

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE PARASITOLOGIA

Carla Maria Dias Lopes

**PADRÕES ESPAÇO-TEMPORAIS, DEFINIÇÃO DE ÁREAS PRIORITÁRIAS E
FATORES ASSOCIADOS À OCORRÊNCIA DE LEISHMANIOSE VISCERAL
HUMANA EM BELO HORIZONTE, MINAS GERAIS**

Belo Horizonte
2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE PARASITOLOGIA

**PADRÕES ESPAÇO-TEMPORAIS, DEFINIÇÃO DE ÁREAS PRIORITÁRIAS E
FATORES ASSOCIADOS À OCORRÊNCIA DE LEISHMANIOSE VISCERAL
HUMANA EM BELO HORIZONTE, MINAS GERAIS**

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

Orientador: David Soeiro Barbosa

Co-orientadora: Maria Helena Franco
Morais

Área de Concentração: Epidemiologia das
Doenças Infecciosas e Parasitárias

Linha de Pesquisa: Epidemiologia

Belo Horizonte
2022

043

Lopes, Carla Maria Dias.

Padrões espaço-temporais, definição de áreas prioritárias e fatores associados à ocorrência de Leishmaniose visceral humana em Belo Horizonte, Minas Gerais [manuscrito] / Carla Maria Dias Lopes. – 2022.

106 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: David Soeiro Barbosa. Co-orientadora: Maria Helena Franco Morais.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Parasitologia.

1. Parasitologia. 2. Leishmaniose Visceral. 3. Epidemiologia. 4. Análise Espacial. I. Barbosa, David Soeiro. II. Morais, Maria Helena Franco. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 576.88/.89



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PARASITOLOGIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

"PADRÕES ESPAÇO-TEMPORAIS, DEFINIÇÃO DE ÁREAS PRIORITÁRIAS E FATORES ASSOCIADOS À OCORRÊNCIA DE LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA EM BELO HORIZONTE, MINAS GERAIS".

ALUNA: CARLA MARIA DIAS LOPES

Tese de Doutorado defendida e aprovada, no dia **24 de fevereiro de 2022**, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Parasitologia da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes doutores:

Andréa Sobral de Almeida
ENSP/FIOCRUZ

Danielle Ferreira de Magalhães Soares
EV/UFMG

Vagner Braga Nunes Coelho
IGC/UFMG

Vinícius Silva Belo
UFSJ

David Soeiro Barbosa - Orientador
UFMG

Maria Helena Franco Morais - Coorientadora
PBH

Belo Horizonte, 24 de fevereiro de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **David Soeiro Barbosa, Professor do Magistério Superior**, em 02/03/2022, às 19:39, 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 03/03/2022, às 11:35, 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 **Andréa Sobral de Almeida, Usuário Externo**, em 03/03/2022, às 12:00, 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 **Vagner Braga Nunes Coelho, Professor do Magistério Superior**, em 04/03/2022, às 18:34, 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 **Maria Helena Franco Morais, Usuário Externo**, em 17/03/2022, às 11:56, 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 **Danielle Ferreira de Magalhaes Soares, Professora do Magistério Superior**, em 06/04/2022, às 19:32, 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, informando o código verificador **1283498** e o código CRC **ED4368AF**.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PARASITOLOGIA

ATA DE DEFESA DE TESE

CARLA MARIA DIAS LOPES - 331/2022/01

ENTRADA 1º/2017 - MATRICULA: 2017708598

Às 14:00 horas do dia 24 de fevereiro de 2022, por videoconferência, realizou-se a sessão pública para a defesa da Tese de Carla Maria Dias Lopes. A presidência da sessão coube ao professor David Soeiro Barbosa, orientador. Inicialmente, o presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora constituída pelos doutores: Andréa Sobral de Almeida, ENSP/FIOCRUZ, Danielle Ferreira de Magalhães Soares, EV/UFMG, Vagner Braga Nunes Coelho, IGC/UFMG, Vinícius Silva Belo, UFSJ, David Soeiro Barbosa, UFMG, orientador e Maria Helena Franco Morais, PBH, coorientadora. Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua Tese de Doutorado, intitulada: "Padrões espaço-temporais, definição de áreas prioritárias e fatores associados à ocorrência de leishmaniose visceral humana em Belo Horizonte, Minas Gerais", área de concentração: Epidemiologia e Controle de Doenças Infecciosas e Parasitárias. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público e decidiu considerar aprovada a Tese de Doutorado. O resultado final foi comunicado publicamente a candidata pelo presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 24 de fevereiro de 2022.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por David Soeiro Barbosa, Professor do Magistério Superior, em 02/03/2022, às 19:39, 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 03/03/2022, às 11:35, 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 Andréa Sobral de Almeida, Usuário Externo, em 03/03/2022, às 12:00, 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 Vagner Braga Nunes Coelho, Professor do Magistério

DEDICATÓRIA

Dedico esta Tese aos meus pais,
Maria Madalena Dias Lopes e Edson Rudá Matos Lopes,
por toda dedicação desde meus primeiros aprendizados e pela torcida na
continuidade de minha trajetória educativa.

Ao meu filho Miguel Lopes de Paulo, meu mulunguinho, tico-tico, você tornou cada
dificuldade nesta jornada mais leve. Grata por me apoiar, comemorar comigo a cada
passo e amadurecer tanto neste processo.

À minha irmã Ana Angélica e meus lindos sobrinhos Samuel e Eduardo. Os
momentos com vocês tornam tudo mais leve.

Ao vovô Raimundo, que sempre se preocupa em conversar comigo sobre os
assuntos de minhas pesquisas. O senhor é exemplo de serenidade e de lucidez.

AGRADECIMENTOS

À Deus, São Miguel Arcanjo e minha Mãe Rainha que me conduziram nesta jornada, impedindo que eu sucumbisse nas adversidades e me defendendo nos momentos de embate.

Ao professor David Soeiro Barbosa, pela condução sempre atenta, respeitosa e dedicada da orientação deste trabalho.

À Maria Helena Franco Morais, minha co-orientadora, que sempre contribuiu muito pra qualificação do meu trabalho, sem perder a doçura e preocupação comigo.

A todos os professores das disciplinas que cursei durante o Doutorado por contribuir com minha qualificação profissional.

Aos professores que contribuíram na minha qualificação, na apresentação de seminário no departamento, na avaliação de minha apresentação oral durante o ChagasLeish 2021. Cada questionamento permitiu a reflexão e reelaboração do meu trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Parasitologia, que depois de passados 10 anos de minha conclusão do mestrado, me acolheu novamente. É muito bom saber que tenho pra onde voltar. Em especial, agradeço às secretárias Sumara e Sibebe, por sempre me atender com cordialidade e competência.

Aos colegas do Laboratório de Epidemiologia que me apoiaram e incentivaram durante a execução deste projeto, principalmente o Diogo Tavares por tanto me ajudar nas análises espaciais.

Às grandes amigas que fiz neste tempo, Andreína, Selma, Juliana, Fernanda, Giovana, aos amigos Fabrício e Lucas. Nossos momentos de luta juntos e também de celebração nunca serão esquecidos.

À professora Mariângela por ser colaboradora e por nos transmitir tanta serenidade.

Ao IFPA e ao IFMG por terem me concedido afastamento para realização do doutorado, em especial aos amigos que junto comigo trilharam suas formações e torceram pro meu sucesso.

Ao município de Belo Horizonte, que através da Secretaria Municipal de Saúde permitiu que eu trabalhasse com os dados de leishmaniose visceral do município.

À Andrea Scarpelli por me manter firme na trajetória, em especial no momento da qualificação.

E a todos que contribuíram de alguma forma para a execução desta tese.

RESUMO

Introdução: Nas Américas, a leishmaniose visceral (LV) resulta da transmissão zoonótica de *Leishmania infantum*. O Brasil é o responsável por cerca de 96% dos casos ocorridos nas Américas, sendo que Minas Gerais (MG) se destaca com elevado número de casos. A elevada ocorrência da doença na Região Metropolitana de Belo Horizonte reforça seu perfil urbanizado no país, sendo que esta espalhou-se rapidamente pelo município desde o primeiro registro da doença no município de Belo Horizonte-MG. **Objetivos:** 1) Analisar, em uma perspectiva histórica ao longo de 25 anos iniciais a LV humana em Belo Horizonte-MG, Brasil; 2) Analisar fatores associados à ocorrência de LV humana em Belo Horizonte-MG. **Métodos:** 1) Estudo ecológico dos casos de LV humana de janeiro de 1994 a dezembro de 2018 em Belo Horizonte-MG. Analisou-se a incidência total, por gênero e por faixa etária, as taxas de letalidade de LV humana e a coinfeção LV/ vírus da imunodeficiência humana (HIV) anuais no município. Para explorar e descrever as mudanças nos padrões espaço-temporais de transmissão nos diferentes períodos, a LV humana foi analisada tendo como unidade temporal de estudo os quinquênios compreendidos no período do estudo. Como unidade espacial foram analisadas as 152 áreas de abrangência dos centros de saúde do município. Foram utilizadas como abordagens de análises espaciais e temporais a suavização bayesiana da incidência, distribuição direcional e análise de varredura de agrupamentos espaço-temporais. 2) Estudo ecológico com ênfase na análise de fatores associados à ocorrência da LV humana, referente ao período de 2008 a 2012, nas 152 áreas de abrangência dos centros de saúde de Belo Horizonte. Foi analisada a associação entre a LV humana e fatores relacionados à infecção canina por LV, saneamento básico, condições socioeconômicas e fatores ambientais. Um modelo global de regressão para a fase exploratória (modelo *spatial lag*) e a regressão geograficamente ponderada foram empregados. **Resultados:** 1) A LV humana foi introduzida em Belo Horizonte pelas regionais Leste e Nordeste, de onde se expandiu para áreas das regionais Norte, Venda Nova e Pampulha. O estudo demonstrou a endemização da LV em Belo Horizonte no período avaliado. Nos últimos 10 anos houve uma discreta mudança no padrão demográfico da doença, passando a acometer mais pacientes na idade avançada e menos crianças até 4 anos. Mesmo a população feminina do município sendo maior, durante todo o período do estudo, a incidência de casos de LV em homens foi superior à incidência em mulheres. A coinfeção LV/HIV apresentou tendência de crescimento. A análise de varredura detectou áreas/períodos de maior risco relativo para LV humana, sugerindo que sejam priorizadas para vigilância e controle da LV humana. Dentre estas, destacam-se as áreas de abrangência dos centros de saúde São Miguel Arcanjo e Cafezal (ambas na regional Centro-sul) e outras áreas nas regionais Nordeste, Noroeste, Pampulha, Venda Nova, Norte e Leste. 2) O modelo final explica cerca de 56% da incidência suavizada de LV humana, que está associada nas áreas de abrangência ao Índice de Vulnerabilidade de Saúde e aos casos de LV canina acumulados. **Conclusão:** O estudo contribui no melhor entendimento do perfil epidemiológico e na identificação de áreas prioritárias e de ações para desenvolvimento das ações de controle e monitoramento, com possibilidade de alocação mais efetiva de recurso.

Palavras-chave: Leishmaniose visceral; epidemiologia; análise espacial; fatores associados.

ABSTRACT

Introduction: In the Americas, visceral leishmaniasis (VL) results from the zoonotic transmission of *Leishmania infantum*. Brazil is responsible for about 96% of cases in the Americas, and Minas Gerais (MG) stands out with a high number of cases. The high occurrence of the disease in the Metropolitan Region of Belo Horizonte reinforces its urbanized profile in the country, and it has spread rapidly throughout the city since the first record of the disease in the city of Belo Horizonte-MG. **Objectives:** 1) To analyze, in a historical perspective over the initial 25 years, human VL in Belo Horizonte-MG, Brazil; 2) To analyze factors associated with the occurrence of human VL in Belo Horizonte-MG. **Methods:** 1) Ecological study of human VL cases from January 1994 to December 2018 in Belo Horizonte-MG. The total incidence, by gender and by age group, the annual lethality rates of human VL and the VL/human immunodeficiency virus (HIV) co-infection in the municipality were analyzed. To explore and describe the changes in the spatio-temporal patterns of transmission in the different periods, the human VL was analyzed having as the temporal unit of study the five-year period included in the study period. As a spatial unit, the 152 areas covered by the city's health centers were analyzed. Bayesian incidence smoothing, directional distribution and scan analysis of spatio-temporal clusters were used as spatial and temporal analysis approaches. 2) Ecological study with emphasis on the analysis of factors associated with the occurrence of human VL, referring to the period from 2008 to 2012, in the 152 areas covered by health centers in Belo Horizonte. The association between human VL and factors related to canine VL infection, basic sanitation, socioeconomic conditions and environmental factors was analyzed. A global regression model for the exploratory phase (spatial lag model) and geographically weighted regression were used. **Results:** 1) Human VL was introduced in Belo Horizonte by the East and Northeast regions, from where it expanded to the North, Venda Nova and Pampulha regions. The study demonstrated the endemicity of VL in Belo Horizonte during the period evaluated. In the last 10 years, there has been a slight change in the demographic pattern of the disease, with more patients at an advanced age and fewer children under 4 years of age. Even though the female population of the municipality was larger, throughout the study period, the incidence of VL cases in men was higher than in women. The LV/HIV co-infection showed a growing trend. The scan analysis detected areas/periods of greater relative risk for human VL, suggesting that they should be prioritized for surveillance and control of human VL. Among these, the areas covered by the São Miguel Arcanjo and Cafezal health centers (both in the Center-South region) and other areas in the Northeast, Northwest, Pampulha, Venda Nova, North and East regions stand out. 2) The final model explains about 56% of the smoothed incidence of human VL, which is associated in the areas covered by the Health Vulnerability Index and the accumulated cases of canine VL. **Conclusion:** The study contributes to a better understanding of the epidemiological profile and to the identification of priority areas and actions for the development of control and monitoring actions, with the possibility of more effective allocation of resources.

Keywords: Visceral leishmaniasis; epidemiology; spatial analysis; associated factors

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 - Casos de LV humana nos países com o maior número de casos, Região das Américas, 2001-2019	25
Figura 02 - (A) Localização do estado de Minas Gerais; (B) Região Metropolitana de Belo Horizonte; (C) Regionais administrativas de Belo Horizonte; (D) Áreas de abrangência dos centros de saúde de Belo Horizonte	35
Figura 03 - Incidência de LV (por 100.000 habitantes) e letalidade por LV em Belo Horizonte, Brasil, entre 1994 e 2018 (por ano)	42
Figura 04 - Proporção anual da co-infecção LV-HIV em Belo Horizonte, Brasil, entre 2001 e 2018 (%)	43
Figura 05 - Incidência anual (/100.000 habitantes) de LV em Belo Horizonte, Brasil, entre 1994 e 2018, plotada de acordo com o gênero	46
Figura 06 - Incidência anual (/100.000 habitantes) de LV em Belo Horizonte, Brasil, entre 1994 e 2018, plotada de acordo com a faixa etária	47
Figura 07 - Incidência bruta acumulada de leishmaniose visceral humana (por 100.000 habitantes) por quinquênio, nas áreas de abrangência de Belo Horizonte, Brasil, entre 1994 e 2018	48
Figura 08 - Incidência suavizada acumulada de leishmaniose visceral humana (por 100.000 habitantes) por quinquênio, nas áreas de abrangência de Belo Horizonte, Brasil, entre 1994 e 2018	49
Figura 09 - Distribuição direcional da leishmaniose visceral humana por quinquênio em Belo Horizonte, Brasil, entre 1994 e 2018	50
Figura 10 - Análise de varredura de agrupamentos espaço-temporais para infecção por LV em Belo Horizonte, Brasil, entre 1994 e 2018	51
Figura 11 – Gráfico do diagrama de dispersão (análise de autocorrelação espacial de Moran) dos resíduos do modelo <i>spatial error</i>	70
Figura 12 – Gráfico do diagrama de dispersão (análise de autocorrelação espacial de Moran) dos resíduos do modelo <i>spatial lag</i>	71
Figura 13 - Mapa do diagrama de dispersão (análise de autocorrelação espacial de Moran) dos resíduos do modelo <i>spatial lag</i> : LISA map	73
Figura 14 - Mapa do diagrama de dispersão (análise de autocorrelação espacial de Moran) dos resíduos do modelo <i>spatial lag</i> : LISA map mostrando a significância	73

Figura 15 - Distribuição do coeficiente local de determinação (R^2) entre LV humana acumulada e variáveis independentes nas áreas de abrangência de Belo Horizonte, MG (Acima) e distribuição do parâmetro local estimado (parâmetro beta) entre LV humana e total de casos de LV canina (Abaixo, à esquerda) e IVS (Abaixo, à direita) (Áreas de abrangência dos centros de saúde de Belo Horizonte, MG)	73
Figura 16 - Histograma dos Resíduos do Modelo Final de Regressão GWR	76
Figura 17 - Distribuição espacial dos Resíduos da Regressão GWR	77
Figura 18 - Gráfico do Diagrama de dispersão dos resíduos (análise de autocorrelação espacial) do modelo final de Regressão GWR	78
Figura 19 - Mapa do Diagrama de dispersão dos resíduos (análise de autocorrelação espacial) do modelo final de Regressão GWR (LISA map de significância)	78
Figura 20 - Mapa do Diagrama de dispersão dos resíduos (análise de autocorrelação espacial) do modelo final de Regressão GWR (LISA map)	79

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 - Casos de LV humana confirmados pelo SINAN municipal, incidência/100.000 habitantes, número de óbitos por LV humana, taxa de letalidade, número e proporção de co-infectados LV–HIV em Belo Horizonte por ano, no período entre 1994 e 2018	41
Tabela 02 - Casos de LV humana, percentual (%) e incidência por gênero em Belo Horizonte por ano, no período entre 1994 e 2018	44
Tabela 03 - Casos de LV humana, percentual (%) e incidência por faixa etária (INC) em Belo Horizonte por ano, no período entre 1994 e 2018	45
Tabela 04 - Localização do ponto médio das Elipses de Distribuição Direcional da Leishmaniose Visceral Humana em Belo Horizonte, entre 1994 e 2018 (por quinquênio)	50
Tabela 05 - Medidas das Elipses de Distribuição Direcional da Leishmaniose Visceral Humana em Belo Horizonte, entre 1994 e 2018 (por quinquênio)	51
Tabela 06 - Características dos agrupamentos espaço-temporais dos casos de LV humana em Belo Horizonte, Brasil, entre 1994 e 2018: população, número de casos, casos esperados, observados/esperados, risco relativo, período e valor de p de cada aglomerado identificado	53
Tabela 07 - Variáveis analisadas na fase exploratória da análise de fatores associados à leishmaniose visceral humana nas áreas de abrangência de Belo Horizonte, Minas Gerais, entre 2008 e 2012	62
Tabela 08 - Medidas sumário e resultado do teste de normalidade das variáveis independentes	66
Tabela 09 - Variáveis associadas à incidência de LV humana (Correlação de Spearman, significância de 5% e de 1%)	67
Tabela 10 - Variáveis associadas à incidência de LV humana (Modelo 1, regressão clássica do tipo OLS, significância de 5%)	68
Tabela 11 - Comparação entre os dois modelos de regressão OLS	68
Tabela 12 - Variáveis associadas à incidência de LV humana (Modelo 2, regressão clássica do tipo OLS, significância de 5%)	68
Tabela 13 - Diagnóstico de dependência espacial do modelo 2 de regressão OLS	68
Tabela 14 - Comparação entre modelos de regressão	69

Tabela 15 - Variáveis associadas à incidência de LV humana (Regressão <i>spatial error</i> , significância de 5%)	69
Tabela 16 - Variáveis associadas à incidência de LV humana (Regressão <i>spatial lag</i> , significância de 5%)	71
Tabela 17 - Medidas sumário dos coeficientes locais das variáveis associadas à incidência de LV humana (Regressão GWR)	74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Área de abrangência
AIC	<i>Akaike Information Criterion</i> (Critério de informação de Akaike)
BH	Belo Horizonte
CE	Ceará
DAT	<i>Direct Agglutination Test</i> (Teste de Aglutinação Direta)
DIZO	Diretoria de Zoonoses
DP	Desvio-padrão
ELISA	<i>Enzyme-Linked immunosorbent Assay</i> (Ensaio de imunoabsorção enzimática)
GIS	<i>Geographical Information System</i> (Sistemas de informações geográficas)
GWR	<i>Geographically Weighted Regression</i> (Regressão geograficamente ponderada)
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> (Vírus da imunodeficiência humana)
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IVS	Índice de Vulnerabilidade da Saúde
LISA	<i>Local Indicator of Spatial Association</i> (Indicador Local de Associação Espacial)
LV	Leishmaniose visceral
MA	Maranhão
MD	Média
MG	Minas Gerais
MS	Mato Grosso do Sul
N.A.	Não se aplica

NDVI	<i>Normalized Difference Vegetation Index</i> (Índice de vegetação por diferença normalizada)
OLS	<i>Ordinary Least Squares</i> (Mínimos quadrados ordinários)
PI	Piauí
PVCLV	Programa de vigilância e controle da leishmaniose visceral
R ²	Coefficiente local ou global de determinação
RIFI	Reação de imunofluorescência indireta
RMBH	Região metropolitana de Belo Horizonte
RN	Rio Grande do Norte
RR	Risco relativo
SCZOO	Sistema de Informação de zoonoses
SINAN	Sistema de informação de agravos de notificação
SP	São Paulo
SUS	Sistema único de saúde
UBS	Unidades básicas de saúde

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 REFERENCIAL TEÓRICO	20
2.1 Aspectos gerais relacionados à <i>Leishmania</i> spp. e às leishmanioses	20
2.2 Espécie causadora da leishmaniose visceral	20
2.3 Sintomatologia da leishmaniose visceral	20
2.4 Diagnóstico e tratamento da leishmaniose visceral	21
2.5 Transmissão da leishmaniose visceral e aspectos relacionados ao vetor	22
2.6 Hospedeiro vertebrado da leishmaniose visceral	23
2.7 Leishmaniose visceral nas Américas	24
2.8 Leishmaniose visceral no Brasil	25
2.9 Leishmaniose visceral em Minas Gerais	25
2.10 Leishmaniose visceral na Região Metropolitana de Belo Horizonte	26
2.11 Leishmaniose visceral em Belo Horizonte	26
2.11.1 <u>Histórico da LV em BH</u>	26
2.11.2 <u>Fatores associados a LV em BH</u>	27
2.11.3 <u>Desafios para o controle da LV em BH</u>	28
2.12 Desafios no controle da leishmaniose visceral	28
2.13 Uso de Sistemas de Informação Geográfica no estudo da Leishmaniose Visceral	29
3 JUSTIFICATIVA	32
4 OBJETIVOS	33
4.1 Objetivo geral	33
4.2 Objetivos específicos	33
5 METODOLOGIA	34
5.1 Considerações éticas	34
5.2 Área de Estudo	34
5.3 Estimativas populacionais e bases geográficas	35
5.4 Fonte de dados de leishmaniose visceral humana	36
6 CAPÍTULOS	37

6.1 Capítulo 1: Leishmaniose Visceral em área urbana do Sudeste do Brasil (1994-2018): aspectos epidemiológicos e análise espaço temporal em uma perspectiva histórica desde o registro da doença	37
<u>6.1.1 Objetivo específico</u>	37
<u>6.1.2 Metodologia</u>	37
6.1.2.1 <i>Desenho de estudo</i>	37
6.1.2.2 <i>Aspectos epidemiológicos</i>	37
6.1.2.3 <i>Análises espaciais e temporais</i>	37
<u>6.1.2.3.1 Incidência bruta e suavização espacial bayesiana</u>	38
<u>6.1.2.3.2 Distribuição direcional (Elipse direcional)</u>	39
<u>6.1.2.3.3 Análise de Varredura de aglomerados espaço-temporais</u>	39
6.1.2.4 <i>Softwares utilizados</i>	40
<u>6.1.3 Resultados</u>	40
6.1.3.1 <i>Aspectos epidemiológicos</i>	40
6.1.3.2 <i>Análise espacial e temporal da LV humana em Belo Horizonte</i>	47
<u>6.1.4 Discussão</u>	53
<u>6.1.5 Conclusões</u>	57
6.2 Capítulo 2: Fatores socioeconômicos e ambientais associados à ocorrência da leishmaniose visceral humana em Belo Horizonte-MG, Brasil	58
<u>6.2.1 Objetivo específico</u>	58
<u>6.2.2 Metodologia</u>	58
6.2.2.1 <i>Desenho de estudo</i>	58
6.2.2.2 <i>Variável desfecho ou dependente</i>	58
6.2.2.3 <i>Variáveis explicativas ou independentes</i>	59
6.2.2.4 <i>Regressão Espacial Global e Local</i>	64
6.2.2.5 <i>Softwares utilizados</i>	65
<u>6.2.3 Resultados</u>	66
6.2.3.1 <i>Análises preliminares e exploratórias</i>	66
6.2.3.2 <i>Regressão clássica</i>	67
6.2.3.3 <i>Regressão espacial</i>	69
<u>6.2.4 Discussão</u>	80
<u>6.2.5 Conclusões</u>	81
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	83

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	84
ANEXO A – Aprovação do CEP/UFMG	96
ANEXO B – Termo de anuência institucional da instituição co-participante – SMSA-BH	97
ANEXO C - Parecer consubstanciado do CP da SMSA-BH	98
ANEXO D – Regressão OLS, IVS, total de casos de LV canina e altitude média como fatores associados à LV humana	101
ANEXO E - Regressão OLS, modelo com IVS e total de casos de LV canina como fatores associados à LV humana	102
ANEXO F - Regressão <i>spatial error</i>, modelo com IVS e total de casos de LV canina como fatores associados à LV humana	103
ANEXO G - Regressão <i>spatial lag</i>, modelo com IVS e total de casos de LV canina como fatores associados à LV humana	104
ANEXO H - Regressão GWR, modelo com IVS e total de casos de LV canina como fatores associados à LV humana	105

1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral resulta da transmissão zoonótica de *Le. infantum*, representando um importante problema de saúde pública devido à sua alta morbimortalidade e ampla distribuição geográfica. A doença é endêmica em 13 países das Américas, dentre os quais o Brasil destacou-se por ser o responsável por cerca de 97% dos casos ocorridos (OPAS, 2020). No período entre 1990 e 2016, a carga da doença aumentou em alguns estados das regiões Nordeste e Sudeste do país (BEZERRA *et al.*, 2018).

Na região Sudeste, Minas Gerais concentra um elevado número de casos de LV, sendo a Região Metropolitana de Belo Horizonte (RMBH) uma das seis responsáveis pela expansão e manutenção da LV no estado (SILVA *et al.*, 2017). A LV na RMBH foi registrada inicialmente em Sabará em 1989 (GENARO *et al.*, 1990), de onde a partir de 1994 foi introduzida em Belo Horizonte (OLIVEIRA *et al.*, 2001). A ocorrência da maioria dos casos (65%) na RMBH, nos anos iniciais em Belo Horizonte, demonstra a urbanização da doença. (SILVA *et al.*, 2001). Dentre os fatores ambientais e socioeconômicos associados ao risco de LV humana em Belo Horizonte, estudos apontam altitude entre 780 e 880 metros, focos de leishmaniose visceral canina, bem como número de cães no domicílio, dentre outros fatores associados à renda e educação da população e às características das residências e seus entornos (BORGES *et al.*, 2009; de ARAÚJO *et al.*, 2013; MARGONARI *et al.*, 2006; OLIVEIRA *et al.*, 2006).

As medidas de controle empregadas no município como um todo, desde a emergência da LV, não foram suficientes para conter a expansão territorial e reduzir a transmissão do parasito (ROCHA *et al.*, 2018). A intervenção em áreas prioritárias, por sua vez, trouxe resultados na redução da ocorrência de casos da doença humana e animal (BRUHN *et al.*, 2018a; MORAIS *et al.*, 2020; ROCHA *et al.*, 2018). Observa-se, entretanto, que algumas áreas permanecem como focos mantenedores da LV (BRUHN *et al.*, 2018a; de ARAÚJO *et al.*, 2013; de ARRUDA *et al.*, 2019; OLIVEIRA *et al.*, 2001;), situação também evidenciada em outros municípios, como Bauru, São Paulo (MATSUMOTO *et al.*, 2021).

No município de Belo Horizonte - MG, não há estudos de análise espacial com uma série histórica que contemple a ocorrência da LV desde seu primeiro registro no município, datado de 1994. Portanto, a análise da evolução temporal e espacial da LV é de grande relevância para uma abordagem mais abrangente sobre sua disseminação ao longo dos anos.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Aspectos gerais relacionados à *Leishmania* spp. e às leishmanioses

O agente etiológico das leishmanioses é classificado no gênero *Leishmania* família Trypanosomatidae, ordem Kinetoplastida do filo Protozoa (LAINSON; SHAW, 1979; ROSS, 1903). Possui ciclo biológico digenético, necessitando dos hospedeiros vertebrado e invertebrado para completar seu processo de multiplicação, que ocorre por divisão binária (BASTIEN *et al.*, 1992).

O protozoário se apresenta sob duas formas de vida distintas em seu ciclo biológico: a forma infectante, denominada promastigota, encontrada no tubo digestivo do inseto vetor e a forma amastigota, intracelular obrigatória e encontrada no interior das células do sistema mononuclear fagocitário do hospedeiro vertebrado (LAINSON *et al.*, 1986).

Além das diferenças nos aspectos clínicos e nas espécies causadoras das leishmanioses, cada uma possui sua epidemiologia, com características próprias, como espécie vetora (DESJEUX, 2004). Dentro do espectro de leishmanioses, a Organização Mundial da Saúde classifica a forma mais grave como leishmaniose visceral (WHO, 2010).

2.2 Espécie causadora da leishmaniose visceral

O agente causador da LV nas Américas é a espécie *Leishmania (Leishmania) chagasi (Le. chagasi)*, considerada similar à *Leishmania (Leishmania) infantum (Le. infantum)* (MARFURT *et al.*, 2003; ROMERO; BOELAERT, 2010).

2.3 Sintomatologia da leishmaniose visceral

Também denominada como “kala-azar”, sua sintomatologia varia de acordo com o tempo de evolução da doença e depende das características individuais da pessoa acometida, como idade, estado nutricional e imunológico. A maioria dos infectados permanece assintomática durante toda a vida, no entanto, em áreas endêmicas para LV, estima-se que aproximadamente 20% dos infectados evoluem para a forma clássica da doença (WHO, 2010).

Sua sintomatologia inicial caracteriza-se principalmente por febre alta prolongada, hepatoesplenomegalia discreta, linfadenopatia, anemia, tosse e diarreia, podendo evoluir se não houver tratamento para perda de peso significativa e hepatoesplenomegalia bastante acentuada. Na fase final da doença, pode verificar-se desnutrição, hemorragia cutânea e/ou digestiva e infecções bacterianas associadas a LV (CHAPPUIS *et al.*, 2007; DESJEUX, 2004; MURRAY *et al.*; 2005; PISCOPO; MALIA, 2007).

Estudos apontam crianças, adultos jovens, idosos e pessoas com o sistema imunológico comprometido, como portadores da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV – *Human Immunodeficiency Virus*) como grupos com maior frequência de LV e/ou mais susceptíveis a desenvolver sintomas do agravo (ALVAR *et al.*, 1997; BARBOSA; COSTA, 2013; COTA *et al.*, 2011; OPAS, 2020).

A maior susceptibilidade das crianças pode ser atribuída tanto ao fato destas apresentarem relativa imaturidade imunológica celular, agravada pela desnutrição, condição frequente nas áreas endêmicas para LV, quanto pela maior exposição ao vetor no peridomicílio desta faixa etária (PALUMBO, 2010; SANTANA *et al.*, 2009). Em contrapartida, estudos apontam que a maior susceptibilidade em idosos se deve à diminuição da capacidade de resposta do sistema imunológico (BOTELHO; NATAL, 2009; GUIMARÃES; ALMEIDA, 2011).

2.4 Diagnóstico e tratamento da leishmaniose visceral

A leishmaniose visceral pode resultar em morte se não for tratada a tempo, sendo comum a subnotificação dos óbitos pela doença. Mesmo com o acesso ao tratamento, a LV pode resultar em taxas de letalidade de 10-20%. Deste modo, é de suma importância a realização do diagnóstico e tratamento precoce da doença visando reduzir a letalidade e o grau de morbidade da doença (CHAPPUIS *et al.*, 2007; OPAS, 2020).

O diagnóstico deve ser baseado em parâmetros clínicos, epidemiológicos e complementado por exames laboratoriais. Dentre estes, destacam-se os parasitológicos, sendo para LV os mais utilizados a microscopia de aspirado de medula óssea, baço ou fígado e isolamento em cultivo *in vitro* do parasito, com

a demonstração do mesmo em microscópio. Outras técnicas também podem ser utilizadas para o diagnóstico de leishmaniose visceral, como os métodos sorológicos (Teste de Aglutinação Direta – DAT - *Direct Agglutination Test*, Reação de Imunofluorescência Indireta – RIFI, Ensaio de Imunoabsorção Enzimática – ELISA – *Enzyme-Linked immunosorbent Assay*) e os testes imunocromatográficos e moleculares (Reação em Cadeia da Polimerase-PCR) (BRASIL, 2006; BRASIL, 2009).

No Brasil, os medicamentos mais utilizados para o tratamento da LV são o antimonial pentavalente (N-metil glucamina), anfotericina B desoxicolato e anfotericina B lipossomal. Estas duas últimas apresentam eficácias comparáveis, sendo que a anfotericina B lipossomal apresenta menor toxicidade. O antimoniato de N-metil glucamina é o fármaco de primeira escolha recomendado pelo Ministério da Saúde para o tratamento da LV, no entanto em situações específicas como faixa etária extrema, gravidez e presença de comorbidades, a escolha deve ser reavaliada (BRASIL, 2009).

2.5 Transmissão da leishmaniose visceral e aspectos relacionados ao vetor

A leishmaniose visceral é transmitida pelas fêmeas de insetos da subfamília Phlebotominae, família Psychodidae, ordem Diptera, que possuem alta capacidade adaptativa a diferentes ambientes (KILLICK-KENDRICK; RIOUX, 2002). No Brasil, a *Le. infantum* tem o *Lutzomyia (Lutzomyia) longipalpis* como principal vetor e espécies como *Lu evansi* e *Lu cruzi* como secundárias na transmissão (DEANE; DEANE, 1954, GALATI *et al.*, 1997; SANTOS *et al.*, 1998; TRAVI *et al.*, 1996).

Na América do Sul, a atividade dos vetores perdura durante todo o ano, aumentando em períodos caracterizados por temperatura entre 15 e 28°C, ausência de vento e de chuva e alta umidade relativa do ar. O período crepuscular e noturno é o preferencial de hematofagia da espécie, que é atraída para as residências pelo fototropismo positivo (KILLICK-KENDRICK, 1999; SHARMA; SINGH, 2008).

O vetor da *Le. infantum* encontra-se bem adaptado ao ambiente peridomiciliar, sendo frequentemente detectado em locais como galinheiros e currais, onde as fêmeas grávidas se alimentam de animais silvestres como gambás e raposas ou

de animais domésticos como cães e galináceos, sendo os últimos refratários à infecção. Estes locais se constituem como um importante local de alimentação e descanso para o vetor, *Lu. longipalpis*, aumentando, assim, a proximidade entre o flebotomo e cães ou seres humanos. Além disso, as galinhas atraem animais carnívoros selvagens, que são considerados reservatórios silvestres para leishmaniose visceral (ALEXANDER *et al.* 2002; ALVAR *et al.* 2006; DEANE, 1956; REITHINGER *et al.* 2003; WHO, 2010).

Na capital mineira, *Lu. longipalpis* concentra-se em áreas de alta vulnerabilidade e alguns domicílios específicos permitem a permanência da infestação. *Lu. longipalpis* prevalece sobre outras espécies de flebotomíneos para transmissão urbana de LV. O estudo entomológico pode ajudar a direcionar as estratégias de vigilância e controle de vetores para o início e/ou manutenção de surtos de LV (VIANNA *et al.*, 2016).

Dentre as ações de controle voltadas para o vetor, constam levantamentos entomológicos das espécies vetoras, e de acordo com a situação epidemiológica e características da localidade, realiza-se o controle químico com inseticidas de ação residual associado a programas de educação em saúde visando o manejo ambiental (BRASIL, 2006).

Estudo realizado em Belo Horizonte evidenciou que o manejo ambiental levou a uma redução estatisticamente significativa no número de flebotomíneos, enquanto a borrifação resultou apenas em uma tendência de queda no número de flebotomíneos (SILVA, 2015) em áreas de Belo Horizonte sem casos recentes de LV humana e, portanto, sem adoção prévia e recente ao estudo de tais medidas (LARA-SILVA *et al.*, 2017).

2.6 Hospedeiro vertebrado da leishmaniose visceral

Nas Américas, os hospedeiros vertebrados mais frequentes da leishmaniose visceral são os canídeos domésticos e silvestres. No ambiente urbano, a principal fonte de infecção para o flebotomíneo é o cão doméstico (*Canis familiaris*) infectado, já que o homem é uma fraca fonte de infecção para os flebotomíneos (LAINSON; SHAW, 1987).

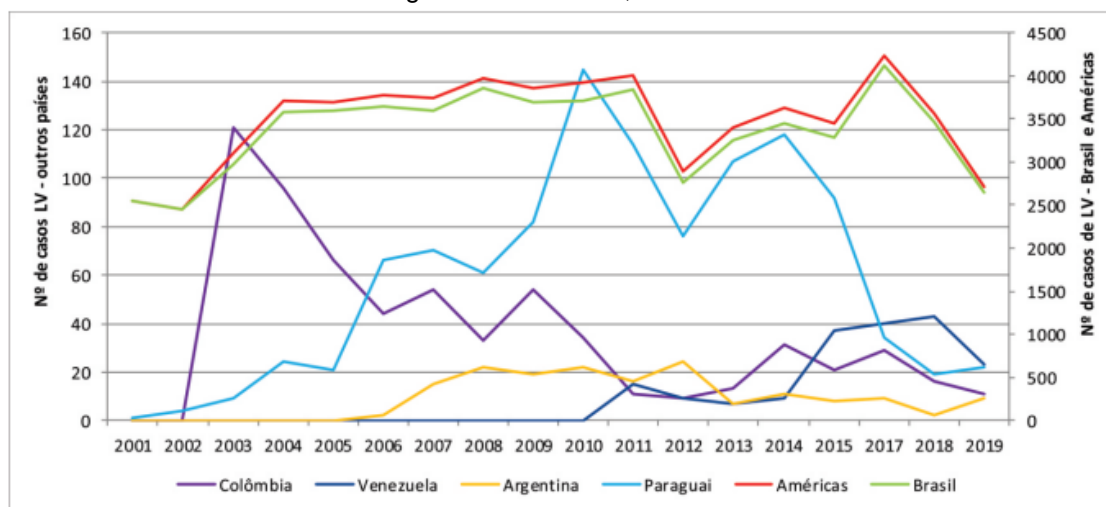
Estudos realizados desde a década de 1930 apontavam o hábito de manter cães e outros animais domésticos dentro de casa como um promotor da infecção humana em virtude dos cães serem reservatórios da *Le. infantum* e também por atraírem flebotomíneos, especialmente *Lu. longipalpis* (ADLER; THEODOR, 1932). A leishmaniose visceral é mais prevalente nos cães que nos humanos e a enzootia canina precede a ocorrência de casos humanos, (BRASIL, 2006; MARGONARI *et al.*, 2006; OLIVEIRA *et al.*, 2001). Baseado nestes dados, alguns estudos e programas de controle apontam que a eliminação de cães soropositivos levou a uma redução significativa da incidência de infecção por *Le. infantum* em cães e no homem (ASHFORD *et al.*, 1998; PALATNIK-DE-SOUSA *et al.*, 2001). Em contrapartida, outros estudos questionam a efetividade da eutanásia dos cães infectados no controle da LV (ALENCAR *et al.*, 1974; COURTENAY *et al.*, 2002; DIETZE *et al.*, 1997; DYE, 1996; MOREIRA *et al.*, 2004).

2.7 Leishmaniose visceral nas Américas

Nas Américas, a leishmaniose visceral representa um importante problema de saúde pública devido à sua alta morbimortalidade e ampla distribuição geográfica. Populações pobres e com difícil acesso aos serviços de saúde são as mais afetadas.

No período de 2001 a 2019, foram registrados 65.934 novos casos de LV nas Américas (média de 3.470 casos anuais) em 10 dos 13 países em que o agravo é endêmico (figura 01). Em 2019, houve aumento no número de casos de LV em quatro países (Argentina, Paraguai, Uruguai e Bolívia) e diminuição em cinco (Brasil, Colômbia, Guatemala, Honduras e Venezuela) (OPAS, 2020).

Figura 01 - Casos de LV humana nos países com o maior número de casos, Região das Américas, 2001-2019



Fonte: SisLeish OPAS/OMS. Dados notificados pelos programas Nacionais de leishmaniose/serviços de vigilância (OPAS, 2020)

2.8 Leishmaniose visceral no Brasil

O Brasil destacou-se por ser o responsável por 97% dos casos de LV humana ocorridos nas Américas em 2019. A incidência de LV em 2019 diminuiu no país em cerca de 27%, o que deve ser estudado, tendo em vista que a diminuição nas taxas não reflete nenhuma mudança nos programas de controle da doença (OPAS, 2020).

No período entre 1990 e 2016, apesar da incidência de LV ter diminuído cerca de 50% no Brasil, a carga da doença aumentou em alguns estados das regiões Nordeste e Sudeste (BEZERRA *et al.*, 2018). De 2001 a 2017, cerca de 53.000 casos de LV foram registrados no país. Observou-se um padrão espaço-temporal não aleatório de transmissão, com maior risco de transmissão nas regiões Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste do país e menor risco na região Sul. Os aglomerados espaciais atingiram seu pico no ano de 2005 (AZEVEDO *et al.*, 2019).

2.9 Leishmaniose visceral em Minas Gerais

Na região Sudeste, Minas Gerais concentra um elevado número de casos de LV. No período entre 1990 e 2018, 9,62% dos casos de LV humana do Brasil ocorreram no estado de Minas Gerais. No mesmo período, a importância anual

de Minas Gerais no percentual de casos de LV humana do país oscilou entre 2,26 e 18,27% (BRASIL, 2019).

Entre 2001 e 2013, foram notificados cerca de 6.000 casos de LV no estado, apresentando uma distribuição espacial e temporal heterogênea. Seis mesorregiões do estado (Central Mineira, Jequitinhonha, Região Metropolitana de Belo Horizonte, Noroeste de Minas, Norte de Minas e Vale do Rio Doce) foram responsáveis pela expansão e manutenção da LV (SILVA *et al.*, 2017).

2.10 Leishmaniose visceral na Região Metropolitana de Belo Horizonte

Na região metropolitana de Belo Horizonte, o primeiro caso autóctone foi relatado em Sabará em 1989 em uma criança menor de dois anos que veio a óbito. Acredita-se que a doença pode ter chegado à região por migrantes provenientes do Norte do estado de Minas Gerais, de zona endêmica para a doença, por meio de cães infectados. (GENARO *et al.*, 1990).

No período de 1994 a 1999, verificou-se rápida e extensa expansão das leishmanioses na região metropolitana de BH e baixa capacidade de resolução diagnóstica pelos seus municípios (LUZ *et al.*, 2001).

2.11 Leishmaniose visceral em Belo Horizonte

2.11.1 Histórico da LV em BH

Os primeiros casos autóctones de LV humana em Belo Horizonte foram notificados em 1994 (OLIVEIRA *et al.*, 2001). A ocorrência da maioria dos casos (65%) na região metropolitana, nos anos iniciais em Belo Horizonte, demonstra a urbanização da doença. (SILVA *et al.*, 2001). A leishmaniose visceral espalhou-se rapidamente pelo município de Belo Horizonte (OLIVEIRA *et al.*, 2001). Entre 2007 e 2009, foram identificadas 14 áreas de abrangência como regiões significativas de maior risco relativo para adoecimento, sendo 12 destas localizadas na regional Norte (de ARAÚJO *et al.*, 2013). Estudo ecológico realizado no período de 2007 a 2012 identificou áreas prioritárias para o controle: áreas de prioridade máxima e de alta prioridade para controle de LV ocorreram em seis regionais (Venda Nova, Norte, Nordeste, Noroeste, Pampulha e Leste). *Clusters* de baixo risco foram detectados nos distritos Centro-Sul e Oeste (de ARRUDA *et al.*, 2019).

2.11.2 Fatores associados a LV em BH

Dentre os fatores individuais associados à infecção, estudos apontam que a LV humana em Belo Horizonte é mais frequente em crianças, principalmente de zero a quatro anos, e em homens (BORGES *et al.*, 2008; SILVA *et al.*, 2001).

São fatores individuais associados ao prognóstico ruim da LV humana em estudos conduzidos com acometidos pela doença do município: menor escolaridade, ter pele preta ou mulata (seguido de pele branca), gênero masculino, idade mais avançada, co-infecção LV-HIV. Em crianças abaixo de 12 anos são considerados fatores indicativos de prognóstico ruim ter idade entre 12 e 18 meses, nível de plaquetas abaixo de 85.000/mm³ de sangue e possuir anormalidades respiratórias (BRAGA *et al.*, 2013).

Estudos apontam como fatores externos de risco para LV humana em Belo Horizonte altitude entre 780 e 880 metros e focos de LV canina. O risco de LV humana na residência é maior quando se tem dois cães, diminuindo quando há apenas um cão e consecutivamente quando não tem cão. Características relacionadas às residências, como presença de galinheiro, umidade, presença de lixo, de terrenos baldios próximos, cultivo de árvores frutíferas, arborização ao redor e presença de outros animais (silvestres ou domésticos) também estão associados ao risco de LV humana em Belo Horizonte (BORGES *et al.*, 2009; MARGONARI *et al.*, 2006; OLIVEIRA *et al.*, 2006). De Araújo e colaboradores (2013) avaliaram o risco de LV humana em Belo Horizonte, obtendo modelo associado a fatores de renda e educação da população e relação entre número de cães infectados por habitante.

Foram considerados fatores externos neutros para LV ou sem associação nível socioeconômico da população para LV humana e sazonalidade e ciclicidade para LV canina (LOPES *et al.*, 2010; MARCELINO, 2007).

Realizar acompanhamento médico veterinário dos cães e manter a casa limpa foram apontados por estudos como fatores externos de proteção para LV humana. Possuir conhecimento sobre LV diminui o risco de infecção por LV humana em 2,24 vezes (BORGES, 2006; BORGES *et al.*, 2008).

Foram indicados como fatores associados à infecção canina: renda familiar menor que o dobro do salário mínimo brasileiro, o cão permanecer predominantemente ou dormir no quintal, falta de exame sorológico prévio dos cães para LV, presença de sintomas e resultados moleculares positivos, o cão

ter pelo curto, a presença de folhas secas ou estrume no quintal. Em contrapartida, o conhecimento do proprietário sobre o vetor é fator de proteção para LV canina (COURA-VITAL *et al.*, 2011; SILVA, 2015). A diminuição do risco para LV canina foi associada à pulverização de inseticidas na casa (COURA-VITAL *et al.*, 2013).

2.11.3 Desafios para o controle da LV em BH

As medidas de controle empregadas no município, desde a emergência da LV, não foram suficientes para conter a expansão territorial e reduzir a transmissão do parasito (ROCHA *et al.*, 2018). A intervenção em áreas prioritárias, por sua vez, trouxe resultados na redução da ocorrência de casos da doença humana e animal (BRUHN *et al.*, 2018a; MORAIS *et al.*, 2020; ROCHA *et al.*, 2018). Observa-se, entretanto, que algumas áreas permanecem como focos mantenedores da LV (BRUHN *et al.*, 2018a; de ARAÚJO *et al.*, 2013; de ARRUDA *et al.*, 2019; OLIVEIRA *et al.*, 2001), situação também evidenciada em outros municípios, como Bauru (MATSUMOTO *et al.*, 2021) e São Luís do Maranhão (BARBOSA *et al.*, 2014).

2.12 Desafios no controle da leishmaniose visceral

Nos últimos 10 anos, alguns avanços científicos têm sido obtidos no tratamento, diagnóstico e prevenção das leishmanioses, e os preços de diversos medicamentos essenciais foram reduzidos. Estas melhorias têm facilitado a implementação de programas de controle nacionais e regionais (WHO, 2010). No entanto, programas de controle efetivos ainda são raros e desafios como a mortalidade e morbidade associadas à leishmaniose visceral, associado à magnitude de sua distribuição geográfica, fazem com que o agravo continue sendo um importante problema de saúde no mundo e nas Américas (OPAS, 2020; WHO, 2010). Observa-se, em especial nas Américas, que tais desafios para o controle da leishmaniose visceral são enormes e até o momento os resultados dos programas de controle na região, dentre os quais se destaca o programa brasileiro, são discretos e frequentemente questionados quanto às evidências científicas sobre as quais se sustentam (OPAS, 2020; ROMERO; BOELAERT, 2010).

Esta situação é evidenciada pelo aumento da carga de doenças associada à LV, como o número de mortes e invalidez que causam, o que destaca o impacto da doença e a importância de buscar medidas de prevenção, controle e tratamento eficazes (BEZERRA *et al.*, 2018).

Estudo feito em grandes cidades com LV, em sua forma canina e/ou humana, apontou que fatores como descontinuidade das atividades de controle, resistência dos proprietários de cães com indicação de eutanásia e baixa cobertura do controle químico impedem o cumprimento das atividades propostas pelo Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (PVCLV) (ZUBEN; DONALÍSIO, 2016).

No entanto, não está claro quais seriam as consequências em termos de infecção humana e doenças da ausência do Programa, que se baseia em diretrizes como diminuição da morbidade e letalidade, controle do reservatório e dos vetores e educação em saúde. Os esforços na reavaliação da política brasileira de controle de LV para melhorar a eficácia das medidas de controle continuam sendo uma prioridade necessária (ROCHA *et al.*, 2018).

2.13 Uso de Sistemas de Informação Geográfica no estudo da Leishmaniose Visceral

No Brasil, ferramentas de geoprocessamento e análise espacial em saúde vêm sendo empregadas no estudo de várias doenças transmissíveis, dentre estas, as leishmanioses têm sido objeto de estudo de vários pesquisadores (ALMEIDA; WERNECK, 2014; ANTONIALLI *et al.*, 2007; CAMARGO-NEVES *et al.*, 2001; CARNEIRO *et al.*, 2007; DANTAS-TORRES; BRANDÃO-FILHO, 2006; MARGONARI *et al.*, 2006; MESTRE; FONTES, 2007; OLIVEIRA *et al.*, 2001; SOUZA *et al.*, 2012; TAVARES; TAVARES, 1999; VIGILATO, 2004; WERNECK *et al.*, 2002).

A compreensão da epidemiologia da leishmaniose tem sido reforçada utilizando-se de ferramentas como Sistemas de Informações Geográficas (GIS - *Geographical Information System*). A utilização de técnicas espaciais combinadas com computação para entrada, armazenamento, recuperação, manipulação, análise, integração e produção de dados espaciais geograficamente referenciados têm se tornado importantes nos estudos

relacionados com a doença. Estes sistemas integram uma ampla gama de dados de diferentes fontes, incluindo informações advindas de sensoriamento remoto e sistemas de posicionamento global. Além disso, SIG podem ser flexíveis e adaptados às necessidades dos países endêmicos (WHO, 2010).

A combinação e análise de fatores ambientais, obtidos por meio de técnicas de sensoriamento remoto, com dados de ocorrência da doença, pode ser útil na modelagem utilizando SIG, possibilitando a construção de mapas de risco que podem prever a probabilidade da presença de vetores e reservatórios e a presença ou incidência de leishmaniose em locais não cobertos nos levantamentos sobre a ocorrência da doença. Embora ainda não sejam utilizados em todo o seu potencial, os sistemas de informação geográfica têm sido utilizados em vários estudos sobre a leishmaniose, incluindo o mapeamento da incidência de áreas de ocorrência da doença (BARBOSA *et al.*, 2014, de ARAÚJO *et al.*, 2013; de ARRUDA *et al.*, 2019; OLIVEIRA *et al.*, 2001).

Um dos fatores comumente analisados é o processo de expansão da doença, que já foi relatado em vários estudos utilizando ferramentas de análise espacial (ANTONIALLI *et al.*, 2007; BEVILACQUA *et al.*, 2001; CARDIM *et al.*, 2013; DANTAS-TORRES; BRANDÃO-FILHO, 2006; OLIVEIRA *et al.*, 2001; TAVARES; TAVARES, 1999).

Mestre e Fontes (2007) constataram uma expansão para novas áreas ao mesmo tempo em que foi observada a manutenção de áreas com valores elevados. Esta expansão geográfica da leishmaniose visceral pode ser ocasionada pelo baixo impacto das medidas de controle empregadas, mas também pode refletir a melhoria do sistema de notificação (DANTAS-TORRES; BRANDÃO-FILHO, 2006). Estudo de Mestre e Fontes (2007) identificou a LV atingindo áreas urbanas e peri-urbanas, com expansão da doença para o interior do Estado do Mato Grosso, sendo que sua disseminação acompanha a ocupação urbana desordenada, aliada ao fluxo migratório.

Diversos estudos verificaram a associação entre casos de LV e fatores ambientais utilizando ferramentas do Sistema de Informações Geográficas (MARGONARI *et al.*, 2006; WERNECK *et al.*, 2002; WERNECK *et al.*, 2007). Em Terezina, Piauí (PI), as maiores taxas de LV humana ocorrem em áreas próximas a florestas e pastagens, o que sugere a origem do ciclo urbano a partir de ciclo zoonótico silvestre (WERNECK *et al.*, 2002).

A evidenciação de áreas de maior risco de ocorrência da doença já foi avaliada por meio de SIG e estatística espacial, sugerindo a realização de ações de controle nestas áreas prioritariamente, visando uma melhor eficiência e efetividade. Estudos têm permitido, por intermédio dos mapas, a determinação de regiões potenciais de maior risco de ocorrência da doença, facilitando o estabelecimento de medidas de prevenção e controle (BARBOSA *et al.*, 2014; WERNECK *et al.*, 2007). Ainda, alerta-se que esta estratégia deve envolver todas as regiões de ocorrência de focos da doença, sem as barreiras das áreas administrativas na realização das ações (MESTRE; FONTES, 2007).

A análise espacial é uma ferramenta que pode auxiliar na avaliação do risco e identificação de focos de doenças e, ao mesmo tempo, permite que as medidas de proteção e prevenção sejam reforçadas tendo definidas áreas prioritárias. As abordagens de suavização estatística e detecção de conglomerados são complementares e deveriam ser utilizadas em conjunto (TAMAYO, 2010).

A análise espacial de varredura como ferramenta no método epidemiológico permite ainda a identificação de agregados espacialmente relacionados (*clusters*) de LV e a classificação de risco para os seres humanos e cães (CARNEIRO *et al.*, 2007; SOUZA *et al.*, 2012).

Discute-se ainda que o desenvolvimento de um modelo preditivo para LV pode ser viável e útil para orientar as intervenções contra a doença, mas ainda é um desafio (ALMEIDA; WERNECK, 2014). Utilizados corretamente, estes sistemas podem facilitar a tomada de decisão e apoiar o planejamento estratégico para a alocação de recursos e controle mais efetivo da leishmaniose. Combinado com dados confiáveis de atividades de vigilância, estes sistemas podem ser usados rotineiramente para gerar mapas de base, no delineamento da distribuição de vetores e reservatórios e na construção de mapas com base na incidência/prevalência da leishmaniose. Comparando mapas atuais com os de anos anteriores estes demonstram mudanças na distribuição de vetores, reservatórios e da doença (WHO, 2010).

3 JUSTIFICATIVA

Técnicas de análise espacial podem ser úteis para fornecer subsídios à tomada de decisões e favorecer um planejamento estratégico para a alocação de recursos e implantação de medidas de controle da LV (WHO, 2010). Diversas pesquisas na área vêm sendo realizadas no Brasil, tanto no nível municipal, quanto estadual, porém observa-se que ainda há necessidade de explorar seu potencial para utilização nos serviços de saúde (BELO *et al.*, 2013).

Os principais objetivos dos estudos ecológicos são a identificação de áreas de risco, no campo da análise exploratória e a busca de fatores potencialmente explicativos para as diferenças de incidência, selecionando assim, medidas preventivas.

O presente estudo considera a hipótese de que a heterogeneidade de contextos epidemiológicos e demográficos entre áreas vizinhas de Belo Horizonte resulta em diferentes padrões no processo de propagação, manutenção e agregação espacial da leishmaniose visceral no município.

Em uma perspectiva histórica de 25 anos desde o registro do primeiro caso humano da doença, este estudo fornece evidências sobre aspectos epidemiológicos e padrões de risco espaço-temporais da leishmaniose visceral em Belo Horizonte no período de 1994 a 2018. Os modelos obtidos com fatores associados à ocorrência de LV humana também poderão subsidiar a tomada de decisão para intervenções otimizadas de controle da doença no município.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Analisar o perfil epidemiológico, padrões espaço-temporais e identificar fatores associados à ocorrência da leishmaniose visceral humana em Belo Horizonte, Minas Gerais.

4.2 Objetivos específicos

- Analisar o perfil epidemiológico da LV humana e padrões espaço-temporais da ocorrência da LV humana em uma perspectiva histórica em Belo Horizonte, MG;
- Analisar fatores associados à LV humana, como condições socioeconômicas e ambientais em Belo Horizonte, MG;

5 METODOLOGIA

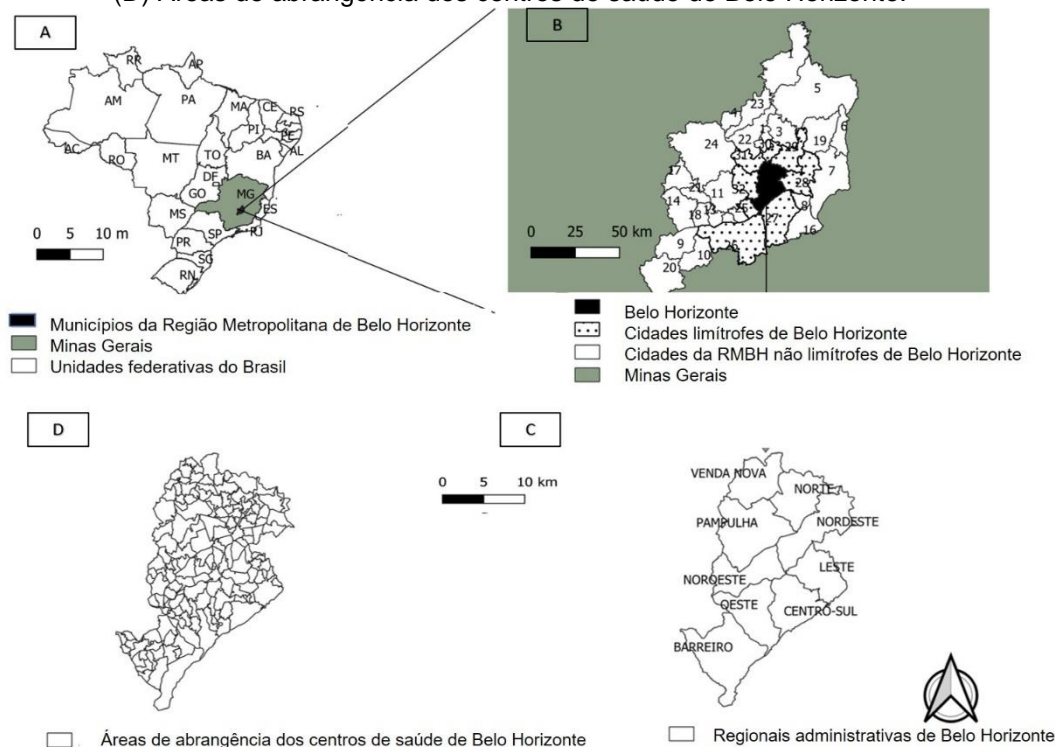
5.1 Considerações éticas

A presente pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE: 54553116.0.0000.5149) (ANEXO A) e obteve Carta de Anuência e aprovação do Comitê de Ética da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte, co-participante da pesquisa (número do parecer 4.280.935) (ANEXOS B e C).

5.2 Área de Estudo

Belo Horizonte, capital do estado de Minas Gerais, região Sudeste do Brasil, situa-se a 19°55'S de Latitude e 43°56'W de Longitude, com 852 m de altitude (IBGE, 2017). Seu território faz divisa com as cidades de Nova Lima, Brumadinho, Sabará e Santa Luzia, Vespasiano, Ribeirão das Neves, Contagem e Ibirité. Belo Horizonte é dividida em nove Regionais Administrativas: Barreiro, Centro Sul, Oeste, Leste, Noroeste, Nordeste, Pampulha, Norte e Venda Nova. Cada regional é responsável por gerenciar as atividades de saúde dentro de sua extensão territorial. As regionais são subdivididas em áreas de abrangência dos Centros de Saúde, que atualmente somam 152. O IVS é o parâmetro utilizado para calcular numericamente a população a ser vinculada a um centro de saúde (IBGE, 2020; MORAIS *et al.*, 2015; PBH, 2018; PBH, 2020) (figura 02).

Figura 02 - (A) Localização do estado de Minas Gerais; (B) Região Metropolitana de Belo Horizonte; (C) Regionais administrativas de Belo Horizonte; (D) Áreas de abrangência dos centros de saúde de Belo Horizonte.



Fonte: Elaboração própria. Dados obtidos na SMS/PBH e no IBGE.

O município possui uma área de 331 km², uma população estimada para 2020 de 2.521.564 habitantes e uma densidade demográfica de 7.618 habitantes/Km² (IBGE, 2020). A população do município reside exclusivamente em área urbana.

5.3 Estimativas populacionais e bases geográficas

Os dados sobre estimativas populacionais humanas foram obtidos por meio do IBGE, com base nos censos populacionais realizados em 1991, 2000 e 2010 (<http://www.ibge.gov.br/>).

Foram utilizadas as bases geográficas mais atualizadas no formato *shapefile* de Belo Horizonte disponíveis com as divisões territoriais: área de abrangência (AA) e regionais administrativas. Os arquivos utilizados foram obtidos de fontes oficiais, como o IBGE e o BHMap, o sítio oficial de mapas da Prefeitura de Belo Horizonte (PBH, 2020).

5.4 Fonte de dados de leishmaniose visceral humana

Casos humanos confirmados de LV, de residentes em Belo Horizonte, foram obtidos junto à Gerência de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde, por meio do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) municipal.

De forma a refletir as etapas analíticas e os produtos finais, esta tese foi organizada em dois capítulos. Cada capítulo cumpre um objetivo específico, conforme descrito a seguir. São eles:

Capítulo 1: Leishmaniose Visceral em área urbana do Sudeste do Brasil (1994-2018): aspectos epidemiológicos e análise espaço temporal em uma perspectiva histórica desde o registro da doença.

Capítulo 2: Fatores socioeconômicos e ambientais associados à ocorrência da leishmaniose visceral humana em Belo Horizonte-MG, Brasil.

6 CAPÍTULOS

6.1 Capítulo 1: Leishmaniose Visceral em área urbana do Sudeste do Brasil (1994-2018): aspectos epidemiológicos e análise espaço-temporal em uma perspectiva histórica desde o registro da doença

6.1.1 Objetivo específico

Analisar o perfil epidemiológico e padrões espaço-temporais da ocorrência da LV humana em uma perspectiva histórica em Belo Horizonte, MG.

6.1.2 Metodologia

6.1.2.1 Desenho de estudo

Estudo ecológico sob uma perspectiva histórica dos casos de LV humana ocorridos de 1994 a 2018 no município de Belo Horizonte, Minas Gerais.

6.1.2.2 Aspectos epidemiológicos

Na descrição dos aspectos epidemiológicos, foi considerada como área de estudo o município de Belo Horizonte e as descrições foram anuais dentro dos períodos disponíveis para cada fator descrito. Calculou-se a taxa de incidência de LV humana, a letalidade e a proporção de co-infecção LV/HIV, por ano para o município. Os dados da proporção de co-infecção LV/HIV estão disponíveis a partir de 2001. Também foram calculadas informações como casos de LV por faixa etária e gênero, por ano para o município.

6.1.2.3 Análises espaciais e temporais

Para as análises espaciais, foram considerados todos os casos de leishmaniose visceral humana no período total do estudo (1994-2018) cujo endereço de residência foi georreferenciado e cujo município de residência era Belo Horizonte. As áreas de abrangência dos centros de saúde foram consideradas como unidades de estudo para as análises espaciais e temporais. Quanto a unidade temporal de estudo, decidiu-se pela análise dos casos por períodos de 5 anos (quinquênios), considerando a ocorrência da leishmaniose visceral humana como rara em termos populacionais, apresentando número absoluto de

casos relativamente pequeno, em especial no que se refere a unidades intramunicipais. A agregação permite análises comparando tais unidades de forma mais robusta. Nossas análises consideraram, portanto, o período estudado (1994 a 2018) em cinco quinquênios: 1° (1994-1998), 2° (1999-2003), 3° (2004-2008), 4° (2009-2013) e 5° (2014-2018).

Diferentes abordagens foram utilizadas para explorar e descrever as mudanças nos padrões espaço-temporais de transmissão da LV em Belo Horizonte no período estudado. Os casos de leishmaniose visceral humana e a incidência da LV humana por unidade de estudo (área de abrangência) acumulada por quinquênio (por 100.000 habitantes) foram analisados de acordo com as seguintes abordagens:

6.1.2.3.1 Incidência bruta e suavização espacial bayesiana

Para as análises dos mapas de incidência, as taxas de incidência acumuladas por quinquênio de LV (por 100.000 habitantes) nas áreas de abrangência de Belo Horizonte foram classificadas em uma categoria inicial com áreas sem LV e cinco categorias de acordo com as quebras naturais do primeiro mapa elaborado (incidência bruta para o primeiro quinquênio), como descrito abaixo:

- 0,00: sem LV;
- 0,01 - 4,05: incidência baixa;
- 4,06 - 14,29: Incidência média;
- 14,30 – 27,87: incidência alta;
- 27,88 – 52,46: incidência intensa;
- 52,47 – 115,00: incidência muito intensa.

Para realização das análises de Suavização Espacial Bayesiana Local, foi criada uma matriz de vizinhança de primeira ordem (*Queen*). Esse parâmetro da matriz de vizinhança considerou os vizinhos como áreas bordas ou vértices compartilhados.

As taxas de incidência acumulada foram re-estimadas para cada uma das áreas de abrangência e em cada quinquênio, utilizando Suavização Espacial Bayesiana Local. A suavização foi realizada com o intuito de reduzir a flutuação aleatória e facilitar a posterior análise dos dados espaciais, visto que áreas com pequenas populações e poucos casos podem gerar grande variação em suas taxas. Os cálculos da Suavização Espacial foram realizados por meio do *software* GeoDa versão 1.14 (ASU, *GeoDa Center for Geospatial Analysis and Computation*, Arizona, EUA).

6.1.2.3.2 Distribuição direcional (Elipse direcional)

A Elipse de Distribuição Direcional transforma a distribuição aleatória dos casos de LV em uma elipse. A elipse identifica os aglomerados, marcando as regiões em que ocorre a maior concentração dos eventos. Esta ferramenta proporciona conhecer a distribuição espacial dos eventos em dois sentidos: além de permitir a identificação de aglomerados, determina a orientação de dispersão dos casos, dada pela medida dos eixos da elipse. O eixo maior define a direção de máxima dispersão da distribuição, enquanto o menor é perpendicular ao eixo anterior e define a mínima dispersão (YUILL, 1971). A aplicação da distribuição direcional foi empregada utilizando o *software* QGIS® Desktop 3.4.15.

6.1.2.3.3 Análise de Varredura de aglomerados espaço-temporais

A estatística de varredura é utilizada para detectar e avaliar aglomerados de casos em uma configuração espaço-temporal. Uma varredura gradual da informação no espaço e no tempo assinala o número de eventos observados e esperados no interior de cada unidade de análise. Para identificar aglomerados espaço-temporais, foram aplicadas as estatísticas de varredura, utilizando o *software* SaTScan 9.4.4 (PELLEGRINI; KULLDORFF, 2016).

Foram utilizadas as seguintes configurações: período de estudo 1994-2018, não ocorrência de sobreposição geográfica dos aglomerados, aglomerados de tamanho máximo igual a 50% da população exposta, conjuntos circulares e 999 repetições, tamanho máximo dos aglomerados temporais igual a 50% do período de estudo e precisão do tempo padronizada em cinco anos (ABRAMS; KLEINMAN, 2007; GIL *et al.*, 2010; MELCHIOR *et al.*, 2017).

A técnica de varredura espaço-temporal foi configurada para detectar aglomerados de alto e de baixo risco para 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 o Risco Relativo (RR) de cada aglomerado, que representa a relação entre risco de ocorrência do agravo dentro do aglomerado e o risco de fora do aglomerado (PELLEGRINI; KULLDORFF, 2016).

6.1.2.4 Softwares utilizados

Para a construção dos bancos de dados e análise dos aspectos epidemiológicos foram utilizados o Microsoft Office Excel 365. A elaboração de mapas temáticos e as análises espaciais foram realizadas utilizando-se os *softwares* Qgis Desktop 3.4.15, GeoDa 1.14 e SatScan 9.4.4.

6.1.3 Resultados

6.1.3.1 Aspectos epidemiológicos

Dados do SINAN municipal confirmam a ocorrência de 1.855 casos humanos de LV em Belo Horizonte entre 1994 e 2018. (tabela 1).

Tabela 01 - Casos de LV humana confirmados pelo SINAN municipal, incidência/ 100.000 habitantes, número de óbitos por LV humana, taxa de letalidade, número e proporção de co-infectados LV-HIV em Belo Horizonte por ano, no período entre 1994 e 2018.

Ano	LV humana	Incidência (por 100.000 hab.)	Óbitos	Taxa de letalidade	Co-infecção LV-HIV (%)
1994	33	1,64	6	18,18	*
1995	46	2,06	4	8,70	*
1996	50	2,24	4	8,00	*
1997	38	1,70	3	7,89	*
1998	24	1,07	4	16,67	*
1999	33	1,48	3	9,09	*
2000	47	2,11	9	19,15	*
2001	50	2,24	8	16,00	3 (6,00)
2002	76	3,40	8	10,53	0 (0,00)
2003	106	4,75	12	11,32	6 (5,66)
2004	134	6,00	24	17,91	12 (8,96)
2005	104	4,38	6	5,77	3 (2,88)
2006	126	5,30	12	9,52	6 (4,76)
2007	110	4,63	9	8,18	11 (10,00)
2008	161	6,78	18	11,18	9 (5,59)
2009	146	6,15	31	21,23	14 (9,59)
2010	132	5,56	23	17,42	15 (11,36)
2011	93	3,92	14	15,05	8 (8,60)
2012	57	2,40	12	21,05	12 (21,05)
2013	42	1,77	5	11,90	5 (11,90)
2014	41	1,73	3	7,32	4 (9,76)
2015	48	2,02	7	14,58	11 (22,92)
2016	52	2,19	8	15,38	7 (13,46)
2017	66	2,78	14	21,21	8 (12,12)
2018	40	1,68	5	12,50	8 (20,00)
Total	1.855	N.A.	252,00	N.A.	184,62 (N.A.)
Média	74,20	3,20	10,08	13,43	10,26
Desvio-padrão	41,13	1,73	7,29	4,82	6,16

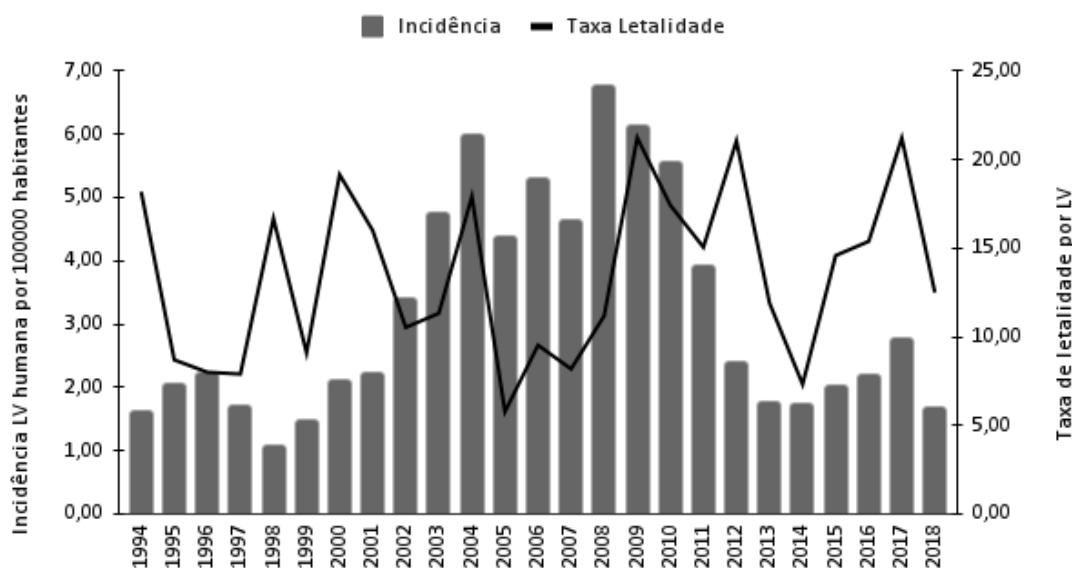
* Sem dados disponíveis

N.A.: não se aplica soma do parâmetro

Fonte: Elaboração própria. Dados obtidos na SMS/PBH (SINAN municipal) e no IBGE.

A incidência média de LV foi de 3,2 casos por 100.000 habitantes ao longo do período de estudo, com desvio padrão (DP) de 1,73. Notou-se uma tendência de aumento da incidência até o ano de 2008, quando a LV chegou a 6,78 casos por 100.000 habitantes. Das 1.855 pessoas diagnosticadas com LV, 252 (10,08%) vieram a óbito em decorrência do agravo. A letalidade oscilou bastante no período estudado, variando entre cerca de 8 e 20%, com média de 10,08% de letalidade e desvio-padrão de 7,29%. Os anos de 2009, 2012 e 2017 destacaram-se por apresentarem taxas de letalidade maiores de 20% (tabela 01 e figura 03).

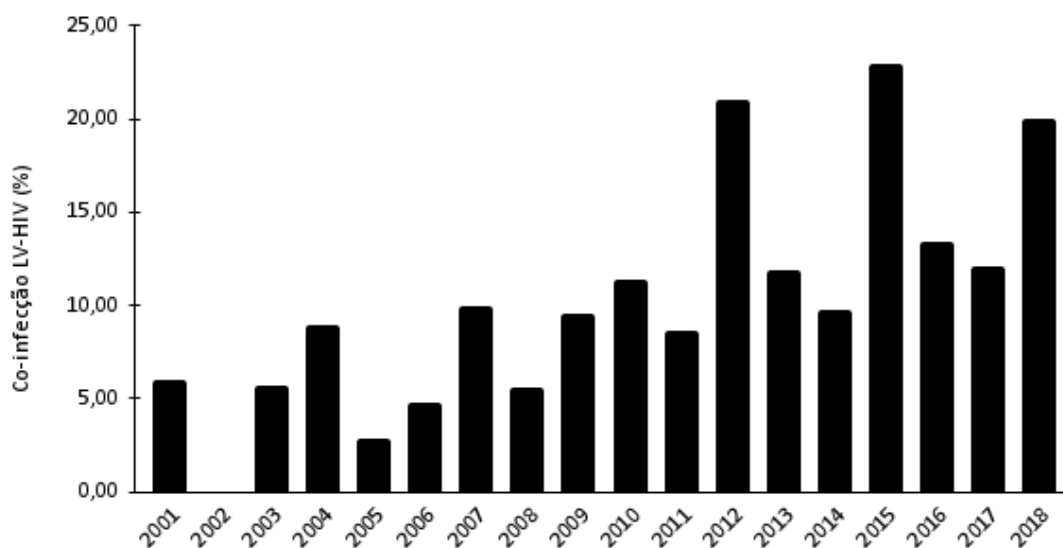
Figura 03 - Incidência de LV (por 100.000 habitantes) e letalidade por LV em Belo Horizonte, Brasil, entre 1994 e 2018 (por ano)



Fonte: Elaboração própria. Dados obtidos na SMS/PBH (SINAN municipal) e no IBGE.

Cerca de 10% dos pacientes com LV foram diagnosticados como soropositivos para HIV. Os anos de 2012, 2015 e 2018 destacam-se por apresentarem proporções de co-infectados acima de 20%, sendo que em 2015 este número chegou a aproximadamente 23% dos casos de LV (figura 04 e tabela 01).

Figura 04 - Proporção anual da co-infecção LV-HIV em Belo Horizonte, Brasil, entre 2001 e 2018 (%)



Fonte: Elaboração própria. Dados obtidos na SMS/PBH (SINAN municipal).

As tabelas 02 e 03 apresentam a distribuição anual dos casos de leishmaniose visceral humana por gênero e por faixas etárias, respectivamente. No total, 1.155 homens e 689 mulheres apresentaram o agravo no período. Considerando a faixa etária, o maior número de casos ocorreu entre adultos, de 20 a 39 anos (446 casos) e de 40 a 59 anos (410 casos), seguido das crianças de até 4 anos (405 casos) e de 5 a 14 anos (379). Os idosos, apesar de se apresentarem com menor número de casos, (182 de 60 a 79 anos e 25 com 80 anos ou mais) merecem atenção especial por possuírem maiores chances de desenvolver casos graves da doença, podendo vir a óbito em virtude do agravo. Alguns dados não foram descritos para estas características por falta de completude das fichas de notificação (11 casos não continham a informação gênero e 8 estavam incompletos quanto à faixa etária no período estudado).

Tabela 02 - Casos de LV humana, percentual (%) e incidência por gênero em Belo Horizonte por ano, no período entre 1994 e 2018

Ano	Feminino			Masculino		
	LVH	%	Incidência	LVH	%	Incidência
1994	11	33,33	1,03	22	66,67	2,30
1995	18	39,13	1,52	28	60,87	2,65
1996	17	34,00	1,44	33	66,00	3,12
1997	18	47,37	1,52	20	52,63	1,89
1998	12	50,00	1,02	12	50,00	1,14
1999	11	33,33	0,93	22	66,67	2,08
2000	13	30,23	1,10	30	69,77	2,84
2001	18	36,00	1,52	32	64,00	3,03
2002	34	44,74	2,88	42	55,26	3,97
2003	35	33,33	2,96	70	66,67	6,62
2004	50	37,31	4,23	84	62,69	7,95
2005	38	36,54	3,01	66	63,46	5,93
2006	49	40,83	3,88	71	59,17	6,38
2007	47	42,73	3,73	63	57,27	5,66
2008	67	41,61	5,31	94	58,39	8,44
2009	48	32,88	3,80	98	67,12	8,80
2010	40	30,30	3,17	92	69,70	8,26
2011	34	36,56	2,69	59	63,44	5,30
2012	23	40,35	1,82	34	59,65	3,05
2013	18	42,86	1,43	24	57,14	2,16
2014	17	41,46	1,35	24	58,54	2,16
2015	16	33,33	1,27	32	66,67	2,87
2016	21	40,38	1,66	31	59,62	2,78
2017	23	34,85	1,82	43	65,15	3,86
2018	11	27,50	0,87	29	72,50	2,60
Total	689	N.A.	N.A.	1.155	N.A.	N.A.
Média	27,5	37,64	2,24	46,20	62,36	4,23
Desvio-padrão	15,5	5,56	1,23	26,14	5,56	2,35

N.A.: não se aplica soma/média/desvio-padrão do parâmetro

Fonte: Elaboração própria. Dados obtidos na SMS/PBH (SINAN municipal) e no IBGE.

Tabela 03 - Casos de LV humana, percentual (%) e incidência por faixa etária (INC) em Belo Horizonte por ano, no período entre 1994 e 2018.

Ano	0 a 4 anos		5 a 9 anos		20 a 39 anos		40 a 59 anos		60 a 79 anos		80 anos ou +	
	LVH (%)	INC	LVH (%)	INC	LVH (%)	INC	LVH (%)	INC	LVH (%)	INC	LVH (%)	INC
1994	13 (39,39)	7,29	14 (42,42)	2,38	4 (12,12)	0,50	2 (6,06)	0,42	0 (0,00)	0,00	0 (0,00)	0,00
1995	14 (30,43)	7,85	20 (43,48)	3,41	6 (13,04)	0,76	2 (4,35)	0,42	4 (8,700)	3,44	0 (0,00)	0,00
1996	9 (18,00)	5,05	20 (40,00)	3,41	8 (16,00)	1,01	11 (22,00)	2,32	2 (4,00)	1,72	0 (0,00)	0,00
1997	10 (26,32)	5,61	9 (23,68)	1,53	13 (34,21)	1,64	3 (7,89)	0,63	2 (5,26)	1,72	1 (2,63)	1,13
1998	6 (25,00)	3,36	7 (29,17)	1,19	8 (33,33)	1,01	2 (8,33)	0,42	1 (4,17)	0,86	0 (0,00)	0,00
1999	6 (18,18)	3,36	7 (21,21)	1,19	11 (33,33)	1,39	7 (21,21)	1,47	2 (6,06)	1,72	0 (0,00)	0,00
2000	14 (30,43)	7,85	11 (23,91)	1,87	15 (31,61)	1,89	2 (4,35)	0,42	4 (8,70)	3,44	0 (0,00)	0,00
2001	11 (22,45)	6,17	10 (20,41)	1,70	13 (26,53)	1,64	13 (26,53)	2,74	1(2,04)	0,86	1 (2,04)	1,13
2002	22 (28,95)	12,34	20 (26,32)	3,41	20 (26,32)	2,52	10(13,16)	2,11	3 (3,95)	2,58	1 (1,32)	1,13
2003	32 (30,19)	17,94	20 (18,87)	3,41	30 (28,30)	3,78	15 (14,15)	3,16	8 (7,55)	6,88	1 (0,94)	1,13
2004	30 (22,39)	16,82	28 (20,90)	4,77	33 (24,63)	4,16	29 (21,64)	6,11	14 (10,45)	12,05	0 (0,00)	0,00
2005	21 (20,19)	15,72	32 (30,77)	6,41	26 (25,00)	3,09	18 (17,31)	2,99	7 (6,73)	2,76	0 (0,00)	0,00
2006	32 (26,67)	23,95	22 (18,33)	4,41	27 (22,50)	3,21	29 (24,17)	4,82	10 (8,33)	3,94	0 (0,00)	0,00
2007	21 (19,09)	15,72	29 (26,36)	5,81	29 (26,36)	3,44	18 (16,36)	2,99	10 (9,09)	3,94	3 (2,73)	6,57
2008	42 (26,09)	31,44	38 (23,60)	7,61	36 (22,36)	4,27	29 (18,01)	4,82	13 (8,07)	5,12	3 (1,86)	6,57
2009	35 (23,97)	26,20	24 (16,44)	4,81	21 (14,38)	2,49	40 (27,40)	6,65	25 (17,12)	9,85	1 (0,68)	2,19
2010	21 (15,91)	15,72	16 (12,12)	3,21	37 (28,03)	4,39	38 (28,79)	6,32	18 (13,64)	7,09	2 (1,52)	4,38
2011	15(16,13)	11,23	19 (20,43)	3,81	25 (26,88)	2,97	22 (23,66)	3,66	10 (10,75)	3,94	2 (2,15)	4,38
2012	5 (8,77)	3,74	3 (5,26)	0,60	16 (28,07)	1,90	21 (36,84)	3,49	9 (15,79)	3,54	3 (5,26)	6,57
2013	3 (7,14)	2,25	5 (11,90)	1,00	9 (21,43)	1,07	23 (54,76)	3,83	2 (4,76)	0,79	0 (0,00)	0,00
2014	11 (26,83)	8,23	2 (4,88)	0,40	10 (24,39)	1,19	13 (31,71)	2,16	5 (12,20)	1,97	0 (0,00)	0,00
2015	7 (14,58)	5,24	4 (8,33)	0,80	15 (31,25)	1,78	14 (29,17)	2,33	7 (14,58)	2,76	1 (2,08)	2,19
2016	11 (21,15)	8,23	6 (11,54)	1,20	14 (26,92)	1,66	12 (23,08)	2,00	6 (11,54)	2,36	3 (5,77)	6,57
2017	9 (13,64)	6,74	9 (13,64)	1,80	13 (19,70)	1,54	23 (34,85)	3,83	9 (13,64)	3,54	3 (4,55)	6,57
2018	5 (12,50)	3,74	4 (10,00)	0,80	7 (17,50)	0,83	14 (35,00)	2,33	10 (25,00)	3,94	0 (0,00)	0,00
Total	405 (N.A.)	N.A.	379 (N.A.)	N.A.	446 (N.A.)	N.A.	410 (N.A.)	N.A.	182 (N.A.)	N.A.	25 (N.A.)	N.A.
Média	16,20 (21,78)	10,87	15,16 (20,96)	2,84	17,84 (24,61)	2,16	16,40 (22,03)	2,90	7,28 (9,28)	3,63	1,00 (1,34)	2,02
DP	10,75 (7,58)	7,78	10,02 (10,60)	1,97	9,89 (6,37)	1,19	10,93 (11,82)	1,84	5,89 (5,46)	2,81	1,19 (1,74)	2,64

INC: incidência.

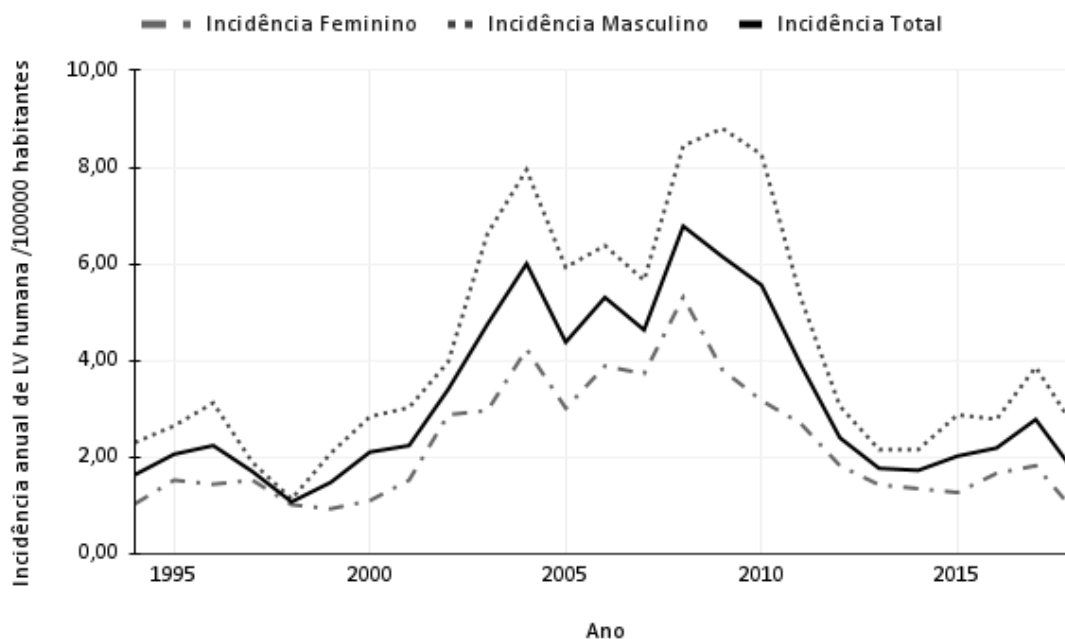
N.A.: não se aplica soma/média/desvio-padrão do parâmetro.

DP: desvio-padrão

Fonte: Elaboração própria. Dados obtidos na SMS/PBH (SINAN municipal) e no IBGE.

As figuras 05 e 06 apresentam as séries temporais da incidência de casos de leishmaniose visceral humana por gênero e por faixa etária. O primeiro gráfico (figura 05) mostra a incidência total e a incidência por gênero. Observou-se um padrão semelhante entre as curvas de distribuição da incidência por gênero no período total do estudo, com picos de incidência para ambos os gêneros nos anos de 2004, 2006 e 2008. A maioria dos casos de LV pertencia ao gênero masculino (62,63%). Os anos de 1997, 1998 e 2013 se destacaram como os anos com menor diferença de incidências entre os gêneros, evidenciado no gráfico por pontos mais próximos entre as duas linhas. Os anos de 2008, 2009 e 2010 foram os que apresentaram maior incidência dentre os homens. Mesmo a população de Belo Horizonte sendo majoritariamente feminina (53%) (BRASIL, 2013), durante todo o período do estudo a incidência nos homens foi superior à das mulheres (figura 05, tabela 02).

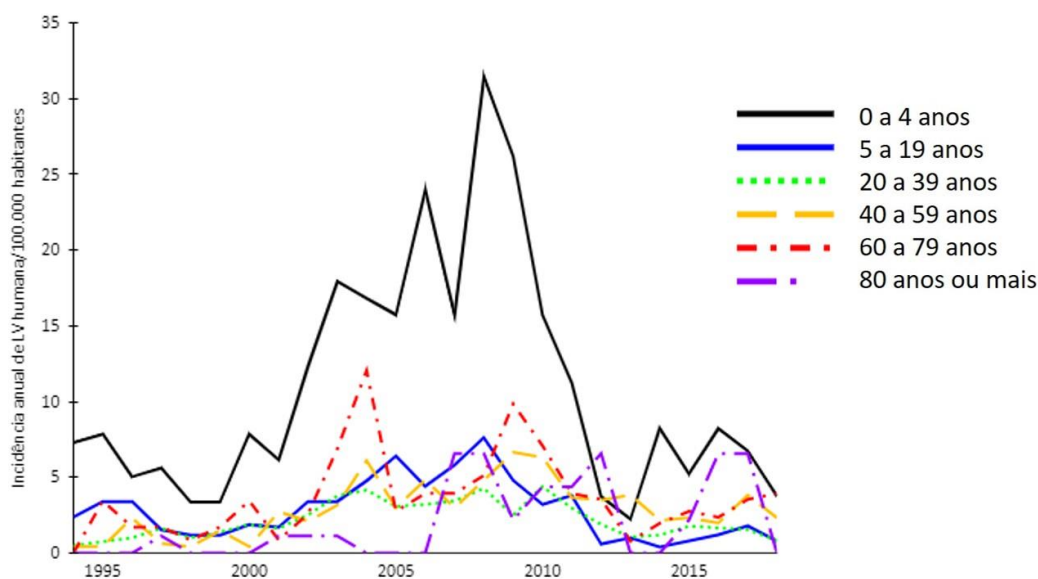
Figura 05 - Incidência anual (/100.000 habitantes) de LV em Belo Horizonte, Brasil, entre 1994 e 2018, plotada de acordo com o gênero



Fonte: Elaboração própria. Dados obtidos na SMS/PBH (SINAN municipal) e no IBGE.

A faixa etária com maior incidência média de casos de LV foi a de até quatro anos. A incidência nesta população seguiu tendência de crescimento de 2001 até atingir o valor máximo de 31,44 casos por 100.000 habitantes em 2008. A partir de 2009 e, mais acentuadamente a partir de 2010, ocorreu uma redução no acometimento de crianças até quatro anos e um aumento mais discreto de pacientes idosos (figura 06, tabela 03).

Figura 06 - Incidência anual (/100.000 habitantes) de LV em Belo Horizonte, Brasil, entre 1994 e 2018, plotada de acordo com a faixa etária



Fonte: Elaboração própria. Dados obtidos na SMS/PBH (SINAN municipal) e no IBGE.

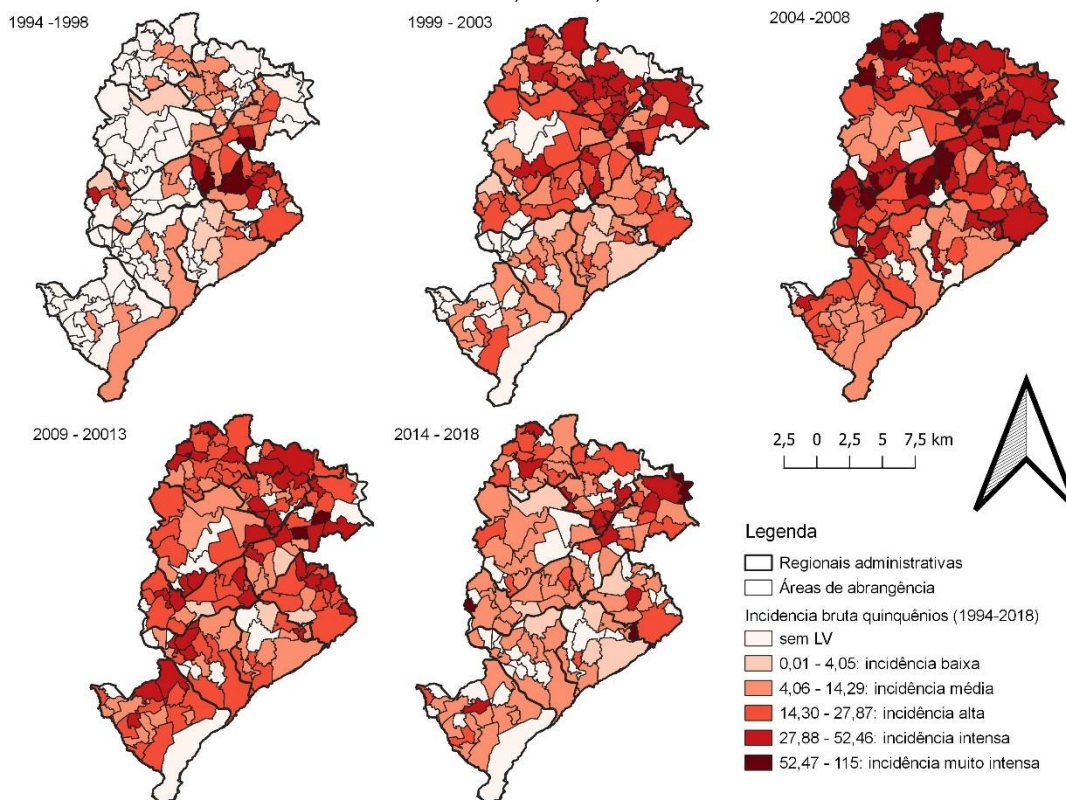
6.1.3.2 Análise espacial e temporal da LV humana em Belo Horizonte

Mil oitocentos e trinta e três casos de LV humana (do total de 1.855) foram georreferenciados de acordo com o local de residência do paciente. A perda de 1,19% dos casos (22) ocorreu em virtude de pessoas sem moradia fixa, como andarilhos, ou por endereços incompletos ou não identificados (tabela 01).

A análise da incidência bruta acumulada por quinquênio da leishmaniose visceral humana nas áreas de abrangência e regionais administrativas evidenciou que a introdução da doença na capital mineira ocorreu pelas regionais Leste e Nordeste. A expansão da doença, evidenciada pela diminuição de áreas de abrangência sem LV e também pelo aumento de áreas com maior incidência (intensa e muito intensa), foi maior até o terceiro quinquênio. A partir do quarto quinquênio, a incidência da LV humana tendeu a decrescer, no entanto, no quinto período analisado, ainda apareceram áreas persistentes para LV, de

incidência intensa e muito intensa, principalmente em regionais ao norte do município (figura 07).

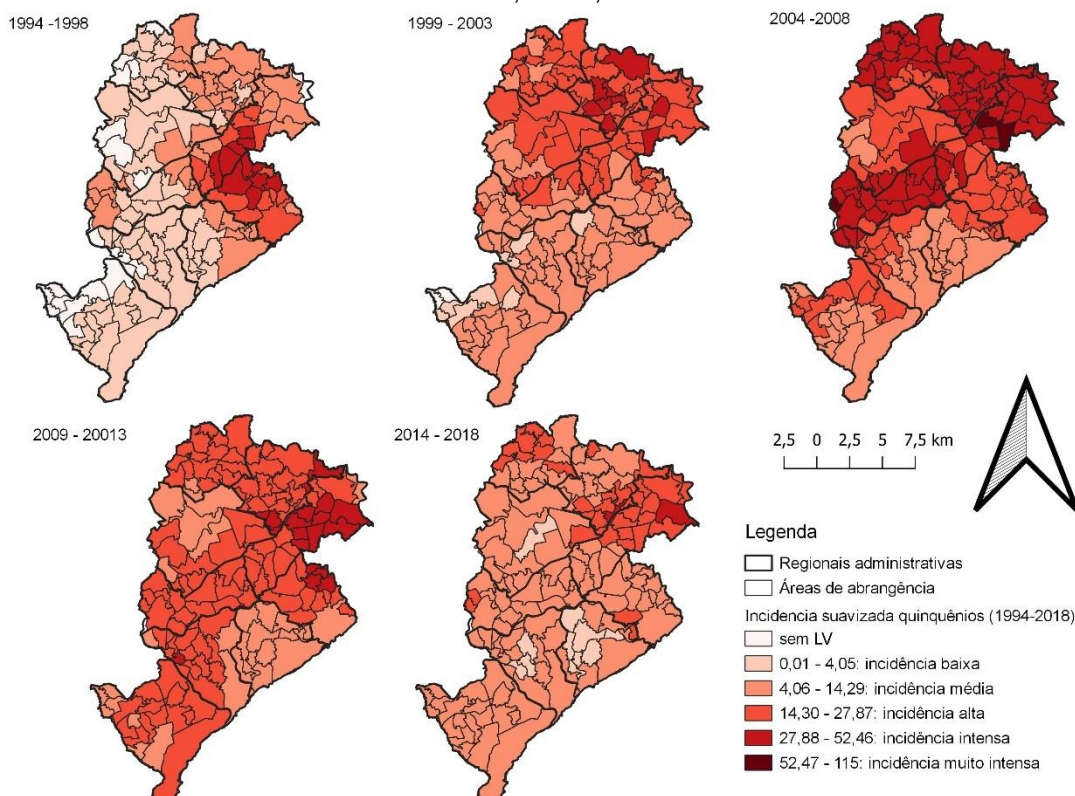
Figura 07 - **Incidência bruta acumulada** de leishmaniose visceral humana (por 100.000 habitantes) por quinquênio, **nas áreas de abrangência** de Belo Horizonte, Brasil, entre 1994 e 2018.



Fonte: Elaboração própria. Dados obtidos na SMS/PBH (SINAN municipal) e no IBGE.

A análise da incidência suavizada acumulada reforçou que a doença se expandiu com maior força até o terceiro quinquênio. Cabe ressaltar que, quando se suavizou a incidência, a partir do terceiro quinquênio não houve nenhuma área sem LV e as áreas classificadas como de incidência baixa, só apareceram em três regiões no quinto quinquênio (figura 08).

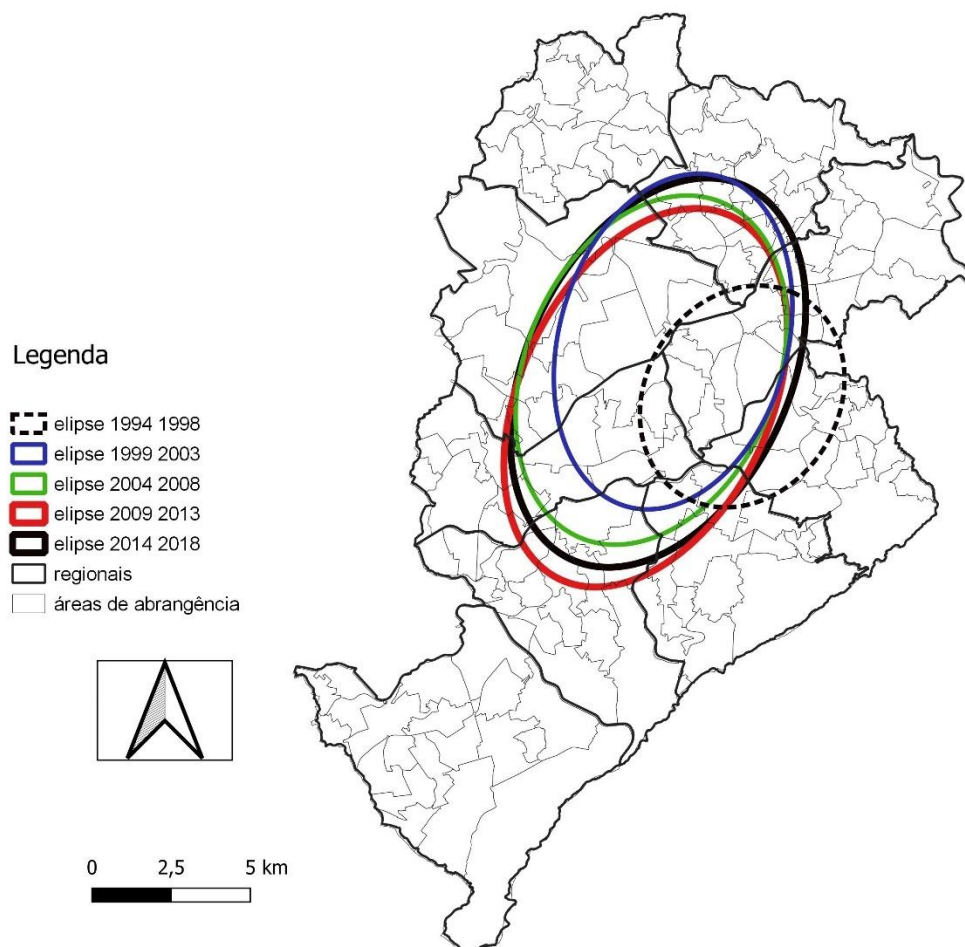
Figura 08 - **Incidência suavizada acumulada** de leishmaniose visceral humana (por 100.000 habitantes) por quinquênio, **nas áreas de abrangência** de Belo Horizonte, Brasil, entre 1994 e 2018.



Fonte: Elaboração própria. Dados obtidos na SMS/PBH (SINAN municipal) e no IBGE.

A figura 09 mostra que, com o passar dos quinquênios, a distribuição direcional dos casos de LV em humanos ficou mais evidente, reforçando a expansão da doença no município. Quanto à direção da dispersão da LV humana no município, no 1º quinquênio a dispersão foi mais cêntrica, igual entre os sentidos de norte a sul e de leste a oeste. A cada quinquênio, a dispersão da doença aumentou e ficou maior a dispersão longitudinal (que também ficou mais sudoeste - nordeste) que a dispersão horizontal (que também aumenta o ângulo, ficando cada vez mais sudeste -noroeste). Com relação à região da cidade ocupada pela elipse ao longo dos quinquênios, pode-se observar a expansão da doença pelas regionais. Nos dois primeiros quinquênios, a elipse ocupou as regionais Nordeste, Leste, Centro-Sul, Noroeste, Pampulha e Norte e expandiu também para a regional Oeste a partir do terceiro quinquênio. O centroide das elipses dos quinquênios se localizou na regional Nordeste na primeira década, se deslocando para a regional Noroeste no restante do período do estudo (figura 09, tabelas 04 e 05).

Figura 09 - Distribuição direcional da leishmaniose visceral humana por quinquênio em Belo Horizonte, Brasil, entre 1994 e 2018.



Fonte: Elaboração própria. Dados obtidos na SMS/PBH (SINAN municipal)

Tabela 04 - Localização do ponto médio das Elipses de Distribuição Direcional da Leishmaniose Visceral Humana em Belo Horizonte, entre 1994 e 2018 (por quinquênio)

Quinquênio	Ponto médio da elipse	
	AA	Regional
1º	C. S. Leopoldo Crisóstomo de Castro e C. S. Cidade Ozanan (limite)	Nordeste
2º	C. S. Gentil Gomes	Nordeste
3º	C. S. Ermelinda	Noroeste
4º	C. S. Pedreira Prado Lopes	Noroeste
5º	C. S. Ermelinda	Noroeste

C.S: Centro de Saúde

Fonte: Elaboração própria. Dados obtidos na SMS/PBH (SINAN municipal).

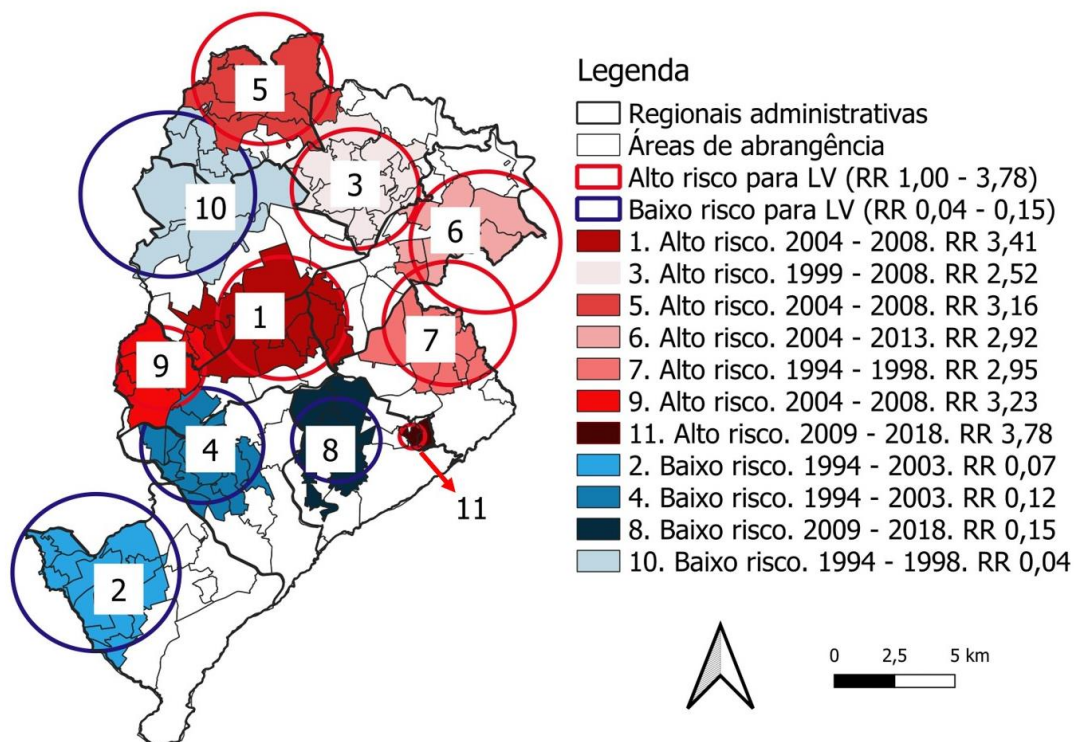
Tabela 05 - Medidas das Elipses de Distribuição Direcional da Leishmaniose Visceral Humana em Belo Horizonte, entre 1994 e 2018 (por quinquênio)

Quinquênio	Maior eixo (metro)	Menor eixo (metro)
1º	3.822,29	3.089,25
2º	5.705,04	3.617,17
3º	6.035,48	3.989,56
4º	6.644,34	3.982,85
5º	6.817,00	4.191,91

Fonte: Elaboração própria. Dados obtidos na SMS/PBH (SINAN municipal).

Detectou-se a presença de 11 aglomerados espaço-temporais para LV humana em Belo Horizonte no período estudado, sendo sete de alto risco e quatro de baixo risco relativo para acometimento pela doença (figura 10).

Figura 10 - Análise de varredura de agrupamentos espaço-temporais para infecção por LV em Belo Horizonte, Brasil, entre 1994 e 2018.



Setores com círculo em vermelho representam áreas de alto risco e setores com círculo em azul de baixo risco.

LV: leishmaniose visceral

RR: risco relativo

Fonte: Elaboração própria. Dados obtidos na SMS/PBH (SINAN municipal) e no IBGE.

As áreas com alto risco foram os aglomerados de números um, três, cinco, seis, sete, nove e 11, com riscos relativos entre 2,52 e 3,78 vezes maior de adquirir a LV do que os residentes fora destas áreas. Já os aglomerados dois, quatro, oito e dez configuraram como áreas de baixo risco para LV humana, com Riscos Relativos variando entre 0,04 e 0,15 (figura 10 e tabela 06).

Os aglomerados confirmaram a expansão da doença no município, mostrando que a LV humana em BH surgiu na região do aglomerado 7 (regional Leste e uma área de abrangência da regional Nordeste), expandindo para o aglomerado 3 (regional Norte). A partir do terceiro quinquênio estudado, a doença concentrava-se nos aglomerados 1 (regionais Noroeste, Pampulha e Nordeste), 5 (regional Venda Nova e uma área de abrangência da regional Norte), 6 (regional Nordeste) e 9 (regionais Nordeste e Pampulha). No quarto quinquênio o aglomerado 6 persistiu e surgiu o aglomerado 11 (Centro-sul) (figura 10 e tabela 06).

O aglomerado 11 apresentou-se como o mais recente e restrito em termos geográficos (duas áreas de abrangência na região Centro-Sul, localizadas no aglomerado da Serra) (figura 10 e tabela 06). Apresentando maior RR, localiza-se em uma região de maior altitude e com elevada vulnerabilidade social (HARRIS *et al.*, 2014; PBH, 2013).

Dentre os aglomerados de baixo risco, três ocorreram nas regionais já apontadas pela análise de distribuição direcional como de menor concentração dos casos (Barreiro, Oeste e Centro-Sul) (figura 10 e tabela 06).

Tabela 06 - Características dos agrupamentos espaço-temporais dos casos de LV humana em Belo Horizonte, Brasil, entre 1994 e 2018: população, número de casos, casos esperados, observados/esperados, risco relativo, período e valor de p de cada aglomerado identificado.

Aglomerado	População	LVH	LVH esperado	LVH/ LVH esperado	Risco Relativo	Período	Valor p
1	179.520	90	27,34	3,29	3,41	2004-2008	<0,05
2	186.106	4	56,65	0,07	0,07	1994-2003	<0,05
3	182.636	134	55,61	2,41	2,52	1999-2008	<0,05
4	180.109	7	54,82	0,13	0,12	1994-2003	<0,05
5	151.184	71	23,02	3,08	3,16	2004-2008	<0,05
6	87.961	76	26,78	2,84	2,92	2004-2013	<0,05
7	157.599	69	23,99	2,88	2,95	1994-1998	<0,05
8	154.832	7	47,13	0,15	0,15	2009-2018	<0,05
9	105.683	51	16,09	3,17	3,23	2004-2008	<0,05
10	170.732	1	25,98	0,04	0,04	1994-1998	<0,05
11	18.401	21	5,60	3,75	3,78	2009-2018	<0,05

LV: leishmaniose visceral

LVH: leishmaniose visceral humana

Fonte: Elaboração própria. Dados obtidos na SMS/PBH (SINAN municipal) e no IBGE.

6.1.4 Discussão

O presente estudo descreveu a ocorrência de LV humana ao longo de um período de 25 anos em uma grande área urbana do Brasil. Nossos resultados destacaram os principais aspectos epidemiológicos e áreas que precisam ser priorizadas para ações de vigilância e controle.

A maioria dos casos de LV foram do gênero masculino (62,63%), mesmo a população de Belo Horizonte tendo 53% de mulheres, como visto por outros estudos no município (BORGES *et al.*, 2008; SILVA *et al.*, 2001). Estudos sugerem que a associação entre casos de LV e o gênero masculino pode estar associada ao fato das atividades laborais e comportamentais dos homens no passado ocorrerem mais próximas à fonte de infecção e ao vetor (DESJEUX, 2001; LIMA *et al.*, 2017; ORTIZ; ANVERSA, 2015).

Evoluíram para o óbito 10,08% dos indivíduos, valor inferior ao encontrado em Campo Grande- Mato Grosso do Sul (MS), onde a taxa de letalidade relatada foi de 18,4%, porém superior à taxa de cidades como Natal – Rio Grande do Norte (RN) (6,4%) e Bauru- São Paulo (SP) (9,2%). Altas taxas de letalidade por LV estão associadas com idade menor que 2 anos ou idade avançada e com comorbidades associadas, principalmente a co-infecção LV-HIV (ALVARENGA *et al.*, 2010; LIMA *et al.*; ANVERSA, 2015).

Apesar da presente pesquisa não ter analisado fatores associados ao óbito por LV, o fato da faixa etária com maior incidência média de casos de LV ter sido a de até quatro anos e de, ao final do período estudado, observar-se crescimento da incidência de LV na faixa etária mais avançada, associado à taxa de letalidade observada no estudo, corrobora com outros estudos que associam alta taxa de letalidade e frequência da doença com sua ocorrência em crianças até 4 anos e em pacientes com idade mais avançada. Outros estudos da doença na cidade também demonstram que a LV é mais frequente em crianças, principalmente entre zero e quatro anos (BORGES *et al.*, 2008; SILVA *et al.*, 2001). Tal dado corrobora os resultados de pesquisas realizadas nos estados de Alagoas, Minas Gerais, São Paulo, e Rio Grande do Norte (LIMA *et al.*, 2017; ORTIZ; ANVERSA, 2015; PEDROSA; ROCHA, 2004; XAVIER-GOMES *et al.*, 2009). A alta incidência de LV em crianças de até 1 ano reforça a ideia de que a transmissão pode estar ocorrendo nos ambientes peridomiciliar e intradomiciliar (NASCIMENTO *et al.*, 1996; SILVA *et al.*, 2001). A possibilidade de que o homem, principalmente crianças desnutridas, bem como idosos que apresentem co-morbidades, venham em alguns casos a ser fonte de infecção pode conduzir a um aumento na complexidade da transmissão da LV (ALVARENGA *et al.*, 2010; GONTIJO; MELO, 2004; LIMA *et al.*, 2017; ORTIZ; ANVERSA, 2015).

Os casos de coinfeção LV-HIV apresentaram tendência de crescimento no município, o que preocupa pois a presença de co-morbidades é um fator associado ao óbito. A associação entre casos de HIV e LV parece ter relação com fatores ambientais e socioeconômicos (LIMA *et al.*, 2017).

A análise da ocorrência da LV humana em Belo Horizonte - MG, ao longo dos 25 anos estudados, demonstrou o processo de endemização da doença no município, ao mesmo tempo em que ocorria a expansão espacial ao longo do tempo. Durante todo o período, a doença apresentou distribuição heterogênea,

com presença de aglomerados espaço-temporais de alto e de baixo risco para LV humana em determinadas áreas do município, o que pode indicar áreas prioritárias para seu controle.

Desde a emergência da LV em Belo Horizonte, com surto ocorrido em meados da década de 1990, a doença tem mantido padrão endêmico no município, evidenciado neste estudo. Observou-se ainda tendência de crescimento da incidência até 2007 (LOPES *et al.*, 2010). Este fato possibilitou um padrão temporal de anos com muitos casos de LV seguidos de anos com menor frequência, mas mantendo no geral altas taxas de incidência e letalidade (BRUHN *et al.*, 2018b; LOPES *et al.*, 2010). O mesmo foi observado em outras capitais do país, como Fortaleza, Ceará (CE), Campo Grande (MS), Natal (RN), São Luís do Maranhão (MA) e Terezina (PI) (COSTA *et al.* 1990; JERONIMO *et al.*, 1994; LIMA *et al.*, 2017; MAIA-ELKHOURY *et al.*, 2008).

Analisando a dispersão da doença no município no tempo e no espaço, a doença foi introduzida na capital mineira a partir da regional Leste, de onde migrou para as regionais Norte e Nordeste e posteriormente para Venda Nova e Pampulha. Estudos anteriores têm resultados compatíveis com o encontrado. No período de 2001 a 2005, foi observado um *cluster* significativo de LV para casos humanos (que inclui Venda Nova, Norte, Pampulha, parte do Distrito Nordeste e frações do Noroeste) (MARCELINO, 2007). Foram identificadas 14 áreas de abrangência como regiões de maior risco relativo, sendo 12 destas localizadas na regional Norte, de 2007 a 2009 (de ARAÚJO *et al.*, 2013). Análise espaço-temporal de LV canina e LV humana de 2007 a 2013 identificou *clusters* de alto risco para LV. Áreas de prioridade máxima e de alta prioridade para controle de LV ocorreram em seis regionais (Venda Nova, Norte, Nordeste, Noroeste, Pampulha e Leste) (de ARRUDA *et al.*, 2019).

Foram detectados 11 aglomerados espaço-temporais para infecção por LV humana em Belo Horizonte, sendo sete de alto risco e quatro de baixo risco. Ressalta-se que o aglomerado de alto risco na regional Centro-Sul englobou apenas duas áreas de abrangências, no entanto foi o com maior risco relativo. Chama a atenção na análise de risco espaço-temporal varredura o fato das áreas de maior incidência da doença apresentarem maior vulnerabilidade social, o que sugere a associação entre fatores socioeconômicos e a LV, devendo o mesmo ser alvo de estudos específicos (PBH, 2013).

Quatro aglomerados identificados como de baixo risco para a LV em Belo Horizonte se localizaram nas regionais Barreiro, Centro-Sul, Oeste, Noroeste, Venda Nova e Pampulha corroborando com de Arruda e colaboradores (2019), que detectou *clusters* de baixo risco nos distritos Centro-Sul e Oeste. Analisando os aglomerados detectados ao longo do período, observou-se, durante a emergência da doença no município, maior número de aglomerados de alto risco. Com o processo de disseminação do parasito, endemização da doença e implementação das medidas de controle (BRUHN *et al.*, 2018b; MORAIS *et al.*, 2020; ROCHA *et al.*, 2018;) houve redução do número de casos, apesar da manutenção de áreas de alto risco, geralmente áreas de maior vulnerabilidade socioeconômica, coincidindo com os achados de de Araújo e colaboradores (2013).

Existem vantagens e desvantagens no uso de bancos de dados secundários, como o SINAN. Uma vantagem é que os dados estão totalmente disponíveis com base na notificação obrigatória de casos em um sistema nacional de vigilância estabelecido e permitem comparações de áreas em diferentes níveis de estratificação no Brasil.

No entanto, ainda há subnotificação de casos, o que é uma limitação. Resultados de um estudo realizado em 2007 usando um método de captura e recaptura estimou a subnotificação de LV no SINAN de 42% e 45% (dependendo das fontes de comparação) (MAIA-ELKHOURY *et al.*, 2008). Na tentativa de minimizar esta limitação, dados intramunicipais foram obtidos diretamente da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte. A base de dados municipal sofre retroalimentações constantes, sendo mais fiel à situação epidemiológica real, pois reflete a investigação continuada após notificação do agravo no SINAN. Além disso, a primeira droga de escolha para tratamento da LV é dispensada pelo Sistema único de saúde (SUS) mediante a notificação do caso, fator que contribui para a redução da subnotificação.

6.1.5 Conclusões

1. Casos de coinfeção LV-HIV apresentaram tendência de crescimento no município.
2. Nos últimos 10 anos houve uma discreta mudança no padrão demográfico da doença, passando a acometer mais pacientes na idade avançada e menos crianças até 4 anos.
3. Mesmo a população feminina do município sendo maior, durante todo o período do estudo a incidência de casos de LV em homens foi superior à incidência em mulheres.
4. LV humana tornou-se endêmica em Belo Horizonte durante o processo de urbanização e expansão territorial de sua ocorrência.
5. A LV Humana em Belo Horizonte-MG foi introduzida pelas regionais Leste e Nordeste, de onde se expandiu ao longo do tempo inicialmente para áreas das regionais Norte, Venda Nova e Pampulha.
6. Nos últimos dez anos do estudo, observou-se diminuição no número de casos e da incidência de LV no município.
7. As regionais Barreiro, Oeste e Centro-sul (excetuando o aglomerado de alto risco para LV humana detectado nas áreas de abrangência dos centros de saúde São Miguel Arcanjo e Cafezal) e também uma área entre as regionais Pampulha e Venda Nova configuraram como regiões de baixo risco para a doença.
8. Dentro de BH, os resultados destacaram como áreas com maior risco que devem ser priorizados para vigilância e controle da LV humana as áreas de abrangência dos centros de saúde São Miguel Arcanjo e Cafezal (ambas na regional Centro-sul) e outras regiões nas regionais Nordeste, Noroeste, Pampulha, Venda Nova, Norte e Leste ao longo dos 25 anos no município.
9. A proposta aqui apresentada contribui para melhorar a gestão local do programa, identificando áreas que precisam ser priorizadas e combinando estratégias dentro do PCVLV em andamento, a fim de melhorar a eficácia do controle da doença. Os resultados forneceram evidências sobre 25 anos da ocorrência da LV em humanos na capital mineira, consistindo em um registro epidemiológico e espaço-temporal histórico da doença desde o seu surgimento.

6.2 Capítulo 2: Fatores socioeconômicos e ambientais associados à ocorrência da leishmaniose visceral humana em Belo Horizonte-MG, Brasil.

6.2.1 Objetivo específico

Analisar fatores associados à LV humana, como condições socio-econômicas e ambientais em Belo Horizonte, MG.

6.2.2 Metodologia

6.2.2.1 Desenho de estudo

Estudo ecológico com ênfase na análise de fatores associados à LV humana, referente ao período de 2008 a 2012, tendo como unidade de análise as 152 áreas de abrangência dos centros de saúde de Belo Horizonte. Dados do SINAN municipal confirmam a ocorrência de 589 casos humanos de LV em Belo Horizonte no período do estudo (2008 a 2012).

6.2.2.2 Variável desfecho ou dependente

Inicialmente, calculou-se a incidência acumulada de 2008 a 2012 de LV humana no município de Belo Horizonte, Minas Gerais por 100.000 habitantes, considerando as áreas de abrangência dos centros de saúde como unidades de estudo. A fórmula abaixo expressa como foi calculada a incidência acumulada de cada área de abrangência:

Incidência acumulada 2008-2012 por área de abrangência = total de casos de LV humana geolocalizados pertencentes à área de abrangência entre 2008 e 2012/população da área de abrangência no meio do período (BRASIL, 2013) * 100.000.

As taxas de incidência acumulada foram suavizadas para cada área de abrangência (compreendendo o período entre 2008 e 2012), utilizando Suavização Espacial Bayesiana Local. Para realização do cálculo de Suavização Espacial Bayesiana, foi criada uma matriz de vizinhança de primeira ordem (*Queen*). Esse parâmetro da matriz de vizinhança considera os vizinhos como áreas bordas ou vértices compartilhados. A suavização foi realizada com o intuito de reduzir a flutuação aleatória e facilitar a posterior associação entre a variável dependente e possíveis fatores associados, visto que áreas com pequenas

populações e poucos casos podem implicar grande variação em suas taxas (ASSUNÇÃO *et al.*, 1998; CATELAN *et al.*, 2010) (tabela 07).

A autocorrelação espacial entre as taxas de incidência das áreas de abrangência foi avaliada pelo índice de Moran (ao nível de significância de 5%), que serve de parâmetro da dependência espacial das observações e é calculado a partir do parâmetro de vizinhança pré-estabelecido (matriz de contiguidade do tipo rainha de primeira ordem no presente estudo). O índice varia de -1 a +1, valores negativos indicam autocorrelação negativa ou inversa e ou positivos autocorrelação direta (CAMARGO-NEVES *et al.*, 2001; DRUCK *et al.*, 2004; SANTOS; SOUZA, 2007).

6.2.2.3 Variáveis explicativas ou independentes

Variáveis relacionadas aos cães: Os dados de LV canina armazenados no Sistema de Informação de Zoonose (SCZOO) foram fornecidos pela Diretoria de Zoonoses (DIZO) da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte. A população estimada de cães por área de abrangência foi obtida através do censo animal canino de 2010.

Quanto aos dados de LV canina, foram exploradas duas categorias. Optou-se por avaliar em separado os dados de infecção canina obtidos a partir de inquéritos sorológicos amostrais, por refletirem os esforços do serviço de saúde quanto ao controle do agravo. Do período estudado e categoria escolhida (inquérito censitário) (2008 a 2012), foram obtidos os dados disponíveis do total de cães examinados para LV e cães reagentes cujos endereços estavam corretamente geocodificados. Calculou-se o número de casos de LV canina nos inquéritos censitários no período por ano e por área de abrangência, pela contagem de pontos anual em cada polígono do *shapefile* de áreas de abrangência. Do mesmo modo, o número de cães examinados nos inquéritos censitários foi obtido por área de abrangência e por ano. A seguir, calculou-se a prevalência canina anual (número de cães reagentes/número de cães examinados) por área de abrangência. A média da prevalência canina do período de cada área de abrangência foi obtida a partir do cálculo da média das prevalências anuais de 2008 a 2012 das unidades.

Também considerou-se dados de cães que tiveram como resultado final reagente, independente de sua forma de entrada no sistema (se inquérito canino censitário, se denúncia, raio humano, etc). Quanto a esta categoria, foram obtidas duas variáveis: a média por área de abrangência de todos os cães reagentes para LV canina (obtida pela média da contagem anual de todos os casos de LV canina geolocalizados contados por área de abrangência) e a LV canina acumulada (obtida pela contagem de todos os casos de LV canina geolocalizados no período do estudo por área de abrangência) (tabela 07).

Deste modo, seguiram para a fase exploratória quatro variáveis relacionadas aos cães: censo animal canino de 2010 (cen_ca), prevalência canina média no período (considerando a categoria examinada em inquéritos censitários) (prev), total de casos de LV canina acumulados no período (lvc_t) e média dos casos de LV canina de 2008 a 2012 (lvc_m), sendo as duas últimas variáveis obtidas de todos os cães examinados (inquérito censitário, denúncia, demanda espontânea, raio humano, etc) (tabela 07).

Variáveis ambientais: Para calcular variáveis ambientais como altitude, Índice de Vegetação por Diferença Normalizada (NDVI - *Normalized Difference Vegetation Index*) e precipitação, foram obtidas as imagens tipo *rasters*. A partir da ferramenta de análise espacial Estatística Zonal do *software* QGIS, foi calculada a média e a mediana da altitude de cada área de abrangência. Para precipitação e NDVI, como são índices que sofrem alterações com o tempo, foram obtidos 60 *rasters* de cada variável (mensais), dos quais se calculou média e mediana através da estatística zonal e obteve-se a média e mediana médias para o período total das variáveis em questão (HARRIS *et al.*, 2014; TOTÉ *et al.*, 2017) (tabela 07).

Os dados de altitude e de precipitação mensal foram obtidos de imagens calculadas a partir de dados da plataforma de satélites MODIS, disponíveis no site <https://www.worldclim.org/data/worldclim21.html> (HARRIS *et al.*, 2014).

O NDVI é calculado pela diferença entre a reflectância do infravermelho próximo e a reflectância do vermelho, dividida pela soma das duas reflectâncias, gerando um índice que varia de -1 a 1. Quanto maior o valor do índice, maior a presença de vegetação. Foram usadas imagens SPOT/VEGETATION, PROBA-V, disponíveis no site <http://www.land.copernicus.eu/global/products/ndvi> (TOTÉ *et al.*, 2017).

Variáveis socioeconômicas: Em Belo Horizonte, O Programa de Controle e Vigilância da Leishmaniose Visceral tem frequentemente utilizado na tomada de decisões, em associação a índices diretamente associados ao agravo, o Índice de Vulnerabilidade da Saúde. O indicador composto, baseado em dados do Censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) relacionados à saúde, em 2012 teve sua terceira versão elaborada pela prefeitura do município para os setores censitários, sendo composto por oito indicadores nas dimensões saneamento e socioeconômica. Quanto maior a nota do IVS, mais elevado é o índice, o que significa que a região possui piores condições gerais no que diz respeito à saúde (PBH, 2013). Para a investigação da associação à LV humana, foi considerado como variável o valor de IVS de cada área de abrangência (tabela 07). Foram obtidos o valor e a categorização do IVS, assim como a população e o número de domicílios por área de abrangência, junto à DIZO da Secretaria Municipal de Saúde.

Os dados sobre a população humana e sobre as características dos domicílios por setor censitário foram obtidos por meio do IBGE, com base no último censo demográfico, realizado em 2010. Foram consideradas as variáveis: média do rendimento invertido do responsável, porcentagem de pretos, pardos e indígenas, porcentagem de domicílios com renda per capita até meio salário mínimo, porcentagem de pessoas analfabetas com mais de cinco anos de idade, porcentagem de domicílios com destino inadequado do lixo e porcentagem de domicílios com destino inadequado de esgoto. Para utilização no modelo, as variáveis do censo foram agregadas por unidade de análise do estudo, área de abrangência, sendo as variáveis referentes à população obtidas através da média ponderada da população e as variáveis referentes aos domicílios obtidas através da média ponderada de domicílios (tabela 07).

Tabela 07 - Variáveis analisadas na fase exploratória da análise de fatores associados à leishmaniose visceral humana nas áreas de abrangência de Belo Horizonte, Minas Gerais, entre 2008 e 2012

Tipo de variável	Variável (Abreviatura)
Dependente	Incidência suavizada de LV humana acumulada de 2008 a 2012 por área de abrangência (inc_s)
	Censo canino 2010: População estimada de cães em 2010 por área de abrangência (cen_ca)
	Prevalência canina média entre 2008 e 2012 por área de abrangência (prev)
	Total de casos de LV canina acumulados de 2008 a 2012 por área de abrangência (lvc_t)
	Média de casos de LV canina entre 2008 e 2012 por área de abrangência (lvc_m)
Independente	Altitude média da área de abrangência (alt_m)
	Altitude mediana da área de abrangência (alt_md)
	Precipitação média entre 2008 e 2012 por área de abrangência (pre_m)
	Precipitação mediana entre 2008 e 2012 por área de abrangência (pre_md)
	NDVI média entre 2008 e 2012 por área de abrangência (ndvi_m)
	NDVI mediana mensal entre 2008 e 2012 por área de abrangência (ndvi_md)
	Valor do IVS por área de abrangência (ivs)
	Média do rendimento invertido do responsável por área de abrangência (rend)
	Percentual da população da área de abrangência composta por pretos, pardos e indígenas (ppi)
	Percentual de domicílios da área de abrangência com rendimento per capita até meio salário mínimo (m_sal)
	Percentual de pessoas analfabetas com mais de cinco anos de idade por área de abrangência (analf)
	Percentual dos domicílios da área de abrangência com destino inadequado do lixo (lixo)
	Percentual de domicílios com destino inadequado do esgoto (esg)

LV: leishmaniose visceral

IVS: índice de vulnerabilidade da saúde

NDVI: índice de vegetação por diferença normalizada

Fonte: Elaboração própria.

A normalidade de todas as variáveis independentes foi verificada através da realização do teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov, sendo considerado o nível de significância de 5% (valor Z entre -1,96 e 1,96 e/ou significância do valor assintótico maior que 0,05). A normalidade é um dos parâmetros a ser avaliado na análise de regressão, mas não é obrigatória (de SMITH *et al.*, 2007).

Para a exploração das variáveis, foi calculada a correlação de entre cada uma das variáveis independentes e a incidência acumulada de leishmaniose visceral humana (correlação de Spearman, níveis de significância de 5% e de 1%).

Para investigação inicial da multicolinearidade entre os grupos de variáveis, foi observada para a construção dos modelos a correlação entre variáveis independentes similares (três grande grupos: variáveis relacionadas aos cães, variáveis ambientais e variáveis socioeconômicas) por intermédio do cálculo da correlação de Spearman (níveis de significância de 5% e de 1%) (ALTMAN, 1990; MUKAKA, 2012).

A seguir, realizou-se a regressão linear múltipla para definição das variáveis independentes associadas à incidência suavizada de LV humana acumulada no período nas áreas de abrangência. A regressão foi realizada de forma hierárquica (BURNHAM; ANDERSON, 2004). O modelo de regressão utilizado foi o modelo de estimativa dos Mínimos Quadrados Ordinários (OLS - *Ordinary Least Squares*), selecionando as variáveis independentes apropriadas para o modelo utilizado na regressão espacial (ANSELIM, 2005; CHARNET *et al.*, 1999).

Foi realizado o ajuste do modelo considerando o valor do coeficiente de determinação entre a variável dependente e as independentes (R^2). A significância da análise de regressão foi avaliada através da análise do Teste de Fisher (para o modelo como um todo) e do Teste t de Student (para a associação entre a variável dependente e cada variável independente), ao nível de significância de 5% (ANSELIM, 2005).

Foi verificada a multicolinearidade, sendo definido como limite o valor de 30 para o Fator de Inflação da Variável (FIV) (ANSELIM, 2005).

A análise dos resíduos do modelo foi realizada através da verificação das propriedades impostas pelo termo de erro do modelo. O histograma dos resíduos foi analisado para verificar se possuíam distribuição normal. Os diagramas de dispersão dos resíduos investigaram se os dados eram ou não heterocedásticos, a presença de valores atípicos (*outliers*) e a independência dos resíduos. A autocorrelação espacial dos resíduos foi verificada por meio dos mapas de resíduos e da análise do índice de Moran dos resíduos (ANSELIM; FLORAX, 1995).

Além destes parâmetros, para ajuste do modelo levou-se em consideração a explicação biológica do desfecho.

6.2.2.4 Regressão Espacial Global e Local

A partir do modelo da regressão clássica, realizou-se as regressões espaciais globais do tipo *spatial error* e *spatial lag* e a regressão espacial local geograficamente ponderada (GWR – *Geographically Weighted Regression*). Para determinar o modelo de regressão global mais apropriado, os modelos foram comparados pelo valor de critério de informação de Akaike (AIC - *Akaike Information Criterion*) e escolhido o modelo com o menor valor de AIC (ANSELIM, 2005).

Para o GWR, o método de largura de banda utilizado foi AICc, com o modelo logístico Gaussiano e o tipo de Kernel adaptativo bi quadrado. Foi calculado o coeficiente local de determinação (r^2) do modelo final para cada unidade de estudo (área de abrangência). Foram calculados os betas (parâmetros locais estimados) para cada variável explicativa do modelo final (BRUNSDON *et al.*, 1996; FOTHERINGHAM *et al.*; 1997).

A análise dos resíduos do modelo de cada regressão foi realizada através da verificação das propriedades impostas pelo termo de erro do modelo. O histograma dos resíduos foi analisado para verificar se possuíam distribuição normal. Os diagramas de dispersão dos resíduos investigaram se os dados eram ou não heterocedásticos, a presença de valores atípicos (*outliers*) e a independência dos resíduos. A autocorrelação espacial dos resíduos foi verificada através dos mapas de resíduos e da análise do Índice Global de Moran (IGM) dos resíduos. Como o estudo trabalhou com grande número de áreas, foi

analisado também o Indicador Local de Associação Espacial (LISA – *Local Indicator of Spatial Association*), considerando a matriz de vizinhança do tipo *Queen*, de primeira ordem. Este indicador permite representar uma decomposição do IGM, evidenciando os padrões significativos de associação espacial. O LISA classificou os resíduos das áreas de abrangência dos modelos de regressão em função do nível de significância de seus índices locais (p de 0,05, 0,01 e 0,001) e de acordo com a relação entre áreas vizinhas: alto/alto, baixo/baixo significam que há associação positiva entre os vizinhos (área com vizinhos com valores próximos), enquanto alta/baixa e baixa/alta refletem aglomerados com associação negativa (áreas com vizinhos com valores distintos) (CÂMARA *et al.*, 2004)

6.2.2.5 Softwares utilizados

Para a construção do banco de variáveis foi utilizado o Microsoft Office Excel 365. Para as análises estatísticas, testes de normalidade, correlação de Spearman das variáveis independentes foi utilizado o *software* SPSS. Os cálculos da Suavização Espacial, as análises dos resíduos foram realizados por meio do *software* GeoDa versão 1.14 (ASU, *GeoDa Center for Geospatial Analysis and Computation*, Arizona, EUA). As regressões linear e espacial global foram realizadas utilizando os *softwares* GeoDa 1.14 e a regressão espacial local foi realizada utilizando o *software* GWR 4.0 (Arizona, EUA). A partir do R^2 , do beta e das variáveis do modelo final, os mapas foram elaborados no *software* QGIS versão 3.10 (Bucareste, Romênia).

6.2.3 Resultados

6.2.3.1 Análises preliminares e exploratórias

A tabela 08 apresenta o resultado do teste de Kolgomorov-Smirnov das variáveis independentes analisadas no presente estudo.

Tabela 08 - Medidas sumário e resultado do teste de normalidade das variáveis independentes.

Abreviatura variável	Média	Desvio-Padrão	Valor Assintótico
Censo canino	1824,69	1096,55	0,138
Prev	0,03	0,02	0,023*
Lvc_t	199,98	123,33	0,036*
Lvc_m	40,00	24,67	0,036*
IVS	0,26	0,07	0,966
Rend	0,83	0,30	0,739
PPI	0,58	0,14	0,008*
M_sal	0,19	0,09	0,574
Analf	0,10	0,04	0,924
Lixo	0,01	0,02	0,000*
Esg	0,05	0,07	0,000*
Alt_m	869,60	86,33	0,052
Alt_md	868,95	86,33	0,109
Pre_m	147,27	4,97	0,005*
Pre_md	156,95	5,02	0,006*
Ndvi_m	0,03	0,02	0,023*
Ndvi_md	0,29	0,07	0,000*

* Valores assintóticos significantes (5%).

Fonte: Elaboração própria. Dados obtidos na SMS/PBH, no IBGE e em fontes de dados ambientais (Copernicus e WorldClim).

Censo canino, IVS, média da renda invertida do responsável (rend), porcentagem de domicílios com renda per capita até meio salário mínimo (m_sal), porcentagem das pessoas acima de 5 anos analfabetas (Analf), altitude média (alt_m) e altitude mediana (alt_md) apresentaram distribuição normal nas áreas de abrangência de Belo Horizonte, ao nível de significância de 5% (tabela 08).

A correlação de *Spearman* detectou como variáveis associadas à incidência de LV humana porcentagem de analfabetos acima de 5 anos (analf), total de casos de LV canina (lvc_t) e média de casos de LV canina (lvc_m) (5% de significância) e IVS, média da renda invertida do responsável (rend), porcentagem de domicílios com renda per capita até meio salário mínimo (m_sal), porcentagem da população de pretos, pardos e indígenas (ppi), altitude média (alt_m) e mediana (alt_md) e média (pre_m) e mediana da precipitação (pre_md) (ao nível de 1% de significância) (tabela 09).

Tabela 09 - Variáveis associadas à incidência de LV humana
(Correlação de *Spearman*, significância de 5% e de 1%).

Abreviatura variável	Correlação de Spearman	Significância
Lvc_t	0,185*	0,023
Lvc_m	0,185*	0,023
IVS	0,226**	0,000
Rend	0,281**	0,000
PPI	0,326**	0,000
M_sal	0,229*	0,005
Analf	0,164**	0,043
Alt_m	-0,253**	0,002
Alt_md	-0,250**	0,002
Pre_m	-0,295**	0,000
Pre_md	-0,286**	0,000

* Correlação de Spearman significativa (5%).

** Correlação de Spearman significativa (1%)

Fonte: Elaboração própria. Dados obtidos na SMS/PBH, no IBGE e em fonte de dado ambiental (WorldClim).

6.2.3.2 Regressão clássica

A regressão clássica do modelo OLS associou à variável dependente (incidência acumulada suavizada pelo método bayesiano) três variáveis: IVS, altitude média e total de casos de LV canina (significância de 5%) (Tabelas 10 e 11, Anexo D). No modelo gerado não foi detectada multicolinearidade entre as variáveis independentes (número da condição de multicolinearidade abaixo de 30), porém o valor de FIV ficou muito próximo do limite. O modelo apresentou distribuição não normal dos resíduos pelo teste de Jarque-Bera e homocedasticidade dos resíduos pelo teste de Breusch-Pagan..

Tabela 10 - Variáveis associadas à incidência de LV humana
(Modelo 1, regressão clássica do tipo OLS, significância de 5%).

Abreviatura variável	Coefficiente padronizado	Significância
CONSTANT	51,0615	0,00000
IVS	48,6772	0,00009
Alt_m	-0,051162	0,00000
Lvc_t	0,0181724	0,00526

Fonte: Elaboração própria. Dados obtidos na SMS/PBH, no IBGE e em fonte de dado ambiental (WorldClim).

Tabela 11 - Comparação entre os dois modelos de regressão OLS

	Modelo 1	Modelo 2
Abreviatura variáveis independentes	IVS alt_m lvc_t	IVS Lvc_t
Número de condição de multicolinearidade	29,43	10,19
Teste de normalidade dos erros (Jarque-Bera)	Valor: 797,54 Significância: 0,0000	Valor: 687,77 Significância: 0,0000
Diagnóstico de heterocedasticidade (Breuch-Pagan)	Valor: 19,23 Significância: 0,00024	Valor: 5,11 Significância: 0,07783

Fonte: Elaboração própria. Adaptado do arquivo de saída da regressão OLS. Dados obtidos na SMS/PBH, no IBGE e em fonte de dado ambiental (WorldClim).

Por este motivo o modelo foi ajustado, restando como variáveis independentes IVS e total de casos de LV canina. O teste de Breusch-Pagan não significativo mostra que a retirada da altitude média melhorou o modelo, tornando os erros homocedásticos, no entanto a não normalidade dos erros permaneceu (tabela 10, anexo D). O IGM dos resíduos de 0,58 ($p=0,000$) indica que há autocorrelação espacial dos resíduos, o que sugere que modelos de regressão espaciais podem ser uma boa alternativa. O teste dos modelos espaciais foi significativo para o *spatial error* e para o *spatial lag* (tabelas 11, 12, 13 e 14, anexo E).

Tabela 12 - Variáveis associadas à incidência de LV humana (Modelo 2, regressão clássica do tipo OLS, significância de 5%).

Abreviatura variável	Coefficiente padronizado	Significância
CONSTANT	4,63638	0,24633
IVS	57,2419	0,00003
Lvc_t	0,0165961	0,01946

Fonte: Elaboração própria. Dados obtidos na SMS/PBH e no IBGE.

Tabela 13 - Diagnóstico de dependência espacial do modelo 2 de regressão OLS

Teste	Valor	Significância
Índice de Moran dos resíduos	0,58	0,00000
Multiplicador de Lagrange (lag)	1	0,00000
Multiplicador de Lagrange (error)	1	0,00000

Fonte: Elaboração própria. Adaptado do arquivo de saída da regressão OLS. Dados obtidos na SMS/PBH e no IBGE.

6.2.3.3 Regressão espacial

O modelo *spatial error* apresentou ao teste de Breusch-Pagan heterocedasticidade dos resíduos, sendo esta uma fragilidade do modelo. O teste de Razão de Probabilidade (*Likelihood Ratio*) foi significativo, indicando que os modelos espaciais de regressão são melhores que o modelo de regressão clássica, pois neste verifica-se dependência espacial entre os resíduos. A diminuição do valor de AIC reforça esta hipótese. As variáveis foram significativas e o valor de R^2 aumentou substancialmente. Comparando os coeficientes padronizados entre os modelos, tanto IVS quanto total de casos de LV canina perdem a relevância em relação à LV humana, dando lugar ao *lambda*, que representa a correlação espacial dos resíduos, o que mostra que a autocorrelação dos erros agora se tornou mais importante no modelo (tabelas 14 e 15, anexo F).

Tabela 14 - Comparação entre modelos de regressão

Critério de comparação	OLS	Spatial Error	Spatial Lag	GWR
Significância do diagnóstico de heterocedasticidade	0,07783	0,03340	0,03551	N.A.
Significância do diagnóstico de dependência espacial dos resíduos	N.A.	0,00000	0,00000	N.A.
R²	0,130155	0,642526	0,648914	0,568808
AICc	1151,16	1044,07	1042,16	1084,19

N.A.: não se aplica

Fonte: Elaboração própria. Adaptado do arquivo de saída da regressão OLS. Dados obtidos na SMS/PBH e no IBGE.

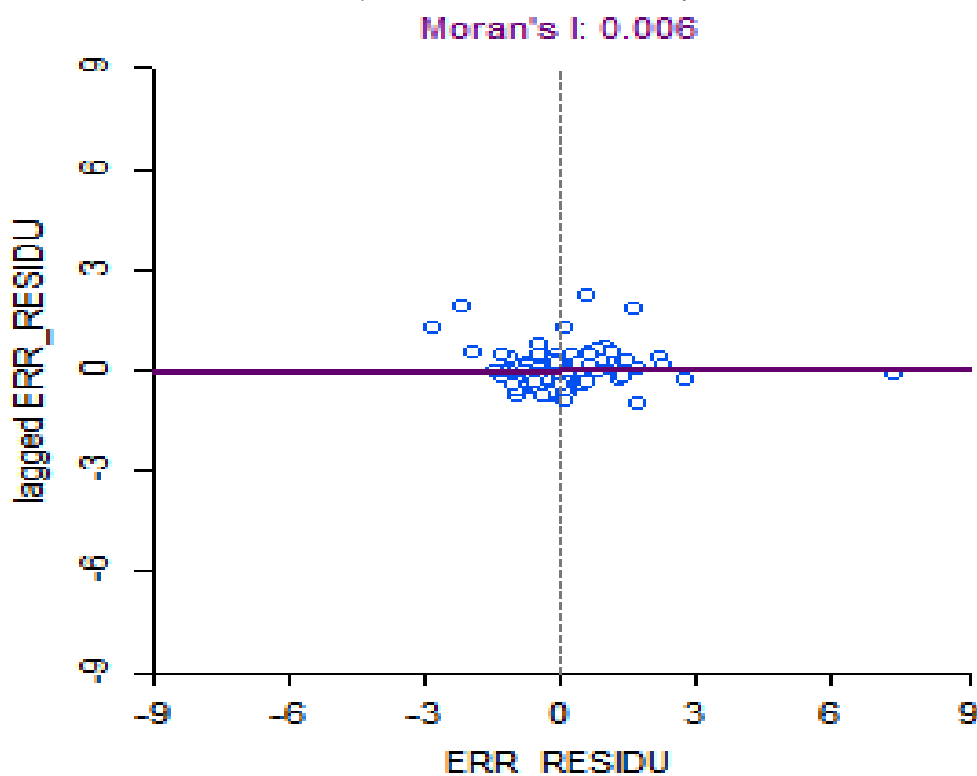
Tabela 15 - Variáveis associadas à incidência de LV humana
(Regressão *spatial error*, significância de 5%).

Abreviatura variável	Coefficiente padronizado	Significância
CONSTANT	11,3505	0,01478
IVS	35,173	0,00353
Lvc_t	0,0113774	0,02438
LAMBDA	0,808078	0,00000

Fonte: Elaboração própria. Dados obtidos na SMS/PBH e no IBGE.

A análise do índice de Moran (I) dos resíduos (I=0,006) mostra que há autocorrelação espacial, mas que o índice de autocorrelação diminuiu consideravelmente em comparação ao modelo OLS (figura 11 e tabela 13).

Figura 11 – Gráfico do diagrama de dispersão (análise da autocorrelação espacial de Moran) dos resíduos do modelo *spatial error*



Fonte: Elaboração própria. Dados obtidos na SMS/PBH e no IBGE.

O modelo de regressão *spacial lag* apresentou o valor do AIC um pouco menor que o do modelo *spacial error*. O teste de *Likelihood Ratio* continuou indicando que a *spacial lag* é melhor que o modelo de regressão clássica, pois foi significativo. No entanto, o teste de Breusch Pagan não foi significativo, mostrando que a fragilidade do modelo apresentar heterocedasticidade dos resíduos permaneceu. Como melhor modelo de regressão espacial global, o modelo final da regressão *spacial lag* explicou 64,89% (R^2) da ocorrência de LV humana no município. O coeficiente ajustado de correlação mostrou que o aumento em 1% da taxa de LV foi devido a um aumento de 27% no valor do IVS. O aumento de 0,01% no total de casos de LV canina resultou no aumento em 1% da LV humana (tabelas 14 e 16 e anexo F).

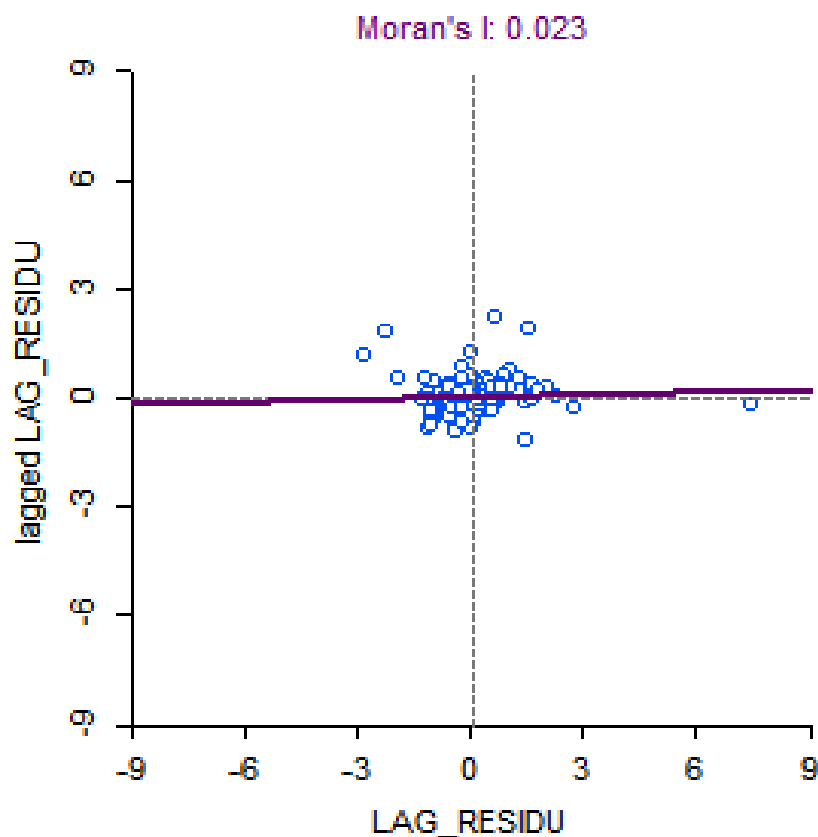
Tabela 16 - Variáveis associadas à incidência de LV humana
(Regressão *spatial lag*, significância de 5%).

Abreviatura variável	Coefficiente padronizado	Significância
W_eb_lvh	0,79625	0,00000
CONSTANT	-4,64404	0,06559
IVS	27,1313	0,00183
Lvc_t	0,011107	0,01311

Fonte: Elaboração própria. Dados obtidos na SMS/PBH e no IBGE.

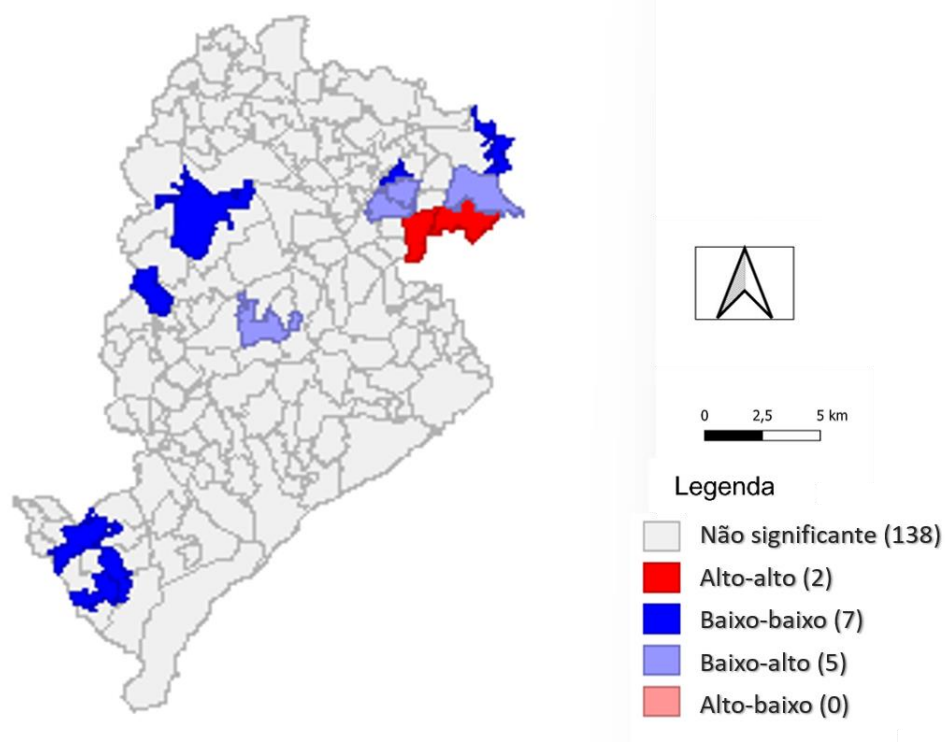
A análise do índice de Moran (I) dos resíduos ($I=0,023$) mostrou uma autocorrelação espacial entre os erros, sendo significativa (ao nível de 5%) a autocorrelação do tipo alto-alto em 2 áreas de abrangência e do tipo baixo-baixo em sete áreas (figuras 12, 13 e 14).

Figura 12 – Gráfico do diagrama de dispersão (análise de autocorrelação espacial de Moran) dos resíduos do modelo *spatial lag*



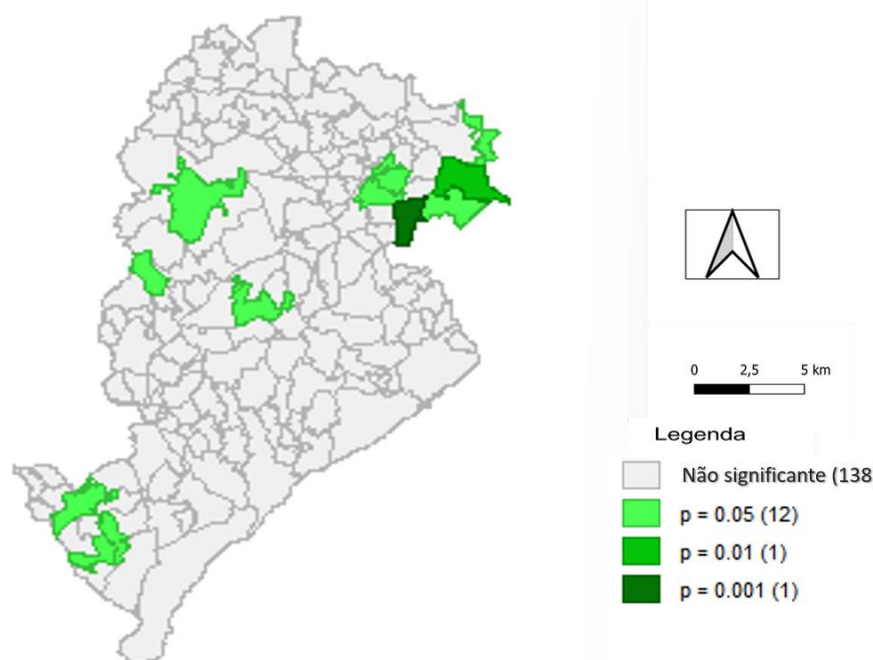
Fonte: Elaboração própria. Dados obtidos na SMS/PBH e no IBGE.

Figura 13 - Mapa do diagrama de dispersão (análise de autocorrelação espacial de Moran) dos resíduos do modelo *spatial lag*: LISA map



Fonte: Elaboração própria. Dados obtidos na SMS/PBH e no IBGE.

Figura 14 - Mapa do diagrama de dispersão (análise de autocorrelação espacial de Moran) dos resíduos do modelo *spatial lag*: LISA map mostrando a significância

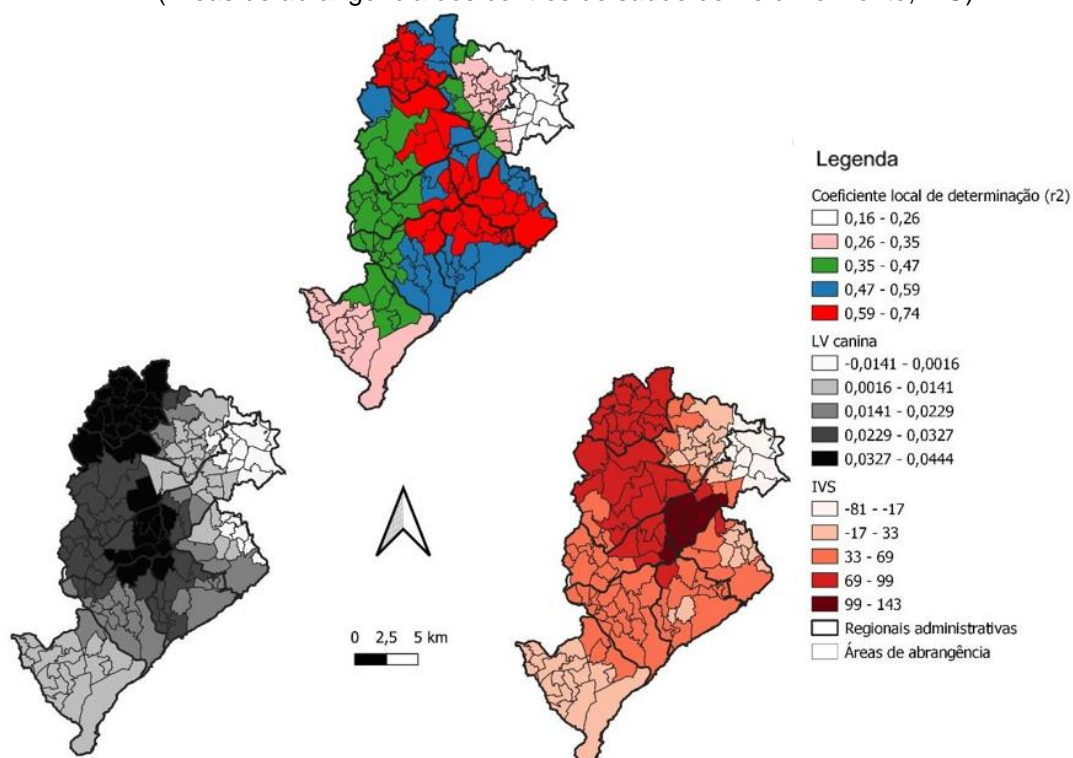


Fonte: Elaboração própria. Dados obtidos na SMS/PBH e no IBGE.

A regressão espacial GWR apresentou valor de AIC de 1084 (maior que o modelo *spatial lag*). O poder explicativo global do modelo foi de cerca de 56% (tabela 14, anexo H).

A figura 15 mostra a distribuição do coeficiente local de determinação (R^2) entre a incidência de LV humana e as variáveis explicativas do modelo final nas áreas de abrangência e a distribuição dos betas, parâmetros locais estimados para cada variável do modelo final, IVS e o total de casos de LV canina para cada área de abrangência. Quanto mais forte a intensidade dentro do gradiente de cores em cada mapa de distribuição dos betas, maior a relação entre a LV humana e a variável apresentada no mapa em cada área de abrangência.

Figura 15 – Distribuição do coeficiente local de determinação (R^2) entre LV humana acumulada e variáveis independentes nas áreas de abrangência de Belo Horizonte, MG (Acima) e distribuição do parâmetro local estimado (parâmetro beta) entre LV humana e total de casos de LV canina (Abaixo, à esquerda) e IVS (Abaixo, à direita) (Áreas de abrangência dos centros de saúde de Belo Horizonte, MG)



Fonte: Elaboração própria. Dados obtidos na SMS/PBH e no IBGE.

As áreas de abrangência com maior associação entre as variáveis e a LV humana concentraram-se em duas áreas do município, uma mais central que percorre as regionais Leste, Centro-Sul, Oeste, Nordeste e Noroeste. A segunda área, mais a noroeste do município, localiza-se nas regionais Venda Nova e Pampulha. Nitidamente, a região com maior poder explicativo das variáveis em relação à LV humana foi contígua. O padrão espacial sugeriu uma posição mais central das áreas com maior coeficiente local de determinação e localização de cada categoria imediatamente inferior quanto ao poder explicativo nas bordas da anterior (figura 19).

A tabela 17 apresenta o resumo estatístico dos coeficientes padronizados locais das variáveis associadas à LV humana: IVS e total de casos de LV canina.

Tabela 17 - Medidas sumário dos coeficientes locais das variáveis associadas à incidência de LV humana (Regressão GWR)

Variável	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	Mediana
Intercept	7,249587	14,751599	-10,611052	62,697147	2,386851
IVS	48,751661	39,827591	-80,941032	143,074787	52,565931
Lvc_t	0,019156	0,013995	-0,014075	0,044379	0,019979

Fonte: Elaboração própria. Dados obtidos na SMS/PBH e no IBGE.

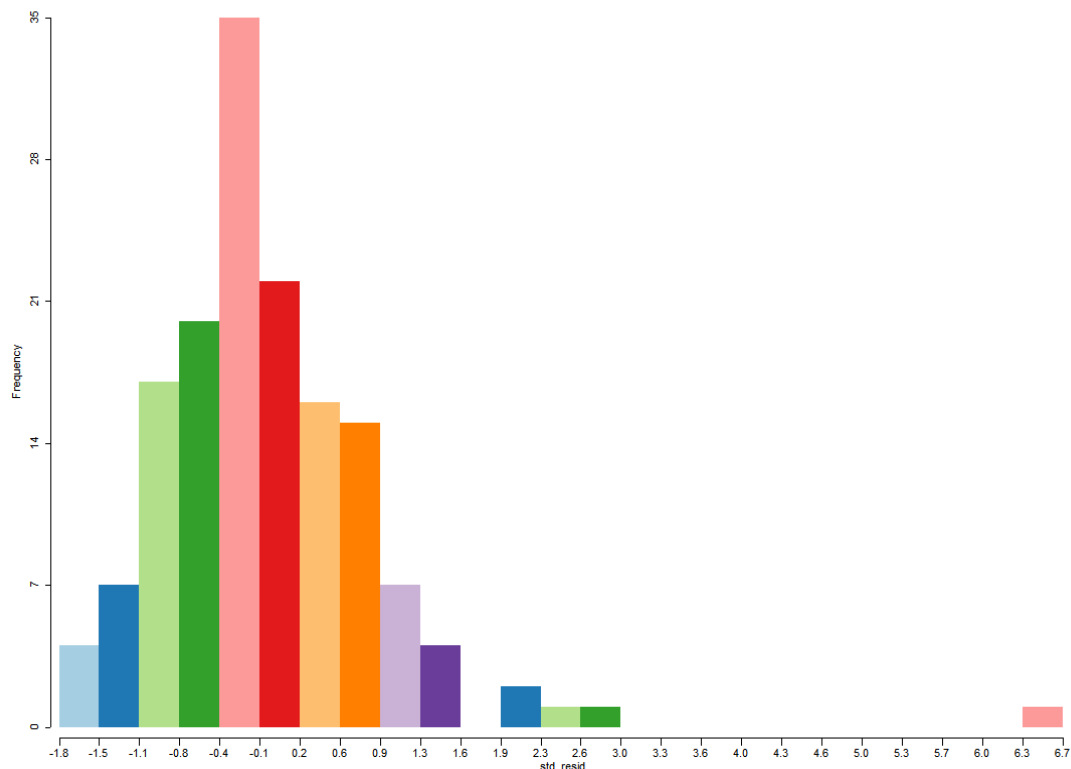
A importância da variável relacionada à LV canina, dada pelo coeficiente padronizado local, variou de associação negativa de -0,0141 a associação positiva de 0,0444, com média de 0,0191 (desvio-padrão de 0,0140) e mediana de 0,0199 entre as áreas de abrangência do município. Ocupando toda a regional Venda Nova, verificou-se um aglomerado da maior intensidade entre a relação entre incidência de LV humana e total de casos de LV canina, que se estende às áreas de abrangência limítrofes entre Venda Nova e Pampulha e Venda Nova e regional Norte. Mais ao centro do município, outro aglomerado de maior associação entre LV humana e total de casos de LV canina ocorreu entre as regionais Noroeste, Centro-Sul, Oeste e Pampulha. Nestas regiões, o aumento da LV humana em 100% foi explicado por um aumento entre 3,27 e 4,44% no total de casos de LV canina. A associação apareceu com intensidade um pouco menor em toda área mais a oeste da cidade, compreendendo áreas das regionais Noroeste e Pampulha, se estendendo para as áreas limítrofes com o aglomerado central de maior associação entre as variáveis (ocupando grande parte da regional Oeste e algumas áreas da abrangência nas regionais Centro-

Sul e Nordeste. Apenas em parte das regionais Leste e Nordeste houve pouca associação entre LV humana e total de casos de LV canina (figura 15, tabela 17 e anexo H).

O coeficiente padronizado local de associação entre LV humana e IVS, variou de associação negativa de -80,94 a associação positiva de 143,07, com média de 48,75 (desvio-padrão de 39,83), mediana de 52,56 entre as áreas de abrangência do município. Detectou-se uma maior associação entre o IVS e a incidência de LV humana em área central do município, situada ao sul da regional Nordeste e uma área de abrangência da regional Noroeste. Nestas áreas, o aumento de casos em 1% deveu-se a um aumento no IVS na ordem de 9,9 a 14,3%. A área de maior associação entre IVS e LV humana comunica-se a noroeste com uma área imediatamente inferior quanto à associação entre as variáveis e a sudeste com região cuja associação é intermediária entre as cinco classes de associação entre as variáveis demonstradas no mapa. O aglomerado pertencente à segunda categoria de associação entre IVS e LV humana ocupou parte da regional Noroeste e grande porção das regionais Pampulha e Venda Nova. Já a área de associação intermediária entre as variáveis se estendeu entre as regionais Leste, Oeste, porção norte da regional Barreiro e porções mais a oeste das regionais Noroeste e Pampulha. Áreas de associação negativa entre a LV humana e o IVS ocorreram na regional Nordeste. Em grande parte das regionais Norte e Barreiro, em duas áreas da regional Oeste e na área da regional Leste que faz divisa com Sabará, a associação entre as variáveis foi negativa (figura 15, tabela 17 e anexo H).

A análise do histograma dos erros ou resíduos gerados no modelo final da regressão GWR não apresentaram distribuição normal e mostrou a presença de *outlier* (figura 16).

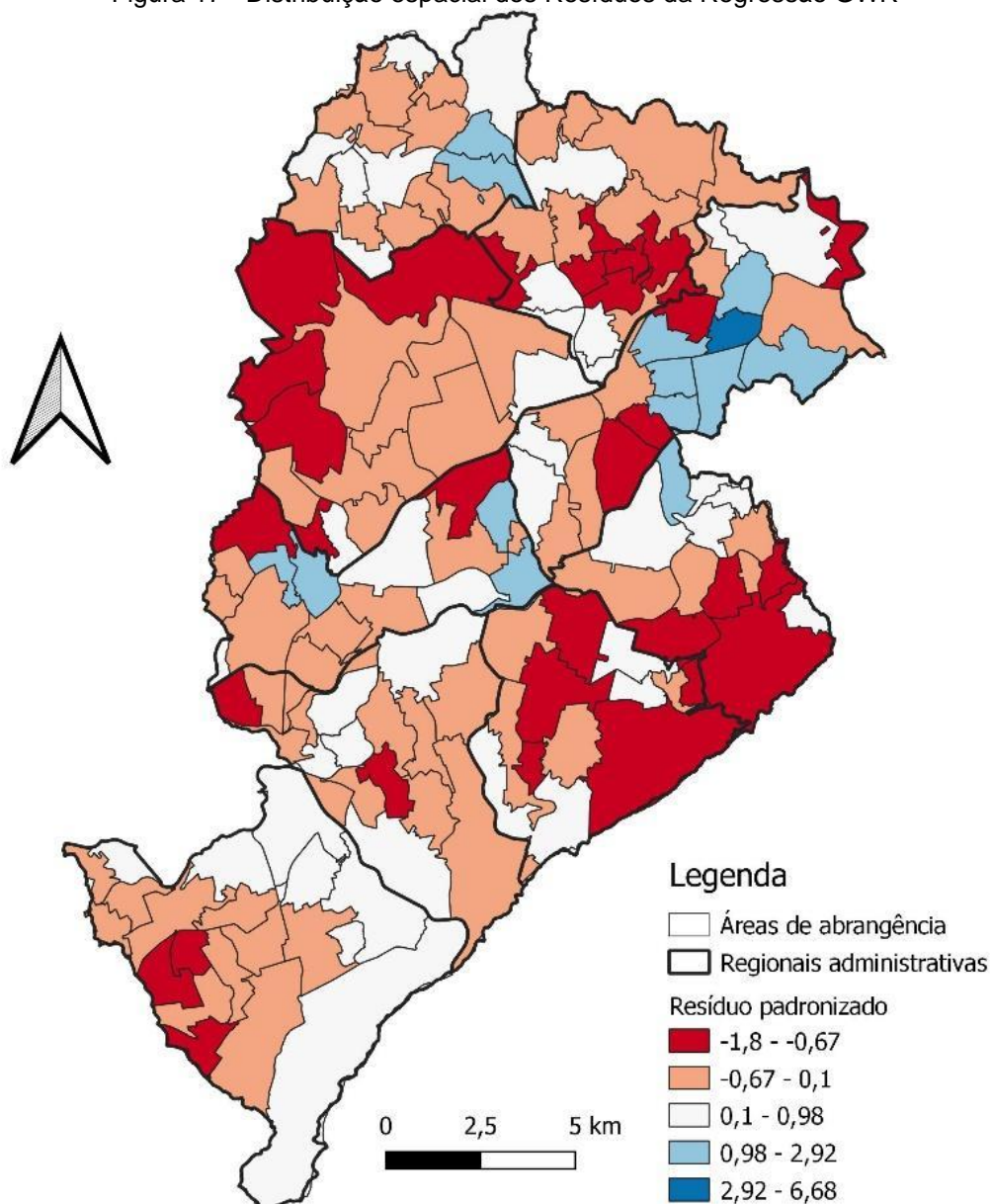
Figura 16 - Histograma dos Resíduos do Modelo Final de Regressão GWR



Fonte: Elaboração própria. Dados obtidos na SMS/PBH e no IBGE.

A análise da distribuição espacial dos resíduos corroborou com a suposição de presença de *outlier*. A área de abrangência do centro de saúde Santa Maria, localizada na regional Nordeste, foi o único local com valor do resíduo discrepante do restante (6,08). O mapa também sugeriu autocorrelação entre áreas de correlação negativa entre os resíduos (figura 17).

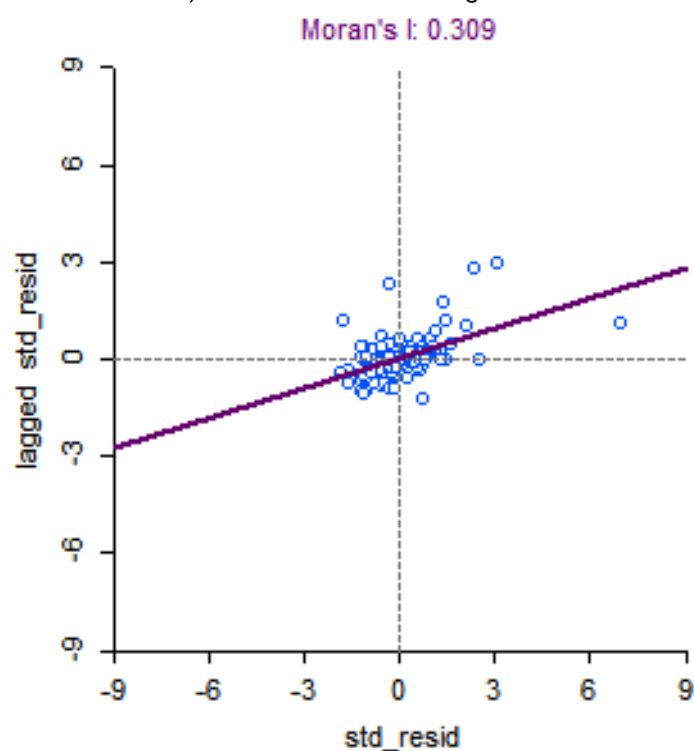
Figura 17 - Distribuição espacial dos Resíduos da Regressão GWR



Fonte: Elaboração própria. Dados obtidos na SMS/PBH e no IBGE.

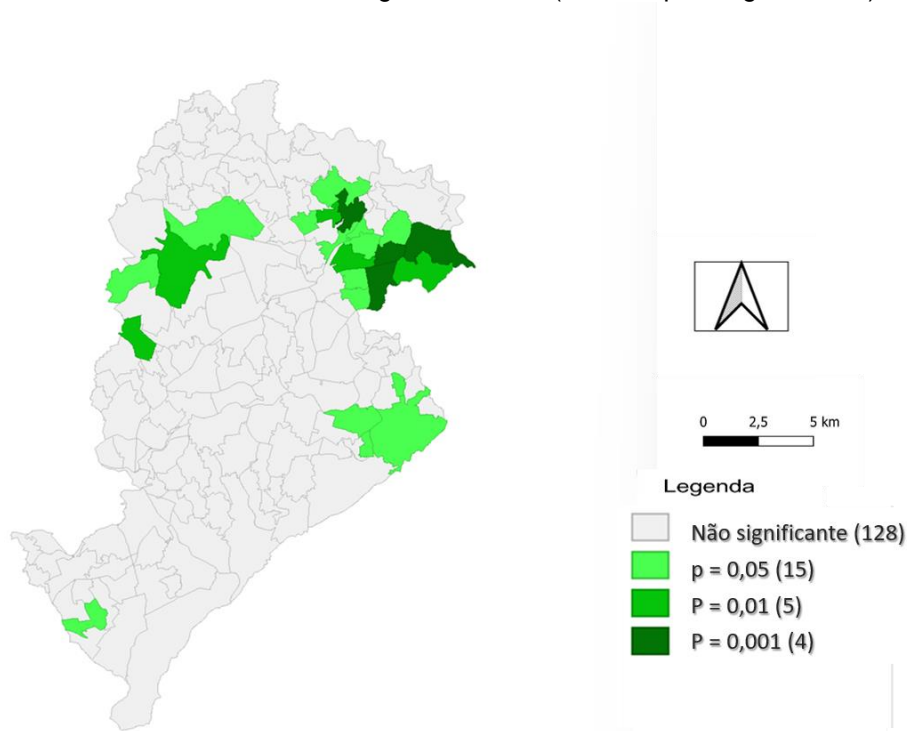
O IGM dos resíduos foi significativo (0,309), indicando autocorrelação espacial. No entanto, ao observar o mapa do diagrama de espalhamento do índice de Moran, observou-se que, das 152 áreas de abrangências, 128 não apresentaram significância de seus resíduos. Portanto, o modelo final não foi descartado. (Figuras 18, 19 e 20).

Figura 18 - Gráfico do Diagrama de dispersão dos resíduos (análise de autocorrelação espacial de Moran) do modelo final de Regressão GWR



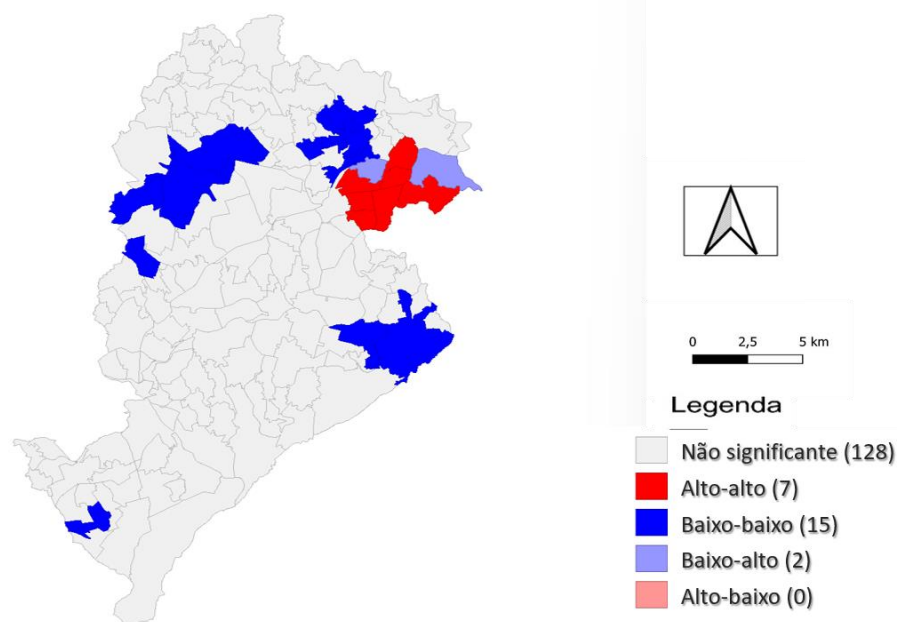
Fonte: Elaboração própria. Dados obtidos na SMS/PBH e no IBGE.

Figura 19 - Mapa do Diagrama de dispersão (análise de autocorrelação espacial de Moran) dos resíduos do modelo final de Regressão GWR (LISA map de significância)



Fonte: Elaboração própria. Dados obtidos na SMS/PBH e no IBGE.

Figura 20 - Mapa do Diagrama de dispersão (análise da autocorrelação espacial) dos resíduos do modelo final de Regressão GWR (LISA map)



Fonte: Elaboração própria. Dados obtidos na SMS/PBH e no IBGE.

6.2.4 Discussão

Nesta pesquisa foram evidenciadas associações entre a incidência de LV humana com a ocorrência da LV canina e o IVS nas áreas de abrangência de Belo Horizonte-MG.

A associação entre incidência de LV humana e total de casos de LV canina foi a mais forte em termos numéricos, tendo em vista que a escala da análise foi ajustada em virtude desta variável. Na categoria de maior associação, a ocorrência de 3,27 a 4,44 casos de LV canina se associou ao aumento de um caso por 100.000 habitantes na área. A associação entre LV canina e LV humana já foi relatada em outros estudos no município (de ARAÚJO *et al.*, 2013; MARGONARI *et al.*, 2006; OLIVEIRA *et al.*, 2006).

Tendo em vista a associação entre LV humana e o total de casos de LV canina e as controvérsias apontadas por estudos acerca da eficácia na epidemiologia das atuais intervenções do PCVLV no que diz respeito aos cães, surgem novas possibilidades, como a utilização de coleiras impregnadas com deltametrina, mas que precisam ser melhor avaliadas (GONTIJO; MELO, 2004; LEAL, 2017; LEITE, 2016). Neste sentido, em face a uma medida de controle nova a ser

adotada, um índice específico acerca da LV canina pode ser estratégico para tomada de decisão do poder público, em especial associado a informações como índice de vulnerabilidade, para priorização de áreas e de medidas a serem adotadas em cada área específica, de acordo com sua característica.

A associação entre IVS e LV humana do presente estudo reforça associações vistas entre fatores externos, como presença de lixo externo às residências, fatores associados à renda e educação da população, dada a composição do índice (BORGES *et al.*, 2009; de ARAÚJO *et al.*, 2013; PBH, 2013). Coura-Vital e colaboradores (2011) também verificaram a associação entre a infecção canina por LV e fatores relacionados à renda, portanto a regressão espacial também pode ser analisada do ponto de vista da infecção canina. Estudos em outras regiões como em Sabará, região metropolitana de Belo Horizonte - MG e Natal - RN associam fatores sociais e econômicos à ocorrência de LV (LIMA *et al.*, 2017; MORENO *et al.*, 2005).

A área localizada mais ao centro do município, com coeficiente local de determinação alto para o modelo final compreendeu as regionais Noroeste, parte das regionais Centro-Sul e Nordeste e a regional Leste. Nesta região, o IVS foi a variável que se apresentou com o parâmetro de estimativa mais homogêneo, se alternando entre as duas categorias de maior poder explicativo. A escala do IVS deve ser deslocada para permitir interpretação correta da análise. Nas áreas de maior poder explicativo, um aumento do IVS de 0,16 a 0,26 correspondeu ao aumento de 0,0001 casos de LV humana por 100.000 habitantes nas áreas de abrangência do município. O parâmetro estimativo do total de casos de LV canina na região seguiu uma tendência de diminuição no sentido Oeste-Leste. No outro aglomerado de maior coeficiente local de associação entre as variáveis do modelo, localizada entre as regionais Barreiro e Oeste, o total de casos de LV canina apresentou alto poder explicativo. Já em áreas mais ao sudeste, o IVS apresentou alto poder explicativo.

Um fato que chamou atenção ao analisar visualmente os mapas de distribuição dos parâmetros locais foi o fato dos maiores poderes explicativos se concentrarem nas periferias do município. Em adição a esta observação, Lage (2016) relata uma tendência de crescimento nas bordas de Belo Horizonte, indicando uma periferização desse centro urbano, o que corrobora com estudos

que associam a pressão antrópica provocada pela ocupação desordenada à expansão da doença (MIRANDA, 2008; OLIVEIRA *et al.*,2006).

Uma lacuna a ser preenchida do estudo são as áreas na regional Nordeste do município, com incidência alta, porém que este modelo não tiveram um alto poder explicativo para a região. Provavelmente, outras variáveis são mais importantes no local e devem ser investigadas para aprimorar este ou outros modelos.

Variáveis incluídas na exploração inicial baseadas em estudos anteriores na mesma região em períodos diferentes, como altitude avaliado por Margonari e colaboradores (2006) em Belo Horizonte, componentes do IVS do censo anterior ao estudo avaliados por de Araújo e colaboradores (2013) em Belo Horizonte e precipitação avaliada por Lima e colaboradores (2017) em Natal não ficaram no modelo final por serem menos significativas que outras no mesmo grupo de variáveis.

Entre os modelos de regressão espacial global, o de melhor desempenho (menor valor do critério de AIC) foi a regressão do tipo *spacial lag*. Porém, seus resíduos apresentaram heterocedasticidade, o que é uma limitação do modelo. Outro ponto a ser considerado é a autocorrelação entre os resíduos. Na regressão geograficamente ponderada, pode-se observar onde cada variável é mais importante e visualizar no espaço áreas de abrangência para as quais o modelo funciona bem e outras áreas onde outros fatores estão levando a um erro maior do modelo. Nestas áreas, é necessário avaliar quais outros parâmetros estariam envolvidos e agregar as variáveis ao modelo, no intuito de obter um melhor desempenho.

6.2.5 Conclusões

1. A incidência de LV humana se associou nas áreas de abrangência de Belo Horizonte, no período de 2008 a 2012, ao IVS e ao total de casos de LV canina entre 2008 e 2012.
2. Tal associação apresentou alto poder explicativo, explicando 56% da incidência de LV humana no município como um todo (regressão *spacial lag*).

3. Na regressão geograficamente ponderada, observou-se grande amplitude na variação do poder explicativo do modelo obtido, indo de 16 a 74% em diferentes áreas de abrangência do município.
4. O poder explicativo das variáveis apresentou semelhanças na sua distribuição espacial, o que leva ao alto poder explicativo de determinadas áreas e lacuna de outras variáveis influenciando em outras.
5. O estudo traz uma análise abrangente da leishmaniose visceral humana com fatores ambientais, econômicos e relacionados à LV canina que reforçam evidências sobre a epidemiologia da doença e que podem ser úteis na tomada de decisões relacionadas ao PVCLV em Belo Horizonte. As ferramentas estatísticas descritas aqui são aplicáveis em contextos similares, ou seja, que apresentem padrões de associação à LV, variáveis similares e funcionamento adequado do PVCLV, como sugere de Arruda e colaboradores (2019). A análise de regressão espacial pode ser utilizada para um melhor entendimento da epidemiologia da LV em ambientes urbanos e para a elaboração de modelos preditivos para o agravo, que assim podem servir de ferramentas aos dados coletados após o estudo, para a avaliação de possíveis mudanças na priorização do programa de controle.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo contribui no melhor entendimento do perfil epidemiológico, fatores associados e identificação de áreas prioritárias permitindo adoção de medidas e desenvolvimento das ações de controle e monitoramento, com possibilidade de contribuir para melhor alocação de recursos destinados à saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAMS A. M.; KLEINMAN, K. P. **A SaTScan™ macro accessory for cartography (SMAC) package implemented with SAS® software.** *International Journal of Health Geographics*, 2007. 6(1), 6.
<https://doi.org/10.1186/1476-072X-6-6>
- ADLER S.; THEODOR O. Investigations on Mediterranean kala azar. VI – canine visceral leishmaniasis. **Proc R Soc Lond.** 1932. v. 110, p. 402-412.
- ALENCAR J. E. *et al.* Current aspects of kala-azar in Ceara. **Rev Bras Malarial Doencas Trop.** 1974. v. 26-27, p. 27-53, ISSN 0034-7256 (Print) 0034-7256 (Linking). Disponível em:
 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=4471566 >.
- ALEXANDER B. *et al.* Role of the domestic chicken (*Gallus gallus*) in the epidemiology of urban visceral leishmaniasis in Brazil. **Emerg Infect Dis.** 2002. 8: 1480-1485.
- ALMEIDA A. S.; WERNECK G. L. Prediction of high-risk areas for visceral leishmaniasis using socioeconomic indicators and remote sensing data. **International Journal of Health Geographics** 2014, 13:13
- ALTMAN D. G. **Practical Statistics for Medical Research.** London: Chapman and Hall/CRC; 1990.
- ALVAR J. *et al.* Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years. **Clin Microbiol Rev.** 1997. v.10(2), p.298-319.
- ALVAR J.; YACTAYO S.; BERN C. Leishmaniasis and poverty. **Trends Parasitol.** 2006. 22: 552-557.
- ALVARENGA D. G. de, *et al.* Visceral leishmaniasis: retrospective study on factors associated with lethality. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2010 Apr; 43 (2): 194–7.
- ANSELIN L. **Exploring a spatial data with GeoDa™: a workbook.** Rev. version. Urbana (IL): Center for Spatially Integrated Social Science of University of Illinois; 2005
- ANSELIN L.; FLORAX R. J. Small sample properties of tests for spatial dependence in regression models: Some further results. In: ANSELIM L. FLORAX R. J., editors. **New directions in spatial econometrics.** Berlin: Springer-Verlag; 1995. P. 21-74
- ANTONIALLI S. A. C. *et al.* Spatial analysis of american visceral leishmaniasis in Mato Grosso do Sul, central Brazil. **Journal of infection** 2007, 54: 509-514.

ARAÚJO, DE V. E. M. *et al.* Relative Risk of Visceral Leishmaniasis in Brazil: A Spatial Analysis in Urban Area. **PLoS Neglected Tropical Diseases**. 2013, 7 (11): e2540

ARRUDA, DE R. M. F. *et al.* Space-time analysis of the incidence of human visceral leishmaniasis (VL) and prevalence of canine VL in a municipality of southeastern Brazil: Identification of priority áreas for surveillance and control. **Acta Tropica**. 197 (2019) 105052

ASHFORD D. A. *et al.* Studies on control of visceral leishmaniasis: impact of dog control on canine and human visceral leishmaniasis in Jacobina, Bahia, Brazil. **Am J Trop Med Hyg**. 1998. v. 59, n. 1, p. 53-7. ISSN 0002-9637 (Print) 0002-9637 (Linking). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9684628 >.

ASSUNÇÃO R. M. *et al.* Mapas de taxas epidemiológicas: uma abordagem bayesiana. **Cad. Saúde Pública** 1998; 14 (4): 713-723

AZEVEDO T. S. *et al.* Risk mapping of visceral leishmaniasis in Brazil. **Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine**. 2019. Vol.: 52: e20190240: doi: 10.1590/0037-8682-0240-2019

BARBOSA D. S. *et al.* Spatial analysis for identification of priority areas for surveillance and control in a visceral leishmaniasis endemic area in Brazil. **Acta Tropica** 2014, 131 (2014): 56–62

BARBOSA I. R.; COSTA I. C. C. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos no estado do Rio Grande do Norte. **Brasil. Sci Med**. 2013. v. 2 (1), p. 5-11.

BASTIEN P.; BLAINEAU C.; PAGES M. Leishmaniasis: sex, lies and karyotype. **Parasitol. Today** 1992. 8: 174-176.

BELO V. S. *et al.* Factors Associated with Visceral Leishmaniasis in the Americas: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS Neglected Tropical Diseases** 2013, 7 (4): e2182

BEVILACQUA P. D. *et al.* Urbanização da leishmaniose visceral em Belo Horizonte. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia** 2001 53 (1): 1-8

BEZERRA J. M. T. *et al.* 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006697>

BORGES B. K. A. *et al.* Avaliação do nível de conhecimento e de atitudes preventivas da população sobre a leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 24(4):777-784, abr, 2008

BORGES B. K. A. *et al.* Presença de animais associada ao risco de transmissão da leishmaniose visceral em humanos em Belo Horizonte, Minas Gerais. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v.61, n.5, p.1035-1043, 2009

BORGES B. K. A. **Fatores de risco para leishmaniose visceral em Belo Horizonte, 2006.** Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2006

BOTELHO A. C. A.; NATAL D. Primeira descrição epidemiológica da leishmaniose visceral em Campo Grande, Estado de Mato Grosso do Sul. **Rev Soc Bra Med Trop.** 2009. v. 42(5), p. 503-508.

BRAGA A. S. da C. *et al.* Factors of poor prognosis of visceral leishmaniasis among children under 12 years of age. A retrospective monocentric study in Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil, 2001-2005. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 46 (1): 55-59, Jan-Feb, 2013

BRASIL. **Guia de vigilância epidemiológica.** Departamento de Vigilância epidemiológica, Ministério da Saúde. Brasília. 7ed: 816, 2009.

BRASIL. IBGE. **Atlas do Censo demográfico, 2010.** Rio de Janeiro: IBGE, 2013

BRASIL. Ministério da Saúde do Brasil. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral.**, 2006. 3rd ed, MS, Brasília, p. 120

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Sinanweb: Leishmaniose visceral: LV-Casos. 2019** Disponível em <<https://www.saude.gov.br/images/pdf/2019/outubro/14/LV-Casos.pdf>, acesso em 20/07/2020>

BRUHN F. R. P. *et al.* Human visceral leishmaniasis: factors associated with deaths in Belo Horizonte, Minas Gerais state, Brazil from 2006 to 2013. **Epidemiology and Infection** 2018a, 146, 565–570. <https://doi.org/10.1017/S0950268818000109>

BRUHN F. R. P. *et al.* Spatial and temporal relationships between human and canine visceral leishmaniasis in Belo Horizonte, Minas Gerais, 2006–2013. **Parasites & Vectors** 2018b, <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2877-6>, acesso em 21/01/2020

BRUNSDON C.; FOTHERINGHAM A. S.; CHARLTON M. E. Geographically weighted regression: a method for exploring spatial nonstationarity. **Geographical analysis**, 1996. 28, 281-298 Disponível em <<https://doi.org/10.1111/j.1538-4632.1996.tb00936.x>, acesso em 03/02/2022>

BURNHAM K. P.; ANDERSON D. R. Multimodel inference: Understanding AIC and BIC in model selection. **Sociological Methods & Research** 2004 33 (2): 261-304. Doi:10.1177/0049124104268644

CÂMARA G. *et al.*, organizadores. **Análise espacial de dados geográficos**. Brasília: Embrapa; 2004. p. 107-151

CAMARGO-NEVES V. L. F. *et al.* Utilização de ferramentas de análise espacial na vigilância epidemiológica de leishmaniose visceral americana - Araçatuba, São Paulo, Brasil, 1998-1999. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 2001. 17 (5): 1263-1267

CARDIM M. F. M. *et al.* Introdução e expansão da Leishmaniose visceral americana em humanos no estado de São Paulo, 1999-2011. **Revista de Saúde Pública** 2013. 47 (4), 691-700

CARNEIRO D. D. M. T. *et al.* Application of spatio-temporal scan statistics for the detection of areas with increased risk for American visceral leishmaniasis in the state of Bahia, Brazil. **Geospatial Health** 2007, 2 (1): 113-126

CATELAN D.; LAGAZIO C.; BIGGERI A. A hierarchical Bayesian approach to multiple testing in disease mapping **Biome J** 2010; 52 (6): 784-797

CHAPPUIS F. *et al.* Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? **Nat Rev Microbiol.** 2007. v. 5 (11), p. 873-82.

CHARNET R. *et al.* **Análises de modelos de regressão linear com aplicações**. Campinas: Unicamp; 1999

COSTA C. H. N, *et al.*, Visceral leishmaniasis epidemic in Piauí State, Brazil, 1980-1986. **Rev Saúde Pública**. 1990 Oct; 24 (5): 361-72.

COTA G. F.; DE SOUSA M. R.; RABELLO A. Predictors of visceral leishmaniasis relapse in HIV-infected patients: a systematic review. **PLoS Negl Trop Dis**. 2011. v. 5 (6), p. e1153.

COURA-VITAL W. *et al.* Prevalence and Factors Associated with *Leishmania infantum* Infection of Dogs from an Urban Area of Brazil as Identified by Molecular Methods **PLoS Negl Trop Dis** 2011, 5 (8): e1291. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001291>

COURA-VITAL W. *et al.* Risk factors for seroconversion by *Leishmania infantum* in a cohort of dogs from an endemic area of Brazil. **Plos ONE**. 2013; 8 (8): e71833. <https://10.1371/journal.pone.0071833>

COURTENAY O. *et al.* Infectiousness in a cohort of Brazilian dogs: why culling fails to control visceral leishmaniasis in areas of high transmission. **J Infect Dis**. 2002. v. 186, n. 9, p. 1314-20. ISSN 0022-1899 (Print) 0022-1899 (Linking). Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12402201 >.

- DANTAS-TORRES F.; BRANDAO-FILHO S. P. Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Estado de Pernambuco. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba , 2006, 39, (4): 352-356. 90223-8
- DEANE L. M. Leishmaniose Visceral no Brasil. **Estudos sobre reservatórios e transmissores realizados no estado do Ceará**. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo. 1956. 162 pp.
- DEANE L. M.; DEANE M. P. Dogs naturally infected by *Leishmania donovani* in Ceara. **Hospital**. Rio J. 1954. 45: 703-707.
- DESJEUX P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. **Comp Immunol Microbiol Infect Dis**. 2004. 27: 305-318.
- DESJEUX P. The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. **Trans R Soc Trop Med Hyg**. 2001; 95 (3): 239-243. doi:10.1016/s0035-9203(01)
- DIETZE R. *et al.* Effect of eliminating seropositive canines on the transmission of visceral leishmaniasis in Brazil. **Clin Infect Dis**. 1997. v. 25, n. 5, p. 1240-2. ISSN 1058-4838 (Print) 1058-4838 (Linking). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&do p=Citation&list_uids=9402389>.
- DRUCK S. *et al.* **Análise especial de dados geográficos**. Brasília: Embrapa; 2004
- DYE C. The logic of visceral leishmaniasis control. **Am J Trop Med Hyg**. 1996. v. 55, n.2, p. 125-30. ISSN 0002-9637 (Print) 0002-9637 (Linking). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&do pt=Citation&list_uids=8780448>.
- FOTHERINGHAM A. S.; CHARLTON M.; BRUNSDON C. Measuring spatial variations in relationships with geographically weighted regression. **Recent developments in spatial analysis**. Springer, New York, EUA. 1997. 60-82
- GALATI E. A. *et al.* Phlebotomines (Diptera: Psychodidae) focusing visceral leishmaniasis in the State of Mato Grosso do Sul, Brazil. **Rev Saude Publica**. 1997. 31: 378-390.
- GENARO O. *et al.* Ocorrência de Calazar em área urbana da grande Belo Horizonte, MG. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 1990, 23 (2): 121, abr-jun
- GIL J. F. *et al.* **Urban transmission of American cutaneous leishmaniasis in Argentina: spatial analysis study**. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 2010. 82(3), 433–440. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2010.09-0113>

GONTIJO C. M. F.; MELO M. N. Visceral Leishmaniasis in Brazil: current status, challenges and prospects. **Rev Bras Epidemiol.** 2004 Sep;7 (3): 338–49.

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

HARRIS I. *et al.* Lister Updated high-resolution grids of monthly climatic observations - the CRU TS3.10 Dataset. **International Journal of Climatology.** 2014. 34, 623-642. doi:10.1002/joc.3711

IBGE cidades@ **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**, 2017.
Disponível em
<<http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?lang=&codmun=312770>> Acesso em: 13 fev. 2017

IBGE cidades@ **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**, 2020.
Disponível em
<<http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?lang=&codmun=310620>> Acesso em: 18 mar. 2020

JERONIMO S. M. B. *et al.* An urban outbreak of visceral leishmaniasis in Natal, Brazil. **Trans R Soc Trop Med Hyg.** 1994 Jul 1; 88 (4): 386–8.

KILLICK-KENDRICK R. The biology and control of phlebotomine sand flies. **Clin Dermatol.** 1999. 17: 279-289.

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.** 2002. v. 44, n. 1-2, p. 67-71. ISSN 0048-2951 (Print) 0048-2951 (Linking). Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12404811>.

LAGE C. A. Avaliação da expansão de áreas urbanas brasileiras e seus impactos socioambientais por meio da integração dos índices NTL e NDVI **Projeto Final Ciências Ambientais.** Universidade de Brasília, Brasília, DF, 2016. Disponível em
<https://bdm.unb.br/bitstream/10483/22921/1/2016_CintiaAlvimLage_tcc.pdf>

LAINSON R. *et al.* Leishmania e as leishmanioses. In: LAINSON R., organizador. **Instituto Evandro Chagas: 50 anos de contribuição às ciências biológicas e à medicina tropical.** Serviços de saúde pública. Belém: Instituto Evandro Chagas. 1986. V. 1. P. 83-124

LAINSON R.; SHAW J. J. The role of animals in the epidemiology of South American leishmaniasis. In **Biology of the Kinetoplastida.** 1979. London and New York: Academic Press. 2.

LAINSON R.; SHAW J.J. Evolução, classificação e distribuição geográfica. In: **The Leishmanioses in Biology and Medicine. Volume I. Biology and Epidemiology** (PETERS W.; KILLICK-KENDRICK R. Eds.). Academic Press Inc., London. 1987. pp. 1-120.

LARA-SILVA F. O. *et al.* Evaluation of chemical spraying and environmental management efficacy in areas with minor previous application of integrated control actions for visceral leishmaniasis in Brazil. **Acta Tropica**, 2017 (176) 109–113

LEAL G. G. de A. **Efetividade da coleira impregnada com deltametrina na redução da incidência da leishmaniose visceral canina.** Universidade Federal de Ouro Preto. UFOP Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas. NUPEB Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas. Minas Gerais. 2017. Disponível em: <<http://www.repositorio.ufop.br/handle/123456789/8477>>, acesso em 17/0//2021

LEITE B. M. M. **Avaliação da eficácia de coleiras impregnadas com deltametrina no controle e prevenção da leishmaniose visceral canina em área endêmica.** 2016. 88 f. il. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) – Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Gonçalo Moniz, Salvador, 2016.

LIMA Á. L. M. *et al.* 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): 440-447. doi:10.1093/trstmh/trx080

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

LUZ Z. M. P. *et al.* A urbanização das leishmanioses e a baixa resolutividade diagnóstica em municípios da Região Metropolitana de Belo Horizonte. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.** 2001, 34 (3): 249-254

MAIA-ELKHOURY A. N. S. *et al.* Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges. **Cad Saúde Pública.** 2008 Dec; 24 (12): 2941–7

MARCELINO A. P. **Leishmaniose visceral e áreas de vulnerabilidade à saúde em Belo Horizonte, 2001-2005.** Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007

MARFURT J. *et al.* Diagnostic genotyping of Old and New World Leishmania species by PCR-RFLP. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v. 46, n. 2, p. 115-24, Jun 2003. ISSN 0732-8893 (Print) 0732-8893 (Linking). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12812715>, acesso em 10/01/2021

MARGONARI C. *et al.* Epidemiology of visceral leishmaniasis through spatial analysis, in Belo Horizonte municipality, state of Minas Gerais, Brazil.

Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2006, 101 (1): 31-38

MATSUMOTO P. S. S. *et al.* Impact of the dog population and household environment for the maintenance of natural foci of *Leishmania infantum* transmission to human and animal hosts in endemic areas for visceral leishmaniasis in Sao Paulo state, Brazil. **Plos ONE**. 2021. 16 (8): e0256534

MELCHIOR L. A. K. *et al.* Spatial and temporal distribution of American cutaneous leishmaniasis in Acre state, Brazil. **Infectious Diseases of Poverty**. 2017. 6 (1), 99. <https://doi.org/10.1186/s40249-017-0311-5>

MESTRE G. L. C.; FONTES C. J. F. A expansão da epidemia da leishmaniose visceral no estado de Mato Grosso, 1998-2005. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 2007. 40 (1):42-48

MIRANDA G. M. D. **Leishmaniose visceral em Pernambuco: a influência da urbanização e da desigualdade social** [Internet]. 2008 acesso em 17 de Janeiro de 2021, Disponível em <<http://www.cpqam.fiocruz.br/bibpdf/2008miranda-gmd.pdf>>

MORAIS M. H. F. *et al.* Ações de controle da leishmaniose visceral: indicadores epidemiológicos da avaliação de efetividade em uma área urbana brasileira. **Cadernos de Saúde Pública**, 2020, v.36, n. 6, p. 1-10

MORAIS M. H. F. *et al.* Avaliação das atividades de controle da leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, 2006-2011. **Epidemiol. Serv. Saúde**, 2015, 24 (3): 485-496

MOREIRA E. D. *et al.* Assessment of an optimized dog-culling program in the dynamics of canine *Leishmania* transmission. **Vet Parasitol**. 2004. v. 122, n. 4, p. 245-52. ISSN 0304-4017 (Print) 0304-4017 (Linking). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15262002>.

MORENO E. C. *et al.* Risk factors for *Leishmania chagasi* infection in an urban area of Minas Gerais State. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 2005. V. 38, n. 6, p. 456-463

MUKAKA M. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. **Malawi Med J**. 2012; 24: 69–71.

MURRAY H. W. *et al.* Advances in leishmaniasis. **Lancet** 2005. 366: 1561-1577.

NASCIMENTO M. D. S. B. *et al.* Aspectos epidemiológicos determinantes na manutenção da leishmaniose visceral no Estado do Maranhão - Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 29: 233-240, mai-jun, 1996.

OLIVEIRA C. D. L. *et al.* A case-control study of microenvironmental risk factors for urban visceral leishmaniasis in a large city in Brazil, 1999–2000. **Rev Panam Salud Publica**. 2006; 20(6): 369–76

OLIVEIRA C. D. L. *et al.* Spatial distribution of human and canine visceral leishmaniasis in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil, 1994-1997. **Cad. Saúde Pública**, 2001, 17 (5): 1231-1239

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS), Leishmanioses: Informe Epidemiológico nas Américas: Washington: **Organização Pan-Americana da Saúde**. 2020, n. 9. dez. 2020. Disponível em <www.paho.org/leishmaniasis>, acesso em 10 de Janeiro de 2021.

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

PALATNIK-DE-SOUSA C. B. *et al.* Impact of canine control on the epidemiology of canine and human visceral leishmaniasis in Brazil. **Am J Trop Med Hyg**. 2001. v. 65, n. 5, p. 510-7. ISSN 0002-9637 (Print) 0002-9637 (Linking). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11716106>

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

PBH. (2013) **Índice de Vulnerabilidade da Saúde 2012**

PBH (2018) **Plano Municipal de Saúde 2018 a 2021**. Disponível em <https://prefeitura.pbh.gov.br/saude/informacoes/planejamento-em-saude/plano-municipal-de-saude>, acesso em 16 de abril de 2022

PBH. (2020) **Organizações: PRODABEL: Região administrativa de Belo Horizonte georreferenciada: BHMap**. Disponível em <<https://dados.pbh.gov.br/dataset/regiao-administrativa-de-belo-horizonte-georeferenciada>>, acesso em 07 de Junho de 2020

PEDROSA C. M. S.; da ROCHA E. M. M. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos procedentes de Alagoas, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 2004. 37 (4): 300-304.

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

PISCOPO T. V.; MALLIA A. C. Leishmaniasis. **Postgrad Med J** 2007. 83: 649-657.

REITHINGER R. *et al.* Domestic dog ownership: a risk factor for human infection with *Leishmania (Viannia)* species. **Trans R Soc Trop Med Hyg.** 2003. 97: 141-145.

ROCHA I. C. M. *et al.* Effectiveness of the Brazilian Visceral Leishmaniasis Surveillance and Control Programme in reducing the prevalence and incidence of *Leishmania infantum* infection. **Parasites & Vectors**, 2018, 11: 586.
<https://doi.org/10.1186/s13071-018-3166-0>

ROMERO G. A. S; BOELAERT M. Control of visceral leishmaniasis in Latin America – a systematic review. **Plos Neglected Tropical Diseases** 2010, 4 (1): e584.

ROSS R. (1) Note on the bodies recently described by Leishman and Donovan and (2) further notes on Leishman's bodies. 1903. **Brit. Med. J.** 2: 1261-1401.

SANTANA J. S. *et al.* Condições socioeconômicas, estado nutricional e consumo alimentar de crianças com Leishmaniose visceral atendidas em serviço público de saúde da cidade de São Luís, Maranhão. **Cad Pesquisa.** 2009. v. 16, p. 55- 62.

SANTOS S. M.; SOUZA W. V. **Introdução à Estatística Espacial para a Saúde Pública.** Rio de Janeiro, Brasília: Fiocruz, Ministério da saúde (MS); 2007. (Série B. Textos Básicos de Saúde-Capacitação e Atualização em Geoprocessamento em Saúde, v. 3)

SANTOS S. O. *et al.* Incrimination of *Lutzomyia cruzi* as a vector of American visceral leishmaniasis. **Med Vet Entomol.** 1998. V. 12 (3), p. 315-7.

SHARMA U.; SINGH S. Insect vectors of *Leishmania*: distribution, physiology and their control. **J Vector Borne Dis.** 2008. 45: 255-272.

SILVA E. S. *et al.* Visceral Leishmaniasis in the Metropolitan Region of Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 2001, 96 (3): 285-291

SILVA F. de O. L. **Ecoepidemiologia e controle da leishmaniose visceral no município de Belo Horizonte (Minas Gerais, Brasil).** Tese (Doutorado). Fundação Oswaldo Cruz. Centro de Pesquisa René Rachou. Belo Horizonte. 2015. 152 p.

SILVA T. A. M. *et al.* Spatial and temporal trends of visceral leishmaniasis by mesoregion in a southeastern state of Brazil, 2002-2013. **PLoS Negl Trop Dis.** 2017, 11 (10): e0005950. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005950>

SMITH de M. J.; GOODCHILD M. F.; LONGLEY P. **Geospacial Analysis: A comprehensive guide to principles, techniques and software tools** Troubador Publishing Ltd, 2007 – 394 páginas

- SOUZA V. A. F. *et al.* Space-time cluster analysis of American visceral leishmaniasis in Bauru, São Paulo State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 2012, 28 (10), 1949-1964
- TAMAYO C. O. T. **Caracterização e acompanhamento geo-referenciado do primeiro foco de transmissão de leishmaniose visceral humana em Brasília, Distrito Federal.** Tese (Doutorado). Universidade de Brasília, Brasília, 2010.
- TAVARES L. M. S.A.; TAVARES E. D. Incidência, distribuição geográfica e aspectos ambientais das áreas endêmicas da Leishmaniose Visceral em Sergipe. **Informe Epidemiológico do SUS**, Brasília, 1999, 8 (1): 47-52
- TOTÉ C. *et al.* Evaluation of the SPOT/VEGETATION Collection 3 reprocessed dataset: Surface reflectances and NDVI. **Remote Sensing of Environment**. 2017, 201, 219 - 233., DOI 10.1016/j.rse.2017.09.010
- TRAVI B. L. *et al.* Bionomics of *Lutzomyia evansi* (Diptera: Psychodidae) vector of visceral leishmaniasis in northern Columbia. **J Med Entomol**. 1996. 33: 278-285.
- VIANNA E. N. *et al.* Abundance of *Lutzomyia longipalpis* in urban households as risk factor of transmission of visceral leishmaniasis. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. Rio de Janeiro. 2016. Vol. 111 (5): 302-310
- VIGILATO M. A. N. **Distribuição espacial da leishmaniose visceral canina e humana no município de Birigui – SP.** Dissertação (mestrado). Universidade estadual paulista – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu, 2004.
- WERNECK G. L. *et al.* Multilevel modelling of the incidence of visceral leishmaniasis in Teresina, Brazil. **Epidemiology and Infection**, 2007, 135 (2), 195-201.
- WERNECK G. L. *et al.* The urban spread of visceral leishmaniasis: clues from spatial analysis. **Epidemiology** 2002, 13 (3): 364-367
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Control of the Leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis. **WHO technical report series no. 949**. Geneva, 22–26 March 2010.
- XAVIER-GOMES L. M. *et al.* Clinical and epidemiological characteristics of visceral leishmaniasis in children hospitalized at a reference university hospital in the north of Minas Gerais, Brazil. **Rev Bras Epidemiol**. 2009 Dec; 12 (4): 549–55.
- YUILL R. S. The Standard Deviational Ellipse; An Updated Tool for Spatial Description. **Geografiska Annaler**. Series B, Human Geography, 1971, 53 (1), 28.

ZUBEN A. P. B. V.; DONALÍSIO M. R. Dificuldades na execução das diretrizes do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral em grandes municípios brasileiros. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 2016, 32 (6): e00087415

ANEXO A - Aprovação do CEP/UFMG



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

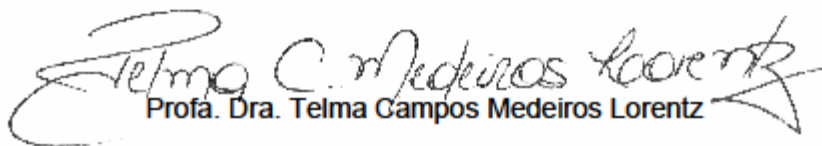
Projeto: CAAE – 54553116.0.0000.5149

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

DECISÃO

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

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



Prof. Dra. Telma Campos Medeiros Lorentz

Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO B – Termo de anuência institucional da instituição co-participante – SMSA-BH



TERMO DE ANUÊNCIA INSTITUCIONAL

Declaramos conhecer o projeto de pesquisa **Padrões de Transmissão, definição de áreas prioritárias e fatores associados à Incidência de Leishmaniose Visceral em municípios endêmicos com diferentes contextos epidemiológicos e demográficos no estado de Minas Gerais**, sob a responsabilidade do pesquisador David Soeiro Barbosa, CPF 001.475.443-50, cujo objetivo é analisar a influência dos diferentes padrões de transmissão na propagação, manutenção e agregação espacial da leishmaniose visceral em áreas vizinhas de municípios que apresentam contextos epidemiológicos e sociodemográficos diversos e autorizamos que este estudo seja executado nos bancos de dados da Gerência de Vigilância Epidemiológica e da Diretoria de Zoonoses da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte – SMSA-BH.

Esta autorização foi subsidiada por uma apreciação institucional das gerências responsáveis pela temática da pesquisa e está condicionada ao cumprimento pelos (a/o) pesquisadores (a/o) dos requisitos da Resolução 166/12 e suas complementares.

A SMSA-BH deverá constar como coparticipante na pesquisa.

Solicitamos que, ao término da pesquisa, a data da apresentação do trabalho seja informada à Gerência de Educação em Saúde da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte, assim como a referência do mesmo, em caso de publicação.

A utilização dos dados pessoais dos sujeitos da pesquisa se dará exclusivamente para os fins científicos propostos, mantendo o sigilo e garantindo a utilização das informações sem prejuízo das pessoas, grupos e ou comunidades.

O início do estudo dependerá de sua aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SMSA.

Este Termo de Anuência terá validade de 24 (vinte e quatro) meses, a partir de sua assinatura.

Belo Horizonte, 17 de Dezembro de 2018

Lúcia Maria Miana Mattos Paixão – BM 38.657-2
Diretora de Promoção à Saúde e Vigilância Epidemiológica

Lúcia Maria Miana Mattos Paixão
Diretoria de Promoção à Saúde e
Vigilância Epidemiológica
Secretaria Municipal de Saúde/SMSA

Cáudio Fidelis Barco
Gerência de Educação em Saúde

Cáudio Fidelis Barco
Gerência de Educação em Saúde
Secretaria Municipal de Saúde/SMSA

Eduardo Viana Vieira Gusmão
Diretoria de Zoonoses

Secretaria Municipal de Saúde/SMSA

Eduardo Viana Vieira Gusmão
Diretoria de Zoonoses
BM 83753-2

Gerência de Educação em Saúde/GEDSA
Diretoria de Promoção à Saúde e Vigilância Epidemiológica
Subsecretaria de Promoção e Vigilância à Saúde
Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte – SMSA/BH
Rua Frederico Brasiler Júnior, nº103 - 3º andar - Padre Eustáquio - CEP 70 720-000 – Belo Horizonte/MG.
Telefone: (31) 3277 8201 / 8516 e Fax (31) 3277 8438 / e-mail: gedsa@gph.gov.br

ANEXO C – Parecer consubstanciado do CP da SMSA-BH



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PADRÕES DE TRANSMISSÃO, DEFINIÇÃO DE ÁREAS PRIORITÁRIAS E INFLUÊNCIA DE FATORES SOCIODEMOGRÁFICOS NA INCIDÊNCIA DE

Pesquisador: DAVID SOEIRO BARBOSA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 54553116.0.3001.5140

Instituição Proponente: Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte/ SMSA-BH

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.280.935

Apresentação do Projeto:

A presente emenda objetiva alterar do período, em Belo Horizonte, cujos dados de LV serão analisados. Dados disponíveis entre 1994 e 2018 serão avaliados (Inicialmente o prazo declarado era entre 2008 e 2018).

Objetivo da Pesquisa:

Noe termos do Parecer Consubstanciado nº 4.224.381.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Noe termos do Parecer Consubstanciado nº 4.224.381.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Noe termos do Parecer Consubstanciado nº 4.224.381.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Noe termos do Parecer Consubstanciado nº 4.224.381.

Recomendações:

Noe termos do Parecer Consubstanciado nº 4.224.381.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte, não encontrando objeções éticas e verificando que a presente EMENDA ao projeto original cumpriu os

Endereço: Rua Frederico Brazner Júnior, 1035ª andar/ sala 302
 Bairro: Padre Euzébio CEP: 30.728-908
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3277-8309 E-mail: ccep@pbh.gov.br



Contribuição do Parecer: 4.990.888

requilatos da Resolução CNS 466/12, considera aprovada a presente EMENDA do projeto PADRÕES DE TRANSMISSÃO, DEFINIÇÃO DE ÁREAS PRIORITÁRIAS E INFLUÊNCIA DE FATORES SOCIODEMOGRÁFICOS NA INCIDÊNCIA DE LEISHMANIOSE VISCERAL.

Salienta-se que durante o estado de emergência de saúde pública decorrente da Covid-19, devem ser adotadas medidas para a prevenção e gerenciamento de todas as atividades de pesquisa, garantindo-se as ações prioritárias à saúde, minimizando prejuízos e potenciais riscos, além de prover cuidado e preservar a integridade e assistência dos(as) participantes e da equipe de pesquisa, pois ambos os grupos estarão expostos. Segundo o disposto no artigo 5º da Resolução nº 560, de 22 de março de 2018, quando se tratar de pesquisas com seres humanos em instituições integrantes do Sistema Único de Saúde (SUS), "... os procedimentos não deverão interferir na rotina dos serviços de assistência à saúde, a não ser quando a finalidade do estudo o justificar, e for expressamente autorizado pelo dirigente da instituição. ...".

Considerações Finais e critério do CEP:

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto nos casos previstos na Resolução CNS 466/12.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser previamente apresentadas para apreciação do CEP através da Plataforma Brasil, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Notificações podem ser apresentadas ao CEP através da Plataforma Brasil. As notificações de início e término da pesquisa devem ser apresentadas tão logo os eventos ocorrem.

Relatórios semestrais, a partir da data de aprovação, devem ser apresentados ao CEP para acompanhamento da pesquisa. Ao término da pesquisa deve ser apresentado relatório final.

O responsável pela guarda do banco de dados nominais eventualmente acessados pela equipe de pesquisa deverá atender às normas e rotinas definidas pela SMSA/PBH (ASTIS) para acesso externo a banco de dados nominais mantidos sob a guarda da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte. Modelo do Termo de Responsabilidade para fornecimento de dados do SUS-BH a solicitantes externos deverá ser obtido na Assessoria de Educação em Saúde/SMSA-PBH - Telefone: (31) 3277-8618 - e-mail: saede.pequias@pbh.gov.br.

Endereço: Rua Frederico Brazner Júnior, 1035ª antecâmara 302
 Bairro: Pedro Euzébio CEP: 30.729-608
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3277-8309 E-mail: cep@pbh.gov.br



Configuração do Parecer: 4.990.008

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	Projeto_Doutorado_Lopes_CMD_24_01_20.docx	18/02/2020 18:40:59	CARLA MARIA DIAS LOPES	Aceito
Outros	carta_resposta_ao_cep_plataforma_brasil.docx	18/02/2020 18:37:03	CARLA MARIA DIAS LOPES	Aceito
Outros	relatorio_percebi_plataforma_brasil.docx	18/02/2020 18:35:06	CARLA MARIA DIAS LOPES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	aprovacao_nomina_da_etica_da_ufmg.pdf	27/11/2018 22:54:08	CARLA MARIA DIAS LOPES	Aceito
Outros	54558116parecer.pdf	06/08/2018 15:48:09	Vivian Resende	Aceito
Outros	54558116parecer.pdf	06/08/2018 15:48:09	Vivian Resende	Aceito
Outros	54558116emendaprovacao.pdf	22/05/2018 18:38:28	Vivian Resende	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	SOLICITACAODEDISPENSA_TCLE.pdf	23/03/2018 16:03:47	DAVID SOEIRO BARBOSA	Aceito
Outros	parecercamara.departamental.pdf	23/03/2018 15:13:54	DAVID SOEIRO BARBOSA	Aceito
Outros	termodecompromisso.pdf	23/03/2018 15:11:58	DAVID SOEIRO BARBOSA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCompletoCEP.docx	23/03/2018 15:09:05	DAVID SOEIRO BARBOSA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 16 de Setembro de 2020

Assinado por:
Eduardo Prates Miravet
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Frederico Bracher Júnior, 1033ª andaraia 302
Bairro: Pedro Euzébio CEP: 30725-608
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3227-8309 E-mail: cep@pbh.gov.br

ANEXO D - Regressão OLS, modelo com IVS, total de casos de LV canina e altitude média como fatores associados à LV humana

SUMMARY OF OUTPUT: ORDINARY LEAST SQUARES ESTIMATION				
Data set	: regressao_com_gws2			
Dependent Variable	: eb_lvh	Number of Observations	: 152	
Mean dependent var	: 22.993	Number of Variables	: 4	
S.D. dependent var	: 11.2207	Degrees of Freedom	: 148	
R-squared	: 0.281078	F-statistic	: 19.2879	
Adjusted R-squared	: 0.266505	Prob(F-statistic)	: 1.30424e-10	
Sum squared residual	: 13758.3	Log likelihood	: -558.098	
Sigma-square	: 92.9618	Akaike info criterion	: 1124.2	
S.E. of regression	: 9.64167	Schwarz criterion	: 1136.29	
Sigma-square ML	: 90.5155			
S.E of regression ML	: 9.51396			

Variable	Coefficient	Std.Error	t-Statistic	Probability

CONSTANT	51.0615	9.08703	5.61916	0.00000
ivs	48.6772	12.119	4.01661	0.00009
alt_m	-0.051162	0.00917868	-5.574	0.00000
lvc_t	0.0181724	0.00641519	2.83271	0.00526

REGRESSION DIAGNOSTICS				
MULTICOLLINEARITY CONDITION NUMBER 29.426421				
TEST ON NORMALITY OF ERRORS				
TEST	DF	VALUE	PROB	
Jarque-Bera	2	797.5482	0.00000	
DIAGNOSTICS FOR HETEROSKEDASTICITY				
RANDOM COEFFICIENTS				
TEST	DF	VALUE	PROB	
Breusch-Pagan test	3	19.2328	0.00024	
Koenker-Bassett test	3	3.1394	0.37062	
DIAGNOSTICS FOR SPATIAL DEPENDENCE				
FOR WEIGHT MATRIX : quen1				
(row-standardized weights)				
TEST	MI/DF	VALUE	PROB	
Moran's I (error)	0.4624	9.7282	0.00000	
Lagrange Multiplier (lag)	1	91.0436	0.00000	
Robust LM (lag)	1	9.5425	0.00201	
Lagrange Multiplier (error)	1	81.5825	0.00000	
Robust LM (error)	1	0.0814	0.77535	
Lagrange Multiplier (SARMA)	2	91.1250	0.00000	

Fonte: Elaboração própria. Adaptado do arquivo de saída da regressão OLS. Dados obtidos na SMS/PBH, no IBGE e em fonte de dado ambiental (WorldClim).

ANEXO E - Regressão OLS, modelo com IVS e total de casos de LV canina como fatores associados à LV humana

SUMMARY OF OUTPUT: ORDINARY LEAST SQUARES ESTIMATION				
Data set	:	regressao_com_gws2		
Dependent Variable	:	eb_lvh	Number of Observations:	152
Mean dependent var	:	22.993	Number of Variables	3
S.D. dependent var	:	11.2207	Degrees of Freedom	149
R-squared	:	0.130155	F-statistic	11.1475
Adjusted R-squared	:	0.118479	Prob(F-statistic)	3.07902e-05
Sum squared residual	:	16646.6	Log likelihood	-572.581
Sigma-square	:	111.722	Akaike info criterion	1151.16
S.E. of regression	:	10.5699	Schwarz criterion	1160.23
Sigma-square ML	:	109.517		
S.E of regression ML	:	10.4651		

Variable	Coefficient	Std.Error	t-Statistic	Probability

CONSTANT	4.63638	3.98357	1.16388	0.24633
ivs	57.2419	13.1785	4.3436	0.00003
lvc_t	0.0165961	0.00702595	2.36212	0.01946

REGRESSION DIAGNOSTICS				
MULTICOLLINEARITY CONDITION NUMBER		10.184915		
TEST ON NORMALITY OF ERRORS				
TEST	DF	VALUE	PROB	
Jarque-Bera	2	687.7644	0.00000	
DIAGNOSTICS FOR HETEROSKEDASTICITY				
RANDOM COEFFICIENTS				
TEST	DF	VALUE	PROB	
Breusch-Pagan test	2	5.1064	0.07783	
Koenker-Bassett test	2	0.8923	0.64009	
DIAGNOSTICS FOR SPATIAL DEPENDENCE				
FOR WEIGHT MATRIX : quen1				
(row-standardized weights)				
TEST	MI/DF	VALUE	PROB	
Moran's I (error)	0.5892	12.0538	0.00000	
Lagrange Multiplier (lag)	1	134.4529	0.00000	
Robust LM (lag)	1	3.9488	0.04690	
Lagrange Multiplier (error)	1	132.4707	0.00000	
Robust LM (error)	1	1.9666	0.16081	
Lagrange Multiplier (SARMA)	2	136.4195	0.000000	

Fonte: Elaboração própria. Adaptado do arquivo de saída da regressão OLS. Dados obtidos na SMS/PBH e no IBGE.

ANEXO F - Regressão *spatial error*, modelo com IVS e total de casos de LV canina como fatores associados à LV humana

SUMMARY OF OUTPUT: SPATIAL ERROR MODEL - MAXIMUM LIKELIHOOD ESTIMATION				
Data set	: regressao_com_gws2			
Spatial Weight	: quen1			
Dependent Variable	: eb_lvh	Number of Observations:	152	
Mean dependent var	: 22.992952	Number of Variables	: 3	
S.D. dependent var	: 11.220713	Degrees of Freedom	: 149	
Lag coeff. (Lambda)	: 0.808078			
R-squared	: 0.642526	R-squared (BUSE)	: -	
Sq. Correlation	: -	Log likelihood	: -519.037077	
Sigma-square	: 45.0075	Akaike info criterion	: 1044.07	
S.E of regression	: 6.70876	Schwarz criterion	: 1053.15	

Variable	Coefficient	Std.Error	z-value	Probability

CONSTANT	11.3505	4.65625	2.43769	0.01478
ivs	35.173	12.0556	2.91756	0.00353
lvc_t	0.0113774	0.00505435	2.25101	0.02438
LAMBDA	0.808078	0.0507185	15.9326	0.00000

REGRESSION DIAGNOSTICS				
DIAGNOSTICS FOR HETEROSKEDASTICITY				
RANDOM COEFFICIENTS				
TEST		DF	VALUE	PROB
Breusch-Pagan test		2	6.7982	0.03340
DIAGNOSTICS FOR SPATIAL DEPENDENCE				
SPATIAL ERROR DEPENDENCE FOR WEIGHT MATRIX : quen1				
TEST		DF	VALUE	PROB
Likelihood Ratio Test		1	107.0877	0.00000

Fonte: Elaboração própria. Adaptado do arquivo de saída da regressão *spatial error*. Dados obtidos na SMS/PBH e no IBGE.

ANEXO G - Regressão *spatial lag*, modelo com IVS e total de casos de LV canina como fatores associados à LV humana

SUMMARY OF OUTPUT: SPATIAL LAG MODEL - MAXIMUM LIKELIHOOD ESTIMATION				
Data set	: regressao_com_gws2			
Spatial Weight	: quen1			
Dependent Variable	: eb_lvh	Number of Observations:	152	
Mean dependent var	: 22.993	Number of Variables	: 4	
S.D. dependent var	: 11.2207	Degrees of Freedom	: 148	
Lag coeff. (Rho)	: 0.79625			
R-squared	: 0.648914	Log likelihood	: -517.078	
Sq. Correlation	: -	Akaike info criterion	: 1042.16	
Sigma-square	: 44.2033	Schwarz criterion	: 1054.25	
S.E of regression	: 6.64856			

Variable	Coefficient	Std.Error	z-value	Probability

W_eb_lvh	0.79625	0.0498397	15.9762	0.00000
CONSTANT	-4.64404	2.52228	-1.84121	0.06559
ivs	27.1313	8.70724	3.11595	0.00183
lvc_t	0.011107	0.00447734	2.48071	0.01311

REGRESSION DIAGNOSTICS				
DIAGNOSTICS FOR HETEROSKEDASTICITY				
RANDOM COEFFICIENTS				
TEST		DF	VALUE	PROB
Breusch-Pagan test		2	6.6758	0.03551
DIAGNOSTICS FOR SPATIAL DEPENDENCE				
SPATIAL LAG DEPENDENCE FOR WEIGHT MATRIX : quen1				
TEST		DF	VALUE	PROB
Likelihood Ratio Test		1	111.0065	0.00000

Fonte: Elaboração própria. Adaptado do arquivo de saída da regressão *spatial lag*. Dados obtidos na SMS/PBH e no IBGE.

ANEXO H - Regressão GWR, modelo com IVS e total de casos de LV canina como fatores associados à LV humana

```

*****
*                               Semiparametric Geographically Weighted Regression                               *
*                               Release 1.0.80 (GWR 4.0.80)                                           *
*                               12 March 2014                                                         *
*                               (Originally coded by T. Nakaya: 1 Nov 2009)                             *
*                               Tomoki Nakaya(1), Martin Charlton(2), Paul Lewis(2),                   *
*                               Jing Yao (3), A. Stewart Fotheringham (3), Chris Brunson (2)             *
*                               (c) GWR4 development team                                             *
* (1) Ritsumeikan University, (2) National University of Ireland, Maynooth, *
* (3) University of St. Andrews                                                                     *
*****

Number of areas/points: 152
Model settings-----
Model type: Gaussian
Geographic kernel: adaptive bi-square
Method for optimal bandwidth search: Golden section search
Criterion for optimal bandwidth: AICc
Number of varying coefficients: 3
Number of fixed coefficients: 0

Modelling options-----
Standardisation of independent variables: OFF
Testing geographical variability of local coefficients: OFF
Local to Global Variable selection: OFF
Global to Local Variable selection: OFF
Prediction at non-regression points: OFF

Variable settings-----
Area key: field5: POLY_ID
Easting (x-coord): field52 : COORD_X
Northing (y-coord): field53: COORD_Y
Lat-lon coordinates: Spherical distance
Dependent variable: field2: eb10000
Offset variable is not specified
Intercept: varying (Local) intercept
Independent variable with varying (Local) coefficient: field16: ivs
Independent variable with varying (Local) coefficient: field31: lvc_t

*****
Global regression result
*****

< Diagnostic information >
Residual sum of squares:                16646.628022
Number of parameters:                    3
(Note: this num does not include an error variance term for a Gaussian model)
ML based global sigma estimate:          10.465051
Unbiased global sigma estimate:          10.569879
-2 log-likelihood:                       1145.161844
Classic AIC:                              1153.161844
AICc:                                    1153.433953
BIC/MDL:                                 1165.257366
CV:                                       112.659623
R square:                                 0.130155
Adjusted R square:                       0.112523

Variable            Estimate      Standard Error      t (Est/SE)
-----
Intercept           4.636380           3.983567           1.163876
ivs                 57.241902          13.178456           4.343597
lvc_t               0.016596           0.007026           2.362120

*****

```

```

GWR (Geographically weighted regression) bandwidth selection
*****
Bandwidth search <golden section search>
Limits: 46, 152
Golden section search begins...
Initial values
pL      Bandwidth: 46.000 Criterion: 1092.691
p1      Bandwidth: 48.256 Criterion: 1095.997
p2      Bandwidth: 49.651 Criterion: 1097.675
pU      Bandwidth: 51.907 Criterion: 1098.769
iter 1 (p1) Bandwidth: 48.256 Criterion: 1095.997 Diff: 1.394
iter 2 (p1) Bandwidth: 47.394 Criterion: 1094.735 Diff: 0.862
iter 3 (p1) Bandwidth: 46.862 Criterion: 1092.691 Diff: 0.533
Best bandwidth size 46.000
Minimum AICc 1092.691

*****
GWR (Geographically weighted regression) result
*****
Bandwidth and geographic ranges
Bandwidth size: 46.861846
Coordinate      Min      Max      Range
-----
X-coord      -44.055406      -43.868900      19.499648
Y-coord      -20.023292      -19.787124      26.260703
(Note: Ranges are shown in km.)

Diagnostic information
Residual sum of squares: 8251.931506
Effective number of parameters (model: trace(S)): 21.846993
Effective number of parameters (variance: trace(S'S)): 15.401727
Degree of freedom (model: n - trace(S)): 130.153007
Degree of freedom (residual: n - 2trace(S) + trace(S'S)): 123.707742
ML based sigma estimate: 7.368109
Unbiased sigma estimate: 8.167316
-2 log-likelihood: 1038.494266
Classic AIC: 1084.188251
AICc: 1092.691088
BIC/MDL: 1153.274827
CV: 75.611464
R square: 0.568808
Adjusted R square: 0.469389

Summary statistics for varying (Local) coefficients
Variable      Mean      STD
-----
Intercept      7.249587      14.751599
ivs      48.751661      39.827591
lvc_t      0.019156      0.013995

Variable      Min      Max      Range
-----
Intercept      -10.611052      62.697147      73.308199
ivs      -80.941032      143.074787      224.015820
lvc_t      -0.014075      0.044379      0.058453

Variable      Lwr Quartile      Median      Upr Quartile
-----
Intercept      -1.573514      2.386851      11.601460
ivs      22.748295      52.565931      76.829457
lvc_t      0.009080      0.019979      0.029627

Variable      Interquartile R      Robust STD
-----
Intercept      13.174974      9.766475
ivs      54.081162      40.089816
lvc_t      0.020547      0.015231

(Note: Robust STD is given by (interquartile range / 1.349))

```

Fonte: Elaboração própria. Adaptado do arquivo de saída da regressão GWR. Dados obtidos na SMS/PBH e no IBGE.