudo de revisão sobre as intervenções de controle da LV mostrou que a tendência de aumento de casos de LV no Brasil e a disseminação da transmissão para áreas anteriormente não afetadas levantam dúvidas sobre o impacto das medidas de controle da doença. (ROMERO; BOELAERT, 2010).

Romero; Boelaert (2010) na avaliação das estratégias de controle de LV nas Américas destacaram que a eliminação da doença não parece uma meta realista pelos seguintes fatores: falta de compromisso político, lacunas no conhecimento científico e fragilidade dos sistemas de gestão e vigilância de casos. Da mesma forma, Werneck (2016), sobre o programa de controle da LV no Brasil, aponta que, apesar dos esforços e recursos comprometidos para o funcionamento do PVCLV, é crescente a percepção de que as medidas de redução da transmissão não surtiram o efeito desejado. Embora tenham sido feitas algumas mudanças no PVCLV ainda com ênfase na transmissão e foco na redução da letalidade com prioridade, essas mudanças não foram suficientes, uma vez que, os pilares do atual PVCLV são os mesmos estabelecidos há mais de 50 anos, época em que a LV ainda era uma endemia rural.

Medidas complementares como a vacinação de cães contra leishmaniose e/ou o uso de coleiras impregnadas com inseticidas têm sido avaliadas (BRASIL, 2021a; BRASIL, 2019). A única vacina canina licenciada em uso comercial no Brasil é a Leish-Tec, entretanto, sua eficácia na redução da incidência de LV em humanos ainda não foi demonstrada (REGINA-SILVA,

2016). O Ministério da Saúde através da Nota Técnica Nº 5/2021-CGZV/DEIDT/SVS/MS que trata da proposta de incorporação das coleiras impregnadas com inseticida (deltametrina a 4%) para o controle da leishmaniose visceral em municípios prioritários (BRASIL, 2021b).

### **3.4 Endemia e epidemia de leishmaniose visceral humana no Brasil**

As doenças infecto-parasitárias novas ou reemergentes, em contextos ecológicos e sociais, endêmicas ou epidêmicas, representam problema de saúde pública no Brasil (DONALÍSIO, 2002).

A endemia refere-se à presença permanente de uma doença dentro dos limites esperados, em uma determinada área geográfica, por um período de tempo ilimitado (MEDRONHO; WERNECK; PEREZ, 2009). As endemias apresentam distribuição espacial peculiar e estão associadas a determinados processos sociais ou ambientais específicos (BARATA, 2000).

A epidemia é definida como a ocorrência, numa comunidade ou região, de casos da mesma doença, em números que ultrapassam nitidamente a incidência normalmente esperada (PEREIRA, 2013). As epidemias ocorrem quando as doenças apresentam variações no tempo, na concentração de casos em períodos determinados, sugerindo mudanças na estrutura epidemiológica (BARATA, 2000).

As doenças endêmicas, dentre elas, as leishmanioses que, segundo WHO (2020) e Krettli (2008), compõem o grupo de doenças negligenciadas, ocorrem geralmente entre populações mais pobres. Assim, as endemias têm raízes históricas e sociais, com determinantes nas precárias condições de vida da população, nas formas de ocupação do espaço e na falta de acesso aos serviços e equipamentos urbanos (DONALÍSIO, 1995).

Em 2018, a OMS considerou 83 países ou territórios como endêmicos ou com relatos de casos LVH (WHO, 2020). E as endemias humanas são responsáveis pela perda potencial de vida saudável, calculada em anos num fator denominado DALY, que significa anos de vida perdidos por morte prematura e incapacidade (DALY) (KRETTLI, 2008). O estudo da carga da LV no Brasil, de 1990 a 2016 mostrou haver aumento da carga da doença no período estudado e o DALY padronizado por idade aumentou 83,6% (BEZERRA *et al.*, 2018).

Até a década de 1980 a LVH no Brasil era conhecida como endemia rural e, a partir de então, tornou-se endêmica e com surtos nas áreas urbanas das grandes cidades brasileiras (ARIAS *et al.*, 1996) e apontada como reemergente (ALVES; BELIVACQUA, 2004). Assim, a LVH como outras doenças que no passado foram classificadas como endemias rurais passaram a

assumir características que permitiram enquadrá-las como doenças reemergentes, considerando aumento de incidência, ampliação da área de transmissão e o avanço para regiões anteriormente consideradas indenes (LUNA *et al.*, 2013).

Diversas situações de epidemia de LVH em áreas onde a doença comportava-se como endêmica foram reconhecidas, dentre elas na América do Sul (ROBERTS, 2000). No Brasil, a LVH foi considerada endêmica no período de 1953 a 1965 (DUARTE; BADARÓ, 2015). A urbanização da doença ocorreu a partir de 1980, com registros de surtos em Teresinha, Piauí. Os registros de grandes surtos em grandes cidades do Brasil são devido às condições epidemiológicas favoráveis, associadas com a redução do espaço ecológico natural da doença (ARIAS *et al.*, 1996).

Com a urbanização e a expansão da LVH outros surtos foram registrados em diversos locais no Brasil, novamente em Teresina (Piauí), em 1993 e 1994, (ARIAS *et al.*, 1996; COSTA *et al.*, 1990); em São Luís (Maranhão) em 1984 e 1985 e em 1993 e 1994 (ARIAS *et al.*, 1996; MENDES *et al.*, 2002); em Cuiabá (Mato Grosso) de 1998 a 2005 (MESTRE CRUZ; FONTES, 2007); em Roraima entre 1988 e 1989 (CASTELLÓN; DOMINGOS, 1991); em Campo Grande (Mato Grosso do Sul) de 2002 a 2006 (FURLAN, 2010) e em Belo Horizonte (Minas Gerais) entre os anos de 1994 e 1995 (GONTIJO; MELO, 2004). Houve ainda registro de surto no Estado de Tocantins entre 2001 e 2006 (REIS *et al.*, 2017) e na região sul do Brasil em 2014 (REIS *et al.*, 2017).

A expansão da LVH está associada à urbanização da doença e do vetor, às mudanças socioambientais e às dificuldades de controle em grandes centros urbanos, assim como de outros problemas (GONTIJO; MELO, 2004). Quanto ao processo de urbanização da doença, este pode estar relacionado ao processo migratório, à ocupação desordenada das periferias das grandes cidades, à presença de reservatórios e do vetor e as altas densidades populacionais com baixa ou nenhuma imunidade à infecção (FURLAN, 2010).

O processo de urbanização da LVH no Brasil foi descrito por Conti *et al.* (2016), em que, nas décadas de 1930 a 1950, a doença foi estudada pela primeira vez e descrita como uma doença endêmica rural sem relevância para a saúde pública. Entre as décadas de 1950 e 1980, houve expansão da imigração para as grandes cidades e aumento da densidade populacional nas periferias com baixos padrões de vida. Após esses anos houve explosão de casos nas cidades brasileiras e consolidação da transmissão urbana endêmica. A possibilidade de transmissão urbana é conhecida desde os anos de 1950, entretanto, o fenômeno atual se deu pela criação de condições ideais para o estabelecimento do ciclo de transmissão nas cidades brasileiras. Assim,

segundo Donalísio (1995) “*O palco onde se concretiza a epidemia é a cidade. As medidas terão ali seu destino*” (p. 138).

No Brasil, a crescente urbanização da LVH coloca em pauta a discussão das estratégias de controle empregadas (GONTIJO; MELO, 2004). A OMS propõe a prevenção e o controle da doença com a combinação de estratégias de intervenção, porque a transmissão ocorre em um sistema biológico complexo envolvendo o hospedeiro reservatório humano ou animal, o parasita e o vetor (WHO, 2020).

### **3.5 Sistema de Informação de Agravos de Notificação**

O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) é uma ferramenta brasileira desenvolvida no início da década de 1990, com o objetivo de padronizar a coleta e o processamento dos dados sobre doenças e agravos de notificação em todo o território nacional. O SINAN disponibiliza informações para a análise do perfil da morbidade, contribuindo para a tomada de decisões nos níveis municipal, estadual e federal (BRASIL, 2007).

A notificação é a comunicação da ocorrência de determinada doença ou agravo à saúde (BRASIL, 2009). No Brasil, segundo a Portaria de Consolidação Nº 4, de 28 de setembro de 2017, a notificação compulsória de doença, agravo ou eventos de saúde pública é de comunicação obrigatória à autoridade de saúde. Que é realizada por profissionais de saúde, médicos ou responsáveis pelos estabelecimentos de saúde, públicos ou privados, sobre a ocorrência de suspeita ou confirmação de doença, agravo ou evento de saúde pública que prestar o primeiro atendimento ao paciente, em um período de até 24 horas da realização do atendimento (BRASIL, 2017). A LVH está na lista de doenças de notificação compulsória, portanto, todo caso suspeito deve ser notificado, investigado e encerrado pelos serviços de saúde com a ficha de investigação padronizada pelo SINAN (BRASIL, 2014).

Após sua implantação, o SINAN tem sido aperfeiçoado com o objetivo de adequar às novas necessidades da vigilância epidemiológica. Mesmo com essas atualizações do sistema, ainda se observa a subnotificação de casos de doença ou agravo no Brasil. Segundo Melo *et al.* (2018), a subnotificação ou a notificação tardia atrapalham as ações de vigilância quando há necessidade de bloqueios endêmicos, assim como aquelas realizadas sem a presença do paciente que tendem a ser incompletas e não terem seguimento, o que torna o trabalho de notificação dificultoso e inócuo, com reflexos na vigilância epidemiológica.

Segundo Melo *et al.* (2018) no estudo de fatores que contribuem para a subnotificação de doenças e agravos de notificação compulsória no SINAN, os principais comportamentos resultantes foram a não notificação ou a notificação tardia da doença no SINAN. A conduta do médico ou do enfermeiro, as dificuldades no processo de notificação e os problemas relacionados ao paciente e/ou familiares foram os principais fatores associados à subnotificação.

O estudo que descreveu a magnitude das doenças de notificação compulsória e avaliou indicadores de vigilância epidemiológica em municípios da linha de fronteira do Brasil mostrou que, do ponto de vista epidemiológico, destacam-se fragilidades nas capacidades das vigilâncias municipais, em especial na detecção e na notificação oportuna de doenças com potencial epidêmico e, ainda, na capacidade de resposta às emergências de saúde pública (CERRONI; CARMO, 2015).

#### 4 JUSTIFICATIVA

A LVH é uma doença negligenciada com expansão territorial e diferenças regionais que, no Brasil, necessitam de estudo para elucidação (REIS *et al.*, 2017). Para a OMS, a LVH continua sendo uma das principais doenças parasitárias com potencial de surto e mortalidade (WHO, 2019).

Embora existam revisões sistemáticas de fatores de risco associados à LVH, não há revisão sistemática dos fatores associados à ocorrência de epidemias de LVH. Uma revisão abrangente que inclua publicações recentes é necessária para fornecer uma visão geral dos fatores associados à ocorrência de epidemias de LVH. A identificação de fatores associados às epidemias, além de ser útil para compreender os determinantes da transmissão da doença, pode ajudar a desenvolver medidas de controle mais efetivas.

Em se tratando do Estado de Minas Gerais, o estudo realizado com dados de 2002 a 2013 apontou a mesorregião Jequitinhonha como uma das responsáveis pela expansão e pela manutenção da doença no Estado e, entre seus municípios, destaca-se Araçuaí que apresentou número de casos considerável (SILVA, *et. al*, 2017).

No período de 2003 a 2012, a incidência média da LVH no Brasil foi de 1,9 casos/100.000 habitantes. O coeficiente de incidência média no período de 2007 a 2015 na região de Araçuaí foi de 9,5/100.000 habitantes. No mesmo período, a letalidade média do Brasil foi de 6,9% e a região de Araçuaí, de 2007 a 2016, apresentou taxa média de 2,2% (BRASIL, 2020). O município de Araçuaí segundo classificação pelo índice composto do Ministério da Saúde no triênio 2016-2018 como área de alto risco.

Assim, tanto o estado de Minas Gerais quanto o município de Araçuaí apresentam relevância epidemiológica em relação à endemia no país, tanto pelo aumento de casos nos últimos 10 anos, quanto pelas diferenças na incidência da doença entre as mesorregiões do Estado (SILVA *et. al*, 2017).

Dentre as ações do PVCLV está o controle de reservatório canino, através de inquéritos sorológicos censitários e amostrais. Em caso suspeito de LVH são necessários investigação do caso e inquérito canino no domicílio suspeito, a fim de investigar a fonte de infecção.

Considerando as ações de controle do município para LV a tabela 3 apresenta o quantitativo do inquérito canino de 2013 a 2017. Observa-se que o percentual de positividade da infecção canina por *Leishmania* aumentou nos anos epidêmicos da LVH. A positividade da infecção canina apresentou crescimento a partir de 2013, com pico em 2017 (59,8%).

Diante da situação epidemiológica da LVH no município de Araçuaí é necessário conhecer a dinâmica de transmissão da doença. Portanto, faz-se necessário aprofundar o conhecimento e compreender melhor como está ocorrendo a expansão da doença no município. Por outro lado, destaca-se ainda que os estudos sobre a ocorrência de epidemias descritos na literatura foram realizados em municípios de grande porte, sendo necessárias pesquisas que abranjam municípios de pequeno porte.

## **5 OBJETIVO GERAL**

Revisar os fatores associados à LVH no Brasil em contexto de epidemia e analisar a distribuição espaço-temporal e o perfil clínico-epidemiológico dos casos de LVH no município de Araçuaí, Minas Gerais, no período compreendido entre 2012 e 2017.

### **5.1 Objetivos Específicos**

#### **5.1.1 Fase 1: Revisão sistemática: Fatores associados a casos de leishmaniose visceral humana durante epidemias urbanas no Brasil: revisão sistemática**

- Descrever os fatores associados à ocorrência de LVH durante epidemias em áreas urbanas no Brasil.

#### **5.1.2 Fase 2: Estudo da leishmaniose visceral humana no município de Araçuaí, Minas Gerais, 2012 a 2017.**

- Descrever o perfil epidemiológico e clínico da LVH.
- Analisar a distribuição espaço-temporal dos casos de LVH nas áreas urbanas e rurais do município.
- Identificar as áreas de risco de transmissão da LVH.
- Verificar diferenças na distribuição da doença nos períodos endêmico e epidêmico.
- Analisar as diferenças nas manifestações clínicas iniciais disponíveis no banco do SINAN, entre casos confirmados de LVH e descartados.

## **6 MATERIAL E MÉTODOS**

### **6.1 Fase 1: Fatores associados a casos de leishmaniose visceral humana durante epidemias urbanas no Brasil: revisão sistemática**

O protocolo da revisão sistemática foi registrado no PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*) sob o número de registro CRD42019128998.

#### **6.1.2 Delineamento do estudo**

Para a revisão sistemática utilizou-se o fluxo de informação e as etapas propostas pelo Manual PRISMA (Principais Itens para relatar revisões sistemáticas e Meta-análises) desenvolvidos nos 17 itens numerados, com 26 subitens. (GALVÃO; PANSANI, 2015).

#### **6.1.3 Etapas Prisma**

##### **a) Formulação da pergunta**

Para a elaboração da pergunta para a revisão sistemática, utilizou-se o anagrama de PICOS, considerando os seguintes itens: População (P); Intervenção (ou exposição) (I); Comparação (C); Desfecho (O outcome, do inglês); Tipo de Estudo (S, study type, do inglês) (GALVÃO; PEREIRA, 2014).

Pergunta: Quais os fatores associados à ocorrência de epidemia urbana de LV nas Américas?

##### **b) Localização e seleção dos estudos**

O banco de dados foi formado por dados extraídos das bases: PubMed (por Medline), Biblioteca Cochrane, Embase, Amed, LILACS e literatura cinza (Google Scholar). Foram utilizados descritores pré-definidos para cada base de dados para aumentar a sensibilidade da busca. A estratégia de busca foi definida após consulta prévia aos unitermos leishmaniose, associação e ocorrência. Esta consulta foi realizada no MeSH (PubMed, pela Medline) e

adaptada para outras bases de dados. Para LILACS utilizou-se os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e, para Embase, utilizou-se o Emtree.

Todos os títulos dos artigos encontrados nas bases eletrônicas foram analisados sendo excluídos aqueles considerados irrelevantes para a abordagem das questões que são o foco do presente estudo. Os trabalhos foram analisados por título ou resumo. Quando as informações fornecidas pelos títulos e resumos não foram suficientes ou claras para decidir pela exclusão ou inclusão, os textos completos foram analisados.

### **c) Coleta de dados: análise dos artigos selecionados**

Para a busca de dados foi elaborado o instrumento utilizando-se tabela contendo as variáveis de interesse, seguindo o *checklist*: autor, ano, local de publicação, desenho de estudo, tamanho e características da mostra, fatores associados, resultado da análise estatística e principais resultados obtidos.

O formulário foi previamente testado pelos dois revisores, em cinco artigos selecionados, a fim de se verificarem os ajustes necessários antes de sua aplicação no restante dos estudos.

### **d) Análise e apresentação dos resultados**

Os resultados foram apresentados na descrição qualitativa e apresentadas as principais características dos estudos selecionados e suas populações, bem como os fatores relacionados à ocorrência de LVH em cada estudo.

### **e) Programação da atualização das revisões**

Com a publicação e ao receber sugestões e críticas, o artigo poderá ser atualizado com novos estudos no tema.

## **6.1.4 Critérios de Inclusão e exclusão**

Não houve restrições de data ou idioma e os descritores foram relacionados à: "leishmaniose"; "associação"; e "ocorrência". Estratégias de busca detalhadas estão apresentadas no Apêndice 1.

Foram incluídos estudos publicados com o objetivo de investigar fatores relacionados à epidemia de LV em pessoas do continente americano. Os estudos desenvolvidos neste continente foram incluídos devido às características da doença nas Américas.

### **6.1.5 Seleção de estudos**

As referências recuperadas em nossas estratégias de pesquisa foram exportadas para um arquivo do Endnote® e as duplicatas foram removidas. Em seguida, dois pesquisadores independentes selecionaram títulos e resumos, e os potenciais textos completos foram avaliados para os critérios de elegibilidade descritos acima. As discordâncias foram resolvidas pelo terceiro pesquisador.

Para analisar o número de casos da doença nos anos e nos locais dos estudos e selecionar estudos que não especificavam se foram realizados em período de epidemia, utilizou-se dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Assim sendo, quando verificado aumento do número de casos caracterizando epidemia, mesmo não havendo descrição de epidemia no trabalho, este foi incluído na revisão.

### **6.1.6 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos**

A avaliação da qualidade dos estudos de caso-controle foi realizada com a Escala de Newcastle-Ottawa (NOS) em que o estudo é julgado em três perspectivas gerais: a seleção dos grupos de estudo; comparabilidade de grupos; e a investigação da exposição ou desfecho de interesse (WELLS *et al.*, 2009).

Para avaliar a qualidade dos estudos transversais foi utilizada uma modificação da NOS adaptada para estudos transversais (MODESTI *et al.*, 2016), considerando os itens de seleção (amostra representativa, tamanho da amostra, não respondedores, avaliação da exposição), desfecho (teste estatístico, ajuste estatístico). Para avaliar a qualidade dos estudos ecológicos, utilizou-se a adaptação dos itens descritos no livro de Fischer e Getis, utilizado por Barbosa (2015).

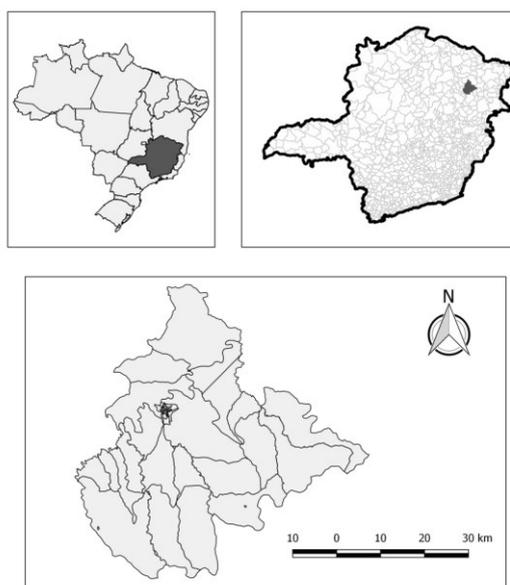
## 6.2 Fase 2: Estudo da leishmaniose visceral humana no município de Araçuaí, Minas Gerais.

### 6.2.1 Local de estudo

O estudo foi desenvolvido no município de Araçuaí, Minas Gerais, localizado no Nordeste do Estado, no Médio Jequitinhonha, a uma distância de 678 km da capital, Belo Horizonte. O município de Araçuaí está na confluência do Ribeirão do Calhau com o Rio Araçuaí, à margem direita de ambos. Possui população de 36.013 habitantes, distribuída em unidade territorial de 2.236,28 km<sup>2</sup>, com Índice de Desenvolvimento Humano 0,663 (IBGE, 2010).

Segundo dados do censo IBGE de 2010, 65,1% da população do município vive em meio urbano. O município apresenta 38,3% de domicílios com esgotamento sanitário adequado, 53,6% de domicílios urbanos em vias públicas com arborização e 5,3% de domicílios urbanos em vias públicas com urbanização adequada.

O município de Araçuaí possui importância regional, segundo o Plano Diretor de Regionalização de Minas Gerais, por ser polo de saúde para os municípios da Região de Saúde Araçuaí, sendo responsável pela assistência à saúde de média complexidade para seis municípios que compõem a região com uma população de 89.638 habitantes (MINAS GERAIS, 2019).



Fonte: Bases de dados do IBGE/2019.

**Figura 4. Localização do município de Araçuaí, Minas Gerais**

### **6.2.2 Aspectos Éticos**

O projeto de estudo e todos seus instrumentos foram submetidos ao Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e seguiram as diretrizes e normas regulamentadoras envolvendo seres humanos, de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde 466, de 12 de dezembro de 2012. O projeto foi aprovado pelo COEP com parecer sob o número CAAE: 94476318.8.0000.5149 (ANEXO A).

O estudo foi apresentado à Secretaria Municipal de Saúde do município de Araçuaí e que após o conhecimento e aceite assinou o termo de autorização da pesquisa (ANEXOS B e C).

A Superintendência Regional de Saúde de Diamantina assinou o termo de concordância à realização da pesquisa (ANEXO D).

## **6.3 Descrição da leishmaniose visceral humana no município de Araçuaí, Minas Gerais, nos períodos endêmico e epidêmico**

### **6.3.1 Delineamento do estudo**

Estudo descritivo de série de casos com dados, composto dos casos confirmados de LVH distribuídos nos anos de 2012 a 2017, no município de Araçuaí, Minas Gerais. A coleta de dados ocorreu entre novembro de 2018 e março de 2020. Foram utilizados ainda dados IBGE e DATASUS.

### **6.3.2 Variáveis estudadas**

Foram consideradas as seguintes variáveis para os casos confirmados de LVH:

- 1) Sociodemográficos: área residência (urbano e rural); escolaridade;
- 2) Individuais: sexo, raça/cor, faixa etária;
- 3) Vigilância de casos: data de início de sintomas, data da notificação, data do início do tratamento, data da investigação e data do encerramento do caso.
- 4) Sinais e sintomas: palidez, esplenomegalia, hepatomegalia, quadro infeccioso, emagrecimento, tosse, icterícia, edema, fraqueza, febre e fenômenos hemorrágicos.
- 5) Critérios de confirmação: exame laboratorial e clínico-epidemiológico.

- 6) Tratamento: Antimonial Pentavalente, Anfotericina B lipossomal.
- 7) Evolução da doença: cura, transferência, óbito por outras causas e óbitos por LVH.

Os dados foram armazenados e analisados utilizando o *Microsoft Office Excel* 2013. Os resultados foram apresentados em tabelas e gráficos. A análise incluiu cálculos de frequência para as variáveis categóricas. Para variáveis contínuas foram calculadas as medidas de tendência central e dispersão (médias e desvio padrão).

### **6.3.3 Construção do Diagrama de Controle**

Foi construído o Diagrama de Controle que indica o nível esperado da incidência da doença no município, definindo a existência ou não de epidemia a partir do acompanhamento da evolução temporal da doença (MEDRONHO, 2009). Através do Diagrama de Controle é feita a representação gráfica da distribuição da média mensal e desvio-padrão dos valores da incidência ou casos, em um período de tempo de 10 anos (BRASIL, 2019).

Para a Construção do Diagrama de Controle calculou-se a distribuição da incidência da LVH, em registros mensais dos 10 anos anteriores, de 2005 a 2014. Em seguida, calculou-se a média aritmética e os desvios-padrão de cada distribuição mensal das incidências registradas no período selecionado. Após essa etapa, foi realizado o cálculo de Limite Inferior, Limite Superior, e Incidência para os anos de 2015, 2016 e 2017. Aos valores de incidências médias foi acrescido de 1,96 vezes o desvio padrão. O resultado corresponde ao limite superior do nível endêmico. Para análise do diagrama quando os valores observados ultrapassaram valores do limite máximo da variação esperada considerou-se estar ocorrendo epidemia (MEDRONHO, 2009).

### **6.3.4 Incidência leishmaniose visceral humana em municípios de pequeno porte de Minas Gerais**

Para efeito comparativo entre a incidência de LVH do município de Araçuaí e outros municípios do Estado de Minas Gerais, todos os municípios do Estado foram categorizados segundo porte populacional, utilizando a metodologia de hierarquização, proposta pelo IBGE.

Assim, os municípios de 20.001 a 50.000 habitantes foram separados por compor a mesma faixa populacional do município de Araçuaí, que possui 36.013 habitantes (Quadro 1).

**Quadro 1. Hierarquização dos municípios segundo porte populacional**

População
Municípios com até 5.000 habitantes
Municípios de 5.001 a 10.000 habitantes
Municípios de 10.001 a 20.000 habitantes
Municípios de 20.001 a 50.000 habitantes
Municípios de 50.001 a 100.000 habitantes
Municípios de 100.001 a 500.000 habitantes
Municípios de mais de 500.000 habitantes

Fonte: IBGE/2012

Após a hierarquização por porte populacional (Apêndice 2) foi extraído o número de casos confirmados de LVH do DATASUS para todos os municípios com população de 20.001 a 50.000 habitantes, nos anos de 2012 a 2017. Posteriormente, foram calculadas as taxas de incidência por 100.000 habitantes por município, por ano.

Para cálculo da taxa de incidência utilizou-se o número de casos de LVH de cada ano e a população de cada ano do IBGE para cada município.

## **6.4 Distribuição espaço-temporal e risco relativo dos casos humanos de leishmaniose visceral no município de Araçuaí, Minas Gerais**

### **6.4.1 Delineamento do estudo**

Estudo de série de casos com análise espaço-temporal de casos confirmados de LVH registrados no SINAN e distribuídos nos períodos de 2012 a 2017, 2012-2014 e 2015-2017.

### **6.4.2 Dados do estudo**

As unidades de análise foram os 27 setores censitários da área rural e a área urbana do município de Araçuaí, tendo como ponto de referência a unidade domiciliar da pessoa com LVH.

Todos os casos confirmados de LVH residentes do município de 2012 a 2017 foram georreferenciados para obtenção do ponto de localização, que foi o endereço de residência da pessoa com a doença, registrados na ficha de investigação. Para registro dos pontos foi utilizado GPS (Global Positioning System) Garmin Etrex 30x previamente testado e calibrado.

### 6.4.3 Análise espacial

As taxas de incidências de LVH no município foram calculadas anualmente e combinadas em dois triênios, 2012-2014 e 2015-2017. As taxas de incidências foram calculadas da seguinte forma: incidência média para cada período, considerando a população para cada ano. As estimativas foram baseadas no Censo Nacional de População 2010 do IBGE. O cálculo das taxas de incidência acumuladas foi utilizado para promover maior estabilidade nestas taxas por ser o município de pequeno porte populacional.

A plataforma OpenEpi (Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health), versão 3.01 foi utilizada para calcular as taxas de incidência e o Risco Relativo (RR) em contrair a doença comparando período endêmico e epidêmico.

Neste estudo, o mapa de kernel foi utilizado para a identificação de locais com maior concentração de casos de LVH (BRASIL, 2007a), por meio de estimadores de densidade de Kernel (BAILEY; GATREL, 1995) definido pela seguinte equação:

$$\hat{\lambda}_{\tau}(s) = \sum_{i=1}^n \frac{3}{\pi\tau^2} \left(1 - \frac{h_i^2}{\tau^2}\right)^2$$

$\hat{\lambda}_{\tau}(s)$  = é a densidade estimada de eventos na posição  $s$ ;

$h_i$  = distância entre o ponto a ser estimado e o ponto do evento  $i$ , e;

$\tau$  = corresponde ao valor da largura de faixa, que é a distância que controla a suavização da superfície a ser interpolada.

Cada uma das observações foi ajustada pela distância em relação a um valor central, o núcleo. Este estimador tem como parâmetros básicos o raio de influência, que define a vizinhança do ponto a ser interpolado e controla “alisamento” da superfície gerada; uma função de estimativa com propriedades de suavização do fenômeno. Essa ferramenta realiza interpolação exploratória que gera uma superfície de densidade apresentando *hot spots*, que são

pontos quentes onde ocorreu uma grande concentração da doença. Para avaliação da densidade foi estipulado um raio de influência de 500 metros.

Para a aplicação e a construção do mapa de kernel foi empregado o Software Q GIS® versão 2.18.

A Elipse de Distribuição Direcional foi utilizada para a identificação, a expansão e a orientação de aglomerados, marcando as regiões em que ocorreu a maior concentração de casos de LVH. O eixo maior da elipse define a direção de máxima dispersão da distribuição, enquanto o menor é perpendicular ao eixo anterior e define a mínima dispersão (YUILL, 1971). Cada elipse é determinada por meio de quatro parâmetros: ângulo de rotação, dispersão ao longo do maior eixo, dispersão ao longo do menor eixo e centro médio. O eixo maior define a direção de máxima dispersão da distribuição, enquanto, o menor eixo é perpendicular ao eixo anterior e define a mínima dispersão. Na Elipse de Distribuição Direcional calcula-se o centro médio da distribuição. Após a orientação dos eixos, a elipse é calculada de modo que a soma dos quadrados das distâncias entre os pontos da distribuição e os eixos da elipse seja mínima. Os centros médios são obtidos, conforme Ebdon (1985).

Para a aplicação da distribuição direcional foi utilizado o Software Q GIS® versão 2.18.

Para a identificação dos aglomerados espaço-temporais de casos e de LVH foram criados bancos de casos com informações sobre a população do município e as coordenadas geográficas de seus centróides (LAWSON; KULLDORFF, 1999). Foram utilizadas as variáveis: população do setor censitário, coordenadas do centróide dos casos humanos encontrados, ano da notificação.

Para a detecção de aglomerados de risco LVH foi utilizada a estatística espacial de varredura (KULLDORFF; NAGARWALLA, 1995), que se fundamenta na razão da máxima verossimilhança entre as áreas. Assim, um aglomerado de risco é um grupo de eventos limitados geograficamente, em concentração e tamanho, e de risco distinto, de modo que seja improvável sua ocorrência ao acaso.

Para identificação de aglomerados espaço-temporais foi utilizado o modelo discreto de Poisson com as seguintes condições: período de estudo 2012-2017, 2012-2014 e 2015-2017, não ocorrência de sobreposição geográfica dos aglomerados, tamanho máximo igual a 50% da população exposta, formato circular, nível de significância igual a 0,05 e 999 replicações (KULLDORFF, 1997). Este modelo considerou apenas o espaço em que os casos ocorreram (ABRAMS; KLEINMAN, 2007). A hipótese testada foi que, no município de Araçuaí, os setores censitários em determinado período de tempo, possuíam o mesmo risco de adoecer por LV. 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 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).

Para a identificação de aglomerados espaço-temporais, os dados foram analisados no Software for the Spatial, Temporal and Space-time Scan Statistics (SaTScan), versão 9.4.4, disponível em <http://www.satscan.org>.

Foram obtidos aglomerados e respectivos RR, controlados pela população dos municípios, e mapas temáticos apresentando os aglomerados espaço-temporais para os casos.

## **6.5 Aspectos clínicos e individuais da leishmaniose visceral humana no município de Araçuaí, Minas Gerais**

### **6.5.1 Delineamento do estudo**

Estudo de série de casos, retrospectivo realizado de 2012 a 2017, no município de Araçuaí, Minas Gerais.

### **6.5.2 Dados e variáveis**

A população de estudo foram todos os casos notificados (confirmados e descartados) de LV registrados no SINAN de residentes no município de Araçuaí, no período de 2012 e 2017. Para efeito deste estudo, utilizou-se como definição de epidemia o aumento do número de casos além do esperado, em área e tempo específicos, na presença de um vínculo epidemiológico (KANE; MORLEY, 1999; MEDRONHO, 2009).

As variáveis utilizadas no estudo foram as características individuais e clínicas e variável de vigilância da doença.

- a) Variáveis individuais: faixa etária, sexo, raça/cor, área de residência (urbana/rural).
- b) Sinais e sintomas (febre, fraqueza, edema, emagrecimento, tosse, palidez, esplenomegalia, quadro infeccioso, hemorragia, hepatomegalia, icterícia).

- c) Vigilância: classificação final do caso, data de notificação e data dos primeiros sintomas (tempo entre os primeiros sintomas e a notificação).

### 6.5.3 Análise de dados

O evento de interesse foi a classificação final do caso: caso descartado *versus* caso confirmado. A análise foi realizada comparando os casos confirmados e descartados, considerando as variáveis clínicas, individuais e de vigilância. A análise bivariada foi realizada para variáveis clínicas, individuais e de vigilância. Foram utilizados teste qui-quadrado de Pearson e Teste exato de Fisher, o nível de significância foi estabelecido em  $p < 0,05$ . A análise bivariada possibilitou a seleção das variáveis independentes com valor- $p < 0,20$  para a análise multivariada.

A utilização do modelo de regressão de Poisson em estudos de coorte onde todos os indivíduos têm tempo de seguimento igual pode ser usada com o valor de tempo sob risco igual a 1 para cada indivíduo (MCNUTT, 2003). No entanto, pode haver superestimação do erro para o risco relativo na utilização da regressão de Poisson quando aplicada a dados binomiais. Este problema pode ser corrigido usando o procedimento de variância robusta (LIN; WEI, 1989). Alternativas têm sido discutidas na literatura para a análise de desfechos binários em estudos transversais usando a razão de prevalência em vez da razão de chances. Dentre elas, a regressão de Poisson com variância robusta que fornece estimativas corretas e é uma alternativa melhor para a análise de estudos transversais com resultados binários do que a regressão logística, uma vez que a razão de prevalência é mais interpretável e mais fácil de comunicar a não especialistas do que a razão de chances (BARROS; HIRAKATA 2003; COUTINHO *et al.*, 2008, PETERSEN; DEDDENS, 2008; ZOU, 2004).

Diante disso, neste estudo utilizou-se o modelo multivariado para o cálculo da prevalência, razão de prevalência e análise dos fatores associados com LVH, pelo modelo de regressão de Poisson com variância robusta para os anos de 2012-2017.

Foi realizada comparação para as variáveis: idade e tempo entre os primeiros sintomas e a notificação entre os casos confirmados e descartados para o período de 2012 a 2017, com cálculo de mediana (Q1, Q3), Teste de *Wilcoxon* e significância estatística se valor- $p < 0,05$ .

A análise foi realizada utilizando o *software LibreOffice* versão 6.4.3.2, no armazenamento dos dados e na codificação das variáveis. As análises estatísticas foram realizadas no *Software R* versão 4.0.3.

## **7 RESULTADOS**

### **7.1 Capítulo 1**

#### **Revisão sistemática: Fatores associados a casos de leishmaniose visceral humana durante epidemias urbanas no Brasil: revisão sistemática**

##### **7.1.1 Descrição dos estudos incluídos**

As estratégias de busca recuperaram 3.143 títulos, dos quais 23 estudos atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos nesta revisão. Na década de 1980, duas epidemias foram analisadas, e na década de 1990 foram descritas epidemias entre 1990 e 1998. Na primeira década de 2000, os estudos analisados incluíam epidemias que ocorreram em todos os anos, exceto 2001 e 2002. A partir de 2010, estudos descreveram epidemias em 2010, 2011 e 2014. A primeira epidemia urbana ocorreu em 1980 no Estado do Piauí e o processo epidêmico mais recente incluído nesta revisão ocorreu em 2014 no Estado do Ceará.

##### **7.1.2 Avaliação de qualidade dos estudos**

As Tabelas 4, 5 e 6 resumem a avaliação da qualidade dos métodos e resultados dos artigos revisados. A pontuação média total dos estudos de caso-controle foi de 8,3 para o total de 10 pontos (Tabela 4). A avaliação dos estudos transversais e de série de casos teve como média total 5,8 no total de 10 pontos (Tabela 5).

A metodologia utilizada para avaliar os estudos ecológicos não compreendeu pontuação (Tabela 6). Utilizou-se neste caso metodologia qualitativa. Todos os estudos utilizaram dados secundários em casos de LVH, geralmente disponíveis no SINAN, nas Secretarias Municipais e Fundação Nacional de Saúde. A maioria dos estudos (60,0%) apresentou as perdas no número de casos de LVH relatados no período analisado. A maioria dos estudos apresentou claramente a unidade de análise, descreveu os métodos espaciais analíticos aplicados, justificou os métodos espaciais analíticos utilizados, mencionou a utilidade dos resultados e apresentou resultados para cada abordagem analítica espacial utilizada.

**Tabela 4. Avaliação do risco de viés para estudos de caso - controle (n = 3)**

Estudo	Seleção (máximo 4 estrelas)				Comparabilidade (máximo 2 estrelas)	Exposição (máx. 4 estrelas)			Índice de qualidade
	Definição de caso é adequada <sup>a</sup>	Representa atividade dos cases <sup>b</sup>	Seleção de controles <sup>c</sup>	Definição de Controles <sup>d</sup>	Comparabilidade de casos e controles baseados em projeto ou análise <sup>e</sup>	Determinação da exposição <sup>f</sup>	Mesmo método de investigaçã o para casos e controles <sup>g</sup>	Taxa de não resposta <sup>h</sup>	Pontuação total
Borges <i>et al.</i> (2009)	*	*	N	N	*	*	*	*	8/10
Borges <i>et al.</i> (2008)	*	*	N	N	*	*	*	*	8/10
Costa <i>et al.</i> (2005)	*	*	*	*	**	*	N	*	9/10
<b>Pontuação média</b>									<b>8,3/10</b>

\* Pontuação da estrela, N = nenhuma estrela

a Verdadeiramente a definição de caso é apropriada com validação independente \*

b Representação de casos em séries consecutivas ou obviamente representativas de casos. \*

c Seleção de controles comunitários \*

d Definição de controles sem histórico de doença \*

e Comparabilidade de casos e controles \*

f Determinação da exposição em gravação segura \*

g Método de investigação para casos e controles.

h Taxa de não resposta na mesma taxa para ambos os grupos

**Tabela 5. Avaliação do risco de viés para estudos transversais e de série de casos (n = 10)**

Estudo	Seleção (máximo 5 estrelas)				Resultado (máximo 3 estrelas)	Comparabilidade (máximo 2 estrelas)		Índice de qualidade
	Amostra representa tiva <sup>a</sup>	Tamanho da amostra <sup>b</sup>	Não respondentes <sup>c</sup>	Determinação da exposição <sup>d</sup>	Avaliação do resultado <sup>e</sup>	Teste estatístico f	Ajuste estatístico <sup>g</sup>	Pontuação total
Araújo <i>et al.</i> (2018) <sup>1</sup>	N	N	*	*	*	*	N	4/10
Lima <i>et al.</i> (2017) <sup>1</sup>	*	*	*	*	*	*	N	6/10
Carranza-Tamayo <i>et al.</i> (2016) <sup>1</sup>	*	*	*	*	*	*	*	7/10
Oliveira <i>et al.</i> (2014) <sup>1</sup>	*	*	*	*	*	*	N	6/10
Freitas <i>et al.</i> (2013) <sup>2</sup>	*	*	*	*	*	*	N	6/10
Brazuna <i>et al.</i> (2012) <sup>2</sup>	N	*	*	*	*	*	N	5/10
Viana <i>et al.</i> (2011) <sup>1</sup>	N	*	*	*	*	*	N	5/10

Estudo	Seleção (máximo 5 estrelas)				Resultado (máximo 3 estrelas)	Comparabilidade (máximo 2 estrelas)	Índice de qualidade	
	Amostra representa tiva <sup>a</sup>	Tamanho da amostra <sup>b</sup>	Não respondentes <sup>c</sup>	Determinação da exposição <sup>d</sup>	Avaliação do resultado <sup>e</sup>	Teste Estatístico f	Ajuste estatístico <sup>g</sup>	Pontuação total
Oliveira et al. (2008) <sup>1</sup>	*	*	*	*	*	*	N	6/10
Jerônimo et al. (2004) <sup>1</sup>	*	*	*	*	*	*	N	6/10
Werneck et al. (2002) <sup>1</sup>	*	*	*	*	*	*	*	7/10
<b>Pontuação média</b>								<b>5,8/10</b>

\* Pontuação da estrela, N = Nenhuma estrela.

a Verdaderamente representativa da média na população alvo (toda a população ou amostragem aleatória) \*; um pouco representativo da média na população-alvo \*.

b Justificado e satisfatório\*.

c A comparabilidade entre as características dos respondentes e dos não respondentes é estabelecida, e a taxa de resposta é satisfatória \*.

d Ferramenta de medição validada\*\*; ferramenta de medição sem validação, mas a ferramenta está disponível ou descrita\*.

e Avaliação cega independente\*\*; ligação de registro\*; auto-relato\*.

f O teste estatístico usado para analisar os dados é claramente descrito e apropriado e a medição da associação é apresentada, incluindo os intervalos de confiança e o nível de probabilidade (valor p).

g O estudo controla o fator mais importante\*; ou/e o controle do estudo para qualquer fator adicional \*.

<sup>1</sup> Estudo Transversal

<sup>2</sup> Estudo de Série de caso

**Tabela 6. Avaliação do risco de viés para estudos ecológicos (n = 10)**

Estudo	Resultado principal (relacionado a LV)				Unidade de análise	Métodos aplicados		Discussão	Resultados
	Uso de dados secundários	Menciona a possibilidade de notificação diferencial de casos de LV	Relatório de perdas	Uso de qualquer método estatístico para ajustar estimativa		Descreve os métodos espaciais analíticos aplicados	Justifica os métodos espaciais analíticos utilizados		
Reis <i>et al.</i> (2019)	S	NM	S	S	S	S	S	S	S
Rocha <i>et al.</i> (2018)	S	NM	NM	NM	N	S	S	S	S
Toledo <i>et al.</i> , (2017)	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Almeida <i>et al.</i> (2011)	S	S	S	S	S	S	S	S	P
Cerbino Neto <i>et al.</i> (2009)	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Ximenes <i>et al.</i> (2007)	S	NM	NM	N	S	N	N	S	S
Werneck <i>et al.</i> (2007)	S	S	S	NC	S	S	S	S	S
Bavia <i>et al.</i> (2005)	S	NM	N	N	S	P	S	S	P
Werneck; Maguire (2002)	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Costa <i>et al.</i> (1990)	N	S	NM	S	S	S	S	S	S

Legenda: S = Sim / N = Não / P = Parcialmente / NC = Não claro / NM = Não mencionado / NA = Não aplicável

### **7.1.3 Artigo Publicado**

Factors associated with human visceral leishmaniasis cases during urban epidemics in Brazil: a systematic review

**Autores:** Cleya da Silva Santana Cruz, David Soeiro Barbosa, Vinícius Cunha Oliveira, Diogo Tavares Cardoso, Nathália Sernizon Guimarães, Mariângela Carneiro



# Factors associated with human visceral leishmaniasis cases during urban epidemics in Brazil: a systematic review

Cleya da Silva Santana Cruz<sup>1</sup>, David Soeiro Barbosa<sup>2</sup>, Vinícius Cunha Oliveira<sup>3</sup>, Diogo Tavares Cardoso<sup>2</sup>, Nathália Sernizon Guimarães<sup>1</sup> and Mariângela Carneiro<sup>1,2</sup>

## Review

**Cite this article:** da Silva Santana Cruz C, Soeiro Barbosa D, Oliveira VC, Cardoso DT, Guimarães NS, Carneiro M (2021). Factors associated with human visceral leishmaniasis cases during urban epidemics in Brazil: a systematic review. *Parasitology* 1–9. <https://doi.org/10.1017/S0031182021000019>

Received: 31 August 2020  
Revised: 28 December 2020  
Accepted: 30 December 2020

### Key words:

Epidemic; *Leishmania infantum*; systematic review; visceral leishmaniasis

### Authors for correspondence:

Cleya da Silva Santana Cruz,  
E-mail: [cleyasantana2017@gmail.com](mailto:cleyasantana2017@gmail.com);  
Mariângela Carneiro,  
E-mail: [mcarneiro@ufmg.br](mailto:mcarneiro@ufmg.br)

<sup>1</sup>Programa de Pós-graduação em Infectologia e Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brazil; <sup>2</sup>Departamento de Parasitologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brazil and <sup>3</sup>Pós-graduação em Reabilitação e Desempenho Funcional, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, 39100-000, Diamantina, MG, Brazil

### Abstract

Visceral leishmaniasis (VL) is endemic in 70 countries and has been reported in 12 countries of Latin America, with over 90% of the cases reported in Brazil, where epidemics have occurred since 1980. The objective of this review is to describe the factors associated with the occurrence of VL epidemics in humans in urban areas. A systematic review was conducted according to the PRISMA-P guidelines. The databases PubMed (by Medline), Cochrane Library, Embase, Amed, LILACS and grey literature [Google Scholar and handsearch of the database of the Information System for Notifiable Diseases (SINAN) of Brazil's Unified Health System] were used. The protocol was registered under PROSPERO (CRD42019128998). Climatic, environmental factors and indicators of urban social structure were described as influencing the outbreaks in the North and Northeast regions. Gender and age characteristics were related to a greater chance of developing VL in the Central-West, Northeast and Southeast regions. Vector indicators showed a positive correlation with the incidence of VL in studies in the Northeast region. In the Southeast and Northeast regions, studies revealed the presence of dogs with positive correlation with VL. Knowledge gaps remain regarding the contribution to the increase in the risk factors described in ecological approaches, as no analysis was performed at the individual level, and it is still necessary to discuss the influence of other associated elements in epidemic episodes in the spread of VL.

### Introduction

Visceral leishmaniasis (VL) is a neglected tropical disease that accounts for 200 000–400 000 new cases each year worldwide, and is endemic in 70 countries on the five continents (Alvar *et al.*, 2012; WHO, 2018). Currently, VL is present in 12 countries of the Americas, with 96% of the cases being reported in Brazil (4200–6300 cases per year), an incidence rate of 2/100 000 inhabitants and a case fatality rate of around 7% (Romero and Boelaert, 2010; Menon *et al.*, 2016). In the Americas, the aetiologic agent is the protozoan *Leishmania (Leishmania) infantum*, which is usually transmitted by the bite of the sandfly *Lutzomyia longipalpis* (Romero and Boelaert, 2010), although there is already a study that has identified other species as transmitters of *leishmania* (Rêgo *et al.*, 2020). Dogs represent the main urban reservoir (Romero and Boelaert, 2010).

In Brazil, the first urban epidemic was reported in Teresina (Piauí state) between 1981 and 1985, when the disease, initially limited to rural areas, expanded to peripheral areas of the city (Costa *et al.*, 1990). Since then, the disease has been expanding from cities in the Northeast to other regions of the country (Badaro *et al.*, 1986; Costa *et al.*, 1990; Evans *et al.*, 1992; Jerônimo *et al.*, 2004; Moreno *et al.*, 2005; de Oliveira *et al.*, 2008; Falqueto *et al.*, 2009).

The literature reports occurrences of VL epidemics in different countries worldwide (Imamura *et al.*, 2016). However, there is no literature record of systematic reviews and meta-analysis regarding factors associated with occurrences of VL epidemics. In this respect, our study sets out to elucidate the knowledge gaps regarding the factors associated with VL occurrence in different urban contexts during epidemic processes. This systematic review aims to describe the factors associated with the occurrence of VL epidemics in humans in urban areas.

### Materials and methods

This study was conducted using the guideline *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (Moher *et al.*, 2015). We registered the protocol before its execution in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under registration number CRD42019128998.

© The Author(s), 2021. Published by Cambridge University Press

**CAMBRIDGE**  
UNIVERSITY PRESS

### Selection criteria

In this review, we included epidemiological ecological, case series, cross-sectional and case-control studies that described associations among individual characteristics (demographic variables), socioeconomic and environmental variables (climates, household characteristics and social, urban and population structures), presence of vectors and animals (dogs and other animals) and the occurrence of any outcome related to VL. This outcome could be the infection by *L. infantum*, the clinical disease or the notification of cases to the health services.

### Eligibility criteria

We included studies that investigated factors associated with VL infection and clinical disease confirmed and notified in situations of epidemics in Brazil. No restrictions were applied regarding language for the inclusion of the studies.

### Research and selection of studies

The search was carried out in the electronic databases PubMed (by Medline), Cochrane Library, Embase, Amed, LILACS and grey literature [Google Scholar and handsearch of the database of the Information System for Notifiable Diseases (SINAN), Department of Informatics of the Brazilian Unified Health System (DATASUS)]. Papers cited in the selected studies were included as grey literature. Pre-defined descriptors were used for each database to increase the sensitivity of the search. The search strategy was defined following prior consultation of the uniterms leishmaniasis, association and occurrence. This consultation was carried out in MeSH (PubMed by Medline) and adapted for other databases. For LILACS, we used the Health Sciences Descriptors (DeCS), and for Embase, we used Emtree.

The references retrieved in the search strategies were exported to an Endnote® X7 file and the duplicates were removed. The studies were independently selected by two researchers who used a form previously tested in five selected articles to identify any adjustments needed before their application in the remaining studies. Any disagreements were resolved by consensus.

Studies were included according to our criteria for each section following the order of evaluation in three phases: 1st: titles; 2nd: abstracts and 3rd: main text.

An epidemic was defined as the occurrence of a health-related event that exceeds normal expectations, with a number of cases higher than expected in a specific area and time, in the presence of an epidemiological link (Braga and Werneck, 2008).

Studies analysing factors associated with VL that did not specify whether they were carried out at the time of an epidemic and were investigated using the database of the Information System for Notifiable Diseases (SINAN), Department of Informatics of the Brazilian Unified Health System (DATASUS). For each study, we searched for the number of confirmed cases in the places and years in which the study was carried out, including an interval of 3 years before and after, to verify the number of cases of the disease. Therefore, if an above-expected increase in the number of cases that would characterize an epidemic was detected, even if the article did not describe the occurrence of an epidemic, it was included in the present review.

### Analysis and presentation of results

The results of the synthesis of the articles were presented qualitatively and quantitatively with the factors related to the occurrence of VL pointing out the specificities and regional differences of the occurrence of the disease considering the context of the

study (Table 1). The characteristics of the included studies were described considering each group of factors by region studied.

## Results

### Description of included studies

The search strategies retrieved 3143 titles, out of which 23 studies met the eligibility criteria and were included in this systematic review (Fig. 1). Studies have shown the factors present in the context of epidemics between the years 1980 and 2014 in Brazil. In the 1980s, two epidemics were analysed, and in the 1990s epidemics were described between 1990 and 1998. In the first decade of the 2000s, the studies analysed included epidemics that occurred in all years, except in 2001 and 2002. As of 2010, studies described epidemics in 2010, 2011 and 2014. The first urban epidemic occurred in 1980 in the state of Piauí, and the most recent epidemic process included in this review occurred in 2014 in the state of Ceará.

Of the 23 selected studies, nine (39%) were ecological studies, nine (39%) were cross-sectional studies, two (9%) were case series studies and three (13%) were case-control studies. Regarding the coverage areas, 15 (65%) studies were carried out in the Northeast region of Brazil, three (13%) in the Central-West, three (13%) in the North and two (9%) in the Southeast (Table 1 and Supplementary material 1).

Four studies (17%) evaluated factors associated with asymptomatic *L. infantum* infection, and the others analysed factors associated with the VL clinical disease.

From 1980 to 2000, VL epidemics were described and analysed in five Brazilian states, four in the Northeast and one in the Central-West. An increase in the epidemic record was observed in the first decade of the 2000s, with expansion to the North and Southeast regions, and records in seven states. Between 2010 and 2019, the studies in this review presented epidemic records in three states in the North and Northeast regions (Fig. 2).

The factors related to VL in urban epidemics are shown in Table 2, Fig. 3 and Supplementary material 1 by author and occurrence of visceral leishmaniasis by region of Brazil.

### Climate and environmental factors

Six studies pointed out climatic and environmental factors related to VL in the context of an epidemic in the Northeast region. Living in areas covered by green vegetation (Werneck and Maguire, 2002), and increased vegetation have been associated with a high incidence of human VL (Werneck *et al.*, 2007). VL was also correlated with locations with the presence of green areas (Cerbino-Neto *et al.*, 2009). Bavia *et al.* (2005) demonstrated that low values of the normalized difference vegetation index (NDVI) in municipalities at high risk for VL were related to the high number of positive cases of the disease.

Precipitation showed a positive correlation with the incidence rate of VL (dos Reis *et al.*, 2019), and also with the incidence of VL in the previous year (Lima *et al.*, 2017). There was an association between the number of cases of VL and precipitation (Viana *et al.*, 2011).

The average temperature was negatively correlated with the incidence rate of VL (de Freitas *et al.*, 2013; Oliveira *et al.*, 2014). Similarly, daytime temperature also showed a negative correlation with VL (dos Reis *et al.*, 2019). However, night-time temperature showed a positive correlation with the incidence rate of VL (dos Reis *et al.*, 2019).

The relative humidity of the air showed divergent behaviour patterns in the studies of the North and Northeast regions. It

**Table 1.** Studies carried out in periods of epidemics in Brazil, according to the location of the study, year of execution and period of epidemics, from 1980 to 2019

Study (author/year)	Region	Study design	Location of the study municipalities and state	Year(s) of execution of the study	Year(s) of epidemics record
Costa <i>et al.</i> (1990) <sup>a</sup>	Northeast	Ecological	Municipalities of Piauí	1971–1986	1980–1986
Lima <i>et al.</i> (2017) <sup>a</sup>	Northeast	Cross-sectional	Natal, Rio Grande do Norte	1990–2014	Peak between 1990 and 1994
Jerônimo <i>et al.</i> (2004) <sup>a</sup>	Northeast	Cross-sectional	Natal, Rio Grande do Norte	1994–2000	1991
Cerbino-Neto <i>et al.</i> (2009) <sup>a</sup>	Northeast	Ecological	Teresina, Piauí	1991–2000	Peak between 1992 and 1995 and in 1998
Werneck <i>et al.</i> (2002) <sup>a</sup>	Northeast	Cross-sectional	Teresina, Piauí	1993–1996	1993–1996
Werneck and Maguire (2002) <sup>a</sup>	Northeast	Ecological	Teresina, Piauí	1995–1996	1993–1996
Costa <i>et al.</i> (2005) <sup>a</sup>	Northeast	Case control	Teresina, Piauí	1995–1996	1993–1996
Werneck <i>et al.</i> (2007) <sup>a</sup>	Northeast	Ecological	Teresina, Piauí	1993–1996	1993–1996
Ximenes <i>et al.</i> (2007) <sup>a</sup>	Northeast	Ecological	Municipalities from Rio Grande do Norte	1995–2005	Peak in 1995 and 2000
Araújo <i>et al.</i> (2018) <sup>a</sup>	Northeast	Cross-sectional	State of Ceará	1986–2017	Peak in 1995, 2000, 2006, 2011 and 2014
Bavia <i>et al.</i> (2005) <sup>a</sup>	Northeast	Ecological	Municipalities of Bahia	1990–1998	1997
de Oliveira <i>et al.</i> (2008) <sup>a</sup>	Central West	Cross-sectional	Três Lagoas, Mato Grosso do Sul	2002	Epidemic since 2000
de Almeida <i>et al.</i> (2011) <sup>b</sup>	Northeast	Ecological	Teresina, Piauí	2001–2006	Peak in 2003
Borges <i>et al.</i> (2008) <sup>b</sup>	Southeast	Case control	Belo Horizonte, Minas Gerais	2006	Peak from 2004 to 2006
Borges <i>et al.</i> (2009) <sup>b</sup>	Southeast	Case control	Belo Horizonte, Minas Gerais	2004	Peak from 2004 to 2006
Viana <i>et al.</i> (2011) <sup>b</sup>	Northeast	Cross-sectional	São Luis, Maranhão	2002–2010	Peak from 2004 to 2006
Brazuna <i>et al.</i> (2012) <sup>b</sup>	Central West	Case series	Campo Grande, Mato Grosso do Sul	2002–2009	Peak from 2004
Oliveira <i>et al.</i> (2014) <sup>b</sup>	North	Cross-sectional	Araguaína, Tocantins	2007–2012	Peak in 2007 and 2008
Carranza-Tamayo <i>et al.</i> (2016) <sup>b</sup>	Central West	Cross-sectional	Brasília, Distrito Federal	2007–2008	Peak in 2007 and 2008
dos Reis <i>et al.</i> (2019)	North	Ecological	Municipalities of Tocantins	2007–2014	Peak in 2007–2011
de Toledo <i>et al.</i> (2017) <sup>a</sup>	North	Ecological	Araguaína, Tocantins	2007–2012	Peak in 2008 and 2011
Rocha <i>et al.</i> (2018) <sup>b</sup>	Northeast	Ecological	Teresina, Piauí	2007–2016	Peak in 2008 and 2014
de Freitas <i>et al.</i> (2013) <sup>b</sup>	Northeast	Case series	Fortaleza, Ceará	2006–2016	Peak in 2009, 2010 and 2011

<sup>a</sup>Studies carried out during periods of an epidemic as described in the paper.

<sup>b</sup>Studies identified in the periods of epidemic according to the analysis of the data from the DATASUS.

presented a negative correlation with the incidence rate of VL (de Freitas *et al.*, 2013) and a positive correlation between the incidence rate of VL minimum and maximum humidity (dos Reis *et al.*, 2019).

The effects of altitude were analysed in the municipalities of the state of Tocantins and the results showed a negative correlation between the municipalities with higher altitudes and the incidence rate of VL (dos Reis *et al.*, 2019).

#### Factors related to social, urban and population structure

Studies conducted in the North and Northeast states showed a positive correlation between indicators of social and urban structure and the incidence of VL (de Toledo *et al.*, 2017; Rocha *et al.*, 2018). Rocha *et al.* (2018) pointed out statistically significant clusters between the incidence of the disease and the indicators of vulnerability of social structure, household structure, urban infrastructure and composite index of vulnerability. Cerbino-Neto *et al.* (2009) demonstrated that the incidence of VL was positively correlated with population growth.

#### Socioeconomic factors

Studies related to socioeconomic factors were carried out in states in the Northeast region. The factors that were associated with the incidence of VL in the context of epidemics were: living in a slum (Werneck and Maguire, 2002), percentage of literacy in the neighbourhood and homes without sanitation (Lima *et al.*, 2017). The average percentage of households with at least one indoor bathroom connected to the sewage network was associated with the average annual incidence rate of VL (Cerbino-Neto *et al.*, 2009).

As for the risk of developing VL, living in a house with more than four members doubled the risk of VL, and living in a house with an inadequate sewage network (without a bathroom) showed a high risk of VL (Costa *et al.*, 2005). People living in households without regular garbage collection were more likely to develop VL (Costa *et al.*, 2005).

The average number of residents per household (Lima *et al.*, 2017), households with no garbage collection (Cerbino-Neto *et al.*, 2009) and areas with a lower percentage of households with garbage collection (de Almeida *et al.*, 2011; Lima *et al.*, 2017) were positively correlated with the incidence of VL.

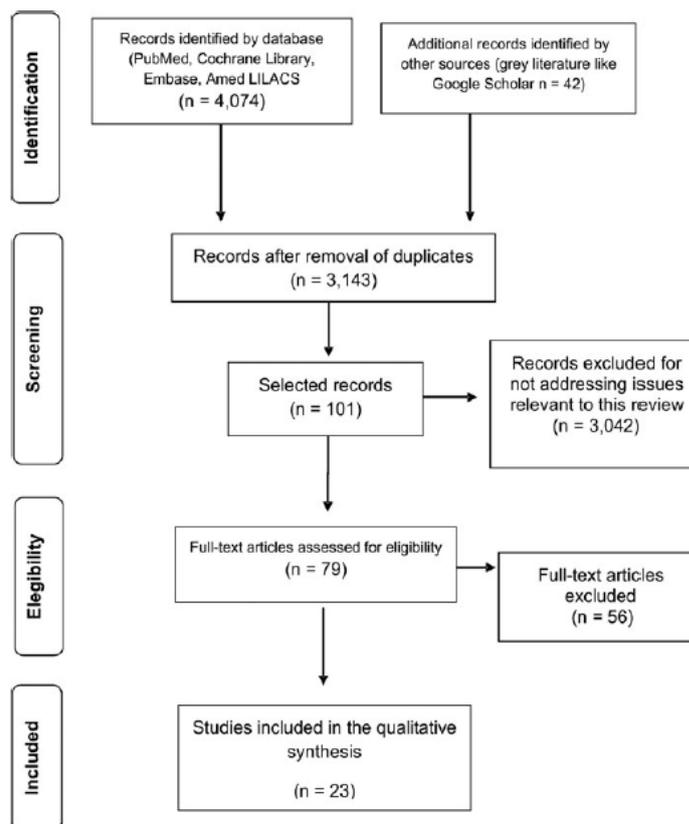


Fig. 1. Systematic review on factors associated with urban epidemics of human VL in Brazil.

The lowest *per capita* income and the lowest human development index showed a positive correlation with the average number of cases of VL (Araújo *et al.*, 2018). The annual incidence rates of VL correlated with the average income and illiteracy (Cerbino-Neto *et al.*, 2009).

The average percentage of households with running water was negatively correlated with the incidence rate of VL (Cerbino-Neto *et al.*, 2009). There was a spatial correlation between VL rates and the lowest average income of heads of households and illiteracy and a lower percentage of households with garbage collection (de Almeida *et al.*, 2011).

However, in the Northeast, de Oliveira *et al.* (2008) found no relationship among accumulation of waste in the home, literacy of the head of household and infection by *Leishmania*.

#### Individual factors

A greater number of cases of VL in men were reported when compared to women (Brazuna *et al.*, 2012) and men were more likely to contract the disease than women (Borges *et al.*, 2008). VL was also associated with males and age groups (Lima *et al.*, 2017). In the Northeast, de Oliveira *et al.* (2008) found no relationship between gender and infection by *Leishmania*.

The positivity in the skin test for *Leishmania* increased with age in the study by Werneck *et al.* (2002). Costa *et al.* (2005) pointed out that greater chances of developing VL were found in children aged 5–10 years, and children aged 1–4 years were 14 times more likely to develop the disease than those older than 10 years. The

study by Borges *et al.* (2008) showed an increased risk of contracting VL in children under 10 years old. Carranza-Tamayo *et al.* (2016) demonstrated that VL infection in humans was associated with an age greater than 7 years. Oliveira *et al.* (2014) described that there was a higher prevalence of the disease in children under 15 years old than in the age group from 1 to 5 years. However, in the Northeast, de Oliveira *et al.* (2008) found no relationship between age and infection by *Leishmania*.

#### Factors related to vectors

Ximenes *et al.* (2007) found an association of vector species and distribution of diseases with demographic and physiognomic characteristics, disordered growth in the metropolitan region, living conditions and environmental degradation of the East Coast of the state of Rio Grande do Norte. The number of sandflies was associated with VL in the study by Bavia *et al.* (2005). Studies have demonstrated a correlation between the incidence of VL and vector infestation and relative abundance of *L. longipalpis* (Lima *et al.*, 2017), as well as a correlation between households investigated and infested by *L. longipalpis* (Costa *et al.*, 1990). The number of sandflies was associated with VL (Bavia *et al.*, 2005).

#### Presence of dogs

Studies carried out in the states of the Northeast and Southeast regions showed divergent patterns for the presence of dogs and VL. Dog owners were more likely to contract VL when compared

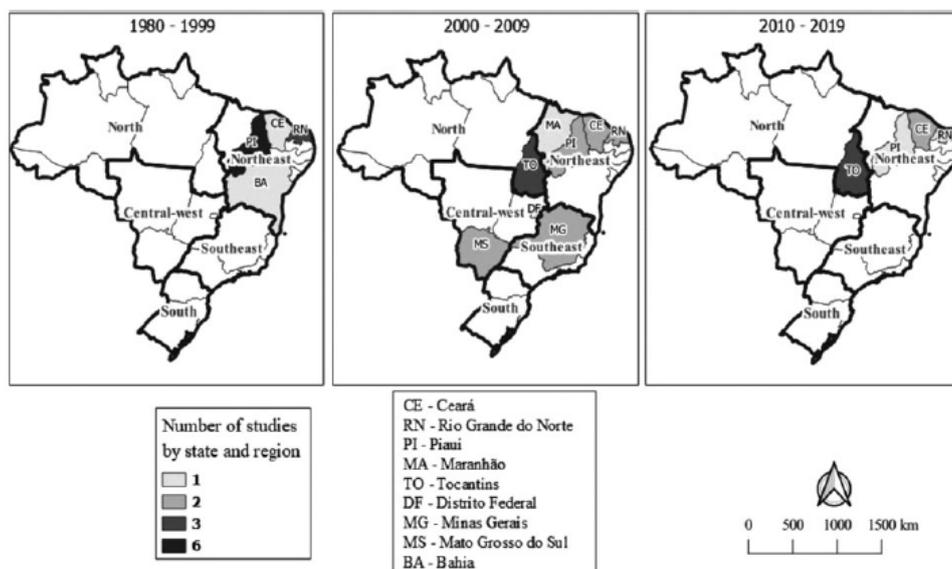


Fig. 2. Distribution of studies on VL epidemics in Brazil from 1980 to 2019, by state.

to individuals who did not have them, and an increased chance of contracting VL was observed for individuals with two dogs and for people who kept their dogs indoors during the day (Borges *et al.*, 2009). The canine population negatively influenced the number of cases of VL and the percentage of positive dogs showed a correlation and positive influence on the incidence rate of VL (de Freitas *et al.*, 2013). In a multilevel model study, Werneck *et al.* (2007) described an association between the prevalence of canine seropositivity and the incidence of the disease in humans. Jerônimo *et al.* (2004) found no association between LV and dog ownership.

#### Presence of other animals

The relationship between the presence of other animals and VL has been described in the Southeast and Central-West regions. The increase in the number of cases of VL was associated with the presence of ducks, rodents and chickens (Borges *et al.*, 2009). The presence of opossums in the vicinity reduced the chances of falling ill with VL (Borges *et al.*, 2009). In another study, the presence of opossums around the homes increased the chances of human infection (Carranza-Tamayo *et al.*, 2016). However, in the Northeast region Jerônimo *et al.* (2004) did not find an association between LV and the possession of other animals.

#### Discussion

Urban VL has occurred in Brazil since 1980, but little is known about the dynamics of *L. infantum* transmission in urban centres or the variables that determine the distribution of the disease in these places in the context of an epidemic. As this is a relatively rare event, the context of epidemics provided us with more robust results in quantitative terms in analytical approaches in this review.

Factors related to the occurrence of VL in the context of epidemics were compared among regions and described on an

individual and aggregate scale. In this scenario, the Northeast region stands out with the largest number of variables studied and related to the occurrence of the disease.

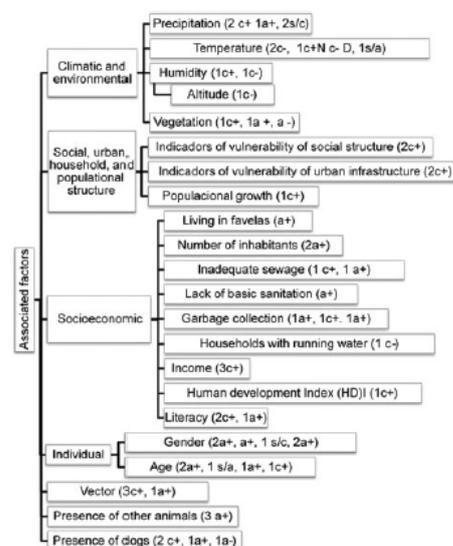
As for the individual factors analysed in this review, men were more likely to contract the disease or infection, which was also observed in studies carried out in the endemic period (de Delgado *et al.*, 1998; Oliveira *et al.*, 2006; Gouvêa *et al.*, 2007; da Silva *et al.*, 2016; Menezes *et al.*, 2016). Other studies on VL and male sex suggest explanations for these results: hormonal or immunological problems can affect the progress of the infection (Sharma *et al.*, 1990); men could be more exposed to vector bites (Costa *et al.*, 1990) and men are more frequently involved in domestic chores or outdoor leisure activities during the period of greatest vector activity (Gouvêa *et al.*, 2007).

Considering age as a factor related to VL, in studies carried out in the context of an epidemic, the results showed that children are more susceptible to both infection and illness. When analysing the difference between skin and serological tests in Teresina, the study showed that prevalence estimates based on the leishmanin skin test increased with age and that those based on serological tests showed a non-significant variation with age (Werneck *et al.*, 2002). Still in Teresina in an endemic period, a study showed an association between a positive reaction to the Montenegro skin test and age (Gouvêa *et al.*, 2007). The meta-analysis study by Belo *et al.* (2013) of VL in the Americas showed that children are more likely to develop the clinical disease and less likely to become infected. However, as it is known that children are less likely to have asymptomatic infection, the Montenegro test indicates infections that have occurred throughout an individual's life (Nascimento *et al.*, 1993). However, the study by Silva *et al.* (2006) in Porteirinha, Minas Gerais, which must also be considered, demonstrated that serological tests for VL can also continue to be positive after the treatment of the disease, not indicating a bad prognosis or a poor therapeutic response.

The studies by Cunha *et al.* (1995); Desjeux (2001) and Albuquerque *et al.* (2009) showed that the occurrence of VL in

**Table 2.** Categorization of studies on factors associated with the occurrence of VL in the context of epidemics, according to the geographical area and type of factor

Study (author/year)	Brazilian region	Climatic and environmental	Social, urban, household and populational structure	Socioeconomic	Individual	Vector	Presence of dogs	Presence of other animals
Costa <i>et al.</i> (1990)	Northeast							
Werneck <i>et al.</i> (2002)	Northeast							
Werneck and Maguire (2002)	Northeast							
Jerônimo <i>et al.</i> (2004)	Northeast							
Bavia <i>et al.</i> (2005)	Northeast							
Costa <i>et al.</i> (2005)	Northeast							
Werneck <i>et al.</i> (2007)	Northeast							
Ximenes <i>et al.</i> (2007)	Northeast							
Borges <i>et al.</i> (2008)	Southeast							
de Oliveira <i>et al.</i> (2008)	Central West							
Borges <i>et al.</i> (2009)	Southeast							
Cerbino-Neto <i>et al.</i> (2009)	Northeast							
de Almeida <i>et al.</i> (2011)	Northeast							
Viana <i>et al.</i> (2011)	Northeast							
Brazuna <i>et al.</i> (2012)	Central West							
de Freitas <i>et al.</i> (2013)	Northeast							
Oliveira <i>et al.</i> (2014)	North							
Carranza-Tamayo <i>et al.</i> (2016)	Central West							
de Toledo <i>et al.</i> (2017)	North							
Lima <i>et al.</i> (2017)	Northeast							
Araújo <i>et al.</i> (2018)	Northeast							
Rocha <i>et al.</i> (2018)	Northeast							
dos Reis <i>et al.</i> (2019)	North							



Legend: c+ variable with positive correlation; c- variable with negative correlation; a+ variable with association (higher chance); a- variable with association (lower chance); s/c correlation, s/a without association - N nocturnal; D diurnal.

Fig. 3. Factors related to human VL described in the studies included in this systematic review.

the North and Northeast regions was related to socioeconomic and migratory factors. However, the results of this review indicate the occurrence of climatic and environmental factors, socioeconomic factors, vulnerability indicators of the social structure and urban infrastructure, individual characteristics, factors related to the vector, presence of dogs and other animals present during the context of the epidemic in the Northeast region of Brazil. These results corroborate with the observation of Sherlock (1996) in Bahia and other regions of the country in which poverty, malnutrition and high density of phlebotomines were associated with the presence of domestic animals, sanitary conditions and low socioeconomic level in the areas of transmission of VL. Among the factors present in the context of epidemics in Brazil, climatic and environmental factors deserve to be highlighted as the spread of VL may be related to these conditions normally found in poorer areas, with less urban infrastructure and with little sanitation.

Some points in the temperature and precipitation variables identified in this review should be considered as related to the increase in the number of cases of VL in the context of epidemics. Among the points, we highlight the influences of these climatic variables in the epidemiological cycle of VL, due to their influence on the activity of sandflies (Rivas *et al.*, 2014; Lima *et al.*, 2017; Seva *et al.*, 2017) which can influence the spread of the disease.

The influence of vegetation on VL cases can also be related to the different forms of urbanization and infrastructure of the studied places (or areas) and to the demographic and environmental characteristics, and also to the presence of the vector. As demonstrated in Teresina, the periods with high rates of the disease in the peripheral neighbourhoods were coincident with the expansion of the city area and population growth; and that green areas are positively associated with the occurrence of VL (Werneck and Maguire, 2002; Cerbino-Neto *et al.*, 2009). These

results were corroborated with the evidence from Feliciangeli *et al.* (2006) in which the proximity of houses to the forest is a probable risk factor for *Leishmania* infection. In the state of Bahia, the spatial comparison of human disease cases between NDVI and vegetation maps suggests that the highest incidence of VL is concentrated in areas with lower NDVI values, with the caatinga as the predominant vegetation (Bavia *et al.*, 2005).

Other climatic and environmental factors, such as altitude and relative humidity, were discussed in only one of the studies included in this review, which limits the analysis of these variables. Studies that address these variables in other contexts and locations are still needed.

Studies have demonstrated socioeconomic factors related to VL in different locations (Werneck *et al.*, 2002; Costa *et al.*, 2005) through different mechanisms. The included studies pointed out the high incidence of VL associated with the worst living conditions of the populations and the lowest urban structure corroborating with the study by Araújo *et al.* (2018). Such factors are also responsible for the expansion of the disease in endemic regions (da Silva *et al.*, 2008). The poor living conditions of the population contribute to the strengthening of the VL epidemiological chain (Ponte *et al.*, 2011).

Studies carried out in epidemic periods point to a relationship between infestation and vector abundance and disease, which is also observed in the occurrence of VL in endemic periods. Ponte *et al.* (2011) showed that the presence of sandflies in the home was among the variables associated with infection in the municipality of Raposa (state of Maranhão). The fact that *L. longipalpis* is capable of adapting to different habitats (de Oliveira and Araújo *et al.*, 2003; Barata *et al.*, 2005) with evidence of the presence of sandflies in intra- and peri-domiciliary areas (Resende *et al.*, 2006) may explain the relationship with the disease.

Cases of positive dogs have been linked to VL in humans in epidemic periods in the study by de Freitas *et al.* (2013) in Fortaleza (Ceará), from 2006 to 2012. Similar observations were reported in Belo Horizonte (Minas Gerais) (Oliveira *et al.*, 2001; de Araújo *et al.*, 2013; Bruhn *et al.*, 2018) and in Feira de Santana (Bahia) (Carneiro *et al.*, 2004) in endemic periods. In addition to the dog being considered the most important reservoir of infection in urban environments (Braga *et al.*, 1986), the proximity between homes and shelters for domestic animals may be responsible for the presence of insects inside the home, together with their capacity for endophilia (Missawa and Dias, 2007).

For the presence of other animals, although there is no clear evidence about risk factors, and they are not reservoirs for *Leishmania* (Otranto *et al.*, 2010), the studies in this review showed a relationship between VL and the presence of other animals. The presence of other animals in the household may be related to the favourable environment for the breeding of phlebotomine by the production of organic waste produced by these animals (Carvalho *et al.*, 2000).

This study has some limitations that should be mentioned. In the sample of studies selected and analysed, there was no longitudinal study addressing the factors associated with VL, despite the importance of these studies to increase the strength of the scientific evidence of the results. Moreover, it was not possible to perform a meta-analysis due to the weaknesses of the measurements used and the differences in them performed in each study.

The studies included in this review took place in the states of the Northeast, North, Southeast and Central-West regions. The higher concentration and the absence of studies in certain regions reflect the distribution of the disease in Brazil. Studies that better clarify the risk factors are needed for intervention and planning of disease control policies in different regions of the country and to help design effective strategies to control the spread of VL in urban areas.

Despite the identification and description of the factors related to epidemics in Brazil presented here, more robust studies are needed to investigate the different behaviour patterns of the factors in different regions and within the same region. These studies will guide strategies to control VL transmission in epidemic contexts.

**Supplementary material.** The supplementary material for this article can be found at <https://doi.org/10.1017/S0031182021000019>.

**Author contributions.** CSSC, DSB and MC conceptualized the study design. CSSC and NSG independently selected the studies. CSSC, VCO and DTC contributed to analysing the studies. CSSC, DSB, NSG and MC drafted the manuscript. All authors read and approved the final version of the manuscript.

**Financial support.** MC is grateful to CNPq-Brazil (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) for the productivity research fellowships and Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais – FAPEMIG for the financial support of Pesquisador Mineiro (PPM-00591-16). DSB is grateful for the research grant (409901/2016-4) from CNPq-Brazil (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico).

**Conflict of interest.** None to declare.

**Ethical standards.** Not applicable.

## References

- Albuquerque PLMM, da Silva Júnior GB, Freire CCF, Oliveira SBC, Daniel Medeiros Almeida DM, da Silva HF, Cavalcante MS and Sousa AQ (2009) Urbanization of visceral leishmaniasis (kala-azar) in Fortaleza, Ceará, Brazil. *Revista Panamericana de Salud Pública* **26**, 330–336.
- Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, Jannin J and de Boer M (2012) Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS ONE* **7**, e35671.
- Araújo WS, de Freitas-Neta MSB, Teixeira VJCL, e Silva-Neto JAL, Monteiro MA, Alves JW, Cândido ELC and Firmino PRA (2018) Correlação entre leishmaniose visceral e indicadores socioeconômicos. *Revista Multidisciplinar e de Psicologia* **12**, 817–824.
- Badaro R, Jones TC, Carvalho EM, Sampaio D, Reed SG, Barral A, Teixeira R and Johnson WD JR (1986) New perspectives on a subclinical form of visceral leishmaniasis. *The Journal of Infectious Diseases* **154**, 1003–1011.
- Barata RA, França-Silva JC, Mayrink W, Silva JC, Prata A, Lorosa ES, Fiúza JA, Gonçalves CM, de Paula KM and Dias ES (2005) Aspectos da ecologia e do comportamento de flebotomíneos em área endêmica de leishmaniose visceral, Minas Gerais. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* **38**, 421–425.
- Bavia ME, Carneiro DD, Gurgel HC, Madureira Filho C and Barbosa MG. (2005) Remote sensing and geographic information systems and risk of American visceral leishmaniasis in Bahia, Brazil. *Parasitologia* **47**, 165–169.
- Belo VS, Werneck GL, Barbosa DS, Simões TC, Nascimento BWL, Silva ES, da Silva ES and Struchiner CJ (2013) Factors associated with visceral leishmaniasis in the Americas: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases* **7**, e2182.
- Borges BKA, Silva JA, Haddad JPA, Moreira EC, Magalhães DF, Ribeiro LML and Fiúza VOP (2008) Assessment of knowledge and preventive attitudes concerning visceral leishmaniasis in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública* **24**, 777–784.
- Borges BKA, Silva JA, Haddad JPA, Moreira EC, Magalhães DF, Ribeiro LML and Fiúza VOP (2009) Animal presence and the risk for transmission of visceral leishmaniasis in Belo Horizonte, Brazil. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia* **61**, 1035–1043.
- Braga J and Werneck GL (2008) Vigilância epidemiológica. In Medronho RA, et al. Bloch KV, Luiz RR, Werneck GL (ed.), *Epidemiologia*. São Paulo: Atheneu, pp 103–121.
- Braga RR, Lainson R, Shaw JJ, Ryan L and Silveira FT (1986) Leishmaniasis in Brazil. XXII: characterization of Leishmania from man, dogs and the sandfly *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) isolated during an outbreak of visceral leishmaniasis in Santarém, Pará state. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **80**, 143–145.
- Brazuna JCM, e Silva EA, Brazuna JM, Domingos IH, Chaves N, Honer MR, van Onsenel VJ and de Oliveira ALL (2012) Profile and geographic distribution of reported cases of visceral leishmaniasis in Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul, Brazil, from 2002 to 2009. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* **45**, 601–606.
- Bruhn FRP, Morais MHF, Bruhn NCP, Cardoso DL, Ferreira F and Rocha CM BM (2018) Human visceral leishmaniasis: factors associated with deaths in Belo Horizonte, Minas Gerais state, Brazil from 2006 to 2013. *Epidemiology and Infection* **146**, 565–570.
- Carneiro D, Bavia ME, Rocha W, Lobão J, Madureira-Filho C, de Oliveira J B, da Silva CE, Barbosa MG and Rios R (2004) Identification of risk areas for visceral leishmaniasis through epidemiological studies and remote sensing data in Feira de Santana, Bahia, Brazil (2000–2002). *Revista Brasileira Saúde Pública* **28**, 19–32.
- Carranza-Tamayo CO, Werneck GL and Romero GAS (2016) Are opossums a relevant factor associated with asymptomatic Leishmania infection in the outskirts of the largest Brazilian cities? *Brazilian Journal of Infectious Diseases* **20**, 119–126.
- Carvalho ML, Rebêlo JMM, Araújo JC and Barros VLL (2000) Aspectos ecológicos dos flebotomíneos (Diptera: Psychodidae) do município de São José de Ribamar, MA, Brasil. Área endêmica de leishmanioses. *Entomologia y Vectores* **7**, 19–32.
- Cerbino-Neto J, Werneck GL and Costa, CHN (2009) Factors associated with the incidence of urban visceral leishmaniasis: an ecological study in Teresina, Piauí State, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública* **25**, 1543–1551.
- Costa CHN, Pereira HF and Araújo MV (1990) Visceral leishmaniasis epidemic in Piauí state, Brazil, 1980–1986. *Revista de Saúde Pública* **24**, 361–372.
- Costa CHN, Werneck GL, Rodrigues JR L, Santos MV, Araújo IB, Moura IS, Moreira S, Gomes RBB and Lima SS (2005) Household structure and urban services: neglected targets in the control of visceral leishmaniasis. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology* **99**, 229–236.
- Cunha S, Freire M, Eulalio C, Cristovao J, Netto J, Johnson WD, Reed SG and Badaro R (1995) Visceral leishmaniasis in a new ecological niche near a major metropolitan area of Brazil. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **89**, 155–158.
- da Silva AR, Tauli PL, Cavalcante MNS, Medeiros MN, Pires BN and Gonçalves EGR (2008) Situação epidemiológica da leishmaniose visceral, na Ilha de São Luís, Estado do Maranhão. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* **41**, 358–364.
- da Silva LB, de Aquino DMC, Bezerra JMT, Melo MN, Leonardo FS, e Silva ASG and Pinheiro VCS (2016) Factors associated with Visceral Leishmaniasis in an endemic area of Codó, State of Maranhão, Brazil. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção* **6**, 74–80.
- de Almeida AS, Medronho RA and Werneck GL (2011) Identification of risk areas for visceral leishmaniasis in Teresina, Piauí State, Brazil. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **84**, 681–687.
- de Araújo VEM, Pinheiro LC, Almeida MCM, de Menezes FC, Morais MHF, Reis IA, Assunção RM and Carneiro M (2013) Relative risk of visceral Leishmaniasis in Brazil: a spatial analysis in urban area. *PLoS Neglected Tropical Diseases* **7**, e2540.
- de Delgado O, Feliciangeli MD, Gomez B, Alvarado J, Garcia I and Bello C (1998) The re-emergence of American visceral leishmaniasis in an old focus in Venezuela: present situation of human and canine infections. *Parasite* **5**, 317–323.
- de Freitas JCC, Sampaio-Filho AP, Santos GJLS, Lima AL and Nunes-Pinheiro DCS (2013) Analysis of seasonality, tendencies and correlations in human and canine visceral leishmaniasis. *Acta Scientiarum Veterinariae* **41**, 1151.
- de Oliveira SS and de Araújo TM (2003) Evaluation of control measures for visceral leishmaniasis (kala azar) in an endemic area in Bahia, Brazil (1995–2000). *Cadernos de Saúde Pública* **19**, 1681–1690.
- de Oliveira ALL, Paniago AMM, Sanches MA, Dorval MEC, Oshiro ET, Leal CRB, de Paula FH, Pereira LG, da Cunha RV and Bóia MN (2008) Asymptomatic infection in family contacts of patients with human visceral leishmaniasis in Três Lagoas, Mato Grosso do Sul State, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, **24**, 2827–2833.
- Desjeux P. (2001) The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **95**, 239–243.
- de Toledo CRS, de Almeida AS, Chaves SAM, Sabroza PC, Toledo LM and Caldas JP (2017) Vulnerability to the transmission of human visceral leishmaniasis in a Brazilian urban area. *Revista de Saúde Pública* **51**, 49.
- dos Reis LL, Balleiro AAS, Fonseca FR and Gonçalves MJF (2019) Visceral leishmaniasis and its relationship with climate and environmental factors in

- the State of Tocantins, Brazil, from 2007 to 2014. *Cadernos de Saúde Pública* 35, e00047018.
- Evans TG, Teixeira MJ, McAuliffe IT, Vasconcelos I, Vasconcelos AW, Sousa AA, Lima JW and Pearson RD (1992) Epidemiology of visceral leishmaniasis in northeast Brazil. *The Journal of Infectious Diseases* 166, 1124–1132.
- Falquetto A, Ferreira AL, dos Santos CB, Porrozi R, da Costa MVS, Teva A, Cupolillo E, Campos-Neto A and Grimaldi JR G (2009) Cross-sectional and longitudinal epidemiologic surveys of human and canine *Leishmania infantum* visceral infections in an endemic rural area of southeast Brazil (Pancas, Espírito Santo). *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 80, 559–565.
- Feliciangeli MD, Delgado O, Suarez B and Bravo B (2006) Leishmania and sand flies: proximity to woodland as a risk factor for infection in a rural focus of visceral leishmaniasis in west central Venezuela. *Tropical Medicine and International Health* 11, 1785–1791.
- Gouveia MV, Werneck GL, Costa CHN and Carvalho FAA (2007) Factors associated to Montenegro skin test positivity in Teresina, Brazil. *Acta Tropica* 104, 99–107.
- Imamura H, Downing T, den Broeck FV, Sanders MJ, Rijal S, Sundar S, An Mannaert A, Vanaerschot M, Berg M, Muylder GD, Dumetz F, Cuypers B, Maes I, Domagalska M, Decuyper S, Rai K, Uranw S, Bhattarai NR, Khanal B, Prajapati VK, Sharma S, Stark O, Schönian G, Koning HPD, Settimo L, Vanhollenbeke B, Roy S, Ostyn B, Boelaert M, Maes L, Berriman M, Dujardin JC and Cotton JA (2016) Evolutionary genomics of epidemic visceral leishmaniasis in the Indian subcontinent. *eLife* 5, e12613.
- Jeronimo SMB, Duggal P, Braz FSR, Cheng C, Monteiro GRG, Nascimento ET, Martins DRA, Karplus TM, Ximenes MFFM, Oliveira CCG, Pinheiro VG, Pereira W, Peralta JM, Sousa J, Medeiros IM, Pearson RD, Burns TL, Pugh EW and Wilson ME (2004) An emerging peri-urban pattern of infection with *Leishmania chagasi*, the protozoan causing visceral leishmaniasis in northeast Brazil. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 36, 443–449.
- Lima ALM, de Lima ID, Coutinho JFV, de Sousa UPST and Rodrigues MAG (2017) Changing epidemiology of visceral leishmaniasis in northeastern Brazil: a 25-year follow-up of an urban outbreak. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 111, 440–447.
- Menezes JA, Luz TCB, de Sousa FF, Verne RN, Lima FP and Margonari C (2016) Peridomestic risk factors and knowledge concerning visceral leishmaniasis in the population of Formiga, Minas Gerais, Brazil. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 19, 362–374.
- Menon SS, Rossi R, Nshimyumukiza L and Zinszer K (2016) Decentralized control of human visceral leishmaniasis in endemic urban areas of Brazil: a literature review. *Tropical Medicine and Health* 44, 9.
- Missawa NA and Dias ES (2007) Phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) in the municipality of Várzea Grande: an area of transmission of visceral leishmaniasis in the state of Mato Grosso, Brazil. *Memória do Instituto Oswaldo Cruz* 102, 913–918.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG and PRISMA and Group (2015) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Open Medicine* 3123–130.
- Moreno EC, Melo MN, Genaro O, Lambertucci JR, Serufo JC, Andrade ASR, Antunes CMF and Carneiro M (2005) Risk factors for *Leishmania chagasi* infection in an urban area of Minas Gerais state. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 38, 456–463.
- Nascimento MD, Alcântara-Neves NM, Muniz ME, Nunes SF, Paranhos M and Carvalho LC (1993) Induction and modulation of the immune response to *Leishmania* by Montenegro's skin test. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 87, 91–93.
- Oliveira CL, Assunção RM, Reis IA and Proietti FA (2001) Distribuição espacial da leishmaniose visceral humana e canina em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 1994–1997. *Cadernos de Saúde Pública* 17, 1231–1239.
- Oliveira CL, Díez-Roux A, César CC and Proietti FA (2006) A case-control study of microenvironmental risk factors for urban visceral leishmaniasis in a large city of Brazil, 1999–2000. *Revista Panamericana de Salud Pública* 20, 369–376.
- Oliveira IBB, Batista HL, Peluzio JM, Pfrimer IAH, Rodrigues FM and Carmo-Filho JR (2014) Epidemiological and environmental aspects of visceral leishmaniasis in children under 15 years of age between 2007 and 2012 in the City of Araguaína, State of Tocantins, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 47, 476–482.
- Otranto D, Testini G, Buonavoglia C, Parisi A, Brandonisio O, Circella H, Dantas-Torres F and Camarda A (2010) Experimental and field investigations on the role of birds as hosts of *Leishmania infantum*, with emphasis on the domestic chicken. *Acta Tropica* 113, 80–83.
- Ponte CB, Souza NC, Cavalcante MN, Barral AMP, de Aquino DMC and Caldas AJM (2011) Risk factors for *Leishmania chagasi* infection in an endemic area in Raposa, State of Maranhão, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 44, 712–721.
- Rêgo FD, Souza GD, Miranda JB, Peixoto LV and Andrade-Filho JD (2020) Potential vectors of *Leishmania* parasites in a recent focus of visceral leishmaniasis in neighborhoods of Porto Alegre, State of Rio Grande do Sul, Brazil. *Journal of Medical Entomology* 57, 1286–1292.
- Resende MC, Camargo MC, Vieira JR, Nobli RC, Porto MN, Oliveira CD, Pessanha JE, Cunha MDA, Brandão ST (2006) Seasonal variation of *Lutzomyia longipalpis* in Belo Horizonte, State of Minas Gerais. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 39, 51–55.
- Rivas GB, de Souza NA, Peixoto AA and Bruno RV (2014) Effects of temperature and photoperiod on daily activity rhythms of *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae). *Parasites Vectors* 7, 278.
- Rocha ATF, de Espindola GM, Soares MRAS, Rocha JRS and Costa CHNC (2018) Visceral leishmaniasis and vulnerability conditions in an endemic urban area of northeastern Brazil. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 112, 317–325.
- Romero GA and Boelaert M (2010) Control of visceral leishmaniasis in Latin America – a systematic review. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 4, e584.
- Sevá AP, Mao L, Galvis-Ovallos F, Lima JMT and Valle D (2017) Risk analysis and prediction of visceral leishmaniasis dispersion in São Paulo State, Brazil. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 11, e0005353.
- Sharma MC, Gupta AK, Saran R and Sinha SP (1990) The effect of age and sex on the incidence of kala-azar. *The Journal of Communicable Diseases* 22, 277–278.
- Sherlock IA (1996) Ecological interactions of visceral leishmaniasis in the State of Bahia, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 91, 671–683.
- Silva IDA, Romero HD, Prata A, Costa RT, Nascimento E, Carvalho SFG and Rodrigues V (2006). Immunologic tests in patients after clinical cure of visceral leishmaniasis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 75, 739–743.
- Viana GMC, Nascimento MDSB, Rabelo EMF, Diniz-Neto JA, Binda-Júnior, JR, Galvão CSS, dos Santos AC, Santos-Júnior OM, de Oliveira RAS and Guimarães RS (2011) Relationship between rainfall and temperature: observations on the cases of visceral leishmaniasis in São Luis Island, State of Maranhão, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 44, 722–724.
- Werneck GL and Maguire JH (2002) Spatial modelling using mixed models: an ecological study of visceral leishmaniasis in Teresina, Piauí State, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública* 18, 633–637.
- Werneck GL, Rodrigue- Júnior L, Santos MV, Araújo IB, Moura LS, Lima SS, Gomes RBB, Maguire JH and Costa CHN (2002) The burden of *Leishmania chagasi* infection during an urban outbreak of visceral leishmaniasis in Brazil. *Acta Tropica* 83, 13–18.
- Werneck GL, Costa CNH, Wlaker AM, David JR, Wand M and Maguire JH (2007) Multilevel modelling of the incidence of visceral leishmaniasis in Teresina, Brazil. *Epidemiology and Infection* 135, 195–201.
- World Health Organization (2018) Status of endemicity of visceral leishmaniasis worldwide. Available at [https://www.who.int/docs/default-source/ntds/leishmaniasis/gho-vl-2018.pdf?sfvrsn=b748935a\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/ntds/leishmaniasis/gho-vl-2018.pdf?sfvrsn=b748935a_4) (Accessed 29 June 2019).
- Ximenes MFFM, e Silva VPM, de Queiroz PVS, Rego MM, Cortez AM, Batista IMM, de Medeiros AS and Jeronimo SMB (2007) Flebotomíneos (Diptera: Psychodidae) e leishmanioses no Rio Grande do Norte, Nordeste do Brasil: reflexos do ambiente antrópico. *Neotropical Entomology* 36, 128–137.

## 7.2 Capítulo 2 – Pesquisa desenvolvida no município de Araçuaí, Minas Gerais

### 7.2.1 Descrição da leishmaniose visceral humana no município de Araçuaí nos períodos endêmico e epidêmico

Os resultados do presente estudo mostraram que, entre janeiro de 2012 e dezembro de 2017, foram notificados no município de Araçuaí 193 casos de LVH, dos quais 68 foram confirmados e 125 foram descartados. Os dados foram distribuídos ao longo dos anos de acordo com o apresentado na tabela 7 a seguir:

**Tabela 7. Distribuição de casos confirmados e taxa de incidência de leishmaniose visceral humana de 2012 a 2017 no município de Araçuaí, Minas Gerais**

<b>Casos/Incidência</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>Total</b>
	n	n	n	n	n	n	n
Confirmados	5	7	8	14	18	16	68
Descartados	0	3	25	13	14	70	125
Notificados	5	10	33	27	32	86	193
Taxas de incidência*	16,0	18,8	21,4	37,5	48,2	42,9	16,0

Fonte: SINAN Municipal/ 2018

\* Por 100.000 habitantes

Observa-se que, a partir de 2014, houve um aumento da notificação dos casos e, a partir de 2015, houve um acréscimo no número de casos confirmados de LVH em Araçuaí. A tabela 7 mostra o aumento da incidência da LVH por 100.000 habitantes no município a partir de 2015.

Considerando o aumento de casos confirmados de LVH no município a partir de 2015 foi calculada a incidência esperada para a doença para a construção do Diagrama de Controle.

### 7.2.2 Diagrama de Controle

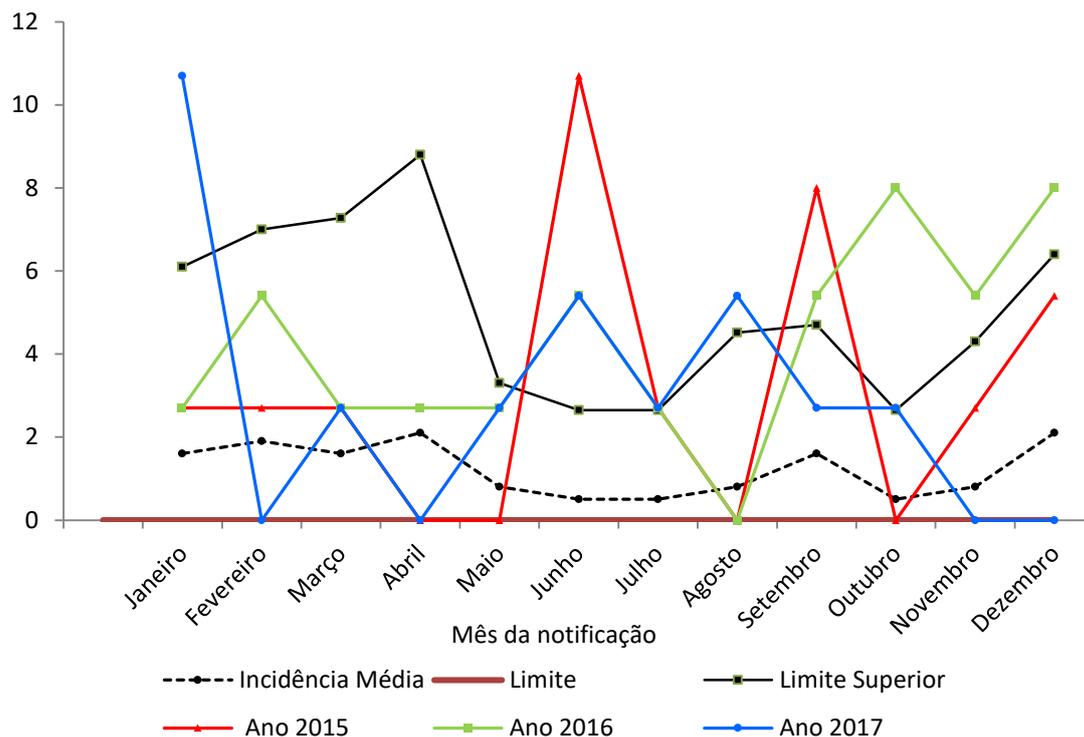
**Tabela 8. Incidência Média Mensal (2005 a 2014) por 100.000 habitantes, Limite Inferior, Limite Superior, e Incidência para os anos de 2015, 2016 e 2017, de leishmaniose visceral humana, município de Araçuaí, Minas Gerais, Brasil**

Meses	Incidência Média	Desvio Padrão	Limite Inferior*	Limite Superior	Ano 2015	Ano 2016	Ano 2017
Janeiro	1,6	2,3	- 2,6	6,1	2,7	2,7	10,7
Fevereiro	1,9	2,6	-3,0	7,0	2,7	5,4	0
Março	1,6	2,9	- 3,8	7,3	2,7	2,7	2,7
Abril	2,1	3,4	- 4,0	8,8	0	2,7	0
Maiο	0,8	1,3	- 1,6	3,3	0	2,7	2,7
Junho	0,5	1,1	- 1,6	2,7	10,7	5,4	5,4
Julho	0,5	1,1	- 1,6	2,7	2,7	2,7	2,7
Agosto	0,8	1,9	- 2,7	4,5	0	0	5,4
Setembro	1,6	1,6	- 1,0	4,7	8,0	5,4	2,7
Outubro	0,5	1,1	- 1,6	2,7	0	8,0	2,7
Novembro	0,8	1,8	- 2,7	4,3	2,7	5,4	0
Dezembro	2,1	2,2	- 1,8	6,4	5,4	8,0	0

Fonte: SINAN/DATASUS 2017 e SINAN/MG 2017

\*Os números negativos para os limites inferiores calculados serão dispostos em zero na Figura 5.

A tabela 8 mostra incidência média mensal, limite inferior, limite superior e incidência da LVH para os anos de 2015 a 2017, no município de Araçuaí. A partir desses dados, foi construído o Diagrama de Controle (figura 5) que indica o nível esperado da incidência da doença no município.



**Figura 5. Diagrama de Controle segundo incidência da leishmaniose visceral humana\* nos anos de 2015, 2016 e 2017, município de Araçuaí, Minas Gerais, Brasil**

\*por 100.000/habitantes

Os dados mostram que as incidências da LVH em 2015 ultrapassaram as incidências médias dos anos anteriores na maioria dos meses, com exceção dos meses de abril, maio, agosto e outubro. No ano de 2016, as incidências mensais foram maiores que as incidências médias dos anos anteriores em todos os meses, exceto o mês de agosto. Em 2017, as incidências médias foram superiores aos anos anteriores em todos os meses, exceto no mês de abril.

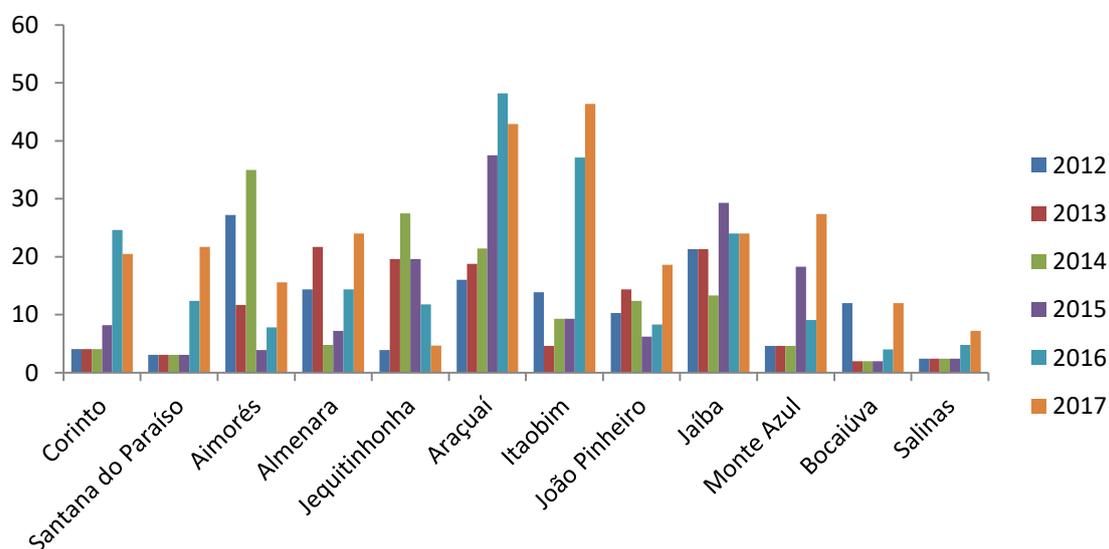
Com base nos resultados apresentados no diagrama de controle definiram-se os anos de 2015, 2016 e 2017 como anos de epidemia de LVH no município de Araçuaí, a partir do acompanhamento da evolução temporal da doença.

A epidemia de LVH em Araçuaí, com início em 2015, registrou 48 casos humanos, autóctones e a transmissão persistiu até 2017. A taxa de incidência da doença no município chegou a 48,2/100.000 habitantes em 2016, sendo dentre os municípios de

mesmo porte populacional, o que apresentou as maiores taxas de incidências da doença no período (Figura 6).

### 7.2.3 Incidência de leishmaniose visceral humana

Após a separação dos municípios do Estado de Minas Gerais pela população, 115 municípios, segundo a classificação do IBGE, se enquadraram na faixa populacional de 20.001 a 50.000 habitantes. Desses municípios, 59 (51,3%) apresentaram casos de LVH nos anos de 2012 a 2017 (Apêndice 2).



**Figura 6. Taxas de Incidência por 100.000 habitantes de leishmaniose visceral humana nos municípios de pequeno porte do Estado de Minas Gerais de 2012 a 2017**

A Figura 6 apresenta as taxas de incidência de LVH por 100.000 habitantes dos municípios de pequeno porte no Estado de Minas Gerais que registraram casos de LVH em todos os anos de 2012 a 2017. O município de Araçuaí possui as maiores taxas de incidência por 100.000 habitantes, durante todos os anos do período epidêmico, com exceção do ano de 2017 em que Itaobim apresentou maior taxa.

### 7.2.4 Aspectos individuais e sociodemográficos

No período endêmico a distribuição de casos na área rural foi de 55,0% e 45,0% na área urbana. No período epidêmico a distribuição de casos nas áreas rural foi de 56,2% e na área urbana 43,8%.

A tabela 9 mostra que no período endêmico 85% dos casos confirmados de LVH foram de indivíduos do sexo masculino. Nos anos subsequentes (período epidêmico), o percentual de casos em homens (68,7%) foi maior que em mulheres, mas com diminuição do percentual no sexo masculino se comparado ao período endêmico. Não houve registro no SINAN de casos confirmados em mulheres em gestação, no momento da notificação.

**Tabela 9. Casos confirmados de leishmaniose visceral humana, segundo sexo, escolaridade, faixa etária, raça/cor, nos períodos endêmico e epidêmico no município de Araçuaí, Minas Gerais**

Características	Endêmico		Epidêmico		Total	
	n (20)	%	n (48)	%	n (68)	%
<b>Sexo</b>						
Masculino	17	85,0	33	68,7	50	73,5
Feminino	3	15,0	15	31,3	18	26,5
<b>Escolaridade*</b>						
Ensino fundamental	4	33,3	37	92,5	41	78,9
Ensino médio	0	0	3	7,5	3	5,7
Ignorado/em branco	8	66,7	0	0	8	15,4
<b>Faixa Etária (anos)</b>						
<1	3	15,0	4	8,33	7	10,3
1-9	5	25,0	6	12,5	11	16,2
10-19	2	10,0	5	10,4	7	10,3
20-29	1	5,0	2	4,2	3	4,4
30-69	7	35,0	29	61,4	36	52,9
70 e mais	2	10,0	2	4,2	4	5,9
<b>Raça/Cor</b>						
Pardo	11	55,0	31	64,6	42	61,8
Preta	7	35,0	12	25,0	19	27,9
Branca	0	0	5	10,4	5	7,4
Ignorado	2	10,0	0	0	2	2,9

\*Foram retiradas 16 crianças menores de 8 anos.

Com relação à escolaridade não houve registro de casos de LVH em indivíduos com nível superior de educação. No período endêmico, 66,7% das fichas de investigação do SINAN para LVH apresentaram no campo escolaridade preenchimento com as variáveis: em branco e ignorado. No período epidêmico, 92,5% dos casos confirmados de LVH ocorreram na população do ensino fundamental (Tabela 9).

Observa-se que, tanto no período endêmico quanto epidêmico, houve registro de casos em menores de um ano de idade, com a idade mínima de ocorrência de quatro meses de idade. Tanto nos anos endêmicos quanto epidêmicos, a maior frequência de casos confirmados da doença foi na faixa etária de 30 a 69 anos (Tabela 9).

Em se tratando de raça/cor, os dados mostram que a maior frequência de casos confirmados de LVH está entre pardos, tanto no período endêmico (55,0%) quanto epidêmico (64,6%) (Tabela 9).

### **7.2.5 Vigilância dos Casos**

Quanto à vigilância epidemiológica dos casos confirmados, observou-se que, na mesma data em que houve a notificação, iniciou-se o processo de investigação dos casos. No entanto, em dois casos no período epidêmico, houve intervalo de um dia e 11 dias entre a notificação e a investigação da LVH.

Observando-se o intervalo de tempo entre a data de notificação e o início do tratamento, verificou-se no período endêmico que 70,0% dos casos iniciaram tratamento na mesma data da notificação. Para os casos que iniciaram tratamento em período subsequente à notificação, a média de dias de início de tratamento foi de 6,8 dias (DP = 5,8).

No período epidêmico, 29,2% dos indivíduos iniciaram tratamento no mesmo dia da notificação. A média de dias de início de tratamento neste período foi de 7,8 dias (DP = 6,85).

Ao analisar o intervalo de tempo entre a data do início dos sintomas e a data da notificação, observa-se que o maior percentual de início de tratamento, tanto período endêmico quanto epidêmico, ocorreu entre um a 20 dias da data de notificação da doença (Tabela 10).

Os resultados mostram que o encerramento dos casos aconteceu em até 60 dias em maior percentual (75%) no período epidêmico. No período endêmico, 80% dos casos foram encerrados após 60 dias da data da notificação (Tabela 10).

**Tabela 10. Intervalo entre o início dos sintomas e a data de notificação e encerramento da investigação de leishmaniose visceral nos períodos endêmico e epidêmico em Araçuaí, Minas Gerais**

Variáveis	Endêmico		Epidêmico		Total		p-valor*
	n (20)	%	n (48)	%	n (68)	%	
<b>Intervalo entre início de sintomas e notificação</b>							
0 dias**	3	15,0	7	14,6	10	14,7	0,848
1 a 20 dias	8	40,0	20	41,6	28	41,2	
21 a 40 dias	4	20,0	13	27,0	17	25,0	
40 e mais dias	5	25,0	8	16,6	13	19,1	
<b>Encerramento da investigação após 60 dias da notificação</b>							
	n (20)	%	n (48)	%	n (68)	%	
Sim	4	20,0	36	75,0	40	58,8	0,001
Não	16	80,0	12	25,0	38	41,2	

Fonte: SINAN – Secretaria Municipal de Saúde de Araçuaí – MG

\* Teste de  $\chi^2$  para proporções

\*\*0 dias – corresponde à notificação no mesmo dia do início dos sintomas.

### 7.2.6 Sinais e Sintomas

Com relação aos sinais e sintomas dos casos confirmados de LVH, os resultados demonstram que o maior percentual foi atribuído em ambos os períodos (endêmico e epidêmico: febre, fraqueza, emagrecimento, palidez e hepatomegalia). A esplenomegalia foi mais frequente no período endêmico quando comparado ao epidêmico, com significância estatística ( $p < 0,05$ ). (Tabela 11).

Não houve registro de co-infecção com HIV e LVH. O quadro infeccioso foi referido em 29,4% dos casos. Ainda no campo de manifestações clínicas (sinais e sintomas) da ficha de investigação, o item “outros” foi referido em 10,4% dos casos.

Apesar de registrados, não foi possível identificar a especificação pelas fichas de notificação, quais eram os quadros infecciosos e outros.

**Tabela 11. Sinais e sintomas da leishmaniose visceral nos períodos endêmico e epidêmico em Araçuaí, Minas Gerais**

Variáveis	Endêmico		Epidêmico		Total		p-valor*
	n (20)	%	n (48)	%	n	%	
<b>Febre</b>							
Sim	15	75,0	43	89,6	58	85,3	
Não	5	25,0	5	10,4	10	14,7	0,153
<b>Fraqueza</b>							
Sim	15	75,0	42	87,5	57	83,8	
Não	5	25,0	6	12,5	10	16,2	0,233
<b>Edema</b>							
Sim	6	30,0	5	10,4	11	16,2	
Não	14	70,0	43	89,6	57	83,8	0,066
<b>Emagrecimento</b>							
Sim	13	65,0	35	72,9	48	70,6	
Não	7	35,0	13	27,1	20	29,4	0,526
<b>Tosse</b>							
Sim	6	30,0	9	18,8	15	22,1	
Não	14	70,0	39	81,2	53	77,9	0,331
<b>Palidez</b>							
Sim	15	75,0	26	54,2	41	60,3	
Não	5	25,0	22	45,8	27	39,7	0,119
<b>Esplenomegalia</b>							
Sim	16	80,0	23	47,9	39	57,4	
Não	4	20,0	25	52,1	29	42,6	0,016
<b>Quadro infeccioso</b>							
Sim	9	45,0	11	22,9	20	29,4	
Não	11	55,0	37	77,1	48	70,6	0,083
<b>Fenômenos Hemorrágicos</b>							
Sim	0	0	2	4,2	2	2,9	
Não	20	100,0	46	95,8	66	97,1	0,990
<b>Hepatomegalia</b>							
Sim	11	55,0	27	56,2	38	55,9	
Não	9	45,0	21	43,8	30	44,1	0,924

<b>Icterícia</b>							
Sim	4	20,0	9	18,8	13	19,1	
Não	16	80,0	39	81,2	55	80,9	0,891

\* Teste de  $\chi^2$  para proporções

### 7.2.7 Critérios de confirmação

Quanto aos critérios de confirmação, foram registrados nas fichas de notificação de LVH que 95,6% dos casos utilizaram de exame laboratorial, e 4,4% casos foram diagnosticados utilizando critério clínico-epidemiológico em todo o período analisado.

No período endêmico, 12 casos utilizaram a imunofluorescência indireta (IFI) para diagnóstico, e 11 casos registraram na ficha de investigação outro tipo de exame para o diagnóstico. Em 8 casos foram utilizados os 2 métodos para o diagnóstico (IFI e outros) e em 6 casos, embora registrado exame laboratorial, não houve especificação do tipo de exame realizado.

No período epidêmico, 26 casos foram confirmados por IFI e 30 casos com diagnóstico referido com outro tipo de exame na ficha de investigação. Também houve utilização dos 2 métodos, IFI e “outros” em 8 casos.

O “outro” referido na ficha de investigação do SINAN pode ser a realização de exame por teste rápido para o diagnóstico da doença.

### 7.2.8 Tratamento

Com relação ao tratamento, 61,8% dos casos de LVH foram tratados com Antimonial Pentavalente e 32,3% dos casos foram tratados com anfotericina B lipossomal. Três notificações estão com campo em branco para o tratamento e em 1 caso o tratamento não foi realizado.

**Tabela 12. Tratamento de leishmaniose visceral nos períodos endêmico e epidêmico em Araçuaí, Minas Gerais**

Tratamento	Período		Período		Total	
	Endêmico		Epidêmico			
	n (20)	%	n (48)	%	n (68)	%
Antimonial Pentavalente	17	85,0	25	52,1	42	61,8
Anfotericina B lipossomal	3	15,0	19	39,5	22	32,3
Sem informação	0	0	3	6,2	3	4,4
Não utilizado	0	0	1	2,1	1	1,5

### 7.2.9 Evolução da doença

Quanto à evolução da doença, 64 casos foram curados, houve uma transferência, um óbito por outras causas e dois óbitos por LVH. Os óbitos ocorreram nos anos de 2014, 2015 e 2017.

### 7.2.10 Perfil dos óbitos por leishmaniose visceral humana

A Tabela 12 mostra o perfil dos óbitos por LVH no município de Araçuaí, no período de 2012 a 2017. Os óbitos ocorreram no período epidêmico (2015 e 2017), o que representou taxa anual de 2,8 óbitos/100.000 habitantes.

**Tabela 13. Perfil de óbito por leishmaniose visceral humana de 2012 a 2017 em Araçuaí, Minas Gerais**

Ano	Idade	Sexo	Área	Diagnóstico	Intervalo entre a notificação e o óbito	Intervalo primeiros sintomas e óbito
2017	43 anos	Feminino	Rural	Laboratorial	2 dias	18 dias
2015	73 anos	Masculino	Urbana	Laboratorial	13 dias	13 dias

### 7.3 Discussão

O número de casos confirmados de LVH de 2012 a 2017 mostrou presença de epidemia a partir de 2015 até 2017. A análise, utilizando-se o diagrama de controle, também apontou período epidêmico no município nos anos de 2015 a 2017. O oposto ocorreu no estudo conduzido em Governador Vadares, Minas Gerais sobre LVH entre 2008 e 2015, que apontou no diagrama de controle decréscimo da epidemia nos últimos anos da série histórica (ALVES; FONSECA, 2018).

Tanto no período endêmico quanto epidêmico, a distribuição de casos nas áreas rurais também foi maior que na área urbana. No estudo de Ursine *et al.* (2016) conduzido nos 34 municípios da Superintendência Regional de Saúde de Diamantina, da qual faz parte o município de Araçuaí, também apontou maior percentual de LVH em residentes em áreas rurais no período analisado (URSINE *et al.*, 2016). Em Bauru, São Paulo o maior percentual de casos também ocorreu na área rural (ORTIZ; ANVERSA, 2015). No entanto, o estudo de Farias *et al.* (2019) nos municípios da Região Ampliada de Saúde Norte de Minas Gerais apontou predominância de casos de LVH na população urbana.

O maior percentual de casos confirmados nos períodos endêmico e epidêmico, em Araçuaí, são do sexo masculino, assim como no trabalho desenvolvido no Brasil por Cunha *et al.* (2020); em Montes Claros, Minas Gerais por Prado *et al.* (2011); por Góes *et al.* (2012) em Aracaju, Sergipe; por Farias *et al.* (2019) em municípios da região ampliada de saúde Norte de Minas Gerais; em Governador Valadares, Minas Gerais no estudo de Barata *et al.* (2013); em Bauru, São Paulo (ORTIZ; ANVERSA, 2015). O aumento de frequência de ocorrência de LVH entre as pessoas do sexo masculino ainda não está totalmente esclarecido e poderia ser atribuído a fator hormonal ligado ao sexo ou à exposição (COSTA *et al.*, 1990). Outra possibilidade apresentada seria a maior exposição de pessoas do sexo masculino aos ambientes nos quais ocorre transmissão natural da infecção (BRAZUNA *et al.*, 2012). O sexo masculino pode estar mais suscetível ao acometimento da doença em decorrência de condições de trabalho que podem favorecer a aproximação do vetor (PASTORINO *et al.*, 2002)

Quanto à distribuição de doença por faixa etária foi registrado no município de Araçuaí maior frequência, tanto no período endêmico quanto no epidêmico, da ocorrência de casos na faixa etária de 30 a 39 anos. Coincide com o estudo descrito por

Sousa *et al.* (2018) na cidade de Sobral, Ceará nos anos de 2011 a 2015. Mas diverge das informações do Ministério da Saúde em que a doença é mais frequente em crianças com menos de 10 anos (41,9%) (BRASIL, 2019).

O maior percentual de casos confirmados de LVH no município de Araçuaí tanto no período endêmico quanto no epidêmico foi em pessoas pardas, assim como no trabalho desenvolvido no Brasil por Cunha *et al.* (2020) e em Petrolina, Pernambuco (COUTINHO *et al.*, 2019). No que se refere à notificação de casos de LVH por raça/cor, os resultados do município de Araçuaí podem ser explicados pelos dados demográficos da população residente no município que apontam que 68,7% são da cor parda seguida de 21,3% da cor branca (IBGE, 2020a).

Sobre o grau de escolaridade dos casos confirmados de LVH no município de Araçuaí houve o alto percentual no período epidêmico de campos não preenchidos com ou e ignorado. O alto percentual de preenchimento desses campos também foi descrito por Coutinho *et al.* (2019) e no estudo do Brasil descrito por Cunha *et al.* (2020).

No estudo de Lima *et al.* (2020) no município de Aldeias Altas, Maranhão, palidez, febre, fraqueza foram as manifestações clínicas mais frequentes. Os resultados de Araçuaí demonstram que os maiores percentuais nos dois períodos analisados foram atribuídos aos sintomas febre, fraqueza, palidez, hepatomegalia e emagrecimento. Resultados que coincidem com os descritos por Alves; Fonseca (2018) em Governador Valadares. Queiroz *et al.* (2004) descrevem esplenomegalia e febre como presentes na maioria das características clínico-epidemiológicas das crianças internadas com LVH em um hospital pediátrico de referência, características também presentes neste estudo no período endêmico.

Além disso, o município de Araçuaí se destacou no cenário epidemiológico mineiro por apresentar maiores taxas de incidência se comparado aos municípios de mesmo porte populacional do Estado de Minas Gerais. O aumento do número de casos também pode ser justificado por melhoria do diagnóstico e da suspeição, observa-se o aumento de casos notificados a partir de 2014.

Para a confirmação de LVH em Araçuaí, Minas Gerais foi utilizado em maioria o exame laboratorial de imunofluorescência indireta, assim também como realizado em Aracaju, Sergipe (GÓES *et al.*, 2012). Mas o contrário dos resultados de Coutinho *et al.* (2019) que utilizou 29,62% dos casos confirmados utilizaram o critério laboratorial.

Com relação ao tratamento de casos de LVH em Araçuaí, os maiores percentuais foram tratados com Antimonial Pentavalente, coincidindo com o estudo de Pedreiras, Maranhão (LUZ *et al.*, 2020) e em Governador Valadares, Minas Gerais (ALVES; FONSECA 2018) a droga de primeira escolha para o tratamento (BRASIL, 2019).

Quanto à evolução da doença em Araçuaí, 92,6% dos casos evoluíram para cura. No estudo de Cunha *et al.* (2020) no Brasil, a cura foi de 67,46%, em Petrolina foi de 66,86% dos casos (COUTINHO *et al.*, 2019). E em Governador Valadares, Minas Gerais 87,0% dos casos foram curados clinicamente (ALVES; FONSECA, 2018). A cura clínica mensura a eficiência e a efetividade do tratamento. O alto percentual de cura pode estar ligado ao diagnóstico precoce e ao tratamento oportuno da doença (BRASIL, 2019).

A evolução da doença mostrou a ocorrência de dois óbitos por LVH. Em Bauru, São Paulo, 8,1% dos casos evoluíram para óbito (ORTIZ; ANVERSA, 2015). No município de Araçuaí, Minas Gerais evoluíram para óbitos 7,15% (2015) e 6,25% (2017) dos casos de LVH. Valores maiores do que em Paracatu, Minas Gerais, 4,2% (OLIVEIRA; PIMETA, 2014) e equivalente ao valor registrado no Brasil (7,23%) por Cunha *et al.* (2020). Se por um lado, houve alto percentual de cura, por outro, a detecção tardia, com demora no tratamento, pode ser fator agravante para o óbito (SILVA *et al.*, 2017).

Os resultados mostram que o maior percentual de encerramento dos casos em até 60 dias foi no período endêmico. Segundo a Portaria de Consolidação N° 04 de 28/09/2017 a LV compõe a Lista Nacional de Notificação Compulsória, devendo ser encerrada em até 60 dias após a notificação, chamado de encerramento oportuno (BRASIL, 2017). Destaca-se que o encerramento oportuno das doenças de notificação compulsória mostra a capacidade do sistema de saúde de adotar medidas de controle em tempo hábil, diante do aparecimento de uma doença.

Algumas limitações deste estudo devem ser apontadas. Apesar da LV ser uma doença de notificação compulsória no Brasil, ainda ocorre subnotificação de casos, principalmente devido aos sintomas inespecíficos da doença. A perda de informação devido à falta de preenchimento de algumas variáveis, principalmente as variáveis demográficas, limita o completo entendimento das características dos casos. Entretanto, o SINAN é uma importante ferramenta da vigilância e do controle da LV, mesmo frente

à necessidade de melhoria na qualidade dos dados e da subnotificação. Destaca-se ainda a divergência entre o registro de dados locais e o sistema oficial de notificação.

O perfil clínico-epidemiológico dos casos de LVH do município de Araçuaí, Minas Gerais coincide parcialmente com o perfil descrito na literatura nacional. Os resultados deste estudo reforçam a necessidade de estratégias de vigilância e controle da doença.

## Capítulo 3

### Artigo

#### **Spatiotemporal analysis of endemic and epidemic patterns in the occurrence of human visceral leishmaniasis in a small municipality in southeastern Brazil**

#### **Abstract**

Visceral leishmaniasis (VL) is a zoonosis with wide geographic distribution and high morbimortality rate. It constitutes a public health problem in tropical and subtropical regions around the world. The aim of this study is to analyze the spatiotemporal distribution of VL cases in the municipality of Araçuaí, Minas Gerais. case series study was conducted of confirmed VL cases in the years 2012 to 2017, separated into endemic and epidemic periods. The cumulative incidence rate was calculated, and for the spatial analysis the kernel map, directional distribution ellipse and space-time scanning techniques were used. Correlations between precipitation, humidity and temperature and VL cases were calculated. A higher incidence of the disease was observed in the rural area of the municipality. Kernel mapping analysis showed hot spots located in the urban area of the municipality. The directional distribution ellipse encompassed the urban perimeter and part of the rural area of the municipality, expanding eastward during the epidemic period. Spatial analysis detected a high-risk cluster for VL in the rural area. There was a positive correlation between VL cases and temperature during the endemic period. The spatial analysis allowed to outline the epidemiological scenario of human cases of VL in the municipality of Araçuaí. These findings may be useful in case surveillance and in the work of health professionals and managers.

#### **Introduction**

Visceral leishmaniasis is a neglected tropical disease, widely distributed worldwide and endemic in 70 countries on five continents (Alvar et al., 2012; WHO, 2018). In the Americas, VL is caused by *Leishmania infantum*, belonging to the *Leishmania donovani* complex, transmitted mainly by *Lutzomyia longipalpis*. Domestic dogs are considered to be the main parasitic reservoir in the urban environment, playing an important role in the transmission cycle (Romero and Boelaert, 2010).

The urbanization of VL in Brazil began in the 1980s, which also coincided with the first urban epidemic recorded in Teresina, capital of Piauí (Costa et al., 1990). The factors associated with the urbanization process, its characterization and implications for the control of VL still represent challenges for professionals and scholars (Werneck, 2008). The processes of urbanization, propagation and dissemination of the disease may

be related to multiple and complex conditions, among which are the migration process, with disorderly occupation, precarious living and housing conditions (Almeida et al., 2011), adaptation of the vector to peridomestic conditions (Rangel and Vilela, 2008), as well as the control of vectors and reservoirs, and also the availability of susceptible or infected canine reservoirs (Nascimento et al., 2008). These processes reflect annual incidence rates in Brazil that ranged from 1.7 to 2.6 per 100,000 inhabitants between the years 1990 and 2016 (Bezerra et al., 2018).

In Brazil, control strategies are based on the guidelines of the Visceral Leishmaniasis Surveillance and Control Program (PVCLV, in its Portuguese initials) with measures aimed at reducing morbidity and lethality rates through early diagnosis and treatment of human cases, decreasing the risk of transmission, controlling the population of domestic reservoirs and vectors, and promoting health education (BRASIL, 2014). However, even with the implementation of the Program, an expansion of VL cases in some endemic areas (Zuben and Donalísio, 2016) and the emergence of epidemic processes were identified in Brazil (Cruz et al., 2020; Lima et al., 2017; Carranza -Tamayo et al., 2016; Freitas et al., 2013; Brazuna et al., 2012). The PVCLV presents difficulties in the execution and development of its actions (Maia-Elkhoury et al., 2008; Romero and Boelaert 2010; Zuben and Donalísio, 2016), which is reflected in the expansion of the disease throughout the country.

Despite the maintenance of endemic patterns and frequent epidemic episodes in different contexts, there are still gaps in knowledge about the characteristics of disease transmission in the urban environment. In addition, VL studies in epidemic situations have occurred mostly in large municipalities. Therefore, studies are needed to investigate the expansion of the disease in endemic and epidemic periods in small-population cities so that disease control actions can be planned in these municipalities. The aim of this study is to perform a spatiotemporal analysis of endemic and epidemic patterns in the occurrence of human visceral leishmaniasis in Araçuaí, Minas Gerais, a small municipality in southeastern Brazil.

## **Materials and Methods**

### **Study Design and Area**

This is a case series study that analyzing the spatial distribution pattern of VL cases notified to the Notifiable Diseases Information System (SINAN, in its Portuguese

initials) from the municipality of Araçuaí, Minas Gerais, during the period between 2012 and 2017.

The municipality of Araçuaí is located in the northeast of the state of Minas Gerais, in the Jequitinhonha mesoregion. According to the last census, conducted in 2010, its population is 36,013 inhabitants, distributed over a territorial unit of 2,236.28 km<sup>2</sup> (IBGE, 2010). According to data from the IBGE census (2010), 65.07% of the population in the municipality of Araçuaí live in urban areas, only 38.3% of households have adequate sanitation, 53.6% of urban households are on tree-lined public streets, and only 5.3% of households are on adequately-urbanized streets (presence of gutters, storm drains, sidewalks, pavements, and curbs).

### **Source of Data**

An analysis was conducted of all confirmed VL cases notified to SINAN involving residents in the municipality of Araçuaí from 2012 to 2017. Such cases were separated into two periods: from 2012 to 2014, characterized as an endemic period; and from 2015 to 2017, characterized as an epidemic period. Data regarding the municipality and its population were retrieved from the archives of the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE).

For the purpose of this study, the definition of an epidemic is the occurrence of a health-related event exceeding normal expectations (BRAGA and WERNECK, 2009) with a number of cases beyond what is expected in a specific area and time, in the presence of an epidemiological link (KANE and MORLEY, 1999).

The VL cases occurring during the above-mentioned periods were georeferenced to obtain the exact locations, which were the residential addresses of the people with the disease, as recorded in the investigation form. A Garmin eTrex 30x Global Positioning System (GPS) device was used. The units of analysis were the urban area and the 27 rural census sectors. The rural area consists of the localities and two districts, namely Engenheiro Schnoor and Itira.

### **Incidence and Spatial Analyses**

1<sup>st</sup> three-year period 2012-2014, and 2<sup>nd</sup> three-year period 2015-2017. The incidence rates were calculated in the following way: average incidence for each period, considering the population for each year. The estimates were based on the 2010

National Population Census conducted by IBGE (IBGE, 2017). The calculation of cumulative incidence rates was used to promote greater stability in these rates as it is a small-population municipality. The OpenEpi platform (Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health), version 3.01 was used to calculate the incidence rates and the relative risk.

Kernel mapping was used to identify places with higher concentration of VL cases (BRASIL, 2007). Each observation was adjusted by the distance from a central value, the kernel. The basic parameter of this estimator is the radius of influence, which defines the neighborhood of the point to be interpolated and controls the “smoothing” of the generated surface; an estimation function with phenomenon-smoothing properties. This tool performs exploratory interpolation that generates a density surface presenting hot spots where a high concentration of the disease occurred. For density assessment, a radius of influence of 500 meters was stipulated.

The Directional Distribution Ellipse was used to identify expansion and orientation of clusters in the epidemic and endemic periods, marking the regions where the highest concentration of VL cases occurred. The major axis of the ellipse defines the direction of maximum dispersion of the distribution, while the minor one is perpendicular to the anterior axis and defines the minimum dispersion (Yuill, 1971).

Space-time scanning techniques were configured to detect risk clusters for VL. The significance test of the identified clusters was based on the comparison of a null distribution, which was obtained using Monte Carlo simulation. The relative risk of each cluster was calculated, which represents the ratio of the risk of the disease occurring within the cluster in relation to those outside it (Pellegrini; Kulldorff, 2016).

For the identification of space-time clusters, the following criteria were used: no geographical overlap of clusters, maximum cluster size equal to 50.0% of the exposed population, considering a maximum temporal size of 50.0% of the study period and time precision expressed in years, and circular-shaped clusters, significance level of 0.05 and 999 replications (KULLDORFF, 1997). The significance test of the identified clusters was based on the comparison of a null distribution obtained using Monte Carlo simulation. So that different areas could be compared with each other, the software presented the relative risk (Pellegrini; Kulldorff, 2016).

Both for the construction of the kernel maps and for the application of the directional distribution the QGIS® software version 2.18 was used. For the identification

of spatial and spatiotemporal clusters, the SaTScan software, version 9.4.4 was used, which is available at <http://www.satscan.org>.

In addition, in order to elucidate possible explanatory variables in the incidence of VL in humans, the correlations between the environmental variables, precipitation, humidity, and temperature and the number of VL cases in the period were calculated. The environmental variables were selected based on the Meteorological Database for Teaching and Research of the National Institute of Meteorology (BDMEP / INMET). For the statistical analysis of the data, the GraphPad Prism software (San Diego, USA, version 6.00) was used. For the environmental variables, the Shapiro-Wilk normality test was used. Correlation analyses were investigated using Spearman's correlation test when the data did not show normal distribution, while Pearson's correlation test was used in case of normal distribution. Correlations between the variables were considered statistically significant when the p value was  $\leq 0.05$ .

### **Ethical consideration**

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais under CAAE Opinion number 94476318.8.0000.5149, and followed the guidelines and regulations governing research involving human subjects according to Resolution 466 of the National Health Council, of December 12, 2012.

### **Results**

From January 2012 to December 2017, 68 new cases of VL were reported in residents of the municipality of Araçuaí/MG. Of these, 20 cases occurred in the endemic period (2012 to 2014) and 48 cases in the epidemic period (2015-2017). Table 1 shows the number of confirmed cases of VL and the incidence rates per year in the municipality of Araçuaí/MG from 2012 to 2017.

**Table 1. Distribution of confirmed cases and incidence rate of visceral leishmaniasis from 2012 to 2017 according to the state SINAN database and local database in the municipality of Araçuaí, Minas Gerais, Brazil**

Confirmed cases of visceral leishmaniasis						
	Endemic period			Epidemic period		
Year	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Number of confirmed cases	05	07	08	14	18	16
Incidence rate (CI 95%)	13.9 (5.9-32.5)	19.4 (9.4-40.1)	22.2 (11.3-43.8)	38.9 (23.2-65.3)	50.0 (31.6-79.0)	44.4 (27.4-72.20)

Source: SINAN Municipal/ 2018

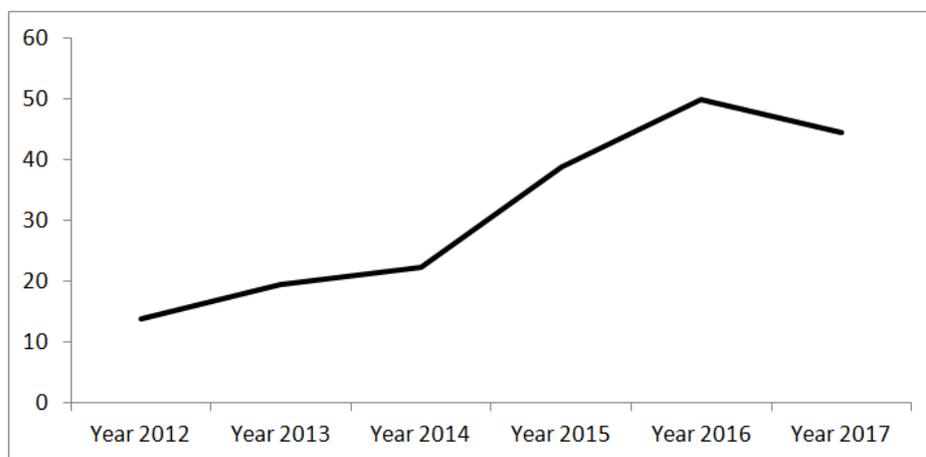


Figure 1. Incidence rate of visceral leishmaniasis per 100,000 inhabitants from 2012 to 2017 in the municipality of Araçuaí.

The mean incidence of visceral leishmaniasis in the endemic period was 18.5 (CI 5.9 – 32.5) and 44.4 in the epidemic period 44.4 (CI 12.0 – 28.6). The relative risk for the epidemic period is 2.4 (CI 1.423, 4.036) when compared to the endemic period.

The kernel map identified regions where the highest concentration of cases in the municipality occurs. Hot spots (red) indicate a higher concentration of cases, whereas cold spots (green) indicate a lower concentration of cases. The hot spots in the two three-year periods were located in the urban area of the municipality (Figure 2). In the endemic period (2012-2014) there was a concentration of cases in the northern region of the municipality's urban area. In the epidemic period (2015-2017), VL

continued to occur in the urban area with a tendency to expand to the central region, indicated in the hot spots (Figure 3).

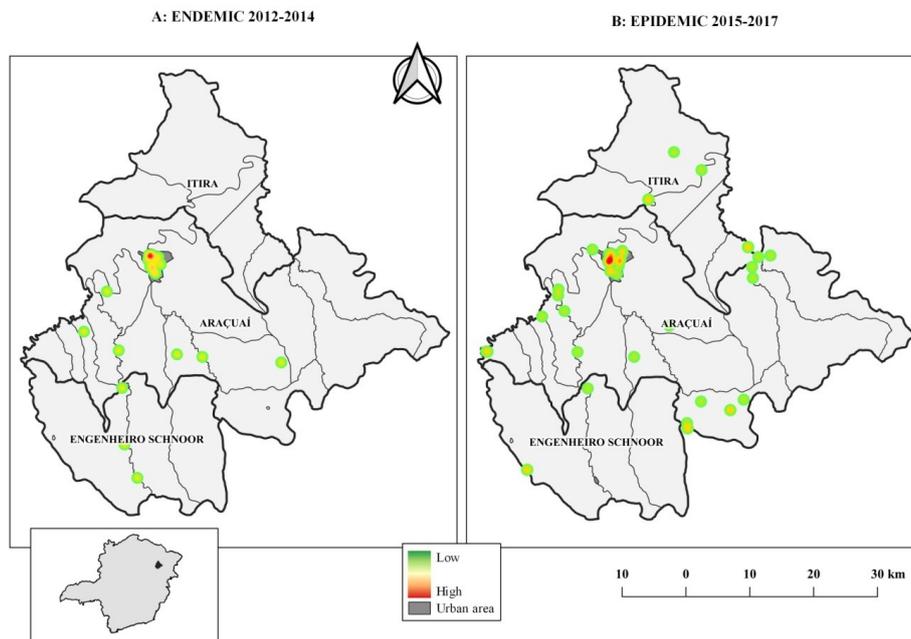


Figure 2. Kernel density map for cases of human visceral leishmaniasis in the municipality of Araçuaí in the endemic (2012 – 2014) and epidemic (2015 – 2017) periods.

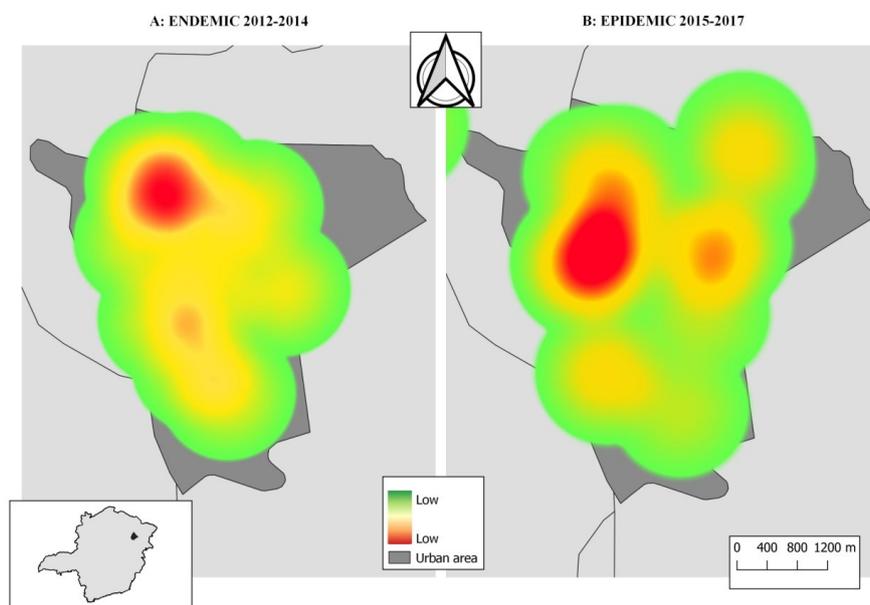


Figure 3. Kernel density map for cases of human visceral leishmaniasis in the urban area of the municipality of Araçuaí in the endemic (2012 – 2014) and epidemic (2015 – 2017) periods.

Figure 4 shows the directional distribution ellipse identifying the expansion and orientation of the VL cases in the municipality of Araçuaí. During the endemic period (2011-2014), the ellipse encompassed the urban perimeter and part of the rural area, returning to the southern part of the municipality. In the epidemic period (2015-2017), the ellipse increased, tending toward the east. A change can be observed in the mean center point of the ellipse from the endemic to the epidemic period. An increase in ellipse size in the epidemic period reinforces the dispersion of VL cases in the municipality.

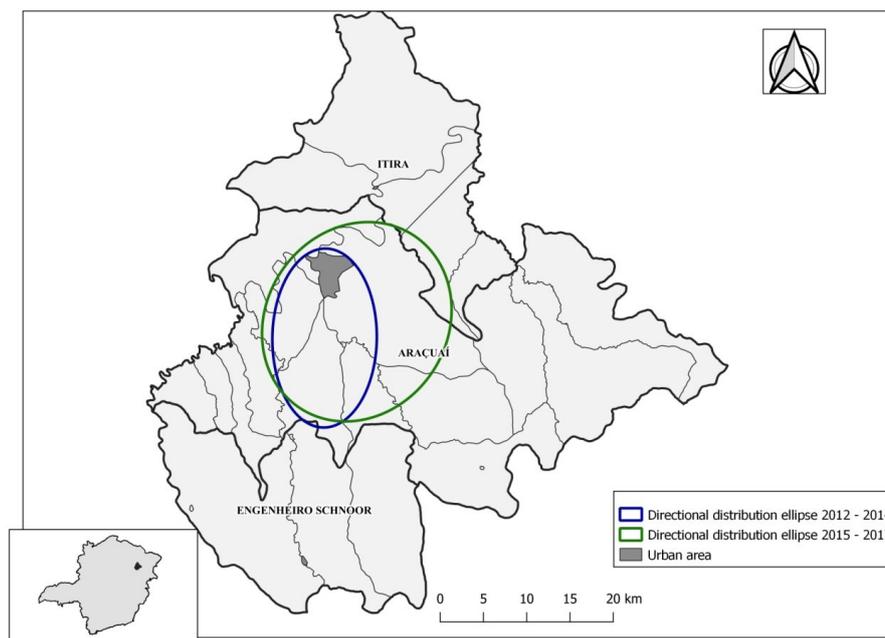


Figure 4: Directional distribution ellipse of VL cases in the municipality of Araçuaí for the endemic (2012-2014) and epidemic (2015-2017) periods.

The analysis detected a high-risk spatiotemporal cluster for VL in the southern (rural) part of the municipality of Araçuaí. The cluster had a higher relative risk of acquiring VL than people living outside this area in the period from January 2015 to December 2017 (Figure 5C).

The space-time scan in the endemic period did not identify high-risk clusters (Figure 5A). In the epidemic period (2015-2017), two clusters with temporal trends were identified. The figure shows a high-risk cluster between January 2015 and June 2016, so people living in it are at a higher risk of acquiring VL than people living outside this area. This cluster is located in the southern part, in the rural area of the

municipality. A low-risk cluster in the urban area was detected in the endemic period (July/2016 - December 2017) (Figure 5B).

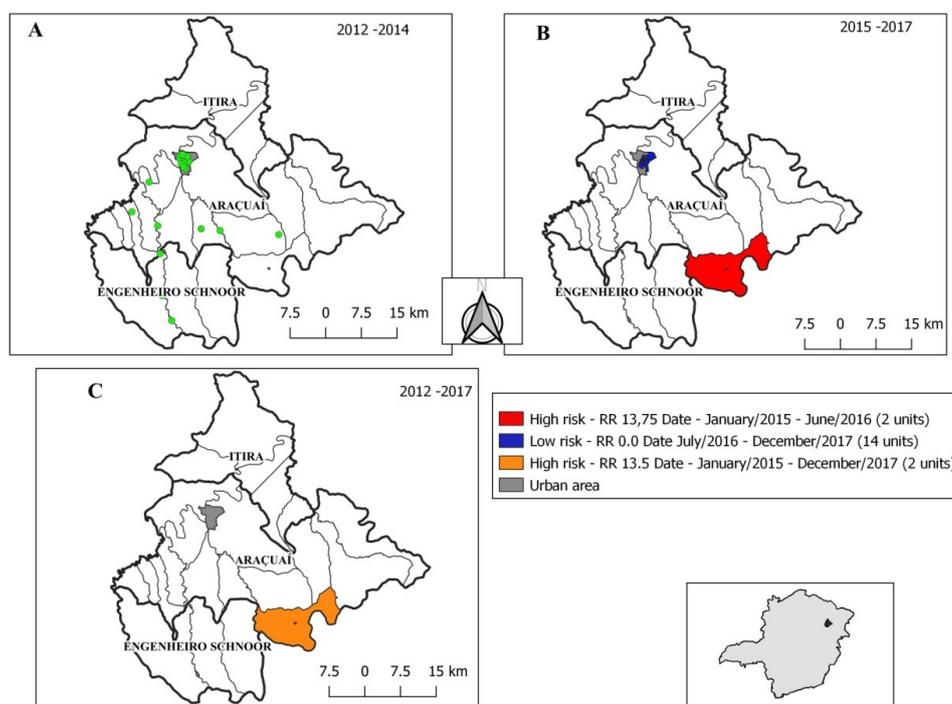


Figure 5. **A** Scanning analysis and spatiotemporal clustering (2012 -2014), endemic period. **B** Scanning analysis and spatiotemporal clustering (2015 – 2017), epidemic period. **C** Scanning analysis and spatiotemporal clustering (2012-2017) – entire study period for visceral leishmaniasis in the municipality of Araçuaí.

Through the analysis for the endemic and epidemic periods, it is possible to observe that during the endemic period the temperature correlated positively with the VL cases and the variables analyzed (Table 2).

**Table 2. Correlation between VL cases and humidity, precipitation and temperature in Araçuaí, endemic period 12-2014) and epidemic period (2015-2017)**

Variables	Endemic period		Epidemic period	
	R	p-value	R	p-value
Precipitation+	-0.1475	0.1954	0.1516	0.1887
Temperature*	0.3250	0.0266	0.2533	0.0775
Relative humidity of the air	-0.1415	0.2051	-0.0430	0.4017

\* Pearson's correlation

+ Spearman's correlation

## Discussion

The present study demonstrates that there was a difference in the geographic distribution of VL in the municipality of Araçuaí in the endemic and epidemic periods. New foci of the disease occurred in the epidemic period, while the disease persisted in the areas where it had occurred during the endemic period. This demonstrates that the current control measures may not be sufficient to control VL in the municipality. The ineffectiveness of the VL control strategy may be related to the lack of sustainability of a permanent surveillance system with the extensive use of human and financial resources (Werneck et al., 2008). Studies have pointed out that most VL cases occur in urban areas (Harhay et al., 2011). However, in the results for the municipality of Araçuaí, VL was distributed in urban and rural areas in both the endemic and epidemic periods, with the disease spreading and shifting during the epidemic period.

Both the prevalence and incidence of VL depend on an understanding of the different forms of the disease associated with geographically isolated transmission cycles and regional differences in surveillance (Ready, 2014). As for the expansion, some studies also point out that the disease may be associated with the low impact of the control measures employed, the possible improvement of the diagnosis and of the notification system, and people's mobility (Romero and Boarlet, 2010; Furtado et al., 2015).

When demonstrating the evolution of the spatial distribution of VL in the urban area of the municipality of Araçuaí, Ursine et al. (2016) identified that from 2007 to 2013 the spatial distribution of human and canine VL cases exhibited a significant aggregate pattern with the occurrence of human and canine infection in the central region of the city (urban area). In the present study, the scanning analysis resulted in a low-risk cluster in the urban area. Thus, the analyses pointed to the need for an entomological and canine survey in the urban area of the municipality to analyze the process of urbanization of the disease.

If the endemic and epidemic processes are not contained, there will likely be a tendency for VL to concentrate in both the urban and rural areas of the municipality. The results of the present study corroborate the occurrence of outbreaks in urban areas in other municipalities, such as Teresina, Piauí (Almeida et al., 2011) and Araguaína, in Tocantins (Toledo et al., 2017), with a higher risk in rural areas.

The directional distribution with the formation of an ellipse in the urban area shows that the higher population density may favor the disease transmission process in these areas. The ellipse does not cover the districts of the municipality of Araçuaí, but it does include rural communities that can be considered priority regions for surveillance and control of VL in the municipality.

The higher relative risk of people from rural areas of Araçuaí to acquire VL when compared to people living outside this area in the epidemic period is in opposition to the idea defended by Dantas-Torres and Brandão-Filho (2006) and by Furtado et al. (2015). In these studies in medium and large municipalities, the paradigm of the typically-rural disease was overcome, since in these cities the zoonotic cycle of VL is established in urban and peri-urban areas.

In the studies by Freitas et al. (2013) in Fortaleza, Ceará and by Oliveira et al. (2014) in Araguaína, Tocantins, the average temperature had a negative influence on the incidence rate of VL. However, our study coincides with the publication by Reis et al. (2019) in which nighttime temperature showed a positive correlation with VL.

Monteiro et al. (2005) describe that the transmission of VL and the proliferation of the vector are affected by multiple factors that determine the risk of contracting the disease, among which is temperature. Temperature has an influence on the sandfly population, which is an important link in the transmission of VL. The study by Oliveira et al. (2014), conducted in Tocantins, shows that there seems to be an ideal temperature value that can favor the occurrence of VL cases. The temperatures related to VL would be neither too high nor too low.

The limitation of this research refers to the use of secondary data from SINAN. Although VL is a compulsory notification disease in Brazil, the possibility of underreporting of cases cannot be ruled out. However, the extent of this underreporting is likely to be minimal, since SINAN covers all areas of the healthcare system (public and private) at its various levels of complexity. Furthermore, it is important to emphasize that the medication for therapeutic use is dispensed exclusively by the Brazilian Unified Health System (SUS), through a notification form, which should minimize the underreporting of cases.

Despite the limitations pointed out, this study showed that with the use of spatial analysis techniques it was possible to map areas of higher risk of VL in Araçuaí, the geographical expansion of the disease, and the occurrence and incidence of cases. In

this way, spatial analysis techniques allow the identification of priority areas for control and surveillance, thus reducing the costs applied in the Visceral Leishmaniasis Control Program (PCLV, in its Portuguese initials). Cost reduction may justify the application of spatial analysis in the control of VL (Maia-Elkhoury et al., 2008; Otranto and Dantas-Torres 2013).

The spatial analysis allowed to outline the epidemiological scenario of human cases of VL in the municipality of Araçuaí in the endemic and epidemic periods. The number of VL cases in Araçuaí is still high, considering its incidence in Brazil. It is distributed in urban and rural areas of the municipality, with expansion in the epidemic period and higher risk in the rural area. These results suggest that the ideal conditions for establishing and maintaining transmission are found in these locations. In addition, the pattern of occurrence of VL cases is not static and the disease may expand to other areas of the municipality (Almeida et al., 2011). These findings may be useful in case surveillance and in the work of health professionals and managers, as well as to guide further research.

## References

- Almeida, A. S., Medronho, R., Werneck, G., 2011. Identification of risk areas for visceral leishmaniasis in Teresina, Piauí State, Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 84 (5), 681–687. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2011.10-03255>.
- Alvar, J., Vélez I.D., Bern, C., Herrero, M., Desjeux, P., Cano, J., et al., 2012. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS ONE* 7 (5), e35671. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035671>.
- Bezerra, J. M. T., Araújo, V. E. M., Barbosa, D. S., Martins-Melo, F. R., Werneck, G. L., Carneiro, M., 2018. Burden of leishmaniasis in Brazil and federated units, 1990-2016: Findings from Global Burden of Disease Study 2016. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 12 (9), e00066976, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006697>
- Braga, J; Werneck, G.L., 2008. Vigilância epidemiológica, in *Epidemiologia*, R. A. MEDRONHO, et al. Editors, 2008. Atheneu p. 103 -121.
- Brasil. Ministério da Saúde. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral Brasília, 2014. 120 p.
- Brasil. Ministério da Saúde. Introdução à Estatística Espacial para a Saúde Pública. Brasília, 2007. 120 p.

Brazuna, J.C.M., Silva, E.A., Brazuna, J.M., Domingos, I.H., Chaves, N., Honer, M.R., et al., 2012. Profile and geographic distribution of reported cases of visceral leishmaniasis in Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul, Brazil, from 2002 to 2009. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 45 (5), 601-606. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822012000500012>.

Carranza-Tamayo, C.O., Werneck, G.L., Romero, G.A.S., 2016. Are opossums a relevant factor associated with asymptomatic *Leishmania* infection in the outskirts of the largest Brazilian cities? *Braz J Infect Dis* 20 (2), 119-126. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2015.11.013>.

Costa, C.H.N., Pereira, H.F., Araújo, M.V., 1990. Epidemia de leishmaniose visceral no Estado do Piauí, Brasil, 1980-1986. *Rev. Saúde Pública.* 24 (5), 361-372. <https://doi.org/10.1590/S0034-89101990000500003>.

Dantas-Torres, F., Brandão-Filho, S.P., 2006. Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Estado de Pernambuco. *Rev.Soc Brasil Med Trop* 39 (4), 352-356. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822006000400007>.

Freitas, J.C.C., Sampaio-Filho, A.P., Santos, G.J.L.S., Lima, A.L., Nunes-Pinheiro, D.C.S., 2013 Analysis of seasonality, tendencies and correlations in human and canine visceral leishmaniasis. *Acta Scientiae Veterinariae.* 41 (1), 1151. Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=289031817056>

Furtado, A.S, Nunes, F.B.B.F., Santos, A.M., Caldas, A.J.M., 2015. Análise espaço-temporal da leishmaniose visceral no estado do Maranhão, Brasil. *Ciênc. saúde coletiva.* 20 (12), 3935-3942. <https://doi.org/10.1590/1413-812320152012.01672015>.

Harhay, M.O., Olliaro, P.L., Costa, D.L., Costa, C.H., 2011. Urban parasitology: visceral leishmaniasis in Brazil. *Trends Parasitol.* 27 (9) 403-409. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2011.04.001>

IBGE. Censo 2010. Cidades. <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/mg/aracuai/panorama>.

Kane, A. J, Morley, P.S. Proceedings of the Annual Convention of the AAEP: How to Investigate a disease outbreak: in 45<sup>th</sup> AAEP Annual Convention. 1999. Albuquerque: AAEP.

Kulldorff M., 1997. A spatial scan statistic. *Commun Stat - Theory Methods* 26, 1481-1496.

Kulldorff, M. SaTScan - Software for the spatial, temporal, and spacetime scan statistics. Boston, 2016.

Lima, A.L.M., Lima, I.D., Coutinho, J.F.V., Sousa, U.P.S.T., Rodrigues, M.A.G., 2017. Changing epidemiology of visceral leishmaniasis in northeastern Brazil: A 25-year follow-up of an urban outbreak. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 111 (10), 440-447. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trx080>.

Maia-Elkhoury, A. N. S., Alves, W. A., Sousa-Gomes, M. L., Sena, J. M., Luna, E. A.. (2008). Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges. *Cadernos de Saúde Pública*, 24(12), 2941-2947. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2008001200024>

Monteiro, E. M., Silva, J.C. F., Costa, R. T., Costa, D. C., Barata, R. A, Paula, E. V., Machado-Coelho, G. L. L., Rocha, M. F., Fortes-Dias, C. L., Dias, E. S., 2005. Leishmaniose visceral: estudo de flebotômios e infecção canina em Montes Claros, Minas Gerais. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 38(2), 147-152. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822005000200004>

Nascimento, E.L., Martins, D.R., Monteiro, G.R., Barbosa, J.D., Ximenes, M.F., Maciel, B.L., Duarte, I., Jerônimo, S.M., 2008. Forum: geographic spread and urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. Postscript: new challenges in the epidemiology of *Leishmania chagasi* infection. *Cad Saude Publica*. 24 (12), 2964–2967. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2008001200028>.

Oliveira, I. B. B., Batista, H. L., Peluzio, J. M., Pfrimer, I. A.H., Rodrigues, F. M., Carmo Filho, J. R., (2014). Epidemiological and environmental aspects of visceral leishmaniasis in children under 15 years of age between 2007 and 2012 in the City of Araguaína, State of Tocantins, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 47(4), 476-482. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0099-2014>

Otranto, D., Dantas-Torres, F., 2013. The prevention of canine leishmaniasis and its impact on public health. *Trends Parasitol* 29 (7), 339–345 <https://doi.org/10.1016/j.pt.2013.05.003>.

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

Purse, B.V., Masante, D., Golding, N., Pigott, D., Day, J.C., Ibañez-Bernal, S., Kolb, M., Jones L., 2017. 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*. 12 (10), e0183583. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183583>.

Rangel, E.F., Vilela, M.L., 2008. *Lutzomyia longipalpis* (Diptera, Psychodidae, Phlebotominae) and urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. *Cad Saude Publica*. 24 (12) 2948 – 2952. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2008001200025>.

Ready, P.D. (2014). Epidemiology of visceral leishmaniasis. *Clinical epidemiology*, 6, 147–154. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S44267>

Romero, G.A., Boelaert, M., 2010. Control of visceral leishmaniasis in latin américa -a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 4 (1), e584. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000584>.

Toledo, C.R.S., Almeida, A.S., Chaves, S.A.M., Sabroza, P.C., Toledo, L.M., Caldas, J.P., 2017. Vulnerability to the transmission of human visceral leishmaniasis in a Brazilian urban area. *Revista de Saúde Pública*. 51 (49), 1-11 <https://doi.org/10.1590/s1518-8787.2017051006532>.

Ursine, R.L., Dias, J.V.L., Morais, Harriman Al., Pires, Hertton H. R., 2016. Human and canine visceral leishmaniasis in an emerging focus in Araçuaí, Minas Gerais: spatial distribution and socio-environmental factors. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 111(8), 505-511. <http://dx.doi.org/10.1590/0074-02760160133>.

Yuill, R. S., 1971. The Standard Deviational Ellipse; An Updated Tool for Spatial Description. *Geografiska Annaler. Human Geography*. 53 (1), p. 28-31. <https://doi.org/10.1080/04353684.1971.11879353>

Werneck, Guilherme L. (2008). Forum: geographic spread and urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. Introduction. *Cadernos de Saúde Pública*, 24(12), 2937-2940. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2008001200023>

Werneck, G.L., Pereira, T.J.C.F., Farias, G.C., Silva, F.O., Chaves F.C., Gouvêa, M.V., Costa, C.H.N., Carvalho, F.A.A., 2008. Avaliação da efetividade das estratégias de controle da leishmaniose visceral na cidade de Teresina, Estado do Piauí, Brasil: resultados do inquérito inicial. *Epidemiol Serv Saúde*. 17 (2), 87-96. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742008000200002>.

WHO. 2018. Status of endemicity of visceral leishmaniasis worldwide. [https://www.who.int/docs/default-source/ntds/leishmaniasis/gho-vl-2018.pdf?sfvrsn=b748935a\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/ntds/leishmaniasis/gho-vl-2018.pdf?sfvrsn=b748935a_4).

ZUBEN, A.P.B., DONALISIO, M.R., 2016. Dificuldades na execução das diretrizes do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral em grandes municípios brasileiros. *Cad. Saúde Pública*. 32 (6), e00087415. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00087415>

## Capítulo 4

### Artigo

#### Aspectos clínicos da leishmaniose visceral em município de pequeno porte de Minas Gerais

#### RESUMO

**Introdução:** A leishmaniose visceral humana (LVH) é uma doença infecciosa sistêmica grave, típica de áreas tropicais com ampla distribuição geográfica e elevada taxa de morbimortalidade. O objetivo deste estudo é analisar diferenças clínico-epidemiológicas da ocorrência de LVH entre casos confirmados e descartados de LVH no município de Araçuaí, Minas Gerais.

**Métodos:** Estudo de série de casos, retrospectivo de casos confirmados e descartados de LVH registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação realizado de 2012 a 2017, no município de Araçuaí, Minas Gerais. Casos confirmados e descartados foram comparados considerando variáveis individuais, clínicas e de vigilância utilizando-se o modelo de regressão multivariada de Poisson. As análises foram realizadas no software LibreOffice versão 6.4.3.2 e software R versão 4.0.3.

**Resultados:** De 2012 a 2017, foram notificados 193 casos de LVH, 68 (35,2%) casos confirmados e 125 (64,8%) descartados, sendo 48 casos no período endêmico e 145 no epidêmico. Não houve diferença entre confirmados e descartados nos períodos endêmico e epidêmico. A análise bivariada mostrou diferenças entre confirmados e descartados para febre, palidez, esplenomegalia e hepatomegalia. A análise multivariada mostrou que a LVH esteve associada com febre, hepatomegalia e tempo entre início do sintomas quando comparados aos casos descartados.

**Conclusão:** O entendimento de diferenças clínico-epidemiológicas e fatores associados aos casos confirmados e descartados de LVH pode contribuir para vigilância, detecção, tratamento e melhor manejo dos pacientes com LVH.

Palavras-chave: Leishmaniose visceral; epidemiologia; doenças endêmicas; epidemias.

## INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral humana (LVH) é uma doença tropical negligenciada com 50.000 a 90.000 novos casos em todo o mundo anualmente e destes apenas entre 25,0 e 45,0% notificados à OMS<sup>1,2</sup>. Nas Américas, os vetores são os insetos do gênero *Lutzomyia* e o agente etiológico é a *Leishmania (Leishmania) infantum*<sup>3</sup>. Os cães representam o principal reservatório urbano<sup>4</sup>. Na América Latina, a LVH é endêmica em 12 países sendo que cerca de 97,0% dos casos foram registrados pelo Brasil<sup>5</sup>. As taxas de incidência anuais no Brasil entre 1990 e 2016 variaram de 1,7 a 2,6 por 100.000 habitantes<sup>6</sup>.

No Brasil a LVH foi endêmica e rural até 1980 e, a partir desta década, houve mudança no perfil epidemiológico e na urbanização da doença<sup>7-9</sup>. Com a urbanização ocorreram os primeiros registros de epidemia da doença em Teresina, Piauí nos anos 1982 a 1986<sup>10</sup>. No Estado de Minas Gerais, a LVH ocorre desde a década de 1940<sup>11</sup> e, a partir de 1989, passou a ser notificada em regiões urbanas do Estado, no município de Sabará, situado na Região Metropolitana de Belo Horizonte<sup>12</sup>.

A LVH é uma doença infecciosa sistêmica grave, caracterizada por febre prolongada, palidez, perda de peso, hepatomegalia, esplenomegalia e pancitopenia<sup>4, 13, 14</sup>. No entanto, a infecção por *L. infantum* em humanos nem sempre resulta em manifestações clínicas<sup>13, 15</sup>. Essa relação parasito/hospedeiro quando ocorre com manifestações clínicas, apresenta sintomas que podem ser transitórios, moderados e graves. A forma clínica da doença pode ocorrer da forma aguda até a crônica ou de evolução clássica<sup>16</sup>. A evolução clínica da doença depende de fatores relacionados à natureza da resposta imune do hospedeiro e a virulência do parasito<sup>13</sup>. A forma aguda tem como principais manifestações febre alta, palidez e hepatoesplenomegalia discretas. Já a fase crônica é marcada por febre irregular e contínuo agravamento dos sintomas como: emagrecimento, hepatoesplenomegalia associada à ascite, edema generalizado, dispneia, cefaleia, entre outros. A forma clássica da doença é de evolução prolongada, desnutrição, hepatoesplenomegalia<sup>16-18</sup>. Em áreas endêmicas para LVH, estima-se que aproximadamente 20% dos indivíduos evoluem para a forma clássica da doença<sup>16, 19</sup>. Se não tratada, a LVH pode ser fatal em 95% dos casos<sup>1</sup>.

No Brasil, a LVH é uma doença de notificação compulsória, sendo obrigatória a comunicação à autoridade de saúde sua ocorrência de suspeita ou confirmação,

mediante o preenchimento da ficha de notificação do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN)<sup>20</sup>. A definição de caso suspeito de LVH de acordo com o Guia de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde é todo indivíduo proveniente de área com ocorrência de transmissão com febre e esplenomegalia<sup>21</sup>. As manifestações clínicas que constam na ficha de notificação consideradas suspeita clínica para a LVH são: febre, fraqueza, edema, emagrecimento, tosse e ou diarreia, palidez, hepatomegalia, quadro infeccioso, fenômenos hemorrágicos, icterícia<sup>22</sup>.

Na forma aguda da doença, as manifestações iniciais podem ser confundidas com outras doenças parasitárias e doenças febris agudas que cursam com hepatoesplenomegalia retardando sua identificação<sup>18, 23</sup>.

São necessários estudos que investiguem manifestações clínicas (sinais e sintomas) da doença no momento da notificação e que apontem quais os casos suspeitos foram descartados. É ainda preciso verificar se existem diferenças entre casos confirmados e descartados considerando os contextos endêmico e epidêmico, a fim de orientar os serviços de vigilância na detecção, no diagnóstico e no tratamento dos casos. Assim, o objetivo deste estudo é analisar as diferenças nas primeiras manifestações clínicas disponíveis no banco do SINAN, entre casos confirmados de LVH e descartados em um município de pequeno porte em Minas Gerais.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **Desenho e População de Estudo**

Estudo de série de casos, retrospectivo realizado de 2012 a 2017, no município de Araçuaí, Minas Gerais, localizado no Nordeste do Estado, na região do Médio Jequitinhonha, com população de 36.013 habitantes, distribuída em unidade territorial de 2.236,28 km<sup>2</sup><sup>24</sup>.

Foram analisados todos os casos suspeitos de LVH (confirmados e descartados) registrados no SINAN de residentes no município de Araçuaí.

## **Banco de Dados do SINAN**

Os dados foram obtidos no banco do SINAN municipal e as variáveis analisadas foram: faixa etária, sexo, raça/cor do paciente, área de residência (urbana/rural), manifestações clínicas (febre, fraqueza, edema, emagrecimento, tosse, palidez, esplenomegalia, quadro infeccioso, hemorragia, hepatomegalia, icterícia), data de notificação e data dos primeiros sintomas, classificação final (confirmado e descartado). Para classificação final o critério de confirmação é realizado por exame laboratorial ou clínico-epidemiológico

Os anos de estudos foram separados por períodos para avaliação do número de casos e classificação de períodos em endêmico e epidêmico. Para classificação utilizou-se como definição de endemia a presença permanente de uma doença dentro dos limites esperados, em uma determinada área geográfica, por um período ilimitado<sup>25</sup> e epidemia que é o aumento do número de casos além do esperado, em área e tempo específicos, na presença de um vínculo epidemiológico<sup>26</sup>. Embora o estudo tenha abordado os anos de 2012 a 2017, para analisar a evolução do número de casos no município utilizaram-se dados do período de 2007 a 2020 para melhor classificação de anos endêmicos e epidêmicos.

## **Análise de dados**

O evento de interesse foi a classificação final do caso: caso descartado versus caso confirmado. A análise foi realizada comparando os casos confirmados e descartados, considerando as variáveis clínicas, individuais e de vigilância. A análise foi realizada utilizando o software LibreOffice versão 6.4.3.2, no armazenamento dos dados e na codificação das variáveis. As análises estatísticas foram realizadas no software R versão 4.0.3. A análise bivariada foi realizada utilizando os testes qui-quadrado de Pearson e Teste exato de Fisher, o nível de significância foi estabelecido em  $p < 0,05$ . A análise bivariada possibilitou a seleção das variáveis com valor  $p < 0,20$  para a análise multivariada.

No modelo multivariado utilizou-se o modelo de regressão de Poisson com variância robusta e a medida de associações e a razão de prevalência para o período analisado.

Foi realizada comparação entre as variáveis: tempo entre os primeiros sintomas e a notificação e a idade entre os casos confirmados e descartados com cálculo de mediana (Q1, Q3), Teste de *Wilcoxon* e significância estatística se valor  $-p < 0,05$ .

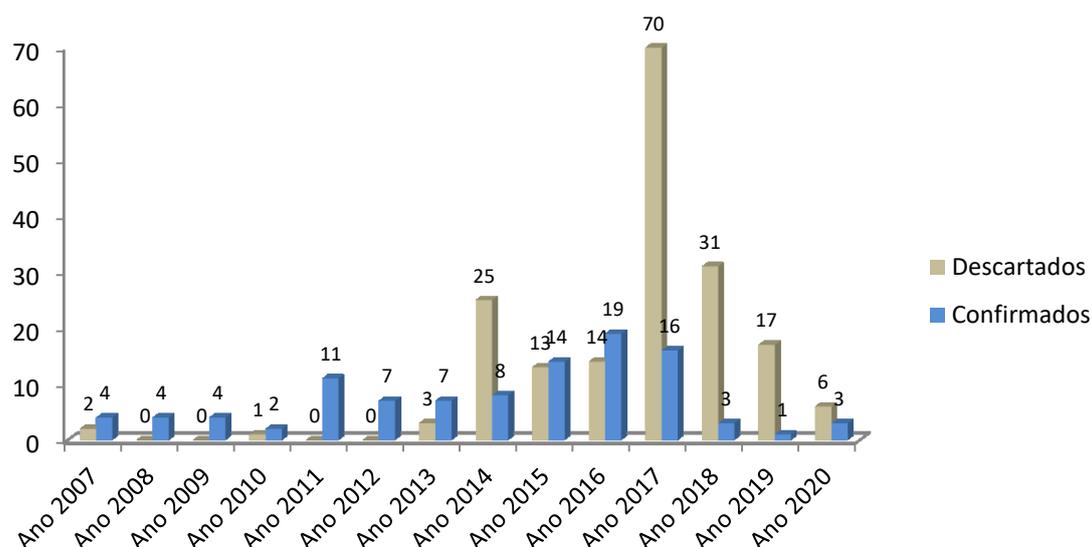
### **Considerações Éticas**

O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais sob o parecer de número CAAE: 94476318.8.0000.5149 e seguiu as diretrizes e normas que regem as pesquisas envolvendo seres humanos de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466 de 12 de dezembro de 2012.

### **RESULTADOS**

De 2012 a 2017, foram notificados 193 casos de LVH em Araçuaí, Minas Gerais, dos quais 68 (35,2%) foram casos confirmados e 125 (64,8%) casos descartados. Considerando os conceitos de endemia<sup>27</sup> e epidemia<sup>28</sup> adotados neste estudo, observando os casos confirmados de LVH no município de Araçuaí de 2007 a 2020 e considerando o período estudado, observa-se o aumento de casos além do esperado a partir de 2015, com queda de casos confirmados a partir de 2018. O que caracteriza o período de 2012 a 2014 como endêmico e 2015 a 2017 como epidêmico para LVH (Figura 1).

Observa-se que para o período entre 2012 e 2014 (endêmico) foram notificados 48 casos, sendo 28 (58,3%) descartados e 20 (41,7%) confirmados. No período epidêmico, de 2015 a 2017, foram registrados 145 casos, sendo 97 (67%) descartados e 48 (33%) confirmados. O número de casos descartados é maior que o número de casos confirmados nos dois períodos. Além disso, a proporção entre confirmados e descartados aumentou no período epidêmico.



Fonte: Datasus/2021

**Figura 1 - Distribuição de casos confirmados e descartados de LVH humana de 2007 a 2020 no município de Araçuaí, Minas Gerais, Brasil.**

Quanto aos critérios de confirmação, 95,6% dos casos utilizaram de exame laboratorial e 4,4% dos casos foram diagnosticados utilizando critério clínico epidemiológico.

Em relação aos casos confirmados de LVH ( $n = 68$ ), seja por laboratório ou critério clínico epidemiológico, os sinais e sintomas mais frequentes foram: febre (85,3%), fraqueza (83,8%), emagrecimento (70,6%), palidez (60,3%), esplenomegalia (57,35%), hepatomegalia (55,9%), processo infeccioso secundário (29,4%), tosse (22,1%), icterícia (19,1%), edema (16,2%), hemorragia (2,9%). A mediana de idade (anos) foi 35,5 (8,8 - 47,3) e 73,5% foram do sexo masculino.

A análise bivariada não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os casos confirmados e descartados, nos períodos endêmico e epidêmico. Diante disso, foi realizada análise do período total do estudo (2012-2017), não havendo separação entre período endêmico e epidêmico.

A análise bivariada para o período de 2012 a 2017 mostrou que houve diferença ( $p < 0,05$ ) entre casos confirmados e descartados nas variáveis clínicas: febre, palidez, esplenomegalia, hepatomegalia e quadro infeccioso. Raça/cor e tempo entre os primeiros sintomas e notificação também apresentaram diferença significativamente estatística ( $p < 0,05$ ) entre casos confirmados e descartados (Tabela 1).

**Tabela 1. Análise bivariada dos casos confirmados e descartados de Leishmaniose visceral de 2012 a 2017, no município de Araçuaí, Minas Gerais, Brasil**

Variáveis	Leishmaniose Visceral		Valor-p
	Confirmado (%) (n=68)	Descartado (%) (n=125)	
<b>Período</b>			
Endêmico	29,4	22,4	0,3670 <sup>a</sup>
Epidêmico	70,6	77,6	
<b>Faixa Etária (anos)</b>			
Menos que 10	27,9	15,2	0,0892 <sup>a</sup>
10 a 29	11,8	18,4	
30 a 69	54,4	54,4	
70 ou mais	5,9	12,0	
<b>Sexo</b>			
Feminino	26,5	41,6	0,0534 <sup>a</sup>
Masculino	73,5	58,4	
<b>Raça / Cor</b>			
Amarela	0,0	0,8	0,0015 <sup>b</sup>
Branca	7,6	10,4	
Parda	63,6	80,8	
Preta	28,8	8,0	
<b>Escolaridade</b>			
Analfabeto	4,4	3,7	0,5462 <sup>b</sup>
4ª Série Incompleta	31,2	23,1	
4ª Série Completa	28,9	42,6	
8ª Série Incompleta	17,8	13,9	
Ensino Fundamental Completo	11,1	5,6	
Ensino Médio Incompleto	2,2	5,6	
Ensino Médio Completo	4,4	5,6	
<b>Área</b>			
Rural	55,9	50,8	0,6013 <sup>a</sup>
Urbana	44,1	49,2	
<b>Febre</b>			

	Sim	85,3	43,9	
	Não	14,7	56,1	< 0,0001 <sup>a</sup>
Fraqueza				
	Sim	83,8	73,2	
	Não	16,2	26,8	0,1350 <sup>a</sup>
Edema				
	Sim	16,2	7,3	
	Não	83,8	92,7	0,0953 <sup>a</sup>
Emagrecimento				
	Sim	70,6	59,3	
	Não	29,4	40,7	0,1655 <sup>a</sup>
Tosse				
	Sim	22,1	30,9	
	Não	77,9	69,1	0,2802 <sup>a</sup>
Palidez				
	Sim	60,3	39,0	
	Não	39,7	61,0	0,0076 <sup>a</sup>
Aumento do Baço				
	Sim	57,4	13,1	
	Não	42,64	86,9	< 0,0001 <sup>a</sup>
Quadro Infecioso				
	Sim	29,4	13,1	
	Não	70,6	86,9	0,0106 <sup>a</sup>
Hemorragia				
	Sim	2,9	3,3	
	Não	97,1	96,7	1,0 <sup>b</sup>
Aumento Fígado				
	Sim	55,9	12,3	
	Não	44,1	87,7	< 0,0001 <sup>a</sup>
Icterícia				
	Sim	19,1	7,3	
	Não	80,9	92,7	0,0272 <sup>a</sup>

Variáveis	Leishmaniose Visceral		Valor-p
	Confirmados (%) (n=68)	Descartados(%) (n=125)	
Tempo Entre Primeiros Sintomas e Notificação (dias)			
0	11.8	16.8	
1 a 20	38.2	51.2	
21 a 40	26.5	11.2	
Mais que 40	23.5	20.8	0.0339 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Teste qui-quadrado de *Pearson*. <sup>b</sup> Teste exato de *Fisher*. Estatisticamente significativos se valor-p < 0,05.

As medianas das variáveis tempo entre primeiros sintomas e notificação (dias) e idade foram testadas. Os resultados mostram diferença entre casos confirmados (20,5 (9,5, 37,0) e descartados (9,0 (2,0; 30,0) p = 0,0138 para a variável tempo entre os primeiros sintomas e a notificação. A idade também apresentou diferença entre confirmados (35,5 (8,8, 47,3) p = 0,0138 e descartados (44,0 (21,0, 54,0) p = 0,0074 (Tabela 2).

**Tabela 2. Comparação entre tempo e a idade entre os casos confirmados e descartados de Leishmaniose visceral, período endêmico 2012 a 2017, município de Araucaí, Minas Gerais, Brasil**

Variáveis	Leishmaniose Visceral		Valor-p
	Confirmado	Descartado	
Tempo Entre Primeiros Sintomas e Notificação (dias) <sup>a</sup>	20.5 (9.5, 37.0)	9.0 (2.0, 30.0)	0.0138 <sup>b</sup>
Idade (anos) <sup>a</sup>	35.5 (8.8, 47.3)	44.0 (21.0, 54.0)	0.0074 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Mediana (Q1, Q3). <sup>b</sup> Teste de *Wilcoxon*. Estatisticamente significativo se valor-p < 0,05.

O modelo final multivariado que se refere à avaliação dos fatores associados aos casos confirmados de LVH quando comparados aos descartados mostrou que em relação às variáveis sinais e sintomas, no momento da suspeita, febre (RP 3,38 IC95% 1,97 – 5,79 p < 0,01), hepatomegalia (RP 2,1 IC95% 1,19 – 3,74 p= 0,0105) e tempo entre os primeiros sintomas e notificação (RP 2,04 IC95% 1,13 – 3,67 p= 0,0173) estiveram associados à ocorrência da doença (Tabela 3).

**Tabela 3. Prevalência, razão de prevalência e análise dos fatores associados com a Leishmaniose Visceral pelo modelo de regressão de Poisson com variância robusta 2012 a 2017, município de Araçuaí, Minas Gerais**

Variáveis	Leishmaniose Visceral (%)	RP	IC (95%)	Valor-p
<b>Faixa Etária (anos)</b>				
Menos que 10	50,0	1,57	(0,86 - 2,86)	0,1385
10 a 29	25,8	1,00	---	---
30 a 69	35,2	1,37	(0,78 - 2,41)	0,2733
70 ou mais	21,1	1,01	(0,45 - 2,28)	0,9763
<b>Sexo</b>				
Feminino	25,7	1,00	---	---
Masculino	40,7	1,55	(0,99 - 2,43)	0,0568
<b>Raça / Cor</b>				
Branca	27,8	1,00	---	---
Parda	29,4	0,90	(0,45 - 1,81)	0,7719
Preta	65,5	1,15	(0,58 - 2,30)	0,6826
<b>Febre</b>				
Não	12,7	1,00	---	---
Sim	51,8	3,38	(1,97 - 5,79)	< 0,01
<b>Fraqueza</b>				
Não	25,0	1,00	---	---
Sim	38,8	1,16	(0,72 - 1,85)	0,5486
<b>Edema</b>				
Não	33,3	1,00	---	---
Sim	55,0	0,86	(0,50 - 1,49)	0,5962
<b>Emagrecimento</b>				
Não	28,6	1,00	---	---
Sim	39,7	1,09	(0,69 - 1,72)	0,7127
<b>Palidez</b>				
Não	26,5	1,00	---	---
Sim	46,1	1,04	(0,70 - 1,54)	0,8618
<b>Aumento do Baço</b>				
Não	21,5	1,00	---	---
Sim	70,4	1,43	(0,83 - 2,45)	0,1951
<b>Quadro Infecioso</b>				
Não	31,2	1,00	---	---
Sim	55,6	0,92	(0,58 - 1,45)	0,7170
<b>Aumento Fígado</b>				
Não	21,3	1,00	---	---

Icterícia	Sim	71,7	2,1	(1,19 - 3,74)	0,0105
	Não	32,5	1,00	---	---
Tempo Entre Primeiros Sintomas e Notificação (dias)	Sim	59,1	0,94	(0,60 - 1,48)	0,8000
	0	27,6	1,00	---	---
	1 a 20	28,9	0,90	(0,53 - 1,54)	0,7042
	21 a 40	56,3	2,04	(1,13 - 3,67)	0,0173
	Mais que 40	38,1	1,50	(0,77 - 2,94)	0,2361

Regressão de *Poisson*, estatisticamente significativo se valor-p < 0.05. Somente variáveis independentes com valor-p < 0.20 na análise univariada foram incluídas no modelo multivariado.

\* LVH – Leishmaniose visceral humana

Quanto ao perfil dos óbitos por LVH do município de Araçuaí, observa-se que ocorreram dois óbitos por LVH no período epidêmico (2015 e 2017), o que representou taxa anual média de 2,8 óbitos/100.000 habitantes e uma taxa de letalidade de 4,2%.

## DISCUSSÃO

A pesquisa foi realizada no município de Araçuaí que tem apresentado alta taxa de incidência da LVH no Estado de Minas Gerais<sup>27,28</sup>. É considerado município endêmico para LVH humana, com taxa de incidência acumulada entre os anos de 2008 e 2014 de 117 casos por 100.000 habitantes, sendo classificado como município de transmissão de alto risco<sup>29,30</sup> e ocorrência de epidemia nos anos de 2015-2017, segundo resultados desta pesquisa.

Diante do aumento do número de casos da LVH, torna-se pertinente investigar o perfil inicial da doença no município no momento da suspeita clínica. Não localizamos na literatura científica, estudos que analisem relação entre casos confirmados e descartados de LVH e fatores individuais e clínicos, sendo este o primeiro trabalho que busca essas diferenças.

Os sinais e sintomas mais frequentes dos casos de LVH em Araçuaí, Minas Gerais foram: febre, fraqueza, emagrecimento, palidez, esplenomegalia, hepatomegalia, processo infeccioso, tosse, icterícia, edema, hemorragia. A mediana de idade e a

frequência de ocorrência da doença no sexo masculino coincidem com os resultados dos estudos desenvolvidos no município de Codó, no Maranhão<sup>31</sup>.

A análise bivariada mostrou diferenças entre casos confirmados e descartados para febre, palidez, esplenomegalia e hepatomegalia. Esses resultados vão de acordo com o estudo de Rigo e colaboradores<sup>32</sup>, em que houve registro de febre, esplenomegalia e hepatoesplenomegalia como manifestações clínicas mais comuns relatadas na admissão de pacientes. Isso pode sugerir que, mesmo com diferenças de incidência, estas variáveis são bons preditores para confirmação de casos de LVH.

A análise multivariada mostrou neste estudo que a LVH esteve associada com sinais e sintomas clássicos da doença (febre e hepatomegalia) quando comparados aos casos descartados. No entanto, as manifestações clínicas mais frequentemente relatadas na admissão dos pacientes com caso confirmado de LVH descritos em outras pesquisas<sup>18, 33</sup> destacam febre e esplenomegalia estiveram em maior frequência presentes.

A importância de encontrar os fatores como febre, hepatomegalia e esplenomegalia associados à LVH está justamente na presença desses sinais e sintomas utilizados para definição do diagnóstico através de critério clínico-epidemiológico. No estudo de Queiroz e colaboradores<sup>33</sup>, febre e esplenomegalia estavam presentes em 97,0% dos casos analisados. Considerando a definição de caso suspeito para LVH dado pelo Guia de Vigilância Epidemiológico, observa-se então que o esplenomegalia é um marcador característico da doença, principalmente nos locais onde ela é endêmica<sup>21</sup>.

De maneira geral, a fase inicial da LVH é caracterizada, dentre outros sinais e sintomas, por febre prolongada e hepatoesplenomegalia discreta. Quando não tratado, o paciente evolui para perda de peso e hepatoesplenomegalia acentuada e a doença avança para a fase final caracterizada por desnutrição, fenômenos hemorrágicos cutâneos e/ou digestivos e infecções bacterianas associadas à LVH<sup>14, 34</sup>. Por terem sido utilizados dados secundários retirados das fichas de notificação do SINAN, não houve busca de dados da evolução clínica do paciente, não sendo possível descrever a evolução da hepatomegalia e esplenomegalia (discretos ou acentuados). Com isso não foi possível determinar em qual estágio estava a doença, embora não tenha sido este o objetivo deste estudo. No entanto, são necessários estudos que avaliem esse item a fim de verificar o estágio clínico da doença no momento da notificação e, com isso, proporcionar a visão de quanto tem evoluído a doença para que esta seja detectada.

Embora haja registros com tempo zero na variável tempo entre os primeiros sintomas e a notificação, este estudo mostrou associação entre LVH e a variável tempo entre os primeiros sintomas e a notificação. Nesse registro de tempo zero, pode ter havido erro de notificação; ou seja, o indivíduo chega e não sabe o tempo de início de sintomas, então é colocado o dia da notificação ou o profissional não fez o preenchimento da data de primeiros sintomas. Araújo e colaboradores<sup>35</sup> em seu trabalho consideram que o registro do tempo entre os primeiros sintomas e a notificação fica comprometido porque a manifestação clínica da LVH, geralmente com início insidioso e lento, é pouco provável que o indivíduo procure por atendimento logo nos primeiros dias de início de sintomas. Relata ainda que, para que a digitação do caso notificado seja feita no SINAN é preciso que esteja preenchida a data dos primeiros sintomas. Esse campo não preenchido impossibilita a digitação do caso no sistema de notificação. Como alternativa para resolver o problema e prosseguir na digitação da ficha, os digitadores preenchem esse campo com a mesma data da notificação.

As prováveis diferenças dos números de casos notificados durante o período epidêmico e especialmente em 2017 pode ser justificada da capacidade de detecção e notificação dos casos suspeitos pela equipe de saúde. Embora tenha crescido o número de notificações no período epidêmico, o que por um lado mostra uma intensificação da vigilância, o intervalo entre a data dos primeiros sintomas e a notificação dos casos confirmados, o que pode apontar maior tempo para o diagnóstico. Além disso, a LVH tem o diagnóstico diferencial com várias outras doenças como: malária, esquistossomose hepatoesplênica, forma aguda da doença de Chagas, linfoma, mieloma múltiplo, anemia falciforme. Em muitas situações, esse diagnóstico só pode ser concluído por meio de exames laboratoriais, já que as áreas endêmicas se sobrepõem em grandes faixas do território brasileiro<sup>36</sup>.

Assim pode ser que unidades de saúde que realizaram a notificação dos casos de LVH tenham profissionais de saúde com conhecimento da sintomatologia da doença, o que influenciaria positivamente na detecção. No entanto, não podemos afirmar que os casos estão sendo notificados assim que há a suspeição, considerando os resultados obtidos, o que denota uma possível deficiência das ações de vigilância epidemiológica e, provavelmente, das demais medidas<sup>37</sup>.

No modelo final, as variáveis individuais analisadas, faixa etária, sexo não foram associados aos casos confirmados quando comparados aos descartados de LVH no

município de Araçuaí, Minas Gerais. Quanto à idade, estudos anteriores entre casos confirmados de LVH mostram que crianças são mais propensas a desenvolver a doença clínica<sup>38</sup>. Em estudo no período epidêmico em Natal, a idade média ao diagnóstico para LVH aumenta em relação aos anos anteriores<sup>39</sup>. A idade jovem se mostrou como fator de risco para a LVH em estudo da epidemiologia, padrões clínicos e fatores de risco para LVH uma área endêmica do Brasil. em área endêmica<sup>16</sup>. No estudo de Cavalcante & Vale<sup>40</sup> a relação entre faixa etária e LVH, em adultos foi na faixa de 20 a 39 anos, o que corrobora com os achados do nosso estudo para todo o período.

A análise da cor/raça para o estudo de casos confirmados da doença também apontou que no município de Codó no Maranhão, indivíduos da raça parda foram os mais acometidos por LVH<sup>31</sup>.

Com relação aos critérios de confirmação, para o maior percentual dos casos positivos utilizaram como critério de confirmação exame laboratorial. No entanto, segundo manual de orientação de preenchimento da ficha de investigação do SINAN para os casos descartados, o campo de critério de confirmação não é preenchido. Com isso, não há registro para a realização de exame. Não sendo possível saber se os casos descartados ocorreram através de exame laboratorial.

A limitação desta pesquisa refere-se ao uso de dados secundários do SINAN. Embora a LVH seja uma doença de notificação compulsória no Brasil, não se pode descartar a possibilidade de subnotificação de casos. A subnotificação é preocupante, pois não se refere apenas a uma informação administrativa, mas que tem implicação direta nas ações de vigilância e controle da LVH no Brasil<sup>41</sup>.

Os objetivos da vigilância da LVH são reduzir a morbimortalidade da doença por meio de diagnóstico precoce e tratamento de casos humanos e controle das populações de reservatórios domésticos e vetores<sup>22</sup>. Além disso, é fundamental que os profissionais da assistência estejam em alerta para os riscos e agravos existentes no seu território, respeitando a epidemiologia local, diagnóstico diferencial e mantendo um elevado índice de suspeição clínica e sejam capacitados para intervir no processo de detecção e notificação em tempo oportuno.

Diante do cenário epidemiológico é importante que as autoridades de saúde mantenham o monitoramento e a vigilância epidemiológica, no sentido de detectar e atuar frente a possíveis ocorrências de novas epidemias de LVH, levando em

consideração os principais sintomas associados à doença: febre, esplenomegalia e hepatomegalia.

A análise epidemiológica e estatística dos dados extraídos das fichas de notificação pode ser uma importante ferramenta para se estabelecer estratégias relacionadas aos processos de identificação e notificação da doença, além de otimizar a tomada de decisão pelos profissionais de saúde. Especialmente, essas ferramentas tornam-se úteis levando-se em consideração a letalidade da LVH.

## Referências

1. World Health Organization (WHO). Leishmaniasis. Geneva: WHO. March 02, 2021.
2. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. PLoS ONE 2012; 7 (5): e35671.
3. Lainson R., Ryan L, Shaw JJ. Infective stages of *Leishmania* in the sandfly vector and some observations on the mechanism of transmission. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1987; 82 (3): 421-24.
4. Romero GA, Boelaert M. Control of visceral leishmaniasis in Latin America – a systematic review. 2010. PLoS Negl Trop Dis. 2010; Jan 19; 4 (1): e584.
5. Pan-American Health Organization (PAHO). Leishmaniasis: Epidemiological Report in the Americas. No. 7, March 2019. Washington, PAHO; 2019. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51738>. Access on 02/03/2021.
6. Bezerra JMT, Araújo VEM, Barbosa DS, Martins-Melo FR, Werneck GL, Carneiro M. Burden of leishmaniasis in Brazil and federated units, 1990-2016: Findings from global burden of disease study 2016. PLoS Negl Trop Dis. 2018; 12 (9): e0006697.
7. Gontijo CMF, Melo MN. Visceral Leishmaniasis in Brazil: current status, challenges and prospects. Rev Brasil. Epidemiol. 2004; 7 (3): 338-49.
8. Werneck GL. Forum: geographic spread and urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. Introduction. Cad. Saude Publica. 2008; 24 (12): 2937-2940.
9. Harhay MO, Olliaro PL, Costa DL, Costa CH. Urban parasitology: visceral leishmaniasis in Brazil. Trends Parasitol. 2011; 27 (9): 403-09.
10. Werneck GL, Rodrigues LJ, Araújo LB, Santos MV, Moura LS, Lima SS, et al. The burden of *Leishmania chagasi* infection during an urban outbreak of visceral leishmaniasis in Brazil. Acta Trop 2002; 83 (1): 13-8.

11. Resende SM, Moreira EF, Pinto, IM. Integração das redes pública e privada como instrumento na organização do diagnóstico sorológico para leishmaniose visceral americana canina em Minas Gerais. *BEPA. Boletim Epidemiológico Paulista (Online)*, 2009; 6(67), 04-12.
12. Genaro O, Costa CA, Williams P; Silva JE, Rocha NM, Lima SL et al. Ocorrência de calazar na área urbana da Grande Belo Horizonte, Minas Gerais. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1990; 23 (2): 121.
13. Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. *Lancet*. 2018; 392 (10151): 951–70.
14. Chappuis F, Sundar S, Hailu A, Ghalib H, Rijal S, Peeling RW, et al. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nat Rev Microbiol*. 2007; 5(11): 873-82.
15. Madalosso G, Fortaleza CM, Freitas AR, Cruz LL, Nogueira PA, Lindoso LJA. A American Visceral Leishmaniasis; Factors Associated with lethality in the State of São Paulo, Brazil. *J Trop Med*. 2012; v. 2012: p. 7.
16. Badaró R, Jones TC, Lorenço R, Cerf BJ, Sampaio D, Carvalho E, et al. A prospective study of visceral leishmaniasis in an endemic area of Brazil. *J Infect Dis*. 1986; 154 (4): 639-49.
17. Herwaldt BL. Leishmaniasis. *Lancet*. 1999; 354(9185): 1191-9.
18. Pastorino AC, Jacob MA, Oselka G, Carneiro-Sampaio MMS. Visceral leishmaniasis: clinical and laboratorial aspects. *J Pediatr*. 2002;78 (2):120-7.
19. World Health Organization (WHO). Leishmaniasis. Geneva: WHO; 2015. 1 p.
20. Ministério da Saúde (MS). Gabinete do Ministro. Portaria 204, de 17 de fevereiro de 2016. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 18 set. 2017.
21. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde. volume único, 3ª. edição. Brasília: MS, 2019. 740 p.
22. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. 1ª edição. Brasília: MS, 2014. 120 p.
23. Pedrosa CMS, Rocha EMM. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos procedentes de Alagoas, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004; 37 (4): 300-04.

24. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo 2010. 2010. Accessed on December 10, 2020. Available at: [www.ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br).
25. Medronho, R. de A., Werneck, G. L.; Perez, M. A. Distribuição das doenças no espaço e no tempo. In: MEDRONHO, R. de A. et al. *Epidemiologia*. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2009. cap. 4, p. 83–102.
26. Medronho, R. et al. *Epidemiologia*. 2º ed. São Paulo; 2009: Atheneu.
27. Ministério da Saúde (MS). Departamento de Informática do SUS - DATASUS. *Leishmaniose Visceral*. 2019.
28. Silva TAM, Coura-Vital W, Barbosa DS, Oiko CSF, Morais MHF, T BD, Melo DPO, et al. Spatial and temporal trends of visceral leishmaniasis by mesoregion in a southeastern state of Brazil, 2002-2013. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017; Oct 6;11(10): e0005950.
29. Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais (SES/MG). Subsecretaria de Vigilância e Proteção à Saúde. Memo Cir. DVA/SWEAST/Sub. VPS –Nº088/2016. Classificação de áreas para vigilância e controle da leishmaniose visceral referente ao ano de 2016. Belo Horizonte: SES/MG. 2016. 5 p.
30. Ursine RL, Dias JVL, Morais HAL, Pires HHR. Human and canine visceral leishmaniasis: a emerging focus in Araçuaí, Minas Gerais: spatial distribution and socio-environmental factors. *Mem. Inst Oswaldo Cruz*. 2016; 111 (8): 505-11.
31. Silva LB, Aquino DMC, Bezerra JMT, Melo MN, Leonardo FS, Silva ASG Pinheiro VCS. Factors associated with Visceral Leishmaniasis in an endemic area of Codó, State of Maranhão, Brazil. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*. 2016; 6 (2), 74-80.
32. Rigo RS, Rigo L, Honer MR 2009. Aspectos Clínicos e Laboratoriais na Leishmaniose Visceral Americana. *J. Bras. Nefrol*. 2009; 31(1): 48-54.
33. Queiroz MJA, Alves João GB, Correia, JB. Leishmaniose visceral: características clínico-epidemiológicas em crianças de área endêmica. *J Pediatr*. 2004; 80 (2): 141-46.
34. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção leishmania-HIV. 1ª edição. Brasília: MS; 2015. 109 p.
35. Araújo VEM, Morais MHF, Reis IA, Rabello A, Carneiro M. Early Clinical Manifestations Associated with Death from Visceral Leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012; 6 (2): e1511.
36. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de vigilância epidemiológica. *Doenças infecciosas parasitárias: guia de bolso*. 7ª edição. Brasília: MS, 2008. 372 p.

37. Furlan, MBG. Visceral Leishmaniasis Epidemic in Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul, Brazil, from 2002 to 2006. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2010; 19 (1): 15-24.
38. Belo VS, Werneck GL, Barbosa DS, Simões TC, Nascimento BWL, Silva ES, et al. Factors associated with visceral leishmaniasis in the Americas: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7 (4): e2182.
39. Lima ALM, Lima ID, Coutinho JFV, Sousa UPST, Rodrigues MAG. Changing epidemiology of visceral leishmaniasis in northeastern Brazil: A 25-year follow-up of an urban outbreak. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2017; 111 (10): 440-47.
40. Cavalcante IJM, Vale MR. Epidemiological aspects of visceral leishmaniasis (kala-azar) in Ceará in the period 2007 to 2011. *Rev Bras Epidemiol*. 2014; 17 (4): 911-924.
41. Maia-Elkhoury AS, Carmo EH, Sousa-Gomes ML, Mota E. Análise dos registros de leishmaniose visceral pelo método de captura-recaptura. *Rev. Saúde Pública*. 2007; 41 (6), 931-937.

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo foi o primeiro a realizar a revisão sistemática de fatores relacionados à LVH em contexto de epidemias urbanas no Brasil e ainda estudo de LVH em municípios de pequeno porte em momentos endêmico e epidêmico. O estudo possibilitou conhecer o contexto da LVH no município de Araçuaí, considerado de pequeno porte populacional de Minas Gerais, situado na mesorregião do Jequitinhonha, que é uma das mesorregiões responsáveis pela expansão e pela manutenção de LV no Estado.

Os estudos incluídos nesta revisão ocorreram nos estados das regiões Nordeste, Norte, Sudeste e Centro-Oeste. A maior concentração e a ausência de estudos em determinadas regiões refletem a distribuição da doença no Brasil. Estudos que melhor esclareçam os fatores de risco são necessários para intervenção e planejamento de políticas de controle de doenças nas diferentes regiões do país e para auxiliar no desenho de estratégias efetivas de controle da disseminação da LV em áreas urbanas. O estudo apontou epidemia de LVH nos anos de 2015 a 2017 no município de Araçuaí. Os perfis dos casos e de manifestações clínicas correspondem na maioria aos casos descritos na literatura brasileira.

Assim como em estudos do Brasil, no município de Araçuaí foi registrada correlação positiva entre os casos de LVH e a temperatura apenas no período endêmico.

Como limitações deste estudo, ressaltamos que a maioria dos resultados apresentados são baseados em dados secundários do SINAN que podem apresentar perdas, omissões e registros incorretos. No entanto, o SINAN é uma importante ferramenta da vigilância e do controle da LV, mesmo frente à necessidade de melhoria na qualidade dos dados e da subnotificação.

Quanto à revisão sistemática, houve a limitação de estudos publicados que tratam de fatores associados à epidemia de leishmaniose visceral em países que não seja o Brasil, e em todas as regiões do Brasil. Destaca-se, ainda, a ausência de metodologia publicada para avaliação de qualidade de estudos ecológicos publicados.

Destaca-se também que a falta de acesso aos bancos de dados das informações sobre os resultados dos exames dos inquéritos caninos impossibilitou o estudo da população canina e sua influência sobre os casos de LVH. Sabendo que epidemias

caninas precedem as epidemias humanas (WERNECK *et al.*, 2007) o que pode ser um importante indicador de um surto iminente de doença na população humana.

A identificação de fatores associados aos casos confirmados e descartados de LVH pode contribuir para vigilância, detecção, tratamento e melhor manejo dos pacientes. Quanto aos fatores de risco permanecem lacunas de conhecimento quanto à contribuição para o aumento da LVH. E ainda é necessário discutir a influência de outros elementos associados aos episódios epidêmicos na disseminação da LVH. Entendemos que nossos resultados contribuem para apoiar os processos de tomada de decisão, visando ao controle da epidemia de LVH.

## **9 CONCLUSÕES:**

### **9.1 Principais conclusões do estudo fase 1:**

- Fatores climáticos, ambientais e indicadores da estrutura social urbana foram descritos como influenciadores de epidemias nas regiões Norte e Nordeste do Brasil.
- As características de gênero e idade foram relacionadas com maior chance de desenvolver LVH no Centro-Oeste, Nordeste e região Sudeste do país.
- Indicadores vetoriais mostraram correlação positiva com a incidência de LVH em estudos na região Nordeste.
- Nas regiões Sudeste e Nordeste, estudos revelaram a presença de cães com correlação positiva com LVH.

### **9.2 Principais conclusões do estudo fase 2:**

- O Diagrama de Controle apontou epidemia de LVH nos anos de 2015 a 2017 no município de Araçuaí, Minas Gerais.
- Nos períodos endêmico e epidêmico a distribuição de casos foi maior na área rural.
- Tanto no período endêmico quanto no epidêmico, o maior percentual de casos de LVH ocorreu em pessoas do sexo masculino, pardos, na faixa etária de 30 a 69 anos.
- Com relação aos sinais e sintomas, o maior percentual foi atribuído aos seguintes: febre, fraqueza, emagrecimento, palidez, hepatomegalia, esplenomegalia.
- A análise do mapa de Kernel mostrou regiões mais quentes localizadas na área urbana.
- A elipse de distribuição direcional englobou o perímetro urbano e a parte da área rural.
- A análise espacial detectou um aglomerado de alto risco para LVH na área rural.

- Houve correlação positiva entre os casos de LVH e a temperatura no período endêmico.
- A análise bivariada mostrou aumento de febre, palidez, hepatomegalia e esplenomegalia associados aos casos confirmados de LVH quando comparados aos descartados.
- A análise multivariada apontou febre e hepatomegalia associados aos casos confirmados de LVH quando comparados aos descartados.

## Referências

- ABRAMS, Allyson M.; KLEINMAN, Ken P. SaTScan™ macro accessory for cartography (SMAC) package implemented with SAS® software. **International Journal of Health Geographics**, v. 6, n. 1, p. 6, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1186/1476-072X-6-6>. Acesso em: 20 fev. 2020.
- AFONSO, Margarete Martins dos Santos et al. Ecoepidemiology of American visceral leishmaniasis in Tocantins State, Brazil: factors associated with the occurrence and spreading of the vector *Lutzomyia* (*Lutzomyia*) *longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae). In: Claborn D, editor. **The epidemiology and ecology of leishmaniasis**. Rijeka: InTech; 2017. p. 91-115. Disponível em: <https://www.intechopen.com/books/the-epidemiology-and-ecology-of-leishmaniasis/ecoepidemiology-of-american-visceral-leishmaniasis-in-tocantins-state-brazil-factors-associated-with> acesso em: 01 de mar. 2021.
- ALMEIDA, Andréa S.; MEDRONHO, Roberto A.; WERNECK Guilherme L. Identification of risk areas for visceral leishmaniasis in Teresina, Piauí State, Brazil. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 84, n. 5, p. 681–687, 2011. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2011.10-0325>
- ALVAR, Jorge et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. **PLoS ONE**, v.7, n. 5 e35671, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035671>
- ALVES, Waneska Alexandra; FONSECA, Darises Soares. Leishmaniose visceral humana: Estudo do perfil clínico-epidemiológico na região leste de Minas Gerais, Brasil. **Journal of Health & Biological Sciences**, v.6, n. 2, p.133-139, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.12662/2317-3076jhbs.v6i2.1764.p133-139.2018>
- ALVES, Waneska Alexandre; BEVILACQUA, Paula Dias. Reflexões sobre a qualidade do diagnóstico da leishmaniose visceral canina em inquéritos epidemiológicos: o caso da epidemia de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 1993-1997. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 1, p. 259-265, Feb. 2004 . DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2004000100043>
- ARAÚJO, Willian de Souza et al. Correlação entre Leishmaniose Visceral e Indicadores Socioeconômicos. **Revista Multidisciplinar e de Psicologia**, v.12, n. 41, p. 817-824, 2018. Disponível em: <https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/1254/0>. Acesso em: 15 nov. 2020.
- ARAÚJO, Valdelaine Etelvina Miranda et al. Relative Risk of Visceral Leishmaniasis in Brazil: A Spatial Analysis in Urban Area. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, p. e2540, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002540>
- ARIAS, Jorge R.; MONTEIRO, Pedro S.; ZICKER, Fábio. The reemergence of visceral leishmaniasis in Brazil. **Emerging Infectious Diseases journal**, v.2, n. 2, p.145-146, Apr-Jun 1996. DOI: [10.3201/eid0202.960213](https://doi.org/10.3201/eid0202.960213)

BAILEY, Trevor C.; GATRELL, Anthony C. **Interactive Spatial Data Analysis**. London, Longman Scientific and Technical, 1995, 413 p.

BARATA, Ricardo Andrade et al. Epidemiology of Visceral Leishmaniasis in a Reemerging Focus of Intense Transmission in Minas Gerais State, Brazil. **BioMed Research International**, v. 3, p. 1-5, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/405083>

BARATA, Rita Barradas. Cem anos de endemias e epidemias. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 5, n. 2, p. 333-345, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232000000200008>

BARBOSA, David Soeiro. **Identification of priority areas for surveillance and control of Visceral Leishmaniasis: systematic review and a novel approach for identifying disease transmission patterns**. 2015. 132 f. Tese (Doutorado) - Tese (Doutorado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2015.

BARROS, Aloísio J. D.; HIRAKATA, Vânia N. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. **BMC Medical Research Methodology**, v. 3, n. 21, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-3-21>

BAVIA, M. E. et al. Remote sensing and geographic information systems and risk of American visceral leishmaniasis in Bahia, Brazil. **Parassitologia**, v. 47, n.1, 165-169, 2005. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/7700369\\_Remote\\_Sensing\\_and\\_Geographic\\_Information\\_Systems\\_and\\_risk\\_of\\_American\\_Visceral\\_Leishmaniasis\\_in\\_Bahia\\_Brazi](https://www.researchgate.net/publication/7700369_Remote_Sensing_and_Geographic_Information_Systems_and_risk_of_American_Visceral_Leishmaniasis_in_Bahia_Brazi)  
l. Acesso em: 15 fev. 2020.

BELO, Vinícius Silva et al. Factors associated with visceral leishmaniasis in the Americas: a systematic review and meta-analysis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 4, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002182>

BEZERRA, Juliana Maria Trindade et al. Burden of leishmaniasis in Brazil and federated units, 1990-2016: Findings from Global Burden of Disease Study 2016. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v.12, n. 9, e00066976, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006697>

BORGES, B. K. A. et al. Presença de animais associada ao risco de transmissão da leishmaniose visceral em humanos em Belo Horizonte, Minas Gerais. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 61, n. 5, p. 1035-1043, Oct. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-09352009000500004>

BORGES, Bárbara Kellen Antunes et al. Avaliação do nível de conhecimento e de atitudes preventivas da população sobre a leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 4, p. 777-784, Apr. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2008000400007>

BRASIL. Ministério da Saúde. 2021. Boletim Epidemiológico. Doenças tropicais negligenciadas. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/media/pdf/2021/marco/3/boletim\\_especial\\_doencas\\_negligenciadas.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/media/pdf/2021/marco/3/boletim_especial_doencas_negligenciadas.pdf)

BRASIL. Ministério da Saúde. 2021a. Leishmaniose Visceral. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z-1/l/leishmaniose-visceral>

BRASIL. Ministério da Saúde. 2021b. NOTA TÉCNICA Nº 5/2021-CGZV/DEIDT/SVS/MS. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/maio/27/sei\\_ms-nota-tecnica-n-5\\_leishpdf.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/maio/27/sei_ms-nota-tecnica-n-5_leishpdf.pdf)

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS - DATASUS. Leishmaniose Visceral. 2020. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sinannet/cnv/leishvmg.def>. Acesso em 01 de fevereiro de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**. Brasília, DF, 2019. 503-522 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 29 set. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. Brasília, DF, 2014. 120 p.

Brasil. Ministério da Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica**. Brasília, DF, 2009. 816 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Sistema de informação de agravos de notificação - Sinan: normas e rotinas**. Brasília, DF, 2007. 68 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Introdução à Estatística Espacial para a Saúde Pública**. Brasília, DF, 2007a. 120 p.

BRAZUNA, Júlia Cristina Maksoud et al. Profile and geographic distribution of reported cases of visceral leishmaniasis in Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul, Brazil, from 2002 to 2009. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 45, n. 5, p. 601-606, Oct. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822012000500012>

CALDAS, Arlene J. M. et al. Infecção por *Leishmania (Leishmania) chagasi* em crianças de uma área endêmica de leishmaniose visceral americana na Ilha de São Luis-MA, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 34, n. 5, p. 445-451, set-out, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822001000500007>

CARRANZA-TAMAYO, César Omar; WERNECK, Guilherme L.; ROMERO, Gustavo Adolfo Sierra. Are opossums a relevant factor associated with asymptomatic *Leishmania* infection in the outskirts of the largest Brazilian cities?. **Brazilian**

**Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 20, n. 2, p. 119-126, Apr. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2015.11.013>

CASTELLON, Eloy, G.; DOMINGOS, Elizabeth. On the focus of Kala-azar in the state of Roraima, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 86, n. 3, p. 375, 1991. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0074-02761991000300014>

CERBINO NETO, José; WERNECK, Guilherme L.; COSTA, Carlos Henrique Nery. Factors associated with the incidence of urban visceral leishmaniasis: an ecological study in Teresina, Piauí State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 7, p. 1543-1551, July 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2009000700012>

CERRONI, Matheus de Paula; CARMO, Eduardo Hage. Magnitude das doenças de notificação compulsória e avaliação dos indicadores de vigilância epidemiológica em municípios da linha de fronteira do Brasil, 2007 a 2009. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 24, n. 4, p. 617-628, Dec. 2015. DOI: [10.5123/S1679-49742015000400004](https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000400004)

CONTI, Renata Vivas et al. Visceral leishmaniasis epidemiologic evolution in timeframes, based on demographic changes and scientific achievements in Brazil. **Journal of Vector Borne Diseases**, v. 53, n. 2, p. 99 -104, June 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27353578/>. Acesso em: 12 dez. 2020.

COSTA, C. H. N. et al. Household structure and urban services: neglected targets in the control of visceral leishmaniasis. **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**, v. 99, n. 3, p. 229–236, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1179/136485905X28018>

COSTA, Carlos Henrique Nery; VIEIRA, João Batista Furtado. Mudanças no controle da leishmaniose visceral no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 34, n. 2, p. 223-228, Apr. 2001. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822001000200013>

COSTA, Carlos Henrique N.; PEREIRA, Humberto F.; ARAUJO, Maurílio V. Epidemia de leishmaniose visceral no Estado do Piauí, Brasil, 1980-1986. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 24, n. 5, p. 361-372, Oct. 1990. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-89101990000500003>

COUTINHO, Lucas da Silva et al. Perfil epidemiológico: notificação de leishmaniose visceral no município de Petrolina (PE)/Epidemiological profile: notification of visceral leishmaniosis in the municipality of Petrolina (PE). **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 2, n. 4, p. 3667-3680, jul./aug. 2019. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv2n4-130>

COUTINHO, Leticia M. S.; SCAZUFCA, Marcia; MENEZES, Paulo R. Métodos para estimar razão de prevalência em estudos de corte transversal. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 42, n. 6, p. 992-998, Dec. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102008000600003>

CUNHA, Camila Rodrigues et al. Tipificação Epidemiológica dos casos de Leishmaniose Visceral Humana no Brasil, no período de 2013 A 2017. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 41, p. 1-10, 2020. DOI: <https://doi.org/10.25248/reas.e2578.2020>

DESJEUX, P. The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 95, 239-243, 2001. DOI: [10.1016/s0035-9203\(01\)90223-8](https://doi.org/10.1016/s0035-9203(01)90223-8)

DONALISIO, Maria Rita. Endemias e epidemias brasileiras - perspectivas da investigação científica. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 5, n. 3, p. 226-228, Dec. 2002. Editorial. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2002000300002>

DONALISIO, Maria Rita. Controle de endemias: responsabilidades municipal e regional. **Saúde e Sociedade**, São Paulo, v. 4, n. 1-2, p. 137-140, 1995. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-12901995000100029>

DUARTE, Maria Irma Seixas; BADARÓ, Roberto da Silva. Leishmaniose Visceral – Calazar. In: FOCACCIA, Roberto. (Ed. Cient). **Tratado de Infectologia**. 5 ed. São Paulo: Ateneu, 2015. p. 1859-1888.

EBDON, David. **Statistics in Geography**. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford (UK): Blackwell, 1985.

EVANS, T. G. et al. Epidemiology of visceral leishmaniasis in northeast Brazil. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 166, n. 5, p. 1124-1132, 1992. DOI: [10.1093/infdis/166.5.1124](https://doi.org/10.1093/infdis/166.5.1124)

FARIAS, Hildeth Máisa Torres et al. Perfil epidemiológico da leishmaniose visceral humana nas regiões de saúde do Norte de Minas Gerais. **Enfermagem em Foco**, v. 10, n. 2, p. 90-96, 2019. Disponível em: <http://revista.cofen.gov.br/index.php/enfermagem/article/view/1887>. Acesso em: 12 fev. 2020.

FREITAS, José Cláudio Carneiro et al. Analysis of seasonality, tendencies and correlations in human and canine visceral leishmaniasis. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 41, n. 1, p. 1-8, 2013. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/actavet/41/PUB%201151.pdf>. Acesso em: 22 fev. 2020.

FURLAN, Mara Beatriz Grotta. Epidemia de leishmaniose visceral no Município de Campo Grande-MS, 2002 a 2006. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 19, n. 1, p. 16-25, mar. 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742010000100003>

GALVAO, Taís Freire; PEREIRA, Maurício Gomes. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 23, n. 1, p. 183-184, mar. 2014. DOI: [10.5123/S1679-49742014000100018](https://doi.org/10.5123/S1679-49742014000100018)

GALVÃO, Taís Freire; PANSANI, Thais de Souza Andrade. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 24, n. 2, p. 335-342, jun. 2015. DOI: [10.5123/S1679-49742015000200017](https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000200017)

GENARO, O. et al. Ocorrência de calazar em área urbana da grande Belo Horizonte, MG. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 23, n. 2, p. 121, jun. 1990. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86821990000200011>

GOES, Marco Aurélio de Oliveira; MELO, Cláudia Moura; JERALDO, Verônica de Lourdes Sierpe. Série temporal da leishmaniose visceral em Aracaju, estado de Sergipe, Brasil (1999 a 2008): aspectos humanos e caninos. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 15, n. 2, p. 298-307, June 2012. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2012000200007>

GONTIJO, Célia Maria Ferreira; MELO, Maria Norma. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 7, n. 3, p. 338-349, Sept. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2004000300011>

GUERIN, Philippe J. et al. Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 2, n. 8, p. 494–501, 2002. DOI: [10.1016/s1473-3099\(02\)00347-x](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(02)00347-x)

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **SIDRA 2020**. <https://sidra.ibge.gov.br/Tabela/3175#resultado>. Acesso em: 12 fev. 2021.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo 2010**. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br>. Acesso em: 03 de março de 2020.

JERÔNIMO, Selma M. B. et al. An emerging peri-urban pattern of infection with *Leishmania chagasi*, the protozoan causing visceral leishmaniasis, in northeast Brazil. **Scandinavian Journal Infectious Diseases**, v. 36, p. 443-449, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1080/00365540410020451>

KANE, A. J.; MORLEY, P. S. Proceedings of the Annual Convention of the AAEP: How to Investigate a disease outbreak: in 45<sup>th</sup> AAEP Annual Convention. 1999. Albuquerque: AAEP.

KILLICK-KENDRICK, R.; RIOUX, J. A. Mark-release-recapture of sand flies fed on leishmanial dogs: the natural life-cycle of *Leishmania infantum* in *Phlebotomus ariasi*. **Parasitologia**, v. 44, n. 1-2, p. 67-71, Jun 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12404811/>. Acesso em: 12 dez. 2021.

KRETTLI, Antoniana U. Grandes Endemias no Brasil. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 78, p. 74-78, 2008. Disponível em: <http://www.gmbahia.ufba.br/index.php/gmbahia/article/viewFile/264/255>. Acesso em: 07 fev. 2021.

KULLDORFF, Martin. A spatial scan statistic. *Commun Stat - Theory Methods*, v. 26, n. 6, p. 1481-1496, 1997.

KULLDORFF, Martin, NAGARWALLA, N. **Spatial disease clusters: detection and inference**. *Statistics in Medicine*, v.14, n. p.799-810, 1995.

LAINSON, R.; RYAN, L.; SHAW, J. J. Infective stages of *Leishmania* in the sandfly vector and some observations on the mechanism of transmission. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 82, n. 3, p. 421-424, Sept. 1987. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0074-02761987000300015>

LAWSON, Andrew B.; KULLDOR, F. Martin. A review of cluster detection methods. In: **Disease Mapping and Risk Assessment for Public Health** (LAWSON Andrew B. et al. eds), Chichester, John Wiley and Sons, 99-110. 1999.

LIMA, Rayssa Stefani Cesar et al. Perfil clínico, epidemiológico e espacial de leishmaniose visceral em área endêmica do estado do Maranhão, Brasil. **Mundo da Saúde**, v. 44, p. 171-182, e1822019, 2020. DOI: <https://10.15343/0104-7809.202044171182>

LIMA, Ádila L. M. et al. Changing epidemiology of visceral leishmaniasis in northeastern Brazil: a 25-year follow-up of an urban outbreak. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, vol. 111, n.10, p. 440-447, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1093/trstmh/trx080>

LIN, D. y., WEI, L. J. The robust inference for the Cox Proportional Hazards Model. *Journal of the American Statistical Association*, v. 84, n. 408, p. 1074-1078, 1989. Disponível em: <https://dlin.web.unc.edu/wp-content/uploads/sites/1568/2013/04/LinWei89b.pdf> . Acesso em: 13 jan. 2021.

LUNA, Expedito J. A.; SILVA, J. R.; BARBOSA, Jarbas. Doenças transmissíveis, endemias, epidemias e pandemias. In FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. **A saúde no Brasil em 2030 - prospecção estratégica do sistema de saúde brasileiro: população e perfil sanitário**. Rio de Janeiro, vol. 2. p. 123-176, 2013.

LUZ, Manoel Victor Gonçalves et al. Aspectos clínicos-epidemiológico da leishmaniose visceral no município de Pedreiras, Maranhão. **Revista de Saúde, Meio ambiente e Sustentabilidade**, São Paulo, v. 15, n. 1, jun. 2020. Disponível em: <http://www3.sp.senac.br/hotsites/blogs/InterfacEHS/wp-content/uploads/2020/06/Artigo-8.pdf>. Acesso em: 13 fev. 2021.

MAIA-ELKHOURY, Ana Nilce Silveira et al. Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 12, p. 2941-2947, Dec. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2008001200024>

MARCONDES, M.; ROSSI, C. N. Visceral leishmaniasis in Brazil. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 50, n. 5, p. 341-352, 2013. DOI: <https://doi.org/10.11606/issn.2318-3659.v50i5p341-352>

MARQUES, Leticia Helena dos Santos et al. *Leishmania infantum*: illness, transmission profile and risk factors for asymptomatic infection in an endemic metropolis in Brazil. **Parasitology**, v. 144, p. 546–556, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0031182016002134>

MCNUTT, Louise-Anne et al. Estimating the relative risk in cohort studies and clinical trials of common outcomes. **American Journal of Epidemiology**, v.157, n. 10, p. 940-943, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwg074>. Acesso em: 13 jan. 2021.

MEDRONHO, Roberto A. et al. **Epidemiologia**. 2ed. São Paulo, Atheneu. 2009. 676 p.

MEDRONHO, R. A., WERNECK, G. L.; PEREZ, M. A. Distribuição das doenças no espaço e no tempo. In: MEDRONHO, R. de A. et al. **Epidemiologia**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2009. p. 83–102.

MELO, Maria Aparecida de Souza et al. Percepção dos profissionais de saúde sobre os fatores associados à subnotificação no Sistema Nacional de Agravos de Notificação. **Revista de Administração em Saúde**, v. 18, n. 71, abr-jun. 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.23973/ras.71.104>

MENDES, Wellington da Silva et al. Expansão espacial da leishmaniose visceral americana em São Luis, Maranhão, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 35, n. 3, p. 227-231, Jun. 2002. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822002000300005>

MENEZES, Júlia Alves et al. Fatores de risco peridomiciliares e conhecimento sobre leishmaniose visceral da população de Formiga, Minas Gerais. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 19, n. 2, p. 362-374, Jun. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-5497201600020013>

MENON, Sonia S. et al. Decentralized control of human visceral leishmaniasis in endemic urban areas of Brazil: a literature review. **Tropical Medicine and Health**, v. 44, n. 9, p.1-9, 2016. DOI: [10.1186/s41182-016-0011-z](https://doi.org/10.1186/s41182-016-0011-z)

MESTRE CRUZ, Gustavo Leandro; FONTES, Cor Jésus Fernandes. A expansão da epidemia da leishmaniose visceral no Estado de Mato Grosso, 1998-2005. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 1, p. 42-48, jan-fev. 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822007000100008>

MODESTI, Pietro Amedeo et al. Panethnic differences in blood pressure in Europe: a systematic review and meta-analysis. **PloS One**, v. 11 n. 1, e0147601, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147601>

MORENO, Elizabeth Castro et al. Risk factors for *Leishmania chagasi* infection in an urban area of Minas Gerais State. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 38, n. 6, p. 456-463, Dec. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822005000600002>

MOURA, Germano Silva et al. Factors associated with asymptomatic infection in family members and neighbors of patients with visceral leishmaniasis. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 12, p. 2306-2314, Dec. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2012001400009>

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais. Deliberação CIB-SUS/MG Nº 3.013, de 23 de outubro de 2019. Aprova o Ajuste/2019 do Plano Diretor de Regionalização PDR/SUSMG e dá outras providências. Belo Horizonte, 2019. **Imprensa Oficial do Estado de Minas Gerais**, Belo Horizonte, MG, 24 out. 2019.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais (SES/MG). Subsecretaria de Vigilância e Proteção à Saúde. Memo Cir. DVA/SWEAST/Sub. VPS – Nº088/2016. Classificação de áreas para vigilância e controle da leishmaniose visceral referente ao ano de 2016. Belo Horizonte: SES/MG. 2016. 5 p.

NEVES, David Pereira. **Parasitologia Humana**. 12 ed. Atheneu, São Paulo. 2011. 67 - 84 p.

OLIVEIRA, Emília Nascimento; PIMENTA, Adriano Marçal. Perfil epidemiológico das pessoas portadoras de leishmaniose visceral no município de Paracatu - MG no período de 2007 a 2010. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 18, n. 2, p. 371-375, abr/mai, 2014. DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/1415-2762.20140028>

OLIVEIRA, Iara Brito Bucar et al. Epidemiological and environmental aspects of visceral leishmaniasis in children under 15 years of age between 2007 and 2012 in the City of Araguaína, State of Tocantins, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 47, n. 4, p. 476-482. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0099-2014>

OLIVEIRA, Ana Lúcia Lyrio et al. Asymptomatic infection in family contacts of patients with human visceral leishmaniasis in Três Lagoas, Mato Grosso do Sul State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 12, p. 2827-2833, Dec. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2008001200011>

OLIVEIRA, Cláudia Di Lorenzo et al. Spatial distribution of human and canine visceral leishmaniasis in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brasil, 1994-1997. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 5, p. 1231-1239, Oct. 2001. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2001000500023>

ORTIZ, Rafael Carneiro; ANVERSA, Laís. Epidemiologia da leishmaniose visceral em Bauru, São Paulo, no período de 2004 a 2012: um estudo descritivo. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 24, n. 1, p. 97-104, Mar. 2015. DOI: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000100011>

PAHO. Pan-American Health Organization. Leishmanioses: Informe epidemiológico nas Américas. Núm. 9, dezembro de 2020. Washington, 2020. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53091>. Acesso em: 23 de janeiro de 2021.

PAHO. Pan-American Health Organization. Leishmanians: Epidemiological Report in the Americas. n. 7, March 2019. Washington, PAHO; 2019. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/50505>. Acesso em: 21 de dezembro de 2020.

PASTORINO, Antonio C. et al. Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 78, n. 2, p. 120-127, Apr. 2002. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0021-75572002000200010>

PELISSARI, Daniele Maria et al. Tratamento de leishmaniose visceral e leishmaniose tegumentar americana no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 20, n. 1, p. 107-110, jan-mar. 2011. DOI: [10.5123/S1679-49742011000100012](https://doi.org/10.5123/S1679-49742011000100012)

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

PENNA, H. A. Leishmaniose visceral no Brasil. *Bras Méd* 1934. *apud* GONTIJO, Célia Maria Ferreira; MELO, Maria Norma. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Rev. bras. epidemiol.**, São Paulo, v. 7, n. 3, p. 338-349, Sept. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2004000300011>

PEREIRA, Maurício Gomes. **Epidemiologia: teoria e prática**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. 616 p.

PETERSEN, Martin R.; DEDDENS, James A. A comparison of two methods for estimating prevalence ratios. **BMC Medical Research Methodology**, v. 8, n. 9, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-8-9>

PRADO, Patrícia Fernandes et al. Epidemiological aspects of human and canine visceral leishmaniasis in Montes Claros, State of Minas Gerais, Brazil, between 2007 and 2009. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 44, n. 5, p. 561-566, oct., 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822011000500006>

QUEIROZ, Márcia J. A.; ALVES, João G. B.; CORREIA, Jailson B. Leishmaniose visceral: características clínico-epidemiológicas em crianças de área endêmica. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 80, n. 2, p. 141-146, Apr. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0021-75572004000200012>

REGINA-SILVA, S., FERES A.M., FRANCA-SILVA, J. C., DIAS, E. S., MICHALSKY, E. M., ANDRADE, H. M., et al. Field randomized trial to evaluate the efficacy of the Leish-Tec(R) vaccine against canine visceral leishmaniasis in an endemic area of Brazil. **Vaccine**, v. 34, n. 19, p. 2233-2239, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.03.019>

REIS, Lisiane Lappe et al. Leishmaniose visceral e sua relação com fatores climáticos e ambientais no Estado do Tocantins, Brasil, 2007 a 2014. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 35, n. 1, e00047018, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00047018>

REIS, Lisiane Lappe et al. Changes in the epidemiology of visceral leishmaniasis in Brazil from 2001 to 2014. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 50, n. 5, p. 638-645, Set. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0243-2017>

RESENDE, Simone Marrocos de; MOREIRA, Eliana Furtado; PINTO, Idikó Miranda. Integração das redes pública e privada como instrumento na organização do diagnóstico sorológico para leishmaniose visceral americana canina em Minas Gerais. **Boletim Epidemiológico Paulista**, São Paulo, v. 6, n. 67, jul. 2009. Disponível em: [http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-42722009000700001&lng=es&nrm=iso&tlng=pt](http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-42722009000700001&lng=es&nrm=iso&tlng=pt). Acesso em 28 abr. 2020

ROBERTS, Lynden J. Leishmaniasis. **British Medical Journal**, v. 321, p. 801-804, 2000. DOI: [10.1136/bmj.321.7264.801](https://doi.org/10.1136/bmj.321.7264.801)

ROCHA, Anárya Teresa de Freitas et al. Visceral leishmaniasis and vulnerability conditions in an endemic urban area of Northeastern Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 112, p. 317–325, 2018. DOI: [10.1093/trstmh/try058](https://doi.org/10.1093/trstmh/try058)

ROCHA, Marques Iara Caixeta Marques. **Avaliação da efetividade do atual Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral sobre as taxas de prevalência e incidência da infecção assintomática por *Leishmania (Leishmania) infantum***. 2015. Tese (Doutorado em em Parasitologia) - Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2015. 161 p.

ROMERO, Gustavo A. S.; BOELAERT, Marleen. Control of visceral leishmaniasis in LatinAmerica – a systematic review. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 4, n. 1, p. e584. 2010. DOI: [10.1371/journal.pntd.0000584](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000584)

ROSS, Ronald. Further Notes on *Leishmania*'s bodies. **British Medical Journal**, v. 11, n. 2, p. 1401, 1903. DOI: [10.1136/bmj.2.2239.1401](https://doi.org/10.1136/bmj.2.2239.1401)

SAMPAIO, Márcia Jaqueline Alves de Queiroz et al. Risk Factors for Death in Children with Visceral Leishmaniasis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 4, n. 11, e877, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000877>

SANTOS Eliane Macedo Sobrinho et al. Educação ambiental e posse responsável de animais domésticos no combate à Leishmaniose no município de Araçuaí, MG. **Cidadania em Ação: Revista de Extensão e Cultura**, v. 7, n. 1, 2013. Disponível em: <https://www.revistas.udesc.br/index.php/cidadaniaemacao/article/view/3289> Acesso em: 12 dez. 2020.

SILVA, Thais Almeida Marques et al. Spatial and temporal trends of visceral leishmaniasis by mesoregion in a southeastern state of Brazil, 2002-2013. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 10, e0005950. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005950>

SOUSA, Natanael Aguiar et al. Perfil epidemiológico dos casos de leishmaniose visceral em Sobral-CE de 2011 a 2015. **SANARE**, v.17, n.1, p.51-57, 2018. Disponível em: <https://sanare.emnuvens.com.br/sanare/article/view/1222/653>. Acesso em: 15 set. 2020.

SOUZA, Helen Paredes et al. Doenças infecciosas e parasitárias no Brasil de 2010 a 2017: aspectos para vigilância em saúde. **Revista panamericana de salud publica** v. 44, e10, 2020. DOI: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.10>

TELES, Ana Paula Silva et al. Fatores de risco associados à ocorrência da leishmaniose visceral na área urbana do município de Campo Grande/MS. **Hygeia - Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**, v. 11, n. 21, p. 35 - 48, dez. 2015. Disponível em: <http://www.seer.ufu.br/index.php/hygeia/article/view/29627> Acesso em: 01 dez. 2020.

TOLEDO, Celina Roma Sánchez et al. Vulnerability to the transmission of human visceral leishmaniasis in a Brazilian urban area. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 51, n. 49, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1518-8787.2017051006532>

URSINE, Renata Luiz et al. Human and canine visceral leishmaniasis in an emerging focus in Araçuaí, Minas Gerais: spatial distribution and socio-environmental factors. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 111, n. 8, p. 505-511, Aug. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1590/0074-02760160133>

URSINE, Renata Luiz. **Leishmaniose Visceral em municípios que compõem a Superintendência Regional de Saúde de Diamantina, com ênfase no município de Araçuaí, Minas Gerais**. Diamantina. 2014. Dissertação (Mestrado em Saúde Sociedade e Ambiente) - Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina, 2014. 138p.

VIANA, Graça Maria de Castro et al. Relationship between rainfall and temperature: observations on the cases of visceral leishmaniasis in São Luis Island, State of Maranhão, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 44, n. 6, p. 722-724, Dec. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822011000600013>

WELLS, G. A. et al. **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-analyses**. Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa (ON). 2009. Disponível em: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp). Acesso em: 12 dez. 2020.

WERNECK, Guilherme L. Controle da leishmaniose visceral no Brasil: o fim de um ciclo?. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 6, eED010616, 2016. Editorial. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00ED010616>

WERNECK, Guilherme L. Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 4, p. 644-645, abr. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2010000400001>

- WERNECK, Guilherme L. Forum: geographic spread and urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. Introduction. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 12, p. 2937-2940, Dec. 2008. Fórum. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2008001200023>
- WERNECK, Guilherme L., Maguire James H. Spatial modeling using mixed models: an ecologic study of visceral leishmaniasis in Teresina, Piauí State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18 n. 3, p. 633-637, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2002000300007>
- WERNECK, Guilherme L. et al. Multilevel modelling of the incidence of visceral leishmaniasis in Teresina, Brazil. **Epidemiology and Infection**, v. 135, p.195–201, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0950268806006881>
- WERNECK Guilherme L. et al. The burden of *Leishmania chagasi* infection during an urban outbreak of visceral leishmaniasis in Brazil. **Acta Tropica**, v. 83, n. 1, p. 13-18, 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0001-706X\(02\)00058-X](https://doi.org/10.1016/S0001-706X(02)00058-X)
- WHO. World Health Organization. Leishmaniasis. Fact sheet. 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis> Acesso: Febrery 17, 2021.
- WHO. World Health Organization. Leishmaniasis. 2019. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>. Access on March 02, 2021
- WHO. World Health Organization. Leishmaniasis. Fact sheet No. 375. Geneva; 2017. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/>). Acesso em: 16 ago. 2017.
- WHO/TDR. World Health Organization. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. The Use of Visceral Leishmaniasis Rapid Diagnostic Tests. 2011. Disponível em: <https://www.who.int/tdr/publications/documents/vl-rdt-evaluation.pdf> . Acesso em 05 de maio de 2020.
- XIMENES, Maria de F. F. de M. et al. Flebotomíneos (Diptera: Psychodidae) e leishmanioses no Rio Grande do Norte, Nordeste do Brasil: reflexos do ambiente antrópico. **Neotropical Entomology**, Londrina, v. 36, n. 1, p. 128-137, Feb. 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1519-566X2007000100016>
- YUILL, Robert S. The Standard Deviatonal Ellipse; An Updated Tool for Spatial Description. *Geografiska Annaler*. **Human Geography**, 53 (1), p. 28-31. 1971. DOI: <https://doi.org/10.1080/04353684.1971.11879353>
- ZOU, Guangyong. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. **American Journal Epidemiology**, 2004, v.159, n. 7, p.702-706. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwh090>
- ZUBEN, Andrea Paula Bruno von; DONALISIO, Maria Rita. Dificuldades na execução das diretrizes do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral em

grandes municípios brasileiros. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 6, e00087415, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00087415>

## ANEXO A – PARECER COEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS

## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

## DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Fatores associados ao adoecimento e ocorrência de surtos de leishmaniose visceral humana em Minas Gerais.

**Pesquisador:** MARIÂNGELA CARNEIRO

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 94476318.8.0000.5149

**Instituição Proponente:** PRO REITORIA DE PESQUISA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

## DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.905.503

**Apresentação do Projeto:**

As leishmanioses são doenças infecciosas, cujos agentes etiológicos são protozoários do gênero *Leishmania* (BRASIL, 2016). O grupo das leishmanioses é dividido em modalidades de manifestações patogênicas distintas descritas em leishmaniose visceral e leishmanioses do complexo tegumentar, que compreende a leishmaniose cutânea, mucocutânea e cutânea difusa (LAINSON & SHAW, 1987). A leishmaniose visceral representa a forma mais grave e potencialmente fatal em 95% dos casos não tratados (WHO, 2017). A doença apresenta ciclo epidemiológico complexo em que diversos fatores se conjugam para determinar a transmissão da doença (MENEZES, 2016). A literatura científica relata inúmeros fatores e condições favoráveis que podem influenciar na ocorrência dos vetores e reservatórios e, conseqüentemente, dos casos da doença. A doença afeta pessoas de baixos níveis socioeconômicos, situações de má nutrição, mobilidade populacional, mudanças ambientais e climáticas (WHO, 2017). A incidência estimada da leishmaniose visceral no mundo é de 0,5 milhões de casos novos com mais de 50.000 mortes por ano (WHO, 2010). A doença está presente nos cinco continentes, e esta ampla distribuição geográfica e a elevada taxa de morbimortalidade demonstram que a leishmaniose visceral é uma doença negligenciada (WHO, 2011), e constitui um problema de saúde pública em regiões tropicais e subtropicais no mundo (NEVES, 2011). Na América Latina a doença foi registrada em pelo menos 12 países, sendo que mais de 90% dos casos ocorrem no Brasil (BRASIL, 2014), mesmo havendo grande ocorrência de subnotificação (MARCONDES & ROSSI, 2010). No Brasil o primeiro relato de

**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)3409-4502

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 2.905.503

leishmaniose visceral foi feita em 1934, quando foram encontradas amastigotas de *Leishmania* em cortes histológicos de fígado de pessoas que morreram com suspeita de febre amarela (PENNA, 1934 apud GONTIJO & MELO, 2004). Até 1980 a leishmaniose visceral era conhecida no Brasil como endemia rural. No entanto, a partir desta década, houve mudança no perfil epidemiológico da doença, havendo um processo de urbanização da mesma (BRASIL, 2014; WERNECK, 2008; GONTIJO & MELO, 2004). No estado de Minas Gerais a doença ocorre desde a década de 1940 (RESENDE et al., 2009). No entanto, a partir de 1989, a doença passou a ser notificada em regiões urbanas do estado (GENARO et al., 1990). Em 2006 o Ministério da Saúde lançou o Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral com medidas baseadas no diagnóstico e tratamento precoce dos casos humanos, redução da população de flebotomíneos, eliminação de reservatórios e atividades de educação em saúde (BRASIL, 2006). No entanto, apesar dos esforços, alguns estudos indicam que a doença continua em expansão no Brasil (MARCONDES, 2013; WERNECK, 2010). Ainda pouco se conhece sobre a epidemiologia da leishmaniose visceral nos centros urbanos, e as relações entre os componentes da cadeia de transmissão no cenário urbano parecem ser bem mais complexas e variadas do que no rural (GONTIJO & MELO, 2004). Para melhor compreender o processo de urbanização e disseminação da leishmaniose visceral é importante o desenvolvimento de estudos que tragam o entendimento da dinâmica da doença em áreas endêmicas e epidêmicas.

#### Objetivo da Pesquisa:

**Objetivo Primário:** Estudar a distribuição espaço temporal da leishmaniose visceral e fatores associados à ocorrência de surto no município de Araçuaí, Minas Gerais.

**Objetivo Secundário:** Analisar a evolução espaço temporal da incidência de leishmaniose visceral no município de Araçuaí, Minas Gerais de 2005 a 2014. Identificar as áreas de risco de transmissão da leishmaniose visceral humana no município de Araçuaí, Minas Gerais. Identificar agregados espaço temporais de casos de leishmaniose visceral humana. Analisar a evolução espaço temporal da incidência de leishmaniose visceral no município de Araçuaí, Minas Gerais de 2015 a 2017. Verificar possível associação entre os riscos da doença e os indicadores socioeconômicos, ambientais, demográficos, ocupacionais e relacionadas aos reservatórios. Identificar a prevalência da infecção assintomática em áreas de maior incidência da leishmaniose visceral. Revisar de forma sistematizada a evidência dos fatores associados à ocorrência de surto de leishmaniose visceral humana.

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 8627 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

Continuação do Parecer: 2.905.503

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

##### **Riscos:**

Segundo os pesquisadores os riscos que esta pesquisa poderá ocasionar seriam: 1) A identificação do participante e a quebra de anonimato dos participantes. Para minimizar o risco de identificação o participante não será identificado pelo nome, a identificação será feita por um código, tanto no questionário quanto no frasco da coleta da amostra de sangue e no resultado do exame. 2) Risco de ocorrência de hematoma e infecção no local da retirada do sangue para a realização de exames nos participantes do grupo controle. Para minimizar o risco a coleta de sangue será realizada por técnicos treinados, utilizando-se material esterilizado e descartável.

##### **Benefícios:**

Segundo os pesquisadores espera-se que trabalho possa apontar os fatores de riscos associados à ocorrência e ao surto Leishmaniose Visceral Humana no município de Araçuaí, Minas Gerais e com isso contribuir para a implantação e direcionamento de políticas públicas de saúde.

##### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A leishmaniose visceral é uma doença com grande distribuição geográfica e alta morbimortalidade. Está presente nos cinco continentes e, em 2015, mais de 90% dos novos casos de leishmaniose visceral relatados à Organização Mundial da Saúde ocorreram no Brasil, Etiópia, Índia, Quênia, Somália, Sudão do Sul e Sudão. A incidência estimada da doença no mundo é de 0,5 milhão de novos casos com mais de 50.000 mortes por ano. Na América Latina é registrada em 12 países, sendo o Brasil responsável por 90% dos casos. A urbanização da leishmaniose visceral no Brasil ocorreu a partir de 1980 e em Minas Gerais ocorreu desde 1989. Entre 2007 a 2015 o estado de Minas Gerais registrou 13,02% do total de casos de leishmaniose visceral do país. Apesar dos esforços dos programas destinados à eliminação das fontes e infecção outros estudos ainda indicam que a doença ainda está em expansão no Brasil. Seis mesorregiões de Minas Gerais dentre elas a Jequitinhonha são responsáveis pela expansão e manutenção da leishmaniose visceral no estado. Segundo critérios de classificação do Ministério da Saúde, o município de Araçuaí localizado na mesorregião Jequitinhonha é classificado como município de transmissão intensa da doença apresentando relevância epidemiológica em relação ao controle da endemia. O objetivo desta pesquisa é estudar a distribuição espaço temporal da leishmaniose visceral e fatores associados à ocorrência de surtos no município de Araçuaí, Minas Gerais. Realizaremos uma

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: 2.905.503

Revisão Sistemática da Literatura para buscar os estudos dos surtos por leishmaniose visceral humana nas Américas. Em seguida, será realizado um estudo ecológico, analítico, de série temporal e espacial, para analisar fatores associados à ocorrência de surtos leishmaniose visceral humana no município Araçuaí. Nas áreas com maior incidência da leishmaniose visceral e com objetivo de entender a dinâmica de transmissão, será realizado levantamento epidemiológico para identificar a ocorrência de infecção assintomática por *Leishmania infantum*. Por fim, será realizado um estudo observacional, longitudinal, retrospectivo, tipo caso-controle, no município de Araçuaí, Minas Gerais para investigar os riscos de adoecimento para leishmaniose visceral humana.

Assim a hipótese do trabalho mencionado pelos pesquisadores poderia ser que a ocorrência de surto de leishmaniose visceral está associada aos fatores socioeconômicos, ambientais, demográficos e ocupacionais.

Haverá retenção de amostras durante a realização da pesquisa, pois, se houver participantes com testes positivos estes serão acompanhados. As amostras serão armazenadas no biorrepositório do Laboratório Multiusuário PPG- IMT, sala 143 Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

O projeto está bem delineado com a descrição do problema de forma bem clara e objetiva, bem como a justificativa e o número da amostragem de estudo bem definidos. trata-se de um estudo prospectivo e observacional. A metodologia está bem descrita com as populações de estudo definidas.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

documentos apresentados: 1- PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1139645, 2- APROVACAO CAMARA DEPARTAMENTAL, 3- Parecer consubstanciado, 4- Projeto detalhado, 5- ORCAMENTO, 6- FOLHA\_DE\_ROSTOC, 7- CRONOGRAMA, 8- TCLEs, 9- AUTORIZACAO SRS DIAMANTINA, 10- AUTORIZACAO MUNICIPIO

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: 2.905.503

**Recomendações:**

Recomendações: 1- Os TCLEs tem que ter numeração própria em cada página e não numeração em sequência, 2- TCLE - depósito de material - colocar endereço completo ( Responsável, local, telefone de contato, e-mail etc.).

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-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_BÁSICAS_DO_PROJETO_1139645.pdf	25/07/2018 14:16:26		Aceito
Outros	APROVACAOCAMARADEPARTAMENTAL.pdf	25/07/2018 14:11:02	CLEYA DA SILVA SANTANA CRUZ	Aceito
Outros	Parecerconsubstanciado.pdf	25/07/2018 14:09:53	CLEYA DA SILVA SANTANA CRUZ	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDetalhado.pdf	12/07/2018 19:27:10	CLEYA DA SILVA SANTANA CRUZ	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	12/07/2018 08:16:58	CLEYA DA SILVA SANTANA CRUZ	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTOC.pdf	10/07/2018 18:23:25	CLEYA DA SILVA SANTANA CRUZ	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	09/07/2018 22:39:20	CLEYA DA SILVA SANTANA CRUZ	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEs.pdf	22/06/2018 08:44:33	CLEYA DA SILVA SANTANA CRUZ	Aceito
Outros	AUTORIZACAOSRSDIAMANTINA.pdf	04/06/2018 16:27:41	CLEYA DA SILVA SANTANA CRUZ	Aceito
Outros	AUTORIZACAOMUNICIPIO.pdf	04/06/2018	CLEYA DA SILVA	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 8627 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: 2.905.503

Outros	AUTORIZACAOMUNICIPIO.pdf	15:56:09	SANTANA CRUZ	Aceito
Outros	TERMOCONCORDANCIAMUNICIPIO.pdf	04/06/2018 15:53:53	CLEYA DA SILVA SANTANA CRUZ	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELO HORIZONTE, 19 de Setembro de 2018

Assinado por:

Eliane Cristina de Freitas Rocha  
(Coordenador(a))

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

## ANEXO B - TERMO DE CONCORDÂNCIA DA INSTITUIÇÃO

### TERMO DE CONCORDÂNCIA DA INSTITUIÇÃO

Estamos realizando uma pesquisa que tem como objetivo investigar fatores associados ao adoecimento e ocorrência de surtos de leishmaniose visceral humana no município de Araçuaí, Minas Gerais. Para tanto, solicitamos autorização para realizar este estudo na Secretaria Municipal de Saúde.

Será utilizado um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para cada participante do estudo. A coleta de dados envolverá a aplicação de um questionário que deverá ser respondido individualmente por cerca de 200 pessoas no espaço do domicílio, na Unidade Básica de Saúde ou no Laboratório Municipal. A coleta será realizada por pesquisadores treinados. Será realizado também exame de sangue dos participantes e para isso, utilizaremos o espaço do laboratório do município.

Os participantes do estudo serão claramente informados de que sua contribuição é voluntária e pode ser interrompida a qualquer momento, sem nenhum prejuízo. A qualquer momento, tanto os participantes quanto os responsáveis pela Instituição (Secretaria Municipal de Saúde) poderão solicitar informações sobre os procedimentos ou outros assuntos relacionados a este estudo.

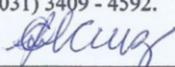
Todos os cuidados serão tomados para garantir o sigilo e a confidencialidade das informações, preservando a identidade dos participantes. Os procedimentos utilizados nesta pesquisa obedecem aos Critérios de ética na Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução CNS 466/12.

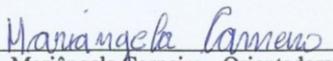
Dados individuais coletados ao longo do processo serão informados aos participantes envolvidas ou aos familiares, e deverá ser realizada uma devolução dos resultados, de forma coletiva, para o município via Secretaria Municipal de Saúde. Através deste trabalho, esperamos contribuir para a compreensão dos principais fatores de risco associados à leishmaniose visceral humana no município de Araçuaí.

Agradecemos a colaboração dessa instituição para a realização desta atividade de pesquisa e colocamo-nos à disposição para esclarecimentos adicionais. A pesquisadora responsável por esta pesquisa é a Sra. Cleya da Silva Santana Cruz, coordenada pela Profa. Dra. Mariângela Carneiro da Faculdade de Medicina da UFMG.

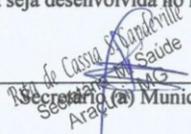
Caso queiram contatar a equipe, isso poderá ser feito pelo telefone (38)9 9963 3259.

Maiores informações no Comitê de Ética em Pesquisa:  
COEP-UFMG - Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG  
Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005.  
Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG - Brasil. CEP: 31270-901.  
E-mail: coep@prpq.ufmg.br. Tel: (031) 3409 - 4592.

  
\_\_\_\_\_  
Cleya da Silva Santana Cruz - Pesquisadora

  
\_\_\_\_\_  
Mariângela Carneiro - Orientadora

Concordamos que a pesquisa seja desenvolvida no município de Araçuaí

Responsável: \_\_\_\_\_  
  
Secretaria Municipal de Saúde  
Araçuaí, MG

## ANEXO C - AUTORIZAÇÃO DA SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE ARAÇUAÍ

### AUTORIZAÇÃO

Eu RIITA DE CÁSSIA S. CARDEVILLE abaixo assinado, Secretária Municipal de Saúde de Araçuaí e Gestora do SUS, autorizo a realização do estudo de fatores associados ao adoecimento à ocorrência de surtos de leishmaniose visceral humana no município de Araçuaí, Minas Gerais, a ser conduzido pelos pesquisadores abaixo relacionados. Fui informado pela responsável do estudo sobre as características e objetivos da pesquisa, bem como das atividades que serão realizadas na instituição a qual represento.

Esta instituição está ciente de suas corresponsabilidades como instituição coparticipante do presente projeto de pesquisa e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos participantes de pesquisa nela recrutados.

Araçuaí, 09 de março de 2018.

*riita de Cassia S. Cardeville*  
Secretária M. Saúde  
Araçuaí MG

---

Assinatura e carimbo do responsável institucional

#### LISTA NOMINAL DE PESQUISADORES:

Cleya da Silva Santana Cruz

Mariângela Carneiro - Orientadora

## ANEXO D- AUTORIZAÇÃO DA SUPERINTENDÊNCIA REGIONAL DE SAÚDE DE DIAMANTINA



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE MINAS GERAIS  
SUPERINTENDÊNCIA REGIONAL DE SAÚDE DE DIAMANTINA  
NÚCLEO DE GESTÃO REGIONAL

### AUTORIZAÇÃO SUPERINTENDÊNCIA REGIONAL DE SAÚDE DE DIAMANTINA

Eu Ednézio Jorge Pereira, abaixo assinado, Dirigente Máximo da Superintendência Regional de Saúde de Diamantina, autorizo a realização do estudo de **FATORES ASSOCIADOS AO ADOECIMENTO E OCORRÊNCIA DE SURTOS DE LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA EM MINAS GERAIS**, a ser conduzido pelos pesquisadores abaixo relacionados. Fui informado pela responsável do estudo sobre as características e objetivos da pesquisa, bem como das atividades que serão realizadas na instituição a qual represento.

Esta instituição está ciente de suas responsabilidades como instituição participante do presente projeto de pesquisa e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos participantes de pesquisa nela recrutados.

Diamantina, 04 de junho de 2018.

Ednézio Jorge Pereira de Andrade  
Superintendente Regional de Saúde  
MAA 1.255-02  
3145 - Diamantina

Assinatura e carimbo do responsável institucional

#### LISTA NOMINAL DE PESQUISADORES:

Cleya da Silva Santana Cruz

Mariângela Carneiro - Orientadora

## APÊNDICE 1

### **Estratégia de busca realizada em 17 de agosto de 2018 e atualizada em 2 de fevereiro de 2019. OVID (EMBASE, MEDLINE, GLOBAL HEALTH, AMED)**

1. Risk Factors/ or risk\$.mp. or Risk/
2. causal\$.mp.
3. etiolog\$.mp.
4. precipitating factor\$.mp. or Precipitating Factors/
5. determinant factor\$.mp.
6. attributable factor\$.mp.
7. predictive factor\$.mp.
8. predictor\$.mp.
9. predictive relationship\$.mp.
10. epidemiologic factor\$.mp. or Epidemiologic Factors/
11. association\*.mp. [mp=ab, hw, ti, tn, ot, dm, mf, dv, kw, fx, dq, bt, id, cc, nm, kf, px, rx, an, ui, sy]
12. Leishmaniose visceral.m.p. [mp=ab, hw, ti, tn, ot, dm, mf, dv, kw, fx, dq, bt, id, cc, nm, kf, px, rx, an, ui, sy]
13. leishmaniose visceral americana.m.p. [mp=ab, hw, ti, tn, ot, dm, mf, dv, kw, fx, dq, bt, id, cc, nm, kf, px, rx, an, ui, sy]
14. tropical disease\*.mp. [mp=ab, hw, ti, tn, ot, dm, mf, dv, kw, fx, dq, bt, id, cc, nm, kf, px, rx, an, ui, sy]
15. Leishmania infantum.m.p. [mp=ab, hw, ti, tn, ot, dm, mf, dv, kw, fx, dq, bt, id, cc, nm, kf, px, rx, an, ui, sy]
16. Leishmania donovani.m.p. [mp=ab, hw, ti, tn, ot, dm, mf, dv, kw, fx, dq, bt, id, cc, nm, kf, px, rx, an, ui, sy]
17. Lutzomia longipalpes.m.p. [mp=ab, hw, ti, tn, ot, dm, mf, dv, kw, fx, dq, bt, id, cc, nm, kf, px, rx, an, ui, sy]
18. kalazar.m.p. [mp=ab, hw, ti, tn, ot, dm, mf, dv, kw, fx, dq, bt, id, cc, nm, kf, px, rx, an, ui, sy]
19. black fever.m.p. [mp=ab, hw, ti, tn, ot, dm, mf, dv, kw, fx, dq, bt, id, cc, nm, kf, px, rx, an, ui, sy]

20. leishmania.mp. [mp=ab, hw, ti, tn, ot, dm, mf, dv, kw, fx, dq, bt, id, cc, nm, kf, px, rx, an, ui, sy]
21. incidence\*.mp. [mp=ab, hw, ti, tn, ot, dm, mf, dv, kw, fx, dq, bt, id, cc, nm, kf, px, rx, an, ui, sy]
22. occurrence.mp. [mp=ab, hw, ti, tn, ot, dm, mf, dv, kw, fx, dq, bt, id, cc, nm, kf, px, rx, an, ui, sy]
23. prevalence.mp. [mp=ab, hw, ti, tn, ot, dm, mf, dv, kw, fx, dq, bt, id, cc, nm, kf, px, rx, an, ui, sy]
24. outbreak\*.mp. [mp=ab, hw, ti, tn, ot, dm, mf, dv, kw, fx, dq, bt, id, cc, nm, kf, px, rx, an, ui, sy]
25. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11
26. 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20
27. 21 or 22 or 23 or 24
28. 25 and 26 and 27

***LILACS (in: title, abstract or subject)***

(tw:((risk\* OR causal\* OR etiolog\* OR predict\* OR association\*) AND (Leishmaniose visceral OR leishmaniose visceral americana OR tropical disease\* OR Leishmania infantum OR Leishmania donovani OR Lutzomia longipalpes OR kalazar OR black fever OR leishmania) AND (incidence\* OR occurrence OR prevalence OR outbreak

## APÊNDICE 2

**Incidência de leishmaniose visceral humana nos municípios com população de 20.001 a 50.000 habitantes no Estado de Minas Gerais, Brasil. 2012 a 2017**

Município	Incidência (100.000 hab)					
	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Caeté	2,3	0	2,3	0	6,8	2,3
Brumadinho	0	2,6	0	0	5,2	2,6
Igarapé	2,5	2,5	0	0	2,5	0
Juatuba	3,9	0	0	0	3,9	<b>15,7</b>
Mateus Leme	0	0	0	0	3,3	3,3
São Joaquim de Bicas	6,7	0	3,4	0	0	3,4
Sarzedo	3,3	9,8	0	0	3,3	9,8
Corinto	4,1	4,1	4,1	8,2	<b>24,6</b>	<b>20,5</b>
Três Marias	0	0	0	3,2	6,4	9,6
Santa Bárbara	0	0	3,3	0	0	0
Abaeté	<b>12,7</b>	<b>25,5</b>	4,2	4,2	0	0
Paraopeba	4,1	4,1	8,2	<b>16,5</b>	0	0
Pompéu	0	0	3,2	0	0	0
Matozinhos	2,7	0	0	0	2,7	0
São José da Lapa	0	4,4	<b>13,3</b>	0	0	<b>13,3</b>
Ouro Branco	0	2,6	0	0	0	0
Diamantina	4,2	0	4,2	0	<b>12,5</b>	<b>10,4</b>
Serro	0	0	0	9,3	0	4,7
Capelinha	0	0	0	0	2,7	0
Minas Novas	3,1	0	3,1	0	0	<b>15,6</b>
Belo Oriente	0	3,9	3,9	0	3,9	0
Santana do Paraíso	3,1	3,1	3,1	3,1	<b>12,4</b>	<b>21,7</b>
Aimorés	<b>27,2</b>	<b>11,7</b>	<b>35,0</b>	3,9	7,8	<b>15,6</b>
Conselheiro Pena	<b>38,8</b>	<b>34,5</b>	<b>17,3</b>	12,9	0	8,6
Mutum	0	0	0	3,6	0	3,6
Almenara	<b>14,4</b>	<b>21,7</b>	4,8	7,2	<b>14,4</b>	<b>24,0</b>
Jequitinhonha	3,9	19,6	<b>27,5</b>	<b>19,6</b>	<b>11,8</b>	4,7

<b>Município</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>
Araçuaí	<b>16,0</b>	<b>18,8</b>	<b>21,4</b>	<b>37,5</b>	<b>48,2</b>	<b>42,9</b>
Itaobim	<b>13,9</b>	4,6	9,3	9,3	<b>37,1</b>	<b>46,4</b>
Medina	0	<b>14,0</b>	0	4,7	4,7	4,7
Carai	0	0	4,2	4,2	0	8,5
Padre Paraíso	0	0	0	0	5,0	10,0
Pedra Azul	0	0	0	4,0	0	0
Itambacuri	0	0	0	4,2	0	4,2
João Pinheiro	<b>10,3</b>	<b>14,4</b>	<b>12,4</b>	6,2	8,3	<b>18,6</b>
São Gotardo	0	2,9	0	2,9	0	5,8
Brasília de Minas	0	3,1	3,1	9,2	0	3,1
São João da Ponte	3,9	0	0	3,9	3,9	<b>65,7</b>
Coração de Jesus	0	0	0	7,4	3,7	7,4
Francisco Sá	0	0	3,8	<b>19,0</b>	<b>26,6</b>	<b>57,0</b>
Espinosa	0	0	6,2	0	6,2	9,3
Jaíba	<b>21,3</b>	<b>21,3</b>	<b>13,3</b>	<b>29,3</b>	<b>24,0</b>	<b>24,0</b>
Monte Azul	4,6	4,6	4,6	<b>18,3</b>	9,1	<b>27,4</b>
Porteirinha	0	5,2	<b>15,5</b>	<b>18,1</b>	<b>12,9</b>	<b>10,3</b>
Bonito de Minas	0	0	0	0	9,2	0
Bocaiúva	12,0	2,0	2,0	2,0	4,0	<b>12,0</b>
Buritizero	0	0	0	<b>14,2</b>	3,5	<b>21,2</b>
Várzea da Palma	7,7	0	2,6	7,7	<b>10,3</b>	<b>12,9</b>
Rio Pardo de Minas	3,2	6,5	0	3,2	<b>12,6</b>	6,5
Salinas	2,4	2,4	2,4	2,4	4,8	7,2
Taiobeiras	0	0	0	0	0	6,0
Bom Despacho	6,0	6,0	0	2,0	4,0	2,0
Arcos	0	2,5	5,0	0	2,5	5,0
Bambuí	0	0	4,2	0	0	4,2
Pitangui	0	0	0	3,6	0	0
Santa Rita do Sapucaí	0	2,4	4,8	4,8	0	0
Coromandel	0	0	3,5	0	0	3,5
Monte Carmelo	0	0	0	2,1	0	0
Sacramento	0	0	3,9	0	0	0

**Supplementary Material 1** Factors related to visceral leishmaniasis in an epidemic situation in Brazil, from 1980 to 2019

<b>Study (Authors, date, and place)</b>	<b>study design/ year of study/ unit of analysis</b>	<b>study population/ unit of analysis</b>	<b>Associated factors</b>
<b>Climatic and environmental</b>			
<b>Northeast region</b>			
Werneck & Maguire (2002); Teresina (Piauí state)	Ecological study; Number of VL cases obtained at the National Health Foundation (n = 1,061), from 1993 and 1996; unit of analysis: census sectors	Vegetation Spherical Model: (NDVI average E: 1,934, standard error: 0,503, z = - 3.85) Independent model: (E: 1,161, standard error: 0,429, z = - 2,78)	
Cerbino <i>et al.</i> , (2009); Teresina (Piauí state)	Ecological study; number of VL cases from the National Health Foundation and Municipal Health Secretariat (n = 1,744), from 1991 and 2000; unit of analysis: districts of the municipality	Vegetation r = 0,45 p< 0,01	
Bávia <i>et al.</i> , (2005); Bahia state	Ecological study; number of VL cases obtained from the National Health Foundation (n = 2,099), from 1990-1998; unit of analysis: 33 municipalities	Vegetation Inverse dependence between average NDVI* values and disease incidence in humans (p <0.05)	
Werneck <i>et al.</i> , (2007), Teresina (Piauí state)	Ecological study; data from human cases from 1993 to 1996; unit of analysis: census sectors	The increase in vegetation was associated with a high incidence of human VL.	
Viana <i>et al.</i> , (2011); São Luís (Maranhão state)	Cross-sectional study; number of VL cases obtained from the National Health Foundation (n = 834), from 2002 to 2010; unit of analysis: individual's level.	Precipitation positive association p < 0,001	
de Freitas <i>et al.</i> , (2013); Fortaleza (Ceará state)	Case series study; number of VL cases obtained at the State Secretary of Health of Ceará (n = 1,570), from 2006 to 2012; unit of analysis: individual's level	Precipitation (y = 20,34 - 0,004x, r <sup>2</sup> = 0,03) Average temperature Y = 59,55 - 1,47x, r <sup>2</sup> = 0,22 (ρ = - 0,476) Humidity y = 36,55 - 0,22x, r <sup>2</sup> = 0,19	
Lima <i>et al.</i> , (2017); Natal (Rio Grande do Norte state)	Cross-sectional study; number of VL cases obtained Information System for Notifiable Diseases in Ceará (n =	Precipitation correlation between the total incidence of VL in the	

---

	718), from 1990 to 2014; unit of analysis: 36 neighborhoods	previous year ( $\phi = 0.8483$ ; $p < 0.0001$ ) and precipitation (% of the variation from May to July, $\beta = 0.000336$ ; $p = 0.044$ )
--	---	---

---

### North region

---

dos Reis <i>et al.</i> , (2019); Tocantins state	Ecological study; number of VL cases obtained Information System for Notifiable Diseases in Ceará (n = 2,885), from 2007 to 2014; unit of analysis: municipalities in the state of Tocantins	Precipitation MI = 0,4447 $p < 0,01$ Nocturnal temperature night temperature (MI = 0.3174 $p < 0,01$ ) daytime temperature (MI = - 0.3180 $p < 0,01$ ). Maximum humidity (MI = 0.2444 $p < 0,01$ ) and minimum humidity (MI = 0.1430 $p < 0,01$ ) Altitude MI = -0,3205 $p < 0,01$
Oliveira <i>et al.</i> , (2014); Araguaína (Tocantis state)	Cross-sectional study, cases of VL in children under 15 years of age (n = 821), from 2007 to 2012; unit of analysis: individual's level	Average temperature $r = - 0,4039$ ( $p < 0,01$ )

---

### Social, urban, household, and populational structure

#### Northeast region

---

Rocha <i>et al.</i> , (2018); Teresina (Piauí state)	Ecological study; number of VL cases notified in the Information System for Notifiable Diseases (n = 695), from 2007 to 2016; unit of analysis: individual's level	IUIV (Urban infrastructure vulnerability indicator) (MI from 2007 to 2012: 0.148559; $p = 0.016$ ; and MI from 2012 to 2016: 0.0865751; $p = 0.041$ ). SSVI (Social structure vulnerability indicator) (IM from 2007 to 2012: 0.0823086; $p = 0.041$ ) CVI - Composite vulnerability index (MI from 2007 to 2012: 0.110344; $p = 0.016$ )
--	--	--

Cerbino <i>et al.</i> , (2009); Teresina (Piauí state)	Ecological study; number of VL cases from the National Health Foundation and Municipal Health Secretariat (n = 1,744), from 1991 and 2000; unit of analysis: districts of the municipality	Population growth rate r = 0,34 p < 0,01
--	--	--

### North region

de Toledo <i>et al.</i> , (2017); Araguaína (Tocantins state)	Ecological study; number of VL cases notified and confirmed in the Information System for Notifiable Diseases (n = 1096), from 2007 to 2012; unit of analysis: territorial unit of Araguaína	SSVI (Social structure vulnerability indicator) (MI = 0,132554; p = 0,05 - MI = 0,221152; p = 0,03) IUIV (Indicador de vulnerabilidade de infraestrutura urbana) (MI = 0,127157; p = 0,03 - MI = 0,148091; p = 0,04) CVI - Composite vulnerability index (MI = 0,140858; p = 0,04 - IM = 0,143946; p = 0,01)
---	--	--

### Socioeconomic

#### Northeast region

Werneck & Maguire (2002); Teresina (Piauí state)	Ecological study; Number of VL cases obtained at the National Health Foundation (n = 1,061), from 1993 and 1996; unit of analysis: census sectors	Living in favelas – Spherical Model: (not slum E: - 0.366, standard error: 0.103, z = - 3.75) Independent model: ((not slum E: - 0.433, standard error: 0.102, z = - 4.24)
Cerbino <i>et al.</i> , (2009); Teresina (Piauí state)	Ecological study; number of VL cases from the National Health Foundation and Municipal Health Secretariat (n = 1,744), from 1991 and 2000; unit of analysis: districts of the municipality	Inadequate sewage r = 0,25 p < 0,05; no garbage collection r = -0,29 p < 0,001; households with running water coeficiente -2,16 (-3,67-0,67); p = 0,006; income r = - 0,23; p < 0,01; literacy r = 0,21; p < 0,05; piped water r = - 0,42 p < 0,01
Costa <i>et al.</i> , (2005); Teresina	Case control study; data from the National Health Foundation (n = 44 cases and 176 controls), from 1995	inadequate sewage OR = 4,18; IC 95% 1,47 - 11,80, no regular garbage

(Piauí state)	and 1996; unit of analysis: individual's level	collection OR = 5,99; IC 95% 1,66 - 21,60
de Almeida <i>et al.</i> , (2011); Teresina (Piauí state)	Ecological study; cases of VL obtained from the Information System for Notifiable Diseases (n = 660), from 2001 to 2006; unit of analysis: census sectors	Regular garbage collection MI - 0,209; 1 p< 0.01 Income MI = - 0,2222; p <0,01 Literacy MI 0,3427 %; p< 0.01 of permanent private residences connected to water supply MI -0.4138; p< 0.01. % of permanent private residences connected to Sewerage MI -0.4247; p< 0.01
Lima <i>et al.</i> , (2017); Natal (Rio Grande do Norte state)	Cross-sectional study; cases of VL obtained from the Information System for Notifiable Diseases (n = 718), from 1990 to 2014; unit of analysis: 36 neighborhoods	Number of inhabitants per household ( $R^2 = 0,58$ p = 0,0247); lack of basic sanitation $R^2 = 0,58$ p = 0,0036; garbage collection $R^2 = 0,68$ p = 0,0044; literacy in the neighborhood $R^2 = 0,54$ ; p = 0,0254
Araújo <i>et al.</i> , (2018); Ceará state	Cross-sectional study; VL cases reported in the bulletins issued by the State Health Secretariat and documents from the Ministry of Health and Atlas Brazil, (n = 12,279), from 1986 to 2017; unit of analysis: individual's level	Municipal Human Development Index (HDI) (r = 0.44 (p <0.0001) and per capita income (r = 0.63, p <0.0001)
Werneck <i>et al.</i> , (2007); Teresina (Piauí state)	Ecological study; data from human cases from 1993 to 1996; unit of analysis: census sectors	Poor socioeconomic conditions have been associated with a high incidence of human VL
Oliveira <i>et al.</i> , (2008); Três Lagoas (Mato Grosso do Sul State)	Cross-sectional study; data source: serological tests (n = 220), from January to July 2002; unit of analysis: individual's level	Garbage accumulation in the home was not a risk factor for infection  There was no relationship between VL infection and education of the head of the family

### Individual

#### Northeast region

Werneck <i>et al.</i> , (2002); Teresina (Piauí state)	Cross-sectional study; positive VL cases in serological and skin tests (n = 200), from 1995 to 1996; unit of analysis: municipality	Age –The positivity in the <i>leishmania</i> skin test increased with age (p < 0.001)
Costa <i>et al.</i> , (2005); Teresina (Piauí state)	Case control study; data from the National Health Foundation (n = 44 cases and 176 controls), from 1995 and 1996; unit of analysis: individual's level	Age – children aged five to ten years old (OR = 0.02; CI 95% 0.00-0.08); children from one to four years (OR = 0,08; IC 95% 0,01-0,39)
de Almeida <i>et al.</i> , (2011); Teresina (Piauí state)	Ecological study; Ecological study; cases of VL obtained from the Information System for Notifiable Diseases (n = 660), from 2001 to 2006; unit of analysis: census sectors	Age MI: 0,5054 p <0,01
Oliveira <i>et al.</i> , (2014); Teresina (Piauí state)	cases of VL in children under 15 years of age (n = 821), from 2007 to 2012; unit of analysis: individual's level	Age group and one and five years old (58,6%; p <0,01)
Lima <i>et al.</i> , (2017); Natal (Rio Grande do Norte state)	cross-sectional study; number of VL cases obtained Information System for Notifiable Diseases in Ceará (n = 718), from 1990 to 2014; unit of analysis: 36 neighborhoods	Male gender and the age groups <1 year old ( $\beta$ = 0.000799; p = 0.021), 1 to 4 years old ( $\beta$ = 0.000559; p = 0.01), and 20 to 30 years old ( $\beta$ = 0.000442; p = < 0.0001)
Brazuna <i>et al.</i> , (2012); Campo Grande (Mato Grosso do Sul state)	Case series study; number of VL cases obtained from the Information System for Notifiable Diseases (n = 951), from 2002 to 2009; unit of analysis: municipalities.	Male gender (Incidence: 25.2 p < 0.0001)

### Central-West region

(Carranza-Tamayo <i>et al.</i> , 2016); Brasília (Distrito Federal)	Cross-sectional study; cases of VL in skin, molecular, immunochromatographic tests (n = 700), from 2007 and 2008; unit of analysis: region	Age (OR = 3,04; IC 95% 1,86-4,99)
Oliveira <i>et al.</i> , (2008); Três Lagoas (Mato Grosso do Sul State)	Cross-sectional study; data source: serological tests (n = 220), from January to July 2002; unit of analysis: individual's level	There was no association between sex and age

### Southeast region

Borges <i>et al.</i> , (2008); Belo Horizonte (Minas Gerais state)	Case control study; data from the Information System for Notifiable Diseases (n = 82 cases and 164 controls), in 2006; unit of analysis: individual's level	Male gender - association (higher chance) Age (IC 95% 14,64-823,30; p = 0,000)
--	---	---

### Vector

#### Northeast region

Costa <i>et al.</i> , (1990); Piauí state	Ecological study; number of notified VL cases from the main hospitals in Teresina, from 1971-1986; unit of analysis: and 11 homogeneous microregions	Homes investigated and infested by <i>L. longipalpis</i> r = 0,55
Bávia <i>et al.</i> , (2005); Bahia state	Ecological study; number of VL cases obtained from the National Health Foundation (n = 2,099), from 1990-1998; unit of analysis: 33 municipalities	Number of sandflies p <0,05
Ximenes <i>et al.</i> , (2007); Municipalities Rio Grande do Norte state	Ecological study; reported VL cases, unit of analysis: municipalities	Vector species - association (higher chance)
Lima <i>et al.</i> , (2017); Natal (Rio Grande do Norte state)	Cross-sectional study; number of VL cases obtained Information System for Notifiable Diseases in Ceará (n = 718), from 1990 to 2014; unit of analysis: 36 neighborhoods	Vector infestation rs = 0,519; p = 0,027

### Presence of dogs

#### Northeast region

de Freitas <i>et al.</i> , (2013); Fortaleza (Ceará state)	Case series study; number of VL cases obtained at the State Secretary of Health of Ceará (n = 1,570), from 2006 to 2012; unit of analysis: individual's level	Seropositive dogs $y = 2197 - 908,6x$ , $r^2 = 0,72$ $y = 7,67 + 0,20x$ , $r^2 = 0,230$ ; canine population ( $y = 2197 - 908,6x$ , $r^2 = 0,72$ )
Werneck <i>et al.</i> , (2007); Teresina (Piauí state)	Ecological study; data from human of VL cases (n= 1,061) from 1993 to 1996; Unit of analysis: census sectors	association prevalence of canine seropositivity
Jerônimo <i>et al.</i> ,	Cross-sectional study; data source:	VL was not associated

---

(2004); Natal (Rio Grande do Norte state)	skin test; (1,106 people); unit of analysis: individual's level	with dog ownership
---	---	--------------------

---

### Southeast region

---

Borges <i>et al.</i> , (2009); Belo Horizonte (Minas Gerias state)	Case control study; data from Information System for Notifiable Diseases (n = 80 cases and 160 controls), in 2006; unit of analysis: individual's level	Number of dogs in the household – association (higher chance)
--	---	---

---

### Presence of other animals

#### Central-West region

---

Carranza-Tamayo <i>et al.</i> , (2016); Brasília (Distrito Federal)	Cross-sectional study; cases of VL in skin, molecular, immunochromatographic tests (n = 700), from 2007 and 2008; unit of analysis: region	Presence of opossums OR = 1,46; IC 95% 1,02 -2,10
---	--	---

---

#### Southeast region

---

Borges <i>et al.</i> , (2009); Belo Horizonte (Minas Gerias state)	Case control study; data from the Notifiable Diseases Information System (n = 80 cases and 160 controls), in 2006; unit of analysis: individual's level	Presence of opossums OR = 0,19; presence of ducks, (OR= 4.18; CI 95% = 0.74 and 23.32), rodents (OR = 1.81; CI 95% = 0.96 and 3.39) and chickens (OR = 1.47; CI 95% = 0.74 and 2.90)
--	---	--

---

#### Northeast region

---

Jerônimo <i>et al.</i> , (2004); Natal (Rio Grande do Norte state)	Cross-sectional study; data source: skin test; (1,106 people); unit of analysis: individual's level	Visceral leishmaniasis was not associated with the possession of other animals.
--	---	---

---

E - Estimate; NDVI - Normalized Difference Vegetation Index; r - Pearson's correlation coefficient; R<sup>2</sup> - Spearman's correlation test; Y - incidence coefficient;  $\beta$  - parameter that measures the association in question;  $\phi$  - degree of autocorrelation; IM - Moran Index; OR - odds ratio; rs - infestation rates