

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ
INSTITUTO LEÔNIDAS E MARIA DEANE – ILMD
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CONDIÇÕES DE VIDA E SITUAÇÕES
DE SAÚDE NA AMAZÔNIA

LISIANE LAPPE DOS REIS

FATORES ASSOCIADOS À DISTRIBUIÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E ESPACIAL
DAS NOTIFICAÇÕES DE LEISHMANIOSE VISCERAL,
BRASIL, 2001 A 2014

Manaus

2017

LISIANE LAPPE DOS REIS

**FATORES ASSOCIADOS À DISTRIBUIÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E ESPACIAL
DAS NOTIFICAÇÕES DE LEISHMANIOSE VISCERAL,
BRASIL, 2001 A 2014**

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Condições de Vida e Situações de Saúde na Amazônia, como requisito obrigatório para a obtenção do título de Mestre em Saúde Pública, área de concentração Epidemiologia.

Orientadora: Prof. Dra. Maria Jacirema Ferreira Gonçalves

Manaus

2017

FICHA CATALOGRÁFICA

Seção Biblioteca Antônio Levino da Silva Neto - ILM D

R375f

Reis, Lisiane Lappe dos.

Fatores associados à distribuição epidemiológica e espacial das notificações de leishmaniose visceral, Brasil, 2001 a 2014. / Lisiane Lappe dos Reis. - Manaus: Instituto Leônidas e Maria Deane, 2017.

80 f.

Dissertação (Mestrado em Condições de Vida e Situações de Saúde na Amazônia) – Instituto Leônidas e Maria Deane, 2017.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Jacirema Ferreira Gonçalves.

1. Leishmaniose 2. Leishmaniose visceral - Distribuição espacial 3. Epidemiologia I. Título

CDU 616.993.161:614.4(81) (043.3)

CDD 616.93640981

22. ed.

LISIANE LAPPE DOS REIS

**FATORES ASSOCIADOS À DISTRIBUIÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E ESPACIAL
DAS NOTIFICAÇÕES DE LEISHMANIOSE VISCERAL,
BRASIL, 2001 A 2014**

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Condições de Vida e Situações de Saúde na Amazônia, como requisito obrigatório para a obtenção do título de Mestre em Saúde Pública, área de concentração Epidemiologia.

Aprovada em: 29 de agosto de 2017.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Maria Jacirema Ferreira Gonçalves - Orientador

Instituto Leônidas e Maria Deane – ILMD/FIOCRUZ

Prof. Dr. Jorge Augusto de Oliveira Guerra - Membro

Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado – FMT-HVD

Prof. Dra. Miriam da Silva Rocha - Membro

Universidade Federal do Amazonas – UFAM

DEDICATÓRIA

As minhas filhas Sophia Lappe dos Reis e Helena Lappe dos Reis, que amo muito e que estarão sempre em primeiro lugar na minha vida;

Ao meu esposo Cristian Teixeira dos Reis, meu companheiro e amigo de todas as horas, que sempre me apoiou e incentivou no crescimento profissional;

A minha mãe Irene Menchik Lappe, que sempre incentivou a estudar, a minha querida tia Hildegard Lappe que sempre ajudou a me cuidar com muito amor e aos meus irmãos Leticia e Luis Guilherme Lappe.

A toda minha família.

AGRADECIMENTOS

Ao Ministério da Saúde do Brasil pela cessão do banco de dados;

A Fiocruz/ILMD pela oportunidade de realizar um aperfeiçoamento profissional de qualidade;

A minha orientadora, professora doutora Maria Jacirema Ferreira Gonçalves, pela sua competência em orientar, exigência, dedicação e por todos os ensinamentos a mim transmitidos;

Aos colegas do Núcleo de Apoio à Pesquisa do ILMD, representados pela Fernanda Rodrigues Fonseca, que teve muita paciência em ensinar e muito contribuiu com o apoio técnico na área de geoprocessamento, e pelo Antônio Alcirley da Silva Balieiro, que prestou apoio na área de estatística.

A chefia do Laboratório Diversidade Microbiana da Amazônia de Importância para a Saúde (DMAIS), representada pela Dra. Ormezinda Celeste Cristo Fernandes e pela Dra. Ani Matsuura pelo apoio e incentivo;

A todos que colaboraram com este estudo.

RESUMO

Introdução. A leishmaniose visceral (LV) é uma doença negligenciada em expansão territorial e com diferenças regionais no Brasil, caracterizada por mudanças epidemiológicas que necessitam ser exploradas. Este trabalho objetiva descrever a distribuição epidemiológica, espacial e temporal das notificações de leishmaniose visceral no Brasil, identificando diferenças entre os períodos 2001 a 2006 e 2007 a 2014 e correlacionar fatores ambientais e climáticos com a taxa de incidência de LV no estado de Tocantins, maior incidência de LV no país no período do estudo. **Métodos.** Análise das notificações de LV e taxas de incidência agrupadas nos períodos 2001-2006 e 2007-2014, por estados, regiões e municípios do Brasil. Dados sociodemográficos, clínicos e evolução dos casos foram analisados no conjunto dos anos e apresentados pelo número e percentual. A distribuição espacial da taxa é analisada por município, com identificação de mudanças no padrão espacial e temporal. No estado de Tocantins, a taxa de incidência de LV e as variáveis urbanização, elevação, precipitação, umidade, *Enhanced Vegetation Index* (EVI) e temperatura foram analisadas descritivamente, por meio da média e desvio padrão. A normalidade foi testada utilizando o teste de Shapiro-Wilk e a correlação, por meio do teste de Spearman. A tendência linear, entre as médias das variáveis, em cada categoria de taxa, foi avaliada pela Análise de Variância (ANOVA). **Resultados.** Foram notificados 47859 casos de LV entre 2001 e 2014 no Brasil, com predomínio na macrorregião Nordeste, a única a apresentar diminuição da taxa. O estado de Tocantins apresenta maior taxa bruta de incidência, o que aumentou a LV na macrorregião Norte. A LV predomina no sexo masculino, em menores de 4 anos e na zona urbana, porém houve aumento nos adultos maiores de 40 anos. A expansão territorial foi verificada no mapeamento, com casos humanos e caninos autóctones e com o registro do vetor no estado; e a distribuição temporal mostra estabilidade no Brasil, com diferenças regionais. Na análise no estado de Tocantins, foi identificada correlação da taxa de incidência de LV com variáveis climáticas e ambientais, cuja tendência é linear e significativa. Ocorre aumento nas taxas de incidência, na medida em que aumentam os valores de precipitação anual, umidade, *Enhanced Vegetation Index* (EVI) e temperatura mínima. Por sua vez, essa relação é inversa para a elevação, em que nos municípios com altitudes mais baixas houve registro de mais incidência de LV. **Conclusões.** A LV está em expansão no Brasil, predominando na zona urbana em menores de 4 anos, embora ocorra aumento em maiores de 40 anos. Além de Tocantins com as maiores taxas, destacam-se novos focos na macrorregião Sul e leve decréscimo no Nordeste. A LV é uma doença influenciada por variáveis climáticas e ambientais, as quais podem proporcionar condições ideais de desenvolvimento do vetor. O estado de Tocantins apresenta-se como um misto entre as regiões Norte e Centro-Oeste do Brasil, cujos biomas diferenciados contribuem para doença nesse estado.

Palavras-chave: Leishmaniose visceral. Epidemiologia. Distribuição espacial. Expansão da doença. Sistemas de informação. Fatores climáticos. Fatores ambientais.

ABSTRACT

Introduction. Visceral leishmaniasis (VL) is a neglected disease with territorial expansion and regional differences in Brazil, characterized by epidemiological changes that need to be explored. This paper aims to describe the epidemiological, spatial and temporal distribution of visceral leishmaniasis in Brazil, identifying differences between 2001 to 2006 and 2007 to 2014 and correlating environmental and climatic factors with the incidence rate of VL in the State of Tocantins, higher incidence of VL in the country during the study period. **Methods.** Analysis of VL notifications and incidence rates grouped in the periods 2001-2006 and 2007-2014, by states, regions and municipalities of Brazil. Sociodemographic, clinical data and case evolution were analyzed across the two time periods and presented by number and percentage. The spatial distribution of VL was evaluated by mapping incidence rates per municipality and comparing distributions between the periods 2001-2006 and 2007-2014. The VL incidence rate of the municipalities of Tocantins State and the variables urbanization, elevation, precipitation, humidity, Enhanced Vegetation Index (EVI) and temperature were analyzed descriptively by the mean and standard deviation. Normality was tested using the Shapiro-Wilk test and correlation using the Spearman test. The linear trend, among the means of the variables, in each rate category was evaluated by Analysis of Variance (ANOVA). **Results.** From 2001 to 2014, 47,859 cases of VL were reported in Brazil, with a predominance in Northeast macro-region, the only one that presented a decrease in the rate. The state of Tocantins presented the higher crude incidence rate, which increased VL in the North macro-region. LV predominates in males, under 4 years and in the urban zone, but there was an increase in adults older than 40. The territorial expansion was verified in the mapping, with autochthonous human and canine cases and with the registration of the vector in the state; and the temporal distribution shows stability in Brazil, with regional differences. In the analysis in the state of Tocantins, a correlation of the incidence rate of VL was identified with climatic and environmental variables, whose trend is linear and significant. There is an increase in the incidence rates, as values of the annual precipitation, humidity, Enhanced Vegetation Index (EVI) and minimum temperature, increase. In turn, this relationship is inversely related to the elevation, in which, in the municipalities with lower altitudes, there was a higher incidence of VL. **Conclusions.** VL is expanding in Brazil, predominating in the urban zone and in children under 4 years, although there is an increase in people older than 40 years. In addition to Tocantins with the highest rates, there are new outbreaks in the South macro-region and slight decrease in the Northeast. VL is a disease influenced by climatic and environmental variables, which may provide ideal conditions for vector development. The State of Tocantins presents itself as a mixture between the North and Central-West regions of Brazil, whose differentiated biomes contribute to disease in this state.

Keywords: Visceral leishmaniasis. Epidemiology. Spatial distribution. Expansion of the disease. Information systems. Climatic factors. Environmental factors.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Figura 1 Taxa bruta de incidência de leishmaniose visceral por 100000 habitantes e letalidade por leishmaniose visceral no Brasil, 2001 a 2015. 15

Figura 2: Classificação de áreas para vigilância e controle da leishmaniose visceral..... 23

Artigo 1

Tabela 1 - Número de casos de leishmaniose visceral e taxas bruta e padronizada por 100000 habitantes por estados e macrorregiões do Brasil em 2001-2006 e 2007-2014 36

Tabela 2 Características epidemiológicas dos casos de leishmaniose visceral no Brasil de 2001-2006 a 2007-2014. 39

Figura - 1: Taxa bruta das notificações de casos novos de leishmaniose visceral por município nos períodos de 2001-2006 e 2007-2014.....35

Figura - 2 Taxa padronizada das notificações de leishmaniose visceral por 100000 habitantes nos estados e macrorregiões do Brasil, 2001- 2014. 2(A) Norte; 2(B) Nordeste; 2(C) Sudeste; 2(D) Centro-Oeste; 2(E) Sul; 2(F) Brasil por macrorregiões..37

Figura - 3 Variação percentual da taxa bruta das notificações de leishmaniose visceral por 100000 habitantes entre os períodos de 2001-2006 e 2007-2014 em comparação ao percentual médio de variação do Brasil na linha vermelha (% V = 1,38). 38

Artigo 2

Tabela 1 Medidas sumárias da urbanização (%), elevação (m), LST máxima e mínima (°C), umidade específica máxima e mínima (g/Kg) , EVI 2007, 2010 e 2014 e precipitação pluviométrica (mm) conforme categorias de taxas de leishmaniose visceral, Tocantins, 2007 a 2014.55

Tabela 2 Matriz de correlação das variáveis ambientais com a taxa de incidência acumulada (2007-2014) de leishmaniose visceral por 100000 habitantes, Tocantins.....56

Figura 1 Tendência linear entre a taxa de incidência de leishmaniose visceral e temperatura mínima (A), umidade máxima (B), índice de vegetação 2007 ou Enhanced Vegetation Index

(EVI) (C), índice de vegetação 2014 ou Enhanced Vegetation Index (EVI) (D), precipitação pluviométrica (E) e elevação do terreno (F).....	52
Figura 2 Mapa da taxa de incidência acumulada das notificações de leishmaniose visceral por 100000 habitantes nos municípios de Tocantins, 2007-2014.....	53
Figura 3 Mapas das variáveis ambientais EVI 2007 (A), EVI 2014 (B), elevação (C), temperatura mínima (D), umidade específica máxima (E) e precipitação pluviométrica (F) por município do estado do Tocantins.	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anova – Análise de variância

BA – Bahia

CFS – *Climate Forecast System*

CHIRPS – *Climate Hazards Group InfraRed Precipitation with Station data*

DTN – Doença de clima Tropical Negligenciada

EMC – *Environmental Modeling Center*

EVI – *Enhanced Vegetation Index*

FPM – Fundo de Participação dos Municípios

HIV – *Human Immunodeficiency Virus*

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

LV – leishmaniose visceral

MG – Minas Gerais

MS – Mato Grosso do Sul

MT – Mato Grosso

NCEP – *National Centers for Environmental Prediction*

OMS – Organização Mundial de Saúde

QGIS – Quantum Geographic Information System

RJ – Rio de Janeiro

RR – Roraima

SIG – Sistema de Informação Geográfica

Sinan – Sistema de informação de agravos de notificação

SP – São Paulo

SRTM – *Shuttle Radar Topography Mission*

TCU – Tribunal de Contas da União

TO – Tocantins

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	14
1 OBJETIVOS	17
1.1 Objetivo geral.....	17
1.2 Objetivos específicos.....	17
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1 A ecologia da leishmaniose visceral	18
2.2 A leishmaniose visceral no Brasil	20
2.3 Leishmaniose visceral e fatores ambientais	21
2.4 Classificação Epidemiológica dos municípios	22
3 MÉTODOS	25
3.1 Tipo de estudo	25
3.2 Área de estudo.....	25
3.3 População de estudo	25
3.4 Variáveis utilizadas	25
3.4.1 Descritiva	26
3.4.2 Analítica	27
3.5 Análise dos dados.....	28
3.5.1 Epidemiológica.....	28
3.5.2 Correlação	29
4 RESULTADOS.....	30
4.1 LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL (2001 A 2014): EPIDEMIOLOGIA, EVOLUÇÃO TEMPORAL E ESPACIALIDADE. - (ARTIGO 1).	31
4.1.1 Resumo	31
4.1.2 Introdução	32
4.1.3 Métodos	33
4.1.4 Resultados	34
4.1.5 Discussão	40

4.1.6 Referências	43
4.2 RELAÇÃO DE FATORES AMBIENTAIS COM AS NOTIFICAÇÕES DE LEISHMANIOSE VISCERAL EM ÁREA COM A MAIOR INCIDÊNCIA NO BRASIL, 2007 A 2014 - (ARTIGO 2).	47
4.2.1 Resumo	47
4.2.2 Introdução	48
4.2.3 Métodos	49
4.2.4 Resultados	51
4.2.5 Discussão	57
4.2.6 Referências	59
CONCLUSÃO	62
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA DISSERTAÇÃO.....	63
APÊNDICE	69
Apêndice 1 - Scripts do Google Earth Engine, em https://code.earthengine.google.com/	69
1.1 Umidade máxima	69
1.2 Umidade Mínima.....	70
1.3 Enhanced Vegetation Index (EVI)	71
1.4 Temperatura mínima e máxima.....	72
1.5 Elevação	73
1.6 Precipitação	74
1.7 Matriz de correlação das variáveis climáticas e ambientais com a taxa de incidência de LV acumulada de 2007 a 2014.	75
ANEXOS.....	77
Anexo 1 - Ficha de investigação de leishmaniose visceral (2001 a 2006).....	77
Anexo 2 - Ficha de investigação de leishmaniose visceral (2007 a 2014).....	79

INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV) é a forma clínica mais grave da leishmaniose, devido às frequentes complicações e potencial de evoluir para a morte, se não tratada. A LV apresenta ampla distribuição pelo mundo com registros de notificações em 98 países de cinco continentes (ALVAR *et al.*, 2012). Cerca de 50000 a 90000 novos casos de LV ocorrem anualmente, em nível mundial. Esse número poderia ser ainda maior, pois muitos países têm problemas na notificação da doença (MAIA-ELKHOURY *et al.*, 2007). Em 2015, mais de 90% dos novos casos notificados à OMS ocorreram em 7 países: Brasil, Etiópia, Índia, Quênia, Somália, Sudão do Sul e Sudão (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/>, acesso em 13/07/2017).

Nas Américas, as leishmanioses seguem sendo um problema de saúde pública. Entretanto, destaca-se a LV, devido a sua magnitude e complexidade clínica, biológica e epidemiológica, com aumento na taxa de letalidade, atingindo em 2015 o maior número de mortes/ano (268) e maior letalidade (7,7%), quando comparado a 2012. Em 2015, foi reportado nas Américas um total de 3.456 casos de LV e taxa de incidência de 2,27 casos por 100.000 habitantes, com casos humanos de LV presentes em 12 países, no entanto 96% dos casos são relatados no Brasil. Em nível regional, o Brasil está classificado como um país com transmissão em expansão da LV, juntamente com a Argentina e Paraguai (OPAS, 2017).

No Brasil, a LV é uma doença que mantém taxa de incidência estável ao longo do tempo (Figura 1), no entanto, apresenta-se em expansão espacial, com diferenças regionais. O país registra média anual de 3600 casos, no período de 2001 a 2015, com taxa de letalidade, em 2015, de 7,6%, em crescimento, comparada ao ano anterior (OPAS, 2017).

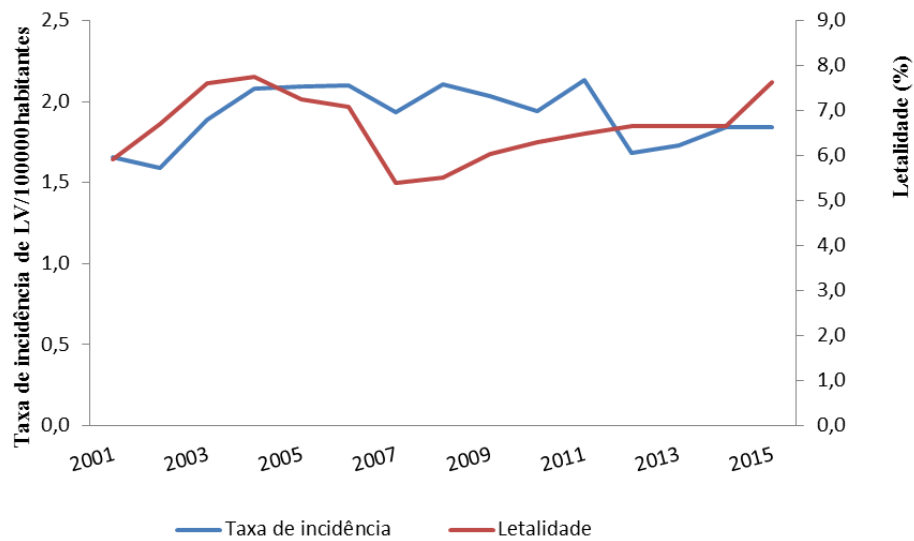


Figura 1 Taxa bruta de incidência de leishmaniose visceral por 100000 habitantes e letalidade por leishmaniose visceral no Brasil, 2001 a 2015.

Fonte: Tabnet- Leishmaniose visceral - casos confirmados notificados no sistema de informação de agravos de notificação – Brasil, acesso em 13/07/17, disponível em www.datasus.gov.br.

No Brasil, a doença está em terceiro lugar em percentagem de mortalidade por Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN) no período de 2000 a 2011, com taxa de mortalidade por LV de 0,16/100000 habitantes (3466 mortes), e na frente de doenças como a dengue que tem 0,14 mortes/100 000 habitantes e 3156 mortes no período e a malária que tem taxa de 0,06 mortes/100000 habitantes e 1288 mortes durante o período citado (MARTINS-MELO *et al.*, 2016).

A LV era considerada uma doença rural, mas apresentou aumento de incidência em áreas periurbanas e urbanas (BRASIL, 2014b). No Brasil, a sua expansão é marcada pelo registro da doença em vários estados anteriormente livres de LV, inclusive com casos autóctones humanos nas cinco regiões e em 21 estados brasileiros.

Há que se considerar a alta endemicidade da LV em áreas onde existem condições favoráveis, sua alta letalidade, assim como as dificuldades relacionadas ao seu controle. Por isso é importante um estudo epidemiológico, com enfoque espacial da LV no Brasil como um todo, e que identifique a sua relação com fatores climáticos e ambientais.

Alguns estudos apresentam a epidemiologia da LV, porém são focados em análise municipal (BOTELHO; NATAL, 2009; ORTIZ; ANVERSA, 2015) ou estadual (CAVALCANTE; VALE, 2014; OLIVEIRA *et al.*, 2016) e centrados em dados hospitalares (NAUFAL SPIR *et al.*, 2017; SILVEIRA *et al.*, 2015). Há um estudo que analisa a mortalidade da doença no Brasil (MARTINS-MELO *et al.*, 2014) e o outro que enfoca a predição da doença no Brasil, mas seu mapeamento se restringe a um ano (KARAGIANNIS-VOULES *et al.*, 2013). Este estudo, porém, analisa o Brasil como um todo, a partir das notificações de LV ao sistema de informação no período de 2001 a 2014. Considerando que se trata de doença de notificação compulsória, esses dados representam os casos diagnosticados no país. Portanto, a robustez da grande quantidade de dados permite descrever a distribuição epidemiológica, espacial e temporal das notificações de LV no Brasil.

Considerando que em levantamento prévio se detectou aumento dos registros de LV a partir de 2007, quando houve mudanças no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), esta análise divide o conjunto de dados, buscando identificar diferenças entre os períodos de 2001 a 2006 e 2007 a 2014. Além disso, a Região Norte apresentou aumento na taxa de incidência, superior ao Nordeste, que historicamente era a região com maior taxa de incidência do país. Portanto, apresenta-se uma análise do Brasil e um enfoque no estado da Região Norte, Tocantins, que possui as maiores taxas de notificações de LV da região e do país.

Este trabalho foi desenvolvido na forma de artigos científicos, apresentados na seção de resultados. O primeiro trata da análise da doença no Brasil; e o segundo apresenta um enfoque no estado de Tocantins.

1 OBJETIVOS

1.1 Objetivo geral

Identificar os fatores associados à distribuição epidemiológica e espacial das notificações de leishmaniose visceral no Brasil, de 2001 a 2014.

1.2 Objetivos específicos

- Descrever a distribuição epidemiológica, espacial e temporal das notificações de leishmaniose visceral no Brasil, e identificar diferenças entre os períodos 2001 a 2006 e 2007 a 2014;
- Identificar a correlação entre a taxa de incidência de leishmaniose visceral e fatores climáticos e ambientais, nos municípios do estado do Tocantins de 2007 a 2014.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Nesta seção são descritos alguns fundamentos teóricos que foram abordados por este trabalho. Primeiramente, são apresentadas a ecologia da leishmaniose visceral, a sua epidemiologia no Brasil e a relação da LV com fatores climáticos e ambientais. Posteriormente, é descrita a classificação epidemiológica dos municípios.

2.1 A ecologia da leishmaniose visceral

A LV é uma doença causada por infecções com *Leishmania infantum* ou *Leishmania donovani*. As duas espécies patogênicas diferem em suas distribuições geográficas e ecoepidemiologia da transmissão: *L. donovani* é restrita ao Velho Mundo e acredita-se que seja antrópica, sendo o reservatório hospedeiro humano; enquanto *L. infantum* parece circular zoonoticamente na Europa e nas Américas, sendo os reservatórios hospedeiros animais selvagens, comensais ou animais domésticos (READY, 2014; WHO, 2010).

A espécie de protozoário *Leishmania infantum* é o agente etiológico da LV nas Américas. O ciclo de transmissão da LV é complexo, pois envolve diversos fatores biológicos e não biológicos. A transmissão para humanos da *L. infantum* ocorre por meio da picada das fêmeas dos flebotomíneos que se infectam ao picar cães infectados pelo protozoário.

Na América do Sul, o cão doméstico (*Canis familiaris*) é considerado o principal reservatório da doença causada por *L. infantum* no ambiente urbano. Nos cães, os parasitas são abundantes nas vísceras e na derme, de onde são facilmente capturados pelos seus vetores, os flebotomíneos, durante a picada. Os cães assintomáticos naturalmente infectados demonstraram ser facilmente infecciosos para os flebotomíneos em condições experimentais (xenodiagnóstico). Portanto, o papel que podem desempenhar no ciclo não deve ser subestimado, pois mais de 50% de todos os cães infectados são portadores assintomáticos (WHO, 2010). Além da LV canina ser mais prevalente que a doença em humanos, ela tem precedido os casos humanos (BRASIL, 2014a; MARTINS-MELO *et al.*, 2014). No ambiente silvestre, já foram identificadas 23 espécies de hospedeiros mamíferos reservatórios da *L. infantum* (ROQUE, 2014).

O agente etiológico da LV, *L. infantum chagasi*, pertence à família Trypanosomatidae, gênero *Leishmania*, sub-gênero *Leishmania*, complexo de espécies *L. donovani* (WHO, 2010). *Leishmania infantum* é um protozoário intracelular das células do sistema mononuclear fagocitário. A hiperplasia destas células que se segue à infecção com *L. infantum* afeta o baço, o fígado, a mucosa do intestino delgado, a medula óssea, os gânglios

linfáticos e os outros tecidos linfoides. O tempo de vida dos leucócitos e eritrócitos é reduzido, causando leucopenia e anemia. A função hepática pode ser normal ou alterada; mais tarde, diminui a produção de protrombina. Juntamente com a trombocitopenia, a depleção da protrombina pode resultar em hemorragia mucosa grave. A hipoalbuminemia está associada a edema e outras características da desnutrição. A diarreia pode ocorrer como resultado de parasitismo intestinal e ulceração ou enterite secundária. No estágio avançado, as infecções intercorrentes são frequentes, especialmente pneumonia, disenteria e tuberculose, e estas são causas comuns de morte (WHO, 2010).

Os vetores responsáveis pela transmissão da LV na América Latina são os flebotomíneos do gênero *Lutzomyia*, sendo a espécie *Lutzomyia longipalpis* o principal vetor da doença, e a *Lutzomyia cruzi*, espécie incriminada como vetor no Mato Grosso do Sul (ORTIZ; ANVERSA, 2015), assim como *Lutzomyia migonei* também está sendo considerado vetor da LV na América Latina (GUIMARÃES *et al.*, 2016). A *L. longipalpis* está distribuída por todo o território brasileiro e pode ser encontrada em áreas frias e quentes, úmidas e secas, altas e baixas, apesar da natureza bastante estática das suas populações e do limitado alcance de voo. Na fase adulta, esses insetos estão adaptados a diversos ambientes. Entretanto, na fase larvária, desenvolvem-se em ambientes terrestres úmidos e ricos em matéria orgânica. Esses vetores estão bem adaptados ao ambiente doméstico e peridoméstico e apresentam uma atividade noturna e crepuscular (BRASIL, 2014b).

No Novo Mundo, a LV é endêmica ou esporádica. A maioria dos casos ocorre em crianças menores de 10 anos de idade, mas os adultos também são frequentemente afetados em focos de introdução recente. Essa maior suscetibilidade em crianças é explicada pelo estado de relativa imaturidade imunológica celular, agravado pela desnutrição, comum em áreas endêmicas, além da maior exposição ao vetor no peridomicílio e o sexo masculino é o mais afetado devido provavelmente a fatores fisiológicos, indicando que, em determinadas faixas etárias, os hormônios sexuais e o sistema imune o tornam mais suscetível à infecção e à doença (GUERRA-SILVEIRA; ABAD-FRANCH, 2013). No Brasil, as infecções assintomáticas e as formas leves da doença são mais frequentes do que a LV clínica. O acompanhamento longitudinal mostrou que algumas pessoas permanecem assintomáticas ou se recuperam espontaneamente de uma doença leve, enquanto outras com estas condições desenvolvem eventualmente LV clínica (BADARÓ, 1986). Os fatores de risco para a progressão para a LV incluem desnutrição, fatores genéticos e outras doenças infecciosas (WHO, 2010). As coinfeções por HIV são cada vez mais relatadas e aumentam os riscos de

letalidade. Conforme observado no Ceará, em 2011, houve um aumento de 21% na letalidade em adultos, fato que geralmente é baixo, na ausência do HIV (CAVALCANTE; VALE, 2014).

A LV afeta os órgãos internos, sobretudo, fígado, baço, gânglios linfáticos, medula óssea, a mucosa do intestino delgado e os outros tecidos linfoides. Os sintomas incluem febre, emagrecimento, anemia, hepatomegalia e esplenomegalia, hemorragias, imunodeficiência, diarreia e tosse. Doenças causadas por bactérias, principalmente pneumonia, ou manifestações hemorrágicas são as causas mais frequentes de mortes nos casos de LV, especialmente em crianças (BATALHA, 2014; WHO, 2010).

2.2 A leishmaniose visceral no Brasil

Nos últimos anos, vem ocorrendo uma distribuição geográfica da LV, com a expansão de áreas endêmicas e a formação de novos focos. O primeiro relato de caso de LV no Brasil foi, em 1913, em um paciente de Boa Esperança, Mato Grosso (MIGONE, 1913). Depois, em 1934, a LV foi confirmada como doença endêmica no Brasil quando amastigotas foram encontradas no fígado de 41 pessoas provenientes das regiões Norte e Nordeste com suspeita de febre amarela (PENNA, 1934). Após 20 anos, foi registrada a doença em Sobral, no Ceará (GONTIJO; MELO, 2004). Na década de 50, observou-se que 96% dos casos de LV, em Sobral, eram provenientes da zona rural (CAVALCANTE; VALE, 2014), assim como, no Brasil, a LV era considerada uma endemia rural. Entretanto, após a década de 80, com o movimento migratório das pessoas do campo indo morar na periferia das cidades levando consigo animais infectados com LV associado à ação antropogênica ambiental, a doença passou a ocorrer primeiramente nas capitais dos estados do nordeste brasileiro (CERBINO NETO; WERNECK; COSTA, 2009).

O primeiro relato de epidemia urbana da doença ocorreu em Teresina, capital do estado do Piauí, onde foram notificados 922 casos de LV entre os anos de 1981 a 1985. Na década anterior, Teresina tinha notificado uma média de 3,8 casos de LV por ano (COSTA; PEREIRA; ARAÚJO, 1990). Após o primeiro relato de epidemia urbana de LV, a doença se expandiu para outras cidades como São Luís, no estado do Maranhão, e Natal, estado do Rio Grande do Norte, ambas capitais dos respectivos estados da região Nordeste do país. Além da presença da LV na Região Nordeste, nos anos 80, os aspectos da epidemia da doença são descritos em Santarém, Pará. (SENRA; PIMENTEL; SOUZA, 1985) e em indígenas do estado de Roraima (GUERRA *et al.*, 2004).

Desde 1990, a doença se espalhou por vários estados do Brasil, com casos autóctones notificados em 25% dos municípios brasileiros. Antes de 1990, 80% - 95% dos casos ocorriam na região Nordeste. Entretanto, a partir de 2001, a proporção de casos autóctones naquela região diminuiu para menos de 80%, ficando em 50% em 2007. Este decréscimo dos casos da doença na região Nordeste, correspondeu diretamente com a introdução da doença em cidades como Rio de Janeiro (RJ), Belo Horizonte e Montes Claros (MG), Araguaína e Palmas (TO), Campo Grande, Corumbá e Três Lagoas (MS), Bauru e Araçatuba (SP), Cametá, Rondonópolis e Cuiabá (MT), Camaçari (BA) e Boa Vista (RR) (CAVALCANTE; VALE, 2014; GONTIJO; MELO, 2004; WERNECK, 2014).

Devido à baixa efetividade das estratégias de controle disponíveis no Brasil, o risco é de que a LV não tardará em se expandir para outros municípios brasileiros, já que os reservatórios e os vetores não identificam as fronteiras geográficas politicamente estabelecidas entre municípios adjacentes. Desta forma, a LV no Brasil poderá se expandir ainda mais já que há uma predição de avanço do vetor *L. longipalpis* para áreas desmatadas por empreendimentos agrícolas ou que estão passando por um processo de desmatamento, anunciando uma potencial expansão do vetor *L. Longipalpis* na região amazônica do norte do Pará, que se juntará ao foco da LV em Roraima. A previsão é limitada no estado do Amazonas, no Brasil, e é acompanhada pela ausência de registros deste flebotômíneo neste estado. A sua presença está prevista nas regiões fronteiriças do Nordeste, nos estados de Roraima e Pará e nas regiões do sudoeste da fronteira com os estados do Acre e de Rondônia (PETERSON *et al.*, 2017).

2.3 Leishmaniose visceral e fatores ambientais

As mudanças no ambiente têm uma forte influência na epidemiologia da leishmaniose, e tem sido sugerido que a distribuição e a carga da doença serão afetadas pelas mudanças climáticas causadas pelo aquecimento global (WHO, 2010).

A leishmaniose visceral é sensível ao clima e fortemente afetada pelas mudanças nas chuvas, temperatura e umidade os quais podem afetar os vetores e reservatórios, alterando sua sobrevivência e tamanho populacional (WHO, 2017).

A pluviosidade tem uma associação positiva com o número de casos de LV. Há indícios de que o período de maior transmissão da LV ocorra durante e logo após a estação chuvosa quando há um aumento da densidade populacional do flebotômíneo que na fase

larvária se desenvolve em ambientes úmidos e ricos em matéria orgânica (BRASIL, 2014a; GHATEE *et al.*, 2013; VIANA *et al.*, 2011).

Pequenas flutuações de temperatura podem ter um efeito profundo no ciclo de desenvolvimento de promastigotas de *Leishmania* nos flebotomíneos, permitindo a transmissão do parasito em áreas não endêmicas da doença (WHO, 2017) e também na duração do ciclo de desenvolvimento e na taxa de alimentação sanguínea do flebotomíneo, permitindo um desenvolvimento mais rápido em determinada temperatura e uma maior taxa de alimentação sanguínea a qual aumenta a oviposição (BRAZIL; BRAZIL, 2003).

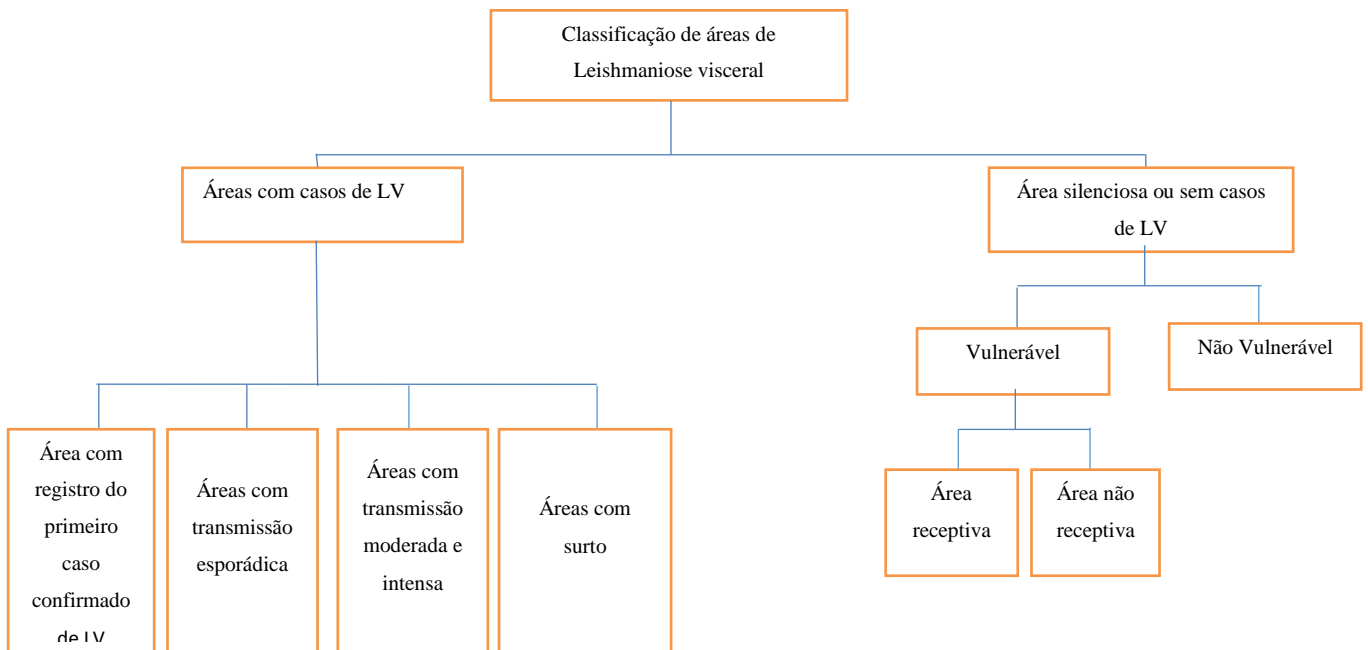
O desmatamento também é um fator importante e as pessoas que moram próximas a áreas de florestas podem ter mais contato com o habitat do vetor. Isso pode levar a um rápido aumento nos casos (WHO, 2017). Desta forma, a presença de casos de LV pode estar ligada à proximidade de parques com recursos naturais (ADEL *et al.*, 2014) e às áreas de periferia das cidades onde o desmatamento altera o habitat do vetor (ALMEIDA; MEDRONHO; WERNECK, 2011; ALMEIDA; WERNECK, 2014; ETELVINA *et al.*, 2013).

Também o relevo influencia a incidência da doença com o maior número de casos em baixas altitudes (ELNAIEM *et al.*, 2003; ETELVINA *et al.*, 2013; TSEGAW *et al.*, 2013).

2.4 Classificação Epidemiológica dos municípios

A classificação epidemiológica dos municípios tem o objetivo de conhecer o risco e a intensidade de transmissão da doença. Dessa maneira os municípios foram classificados conforme o diagrama (Figura 2) e descritos abaixo (BRASIL, 2014b). Entretanto, esta classificação utiliza o número de casos de LV humana, desconsiderando a população do município. Portanto, neste trabalho, os municípios foram classificados conforme as categorias de taxa de incidência de LV utilizadas pela OPAS (OPAS, 2016).

Figura 2: Classificação de áreas para vigilância e controle da leishmaniose visceral.



- **Municípios silenciosos** - sem histórico de registro de casos autóctones de LV em seres humanos e em cães. Esses municípios são classificados segundo vulnerabilidade e receptividade.

Vulnerável: municípios sem casos autóctones de LV humana e/ou LV canina, mas que atendem um ou mais critérios estabelecidos: ser contíguo a município(s) com casos de LV; possuir fluxo migratório intenso; integrar o mesmo eixo rodoviário de outros municípios com casos de LV.

Receptividade: presença confirmada de *Lutzomyia longipalpis* ou *Lutzomyia cruzi*.

- **Municípios com transmissão:** municípios com registro de pelo menos um caso autóctone de LV humana ou canina, sendo classificados conforme detalhado a seguir:
 - áreas com registro do primeiro caso autóctone de LV: são os municípios que registraram pela primeira vez a autoctonia da doença em humanos;
 - municípios com transmissão esporádica: municípios cuja média de casos de LV nos últimos 5 anos é inferior ao percentil 90, ou seja, $< 4,4$;
 - áreas com transmissão intensa: municípios cuja média de casos de LV nos últimos 5 anos está acima do percentil 90, ou seja, $\geq 4,4$;

- áreas em situação de surto: municípios com transmissão, independente de sua classificação, que apresentem um número de casos superior ao esperado ou municípios com transmissão recente, que apresentem dois ou mais casos.

3 MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Estudo epidemiológico, observacional e analítico, do tipo ecológico, usando dados secundários do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), referente às notificações de casos de LV. Esses dados foram analisados temporal e espacialmente tendo os municípios como unidade de agregação dos casos.

3.2 Área de estudo

A área de estudo se constitui de todo o território brasileiro que é o maior país da América do Sul em extensão e conta com uma população estimada de 201.032.714 em 2013 (Fonte: IBGE, disponível em www.ibge.gov.br, acesso em 01/03/2016). O Brasil é uma unidade federativa, cujo sistema político é composto por três níveis autônomos de governo: 26 estados, um distrito federal e no ano de 2013, conta com 5.570 municípios, agrupados em 5 macrorregiões: Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste.

O Brasil figura, no mundo, como o quarto país em número de casos (ALVAR *et al.*, 2012), e, nas Américas, apresenta maior taxa de incidência de LV, com 96,6% dos casos ocorrendo no território brasileiro (OPAS, 2013).

3.3 População de estudo

Foram considerados todos os casos novos de LV notificados ao Sinan, no período de 2001 a 2014, conforme local de residência. Casos novos são todas as notificações preenchidas na ficha de notificação de LV (Anexo 1 e 2) como caso novo, ignorado ou sem o preenchimento desse campo. Foram excluídas as duplicidades (já identificadas no banco original disponibilizado), as recidivas, as transferências e aqueles cuja classificação final não foram confirmados como LV.

As unidades de análise foram todos os municípios brasileiros e respectivas notificações de casos entre 2001 e 2014. Foram realizados agrupamentos de municípios em estados ou regiões do país.

3.4 Variáveis utilizadas

Os dados utilizados são provenientes dos campos das fichas de notificação de LV e, conseqüentemente, foram utilizadas as variáveis constantes nas respectivas fichas. Como tal, para algumas variáveis não se pode fazer modificações ou novos pontos de corte, assim como foi necessária adaptação para combinar as duas fichas em único banco de dados, pois houve mudança no Sinan, a partir do ano 2007, com diferenças em algumas variáveis anteriormente

utilizadas na ficha de notificação. Portanto, até o ano 2006 utiliza-se o Anexo 1 e de 2007 em diante utiliza-se o Anexo 2.

Foram utilizadas variáveis comuns a todo o estudo, e algumas foram específicas a cada fase de análise: descritiva e analítica.

3.4.1 Descritiva

Utiliza-se a taxa bruta de incidência de notificações de LV, cujo numerador é composto pelos casos novos e o denominador, a população de cada ano do referido período, multiplicado por 100000 habitantes. Assim, calcula-se a taxa acumulada nos períodos de 2001 a 2006 e 2007 a 2014; já na taxa padronizada de incidência de LV utiliza-se os casos novos no numerador, e como denominador, a população do censo demográfico de 2010. Portanto, apresenta-se a taxa anual padronizada, e as taxas acumuladas padronizada e bruta de incidência de notificações nos períodos de 2001 a 2006 e 2007 a 2014. Os dados censitários, projeções e estimativas populacionais são provenientes dos dados disponíveis no Datasus (BRASIL, 2010).

Também são apresentados os seguintes indicadores estratificados por sexo, cujos numeradores são todos os casos novos e que foram calculados nos períodos de 2001 a 2006 e 2007 a 2014:

- proporção de casos de LV por faixa etária (em anos): 0 a 4, 5 a 9, 10 a 19, 20 a 39, maior que 40;
- proporção de casos de LV por anos de estudo: nenhum, 1 a 8, 9 ou mais, não se aplica ou ignorado;
- proporção de casos de LV por zona de moradia: urbana e não urbana;
- proporção de casos de LV por manifestações clínicas: febre, fraqueza, emagrecimento, tosse e/ou diarreia, esplenomegalia, hepatomegalia e co-infecção HIV;
- proporção de casos de LV por evolução do caso: cura, óbito e ignorado (que constavam na ficha de notificação até 2006), óbito por LV, óbito por outras causas (que constavam na ficha de notificação de LV após 2007), e;
- proporção de casos de LV por região de residência: Nordeste, Norte, Sudeste, Centro-oeste e Sul.

3.4.2 Analítica

A taxa de incidência acumulada por município do estado do Tocantins no período de 2007 a 2014 foi calculada como descrito acima.

Para atender ao segundo objetivo específico deste trabalho foi utilizada análise de correlação da taxa de incidência de LV e as variáveis taxa de urbanização e fatores climáticos e ambientais dos municípios do estado do Tocantins. As variáveis são descritas a seguir:

- Taxa de urbanização foi obtida dos dados populacionais do Departamento de Informática do SUS (Datasus) (BRASIL, 2010), onde já estão disponíveis dados de estimativas, censo demográfico e projeções populacionais. Este indicador foi calculado dividindo o quantitativo da população urbana do ano de 2010 dos municípios do estado de Tocantins pelo da população total e multiplicado por 100.

Os dados climáticos e ambientais de cada município do Tocantins foram obtidos do *Google Earth Engine* (GOOGLE, 2017) que é uma ferramenta do Google utilizada para análise e visualização de dados geoespaciais. Ela organiza informações geoespaciais e as disponibiliza para análise. O *Google Earth Engine* está disponível apenas para usuários autorizados por meio do preenchimento do formulário em <https://earthengine.google.com/signup> e depois obtidos na plataforma localizada no endereço: <https://code.earthengine.google.com/>.

- Elevação do terreno: os dados de relevo de cada município foram extraídos do *Shuttle Radar Topography Mission* (SRTM) (FARR *et al.*, 2007). O SRTM é um satélite que permite captar os dados de relevo. Esta versão dos dados SRTM tem um Resolução de 3 arco-segundo (aproximadamente 90m);
- Precipitação pluviométrica média anual (2010): os dados da média anual de precipitação por município de 2010 foram extraídos dos *Climate Hazards Group InfraRed Precipitation with Station data* (CHIRPS) (versão final 2.0) (FUNK *et al.*, 2014) que são um conjunto de dados de precipitação que incorpora imagens de várias fontes de satélites para criar séries temporais de precipitação para análise de tendência e monitoramento. O conjunto de dados contém uma banda: 'precipitação' (mm / pentad), que foi multiplicado por 6 para se obter a precipitação mensal e, posteriormente, multiplicado por 12 para obter a precipitação anual.
- Umidade média anual (2010) mínima e máxima: umidade específica mínima e máxima a 2m de altura acima do solo com intervalo de 6 horas (g / kg). Os dados de

umidade foram obtidos dos *National Centers for Environmental Prediction* (NCEP) *Climate Forecast System* (CFSv2) (SAHA *et al.*, 2014),

- Vegetação: os dados da média anual de *Enhanced Vegetation Index* (EVI) e *Normalized Difference Vegetation Index* (NDVI) dos anos 2007, 2010 e 2014 foram extraídos do satélite MOD13Q1. Os índices de vegetação EVI e NDVI podem ser obtidos a partir de dados do sensor MODIS obtidos num intervalo de tempo de 16 dias e alta resolução espacial de 250 m. Os produtos MODIS NDVI e EVI são calculados a partir de reflectâncias de superfície bidirecionais e o EVI promove a redução das interferências atmosféricas ocasionadas pela água, nuvens, aerossóis pesados e sombras de nuvens. O EVI minimiza as variações de fundo do dossel e mantém a sensibilidade em condições de vegetação densa (HUETE *et al.*, 2002). O NDVI possui valores mais homogêneos, constantes e de valores mais altos, enquanto o EVI contrasta mais os picos de abundância e ausência de vegetação, além dos valores estarem num patamar mais baixo em relação ao NDVI (DE SOUZA; DA SILVA, 2016).

Temperatura média anual (2010) mínima e máxima: as temperaturas mínima e máxima foram extraídas do satélite MODIS global Land Surface Temperature LST_Day_1km: Temperaturas diurnas da superfície terrestre (K), escala 0.02, transformadas para °C (Z. WAN, 2015).

3.5 Análise dos dados.

A análise dos dados foi descritiva com um componente epidemiológico e de correlação e o mapeamento tanto do Brasil, quanto da análise realizada no estado de Tocantins.

3.5.1 Epidemiológica

A análise dos dados se deu mediante comparação entre as taxas brutas de incidência entre os períodos, e as taxas padronizadas, por estados e macrorregiões.

A variação percentual da taxa bruta das notificações de LV por 100000 habitantes entre os períodos de 2001-2006 e 2007-2014 foi calculada e comparada ao percentual médio de variação do Brasil.

A caracterização epidemiológica, clínica e de desfecho dos casos foi avaliada pela frequência percentual, de acordo com o sexo e os períodos de estudo (2001-2006) e (2007-

2014). A análise ocorreu pela identificação de diferenças das variáveis do perfil epidemiológico por sexo e evolução temporal.

A taxa de incidência bruta por município do Brasil foi apresentada em mapas temáticos, observando-se o período total de 2001 a 2014, o qual foi dividido entre 2001 a 2006 e 2007 a 2014. Isto se justifica pela mudança no sistema de informação nesse ponto de corte utilizado, assim como, pela observação a priori, da baixa variabilidade anual das taxas de incidência.

3.5.2 Correlação

A distribuição das variáveis climáticas e ambientais (taxa de urbanização, elevação, precipitação, umidade mínima e máxima, EVI 2007, EVI 2010, EVI 2014 e temperatura mínima e máxima) é apresentada conforme as categorias da taxa de incidência: sem casos, baixa (0,01|--9,55), média (9,55|--23,04) e alta ($\geq 23,04$), seguindo o ponto de corte estabelecido pela Organização Pan Americana de Saúde (OPAS, 2016), juntando as três últimas categorias: alta, intensa e muito intensa. São avaliados valores médios, mínimos e máximos, assim como o desvio padrão de cada variável conforme as categorias da taxa. Para esses dados utilizou-se o teste para tendência linear, por meio da Análise de Variância (Anova), cujo P-valor foi avaliado pelo teste F, considerando-se a significância estatística menor que 1%. Essa análise é apresentada em gráficos de distribuição do tipo *box plot* e em tabela de contingência com a devida estratificação.

A partir do teste de normalidade Shapiro-Wilk, no qual se identificou que algumas variáveis não apresentavam normalidade, optou-se pela análise de correlação de Spearman, a qual se deu entre a taxa de incidência de LV e as variáveis ambientais e climáticas nos municípios do Tocantins. O nível de significância considerado foi P-valor menor que 1%. Esses dados são apresentados por meio de matriz de correlação.

Foram construídos mapas temáticos da taxa bruta de incidência do período de 2007 a 2014 e das variáveis climáticas e ambientais, que apresentaram tendência linear significativa, por meio da Anova. Os pontos de corte utilizados nas variáveis climáticas e ambientais foram classificados por meio de intervalos iguais, enquanto das taxas brutas de incidência obedece aos pontos de corte utilizados pela Organização Pan-americana de Saúde (OPAS, 2016), acima descritos.

Softwares usados na análise

Os dados originais do Sinan foram organizados no software Stata 9.0 (StataCorp), transformados em dados de contagens e agrupados por municípios. Também foi utilizado esse software para os cálculos das porcentagens e frequências dos casos, a análise de correlação, a Anova, demais testes estatísticos e análise exploratória deste estudo.

No Microsoft Excel 2010 realizou-se a construção de gráficos e tabelas, importação dos dados climáticos e ambientais e organização do banco de dados para realizar o mapeamento.

Para a elaboração de mapas temáticos, tomando-se como base cartográfica o mapa do Brasil e o mapa do estado do Tocantins, disponibilizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), foi utilizado o programa QGIS versão 2.16.

Aspectos éticos

Os dados foram obtidos por indivíduo e ano de notificação, junto à Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, disponibilizados sem as duplicidades ou a identificação dos sujeitos. Portanto, foi submetido à Plataforma Brasil, para avaliação ética e dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4 RESULTADOS

Os resultados são apresentados em dois artigos, em sua íntegra. O primeiro aborda o perfil epidemiológico, espacial e a tendência temporal da LV no Brasil e seguiu a norma da

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (RSBMT). O segundo aborda a correlação da taxa bruta de incidência de LV com variáveis climáticas e ambientais no estado do Tocantins e seguiu a norma da revista *Plos Neglected*. As referências bibliográficas são específicas de cada artigo, e são citadas segundo os requisitos da revista de submissão.

4.1 LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL (2001 A 2014): EPIDEMIOLOGIA, EVOLUÇÃO TEMPORAL E ESPACIALIDADE. - (ARTIGO 1).

Leishmaniose visceral no Brasil (2001 a 2014): epidemiologia, evolução temporal e espacialidade.

Leishmaniose visceral no Brasil (2001 a 2014)

Lisiane Lappe dos Reis^I, Antônio Alcirley da Silva Balieiro^I, Fernanda Rodrigues Fonseca^I, Maria Jacirema Ferreira Gonçalves^{I,II}

^IFundação Oswaldo Cruz, Instituto Leônidas e Maria Deane, Manaus, AM, Brasil.

^{II}Escola de Enfermagem de Manaus. Universidade Federal do Amazonas, Manaus, AM, Brasil.

Autor correspondente: Lisiane Lappe dos Reis. Rua Teresina, 476, Adrianópolis, Manaus - Amazonas, Brasil, CEP 69057-070. Telefone: (92) 3621-2323/ (92) 3621-2313. E-mail: lisiane.reis@fiocruz.br.

Conflito de interesse: sem conflitos.

4.1.1 Resumo

Introdução. A leishmaniose visceral (LV) é uma doença negligenciada em expansão territorial e com diferenças regionais no Brasil, caracterizada por mudanças epidemiológicas que necessitam ser exploradas. Este trabalho objetiva descrever a distribuição epidemiológica, espacial e temporal das notificações de leishmaniose visceral no Brasil e identificar diferenças entre os períodos 2001 a 2006 e 2007 a 2014. **Métodos.** Análise das notificações de LV e taxas de incidência agrupadas nos períodos 2001-2006 e 2007-2014, por estados, regiões e municípios. Dados sociodemográficos, clínicos e evolução dos casos foram analisados no conjunto dos anos e apresentados pelo número e percentual. A distribuição espacial da taxa é analisada por município, com identificação de mudanças no padrão espacial e temporal. **Resultados.** Foram notificados 47859 casos de LV entre 2001 e 2014 no Brasil, com predomínio na macrorregião Nordeste, a única a apresentar diminuição da taxa. O estado de

Tocantins apresentou a maior taxa de incidência no país, o que aumentou a LV na macrorregião Norte. A LV predomina no sexo masculino, em menores de 4 anos e na zona urbana, porém houve aumento nos adultos maiores de 40 anos. A expansão territorial foi verificada no mapeamento, com casos humanos e caninos autóctones e a distribuição temporal mostra estabilidade no Brasil, com diferenças regionais. **Conclusões.** A LV está em expansão no Brasil, predominando na zona urbana e em menores de 4 anos, embora ocorra aumento em maiores de 40 anos. Além de Tocantins com as maiores taxas, destacam-se novos focos na macrorregião Sul e leve decréscimo no Nordeste.

Palavras-chave: Leishmaniose visceral. Perfil epidemiológico. Distribuição espacial. Expansão da doença. Sistemas de informação.

4.1.2 Introdução

A leishmaniose visceral (LV) é classificada como Doença de Clima Tropical Negligenciada (DTN)¹, caracterizada por evolução aguda, subaguda ou crônica e quando não tratada, mais de 90% dos casos evoluem para o óbito². Entre as DTN, a LV está em terceiro lugar em mortalidade no Brasil no período de 2000 a 2011, ocasionando mais mortes do que a dengue e a malária³ e em primeiro lugar em relação aos Anos de Vida Perdidos (YLL) devido à morte prematura, assim como na taxa de mortalidade por DTN, segundo o estudo de carga global de doença^{4,5}.

A LV está presente nos 5 continentes e mais de 90% dos casos ocorrem em apenas 6 países, Índia, Bangladesh, Sudão, Sudão do Sul, Brasil e Etiópia⁶. No Brasil, a LV está em expansão territorial e apresenta registros de casos autóctones em 25% dos municípios brasileiros em 21 estados⁷. É caracterizada por mudanças epidemiológicas, especialmente pela urbanização da doença, com casos humanos e grande número de cães positivos em várias cidades de grande e médio porte, e também pela expansão para outras macrorregiões brasileiras⁸.

Alguns estudos apresentam a epidemiologia da LV, porém são focados em análise municipal^{9,10} ou estadual^{11,12} e centrados em dados hospitalares^{13,14}. Há um estudo que analisa a mortalidade da doença no Brasil³ e outro que enfoca a predição da doença no Brasil, mas seu mapeamento se restringe a um ano¹⁵. Este estudo, porém, analisa o Brasil como um todo, a partir das notificações de LV ao sistema de informação no período de 2001 a 2014. Considerando que se trata de doença de notificação compulsória¹⁶, esses dados representam os casos diagnosticados no país. Portanto, a robustez da grande quantidade de dados permite

descrever a distribuição epidemiológica, espacial e temporal das notificações de leishmaniose visceral no Brasil e identificar diferenças entre os períodos 2001 a 2006 e 2007 a 2014.

4.1.3 Métodos

Foi realizado um estudo descritivo de todos os casos novos humanos de LV, notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) do Ministério da Saúde do Brasil no período de 2001 a 2014, considerando o município de residência na análise. Esses dados foram disponibilizados sem identificação dos sujeitos. Todas as notificações preenchidas como recidiva, transferência ou os casos não confirmados como sendo LV foram excluídas. Os dados populacionais foram obtidos das estimativas de 1992 a 2015, utilizadas pelo Tribunal de Contas da União (TCU) para determinação das cotas do Fundo de Participação dos Municípios (FPM), disponível no Departamento de Informática do SUS (Datapus)¹⁷.

As variáveis estão disponíveis na ficha de notificação^{18,19}, cuja análise se deu por sexo, conforme segue: faixa etária; anos de estudo; zona de moradia; macrorregião; evolução dos casos e manifestações clínicas. Todas as análises foram estratificadas por sexo.

As taxas de incidência foram calculadas para cada estado, região e Brasil, utilizando-se o caso como numerador e a população como denominador, multiplicando-se por 100 mil habitantes. Para a padronização direta dessa taxa, utilizou-se como referência a população do censo demográfico de 2010 de cada estado.

As taxas de incidência bruta e padronizada foram agrupadas nos períodos 2001-2006 e 2007-2014. Os dados sociodemográficos, clínicos e a evolução dos casos foram analisados no conjunto dos anos e apresentados pelo número e percentual.

A distribuição temporal anual foi analisada por estado dentro de cada região, a partir da taxa de incidência padronizada.

Também foi calculada a variação percentual da taxa bruta das notificações de LV por 100000 habitantes, entre os períodos de tempo analisados, utilizando $((x_1 - x_2) / x_2 * 100)$, onde: x_1 = percentual do período de 2007 a 2014; e, x_2 = percentual do período de 2001 a 2006. Essa variação percentual da taxa foi comparada ao percentual médio de variação do Brasil.

A distribuição espacial foi avaliada por meio de mapas temáticos das taxas de incidência por município, comparando-se os períodos de 2001-2006 e 2007 a 2014. Para o mapeamento

utilizou-se o programa QGIS versão 2.16. A categorização das taxas nos mapas e na Tabela 1 obedece aos pontos de corte utilizados pela Organização Pan-americana de Saúde²⁰.

Os cálculos das porcentagens e frequências dos casos e o agrupamento dos casos por município foram realizados no software Stata 9.0 (StataCorp). Os dados foram estruturados em uma planilha eletrônica utilizando o Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp, Redmund, WA, USA).

4.1.4 Resultados

No período de 2001 a 2014, foram notificados ao Sinan 47859 casos novos de LV no Brasil com média anual de $3418,6 \pm 397$ casos e taxa de incidência média de notificações de 1,8/100000 habitantes. A menor taxa foi registrada em 2002 (1,5/100000 habitantes) e a maior em 2011 (2,0/100000 habitantes). Houve aumento no número de municípios com notificações (Figura 1), especialmente ampliando para o interior do Brasil, em áreas anteriormente sem registro da doença. O percentual de municípios com notificações variou de 11,7% em 2002 para 16,8% em 2014 (dados não apresentados). Alguns estados apresentaram mudança na sua situação epidemiológica e passaram a ter registro do vetor ou de casos caninos e de humanos (Figura 1). Na macrorregião Sul houve a expansão da LV, que passou de área livre da doença, no primeiro período, para área com registro de casos caninos e humanos autóctones no segundo período. Os estados de Rondônia e Amapá apresentaram registro de casos caninos autóctones e do vetor, respectivamente. Somente os estados do Amazonas e Acre ainda não apresentam registros do vetor e de casos caninos e humanos autóctones e os casos notificados no Amazonas são considerados importados.

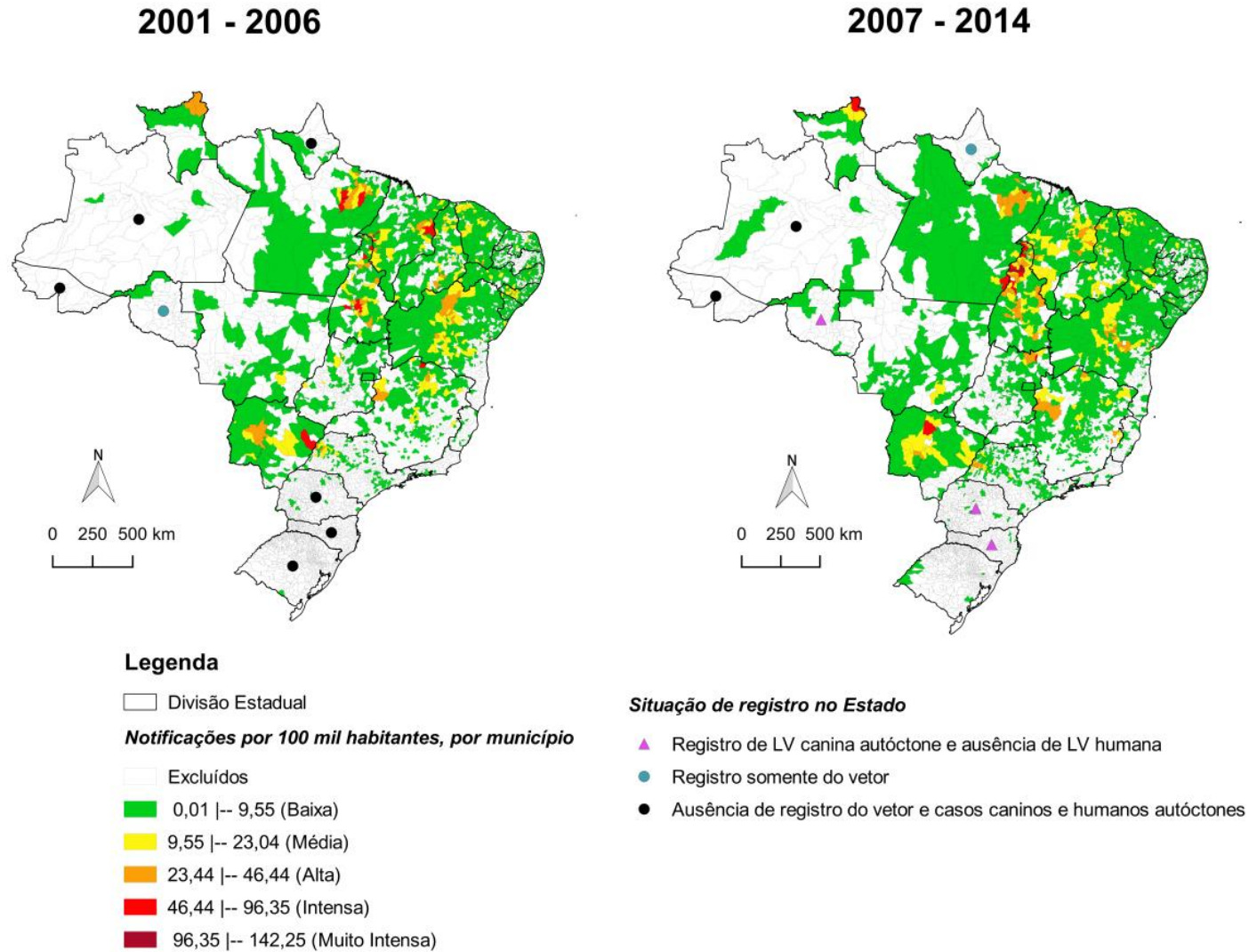


Figura - 1: Taxa bruta das notificações de casos novos de leishmaniose visceral por município nos períodos de 2001-2006 e 2007-2014.

Fonte: Sistema nacional de agravos de notificação – Sinan, atualizado em setembro de 2015.

Todas as regiões brasileiras, exceto Nordeste, apresentaram aumento das taxas brutas de notificações de LV no segundo período do estudo (2007-2014). A macrorregião Norte teve a maior taxa de notificações de LV, devido aos registros do estado de Tocantins, que são os maiores do país (Tabela 1). Destacam-se os estados de Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Tocantins e Maranhão pertencentes às regiões Centro-Oeste, Sudeste, Norte e Nordeste, respectivamente, com as taxas mais elevadas nas macrorregiões (Figura 2).

Tabela 1 - Número de casos de leishmaniose visceral e taxas bruta e padronizada por 100000 habitantes por estados e macrorregiões do Brasil em 2001-2006 e 2007-2014

Anos Estados e macrorregiões	2001-2006		2007-2014		2001-2006		2007-2014		2001-2014	
	Taxa bruta	Casos	Taxa bruta	Casos	Taxa padronizada		Casos			
Rondônia†	0.02	2	0.1	12	0.02	0.1				14
Amazonas†	0.03	5	0.04	11	0.02	0.04				16
Roraima	2.5	56	2.4	85	2.1	2.4				141
Pará	4.7	1888	4.1	2495	4.1	4.1				4383
Amapá†	0.1	3	0.1	3	0.1	0.1				6
Tocantins	15.2	1143	26.2	2885	13.8	26.1				4028
Norte	3.7	3097	4.3	5491	3.3	4.3				8588
Maranhão	9.7	3454	7.3	3844	8.8	7.3				7298
Piauí	8.6	1516	6.8	1705	8.1	6.8				3221
Ceará	4.4	2064	6.2	4257	4.1	6.3				6321
Rio Grande do Norte	2.7	480	2.8	713	2.5	2.8				1193
Paraíba	1.2	249	0.9	284	1.1	0.9				533
Pernambuco	1.5	736	1	681	1.4	1				1417
Alagoas	3.2	569	1	262	3	1				831
Sergipe	2	226	2.7	454	1.8	2.7				680
Bahia	2.8	2269	2.3	2683	2.7	2.4				4952
Nordeste	3.9	11563	3.5	14883	3.6	3.5				26446
Minas Gerais	2.1	2360	2.3	3612	2	2.3				5972
Espírito Santo	0.11	21	0.1	28	0.1	0.1				49
Rio de Janeiro	0.02	21	0.03	33	0.02	0.03				54
São Paulo	0.4	985	0.5	1699	0.4	0.5				2684
Sudeste	0.7	3387	0.8	5372	0.7	0.8				8759
Paraná†	0.024	15	0.019	17	0.024	0.020				32
Santa Catarina†	0.006	2	0.014	7	0.005	0.014				9
Rio Grande do Sul	0.003	2	0.02	19	0.003	0.02				21
Sul	0.01	19	0.02	43	0.01	0.02				62
Mato Grosso do Sul	8.4	1108	9.2	1796	7.5	9.2				2904
Mato Grosso	0.6	102	1.5	365	0.6	1.5				467
Goiás	0.5	157	0.6	297	0.4	0.6				454
Distrito Federal	0.2	33	0.5	99	0.2	0.5				132
Centro-Oeste	1.9	1400	2.2	2557	1.7	2.3				3957
Brasil	1.808	19466	1.833	28346	1.70	1.86				47812

Nota: As taxas brutas, as quais são representadas pela linha sombreada, indicam taxas elevadas (23.05- 46.44), enquanto as linhas em negrito são consideradas taxas médias (9.56-23.04).

† Não relatou casos autóctones de humanos no período de estudo.

A diferença entre os relatórios e o número total de casos (47 casos) pode ser explicada pela falta de dados do município.

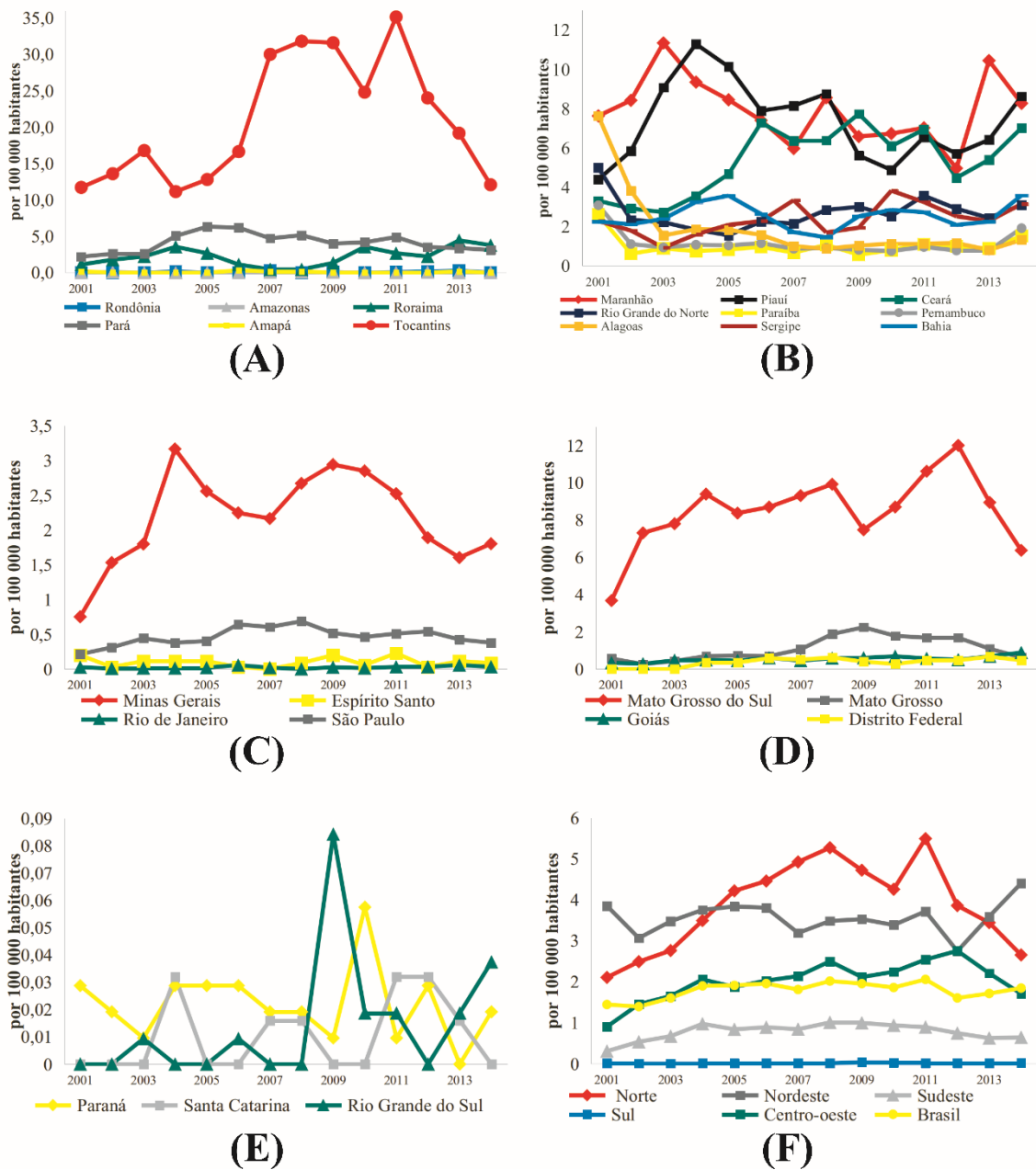


Figura - 2 Taxa padronizada das notificações de leishmaniose visceral por 100000 habitantes nos estados e macrorregiões do Brasil, 2001- 2014. 2(A) Norte; 2(B) Nordeste; 2(C) Sudeste; 2(D) Centro-Oeste; 2(E) Sul; 2(F) Brasil por macrorregiões..

Nota: Taxa padronizada conforme população do Censo demográfico de 2010 (Fonte: IBGE). No eixo y consta a taxa padronizada de notificações por 100000 habitantes.

A variação percentual média da LV no Brasil entre o primeiro e segundo período apresenta aumento da taxa em 1,38 %. Comparando-se à média do Brasil, observa-se que há estados com aumento de mais de 100% e poucos são aqueles que apresentaram decréscimo (Figura 3).

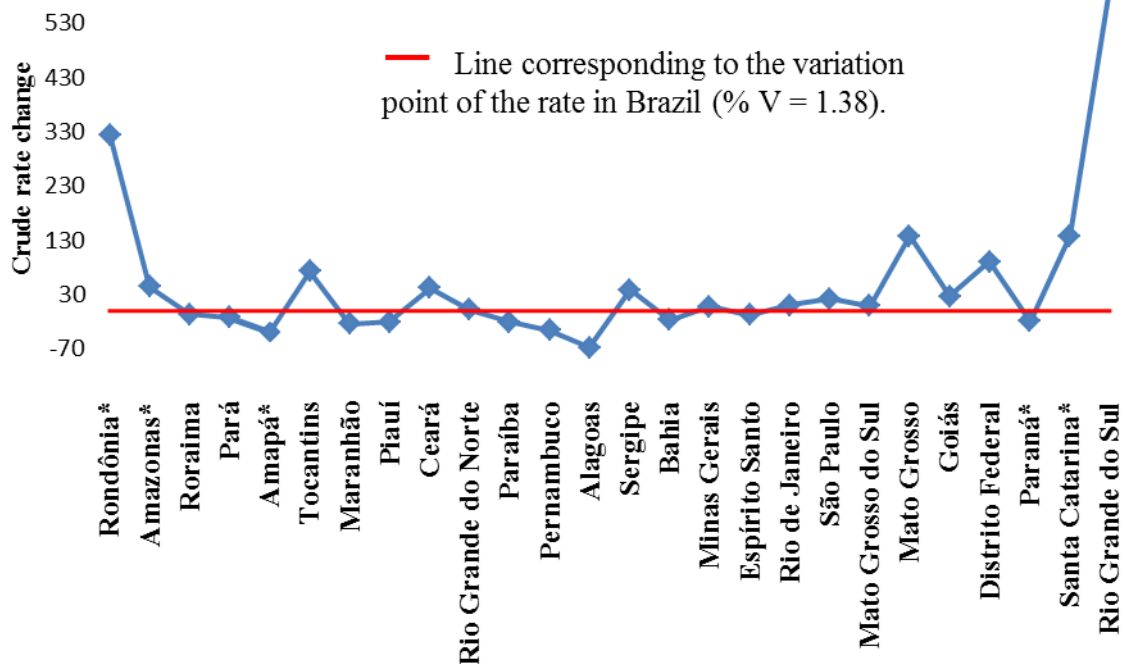


Figura - 3 Variação percentual da taxa bruta das notificações de leishmaniose visceral por 100000 habitantes entre os períodos de 2001-2006 e 2007-2014 em comparação ao percentual médio de variação do Brasil na linha vermelha (% V = 1,38).

* estados sem registro de casos humanos autóctones de LV. O estado do Acre não notificou casos de LV humana no Sinan.

A LV predomina no sexo masculino, cuja diferença é menos acentuada em menores de 9 anos e aumenta conforme a idade. Comparando-se os dois períodos, observa-se aumento de casos em adultos nos anos 2007 a 2014. Os registros indicam predomínio de casos em população com baixa escolaridade ou que ainda não estão em idade escolar, trabalhados como não se aplica/ignorado. A zona urbana concentrou 65,3% e 72,1% das notificações, no primeiro e segundo período, respectivamente. Enquanto a proporção de cura da LV diminuiu entre os períodos, houve aumento de óbitos, especialmente no sexo masculino. O abandono do tratamento somente foi registrado a partir de 2007, onde se observa predomínio no sexo masculino. As manifestações clínicas mais frequentes foram febre, fraqueza, esplenomegalia e hepatomegalia. A coinfeção de LV com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) (LV-HIV) apresentou maior proporção no segundo período (2007-2014), embora haja muitos casos com dados não preenchidos para essa variável, assim como para as demais manifestações clínicas (Tabela 2). Destaca-se que o não preenchimento da variável HIV foi 16,4% e 2,3% nos períodos de 2001-2006 e 2007 a 2014, respectivamente (dados não apresentados).

Tabela 2 Características epidemiológicas dos casos de leishmaniose visceral no Brasil de 2001-2006 a 2007-2014.

Características	2001-2006 (n = 19496)						2007-2014 (n = 28363)					
	Masculino		Feminino		Total		Masculino		Feminino		Total	
	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Grupos etários												
0 a 4	3517	50.3	3477	49.7	6994	35.9	4697	50.9	4522	49.1	9219	32.5
5 a 9	1998	54.7	1654	45.3	3652	18.7	1437	54.3	1209	45.7	2646	9.3
10 a 19	1679	59.6	1138	40.4	2817	14.4	1596	63	938	37	2534	8.9
20 a 39	2741	75.3	901	24.7	3642	18.7	3959	76.4	1221	23.6	5180	18.3
40 ou mais	1766	73.9	625	26.1	2391	12.3	6120	69.7	2664	30.3	8784	31.0
Anos de educação												
Nenhum	665	71	272	29	937	4.8	504	73	186	27	690	2.4
1 a 8	3024	67.7	1441	32.3	4465	22.9	5554	71.8	2185	28.2	7739	27.3
9 ou mais	757	68.8	344	31.2	1101	5.7	1401	69.7	610	30.3	2011	7.1
Não se aplica ou ignorado	7255	55.8	5738	44.2	12993	66.6	10350	57.7	7573	42.3	17923	63.2
Área de residência												
Urbana	7745	60.8	4988	39.2	12733	65.3	12851	62.9	7586	37.1	20437	72.1
Não urbana	3956	58.5	2807	41.5	6763	34.7	4958	62.6	2968	37.4	7926	27.9
Macrorregião												
Nordeste	6845	59.8	4605	40.2	11450	58.7	9395	63.6	5388	36.4	14783	52.1
Norte	1827	58.5	1297	41.5	3124	16	3246	59.3	2232	40.7	5478	19.3
Sudeste	2036	61.4	1280	38.6	3316	17	3353	62.9	1979	37.1	5332	18.8
Centro-Oeste	983	61.8	608	38.2	1591	8.2	1779	65.4	943	34.6	2722	9.6
Sul	10	66.7	5	33.3	15	0.1	36	75	12	25	48	0.2
Evolução dos casos												
Cura	9237	59.8	6202	40.2	15439	79.2	12564	62.3	7602	37.7	20166	71.1
Morte	870	61.8	539	38.3	1409	7.2	1541	66.9	763	33.1	2304	8.1
Ignorado	586	58.1	423	41.9	1009	5.2	-	-	-	-	-	-
Abando	-	-	-	-	-	-	124	70.5	52	29.5	176	0.6
Morte por VL	-	-	-	-	-	-	1168	65.7	611	34.3	1779	77.2
Morte por outras causas	-	-	-	-	-	-	373	71	152	29	525	22.8
Manifestações clínicas												
Febre	10800	60.1	7159	39.9	17959	92.1	16310	62.7	9695	37.3	26005	91.7
Fraqueza	8242	60.7	5333	39.3	13575	69.6	14023	63.5	8053	36.5	22076	77.8
Emagrecimento	7964	61.6	4957	38.4	12921	66.3	12831	65.2	6860	34.8	19691	69.4
Tosse ou diarreia	4956	60.2	3271	39.8	8227	42.2	7803	63.2	4541	36.8	12344	43.5
Esplenomegalia	9751	59.9	6531	40.1	16282	83.5	13538	62.5	8117	37.5	21655	76.3
Hepatomegalia	8563	60	5713	40	14277	73.2	11721	62.4	7070	37.6	18791	66.3
Coinfecção HIV	261	71.7	103	28.3	364	1.9	1178	76.7	357	23.3	1535	5.4

Note: (-) Ausência da variável no formulário de notificação

As porcentagens das variáveis por sexo foram calculadas por linha e as porcentagens totais foram calculadas por coluna.

As porcentagens da variável morte por VL e morte por outras causas foram calculadas a partir do número total de mortes, que incluiu a morte por todas as causas, porque as bases de dados não eram as mesmas nos dois períodos.

O número de casos de evolução não atingiu o número total de casos em ambos os períodos devido a dados faltantes.

De 2007 a 2014, a porcentagem de evolução dos casos não foi de 100%, pois houve 7% dos casos com o resultado "transferência".

4.1.5 Discussão

Esse trabalho permitiu identificar que está havendo um movimento da LV, o qual se caracteriza pela expansão para áreas antes livres da doença, principalmente indo para o interior do Brasil (Figura 1), mas também se caracteriza por um forte componente de urbanização (Tabela 2). Apesar da estabilidade da taxa de incidência no Brasil (Figura 3), o aumento no número de municípios que passaram a notificar os casos da doença chama atenção para essa importante doença negligenciada, confirmando essa expansão territorial.

A expansão espacial (Figura 1) caracterizada por áreas consideradas livres de LV no primeiro período (2001-2006) para áreas com registro do vetor, assim como registro de casos caninos ou humanos no segundo período (2007-2014) pode ser explicada pela facilidade de adaptação do flebotômíneo a temperaturas variadas, ao peridomicílio²¹, pelo movimento migratório de pessoas levando consigo cães contaminados por LV²² e pela fronteira com localidades que apresentam registro da doença²³. Alguns estados antes considerados livres da doença passaram a apresentar os primeiros registros de casos caninos autóctones como em Rondônia²⁴, em 2010, e Paraná²⁵ e Santa Catarina^{26,27}, em 2012. Como o caso canino antecede ao humano²¹, tais áreas necessitam de vigilância epidemiológica ativa. O estado do Amapá ainda não tem notificações de casos autóctones humanos, apesar de estar localizado na fronteira com o Pará, que apresenta registros de LV humana desde o ano de 1934²⁸, e fazer parte do *Guianan Ecoregion Complex* (GEC) com casos autóctones humanos na Venezuela e Norte do Brasil²⁹, porém identificou o primeiro registro do flebotômíneo *Lutzomyia longipalpis* em 2013³⁰, o que serve de alerta para potencial risco da doença em humanos nesse local. No estado do Rio Grande do Sul, foram identificados casos caninos e também o vetor no ano de 2008, e o primeiro caso humano autóctone, em 2009 no município de São Borja³¹ que provavelmente teve origem nas províncias da Argentina que fazem fronteira com esse município^{23,32}.

As mudanças na epidemiologia da LV também se destacam pela intensa urbanização das cidades, fato acompanhado pela doença que também predomina em zona urbana (Tabela 2). A LV era considerada uma doença de área rural, e no início da década de 1980 foram registradas epidemias de LV em ambiente urbano no Brasil⁸, o que é corroborado pelos resultados deste estudo, no qual foram identificados que em torno de 70% dos casos eram de residentes de áreas urbanas. No processo de urbanização da LV no Brasil, embora não se possa afirmar que exista uma particularidade na transmissão urbana em oposição ao que ocorre no meio rural, alguns fatores envolvidos são as modificações ambientais causadas por

ação antrópica, associadas a movimentos migratórios e à ocupação urbana não planejada, com condições precárias de saneamento³³. Adicionalmente, observa-se uma constante adaptação do principal vetor, o flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis*, ao peridomicílio, especialmente com a presença de animais domésticos, como o cão¹⁸.

A semelhança entre as taxas de incidência bruta e padronizada da LV nos dois períodos de estudo é um indicativo de que mesmo com aumento populacional e a curva da doença estável no Brasil como um todo (Figura 2-F), há aumento no número das notificações. Entretanto, a LV é crescente, principalmente quando se analisam as macrorregiões e estados separadamente. Na década de 1990, aproximadamente 90% dos casos notificados de LV ocorriam na macrorregião Nordeste. Com a expansão da doença para outras regiões, essa situação vem se modificando e o Nordeste apresenta diminuição da proporção de notificações de LV²¹, enquanto o Norte apresenta aumento nas notificações (Tabela 1).

Quanto ao Nordeste, embora o estado do Maranhão apresente a maior taxa de notificação nessa macrorregião, o qual já apresentava histórico de alta incidência, observa-se redução, o que pode ser devido ao movimento de emigração populacional, quanto aos esforços de vigilância da doença no Nordeste³⁴, pois tomando como exemplo o estado do Piauí, que apresentava a maior incidência do Nordeste³⁵, apresentou redução, mesmo que ainda seja o segundo estado do Nordeste em incidência. Esse movimento de expansão da LV para as demais regiões pode ter ocorrido sem o devido tempo hábil para organizar serviços de saúde, realizar diagnóstico, fazer acompanhamento adequado dos casos e capacitar profissionais de saúde, que podem, sem um devido conhecimento, indicar o uso inadequado do medicamento para tratamento de pacientes com LV^{2,36}.

Na distribuição estadual da LV destaca-se a sua maior incidência no estado de Tocantins, especialmente no norte deste estado (Figura 1), devido principalmente ao intenso fluxo migratório de nordestinos, que vivenciam precárias condições de moradia, com carência de infraestrutura urbana, saneamento básico e de serviços públicos essenciais como coleta de lixo, saúde e educação³⁷ associados ao impacto ambiental ocasionado pelo desmatamento nesse estado³⁸. Tal situação colaborou para a grave situação epidemiológica identificada em Tocantins, a qual merece mais esforços dos serviços de saúde, tanto no diagnóstico quanto no tratamento dos casos, assim como um serviço de vigilância adequado à realidade local.

Das características da população que adoece por LV, chama a atenção o predomínio do sexo masculino, cuja frequência desta doença aumenta conforme a idade, pois a razão de sexos foi 3 vezes maior no sexo masculino na faixa etária de 20 a 39 anos e 40 ou mais

(Tabela 2). Fatores fisiológicos têm sido responsabilizados pelo aumento do risco no sexo masculino, indicando que, em determinadas faixas etárias, os hormônios sexuais e o sistema imune o tornam mais suscetível à infecção e à doença³⁹.

Chama atenção o aumento da doença nos maiores de 40 anos no segundo período deste estudo (Tabela 2), o que pode ser atribuído como uma das razões à coinfeção com HIV⁴⁰⁻⁴². No Ceará, a partir de 2008, a população de doentes adultos ultrapassou a população infantil, entretanto, a coinfeção LV-HIV predominou na faixa etária de 20-39 anos¹². Esta mudança também ocorreu no sul da Europa, Norte da África e Ásia Ocidental e Central onde, desde o advento da infecção pelo HIV e o aumento do uso de imunossupressão para transplante e quimioterapia, cerca de metade dos casos na Europa predominam em adultos⁴³. Portanto, há que se considerar esse componente do HIV também em nossos dados, visto que, embora se saiba que é um exame pouco realizado na rotina dos serviços, os dados mostram aumento na coinfeção LV-HIV (Tabela 2).

O aumento da doença, entre os períodos 2001-2006 e 2007-2014, nos indivíduos com mais escolaridade (9 anos ou mais) pode ter ocorrido devido a intensa urbanização da LV, onde a população tem mais acesso à educação, não configurando portanto, que a escolaridade se relacione ao adoecimento, mas se trata do próprio perfil da população.

O percentual de cura (Tabela 2) está bem abaixo do indicador proposto pela OPAS/OMS, que preconiza ao menos 95% de cura dos casos tratados de LV⁴⁴, assim como de um estudo realizado na cidade de Bauru (90,3% de cura)⁹. A baixa cura pode ser reflexo do funcionamento do programa de controle da LV e dos registros no sistema de informação, pois não se sabe de fato se os pacientes não curaram ou se é apenas problema de preenchimento do sistema de informação, já que a variável evolução do caso apresenta aumento de não preenchimento, passando de 7% no período de 2001-2006 para 13,2% no período de 2007-2014 (dados não apresentados). Isso é muito grave devido à importância da informação do percentual de cura da LV que está relacionada com a capacidade dos serviços de saúde de realizar o diagnóstico precoce e de ter a disposição recursos como materiais, laboratório, medicamentos e profissionais treinados para aplicarem o tratamento correto dos casos. Essa baixa proporção de cura indica que é necessário avaliar o registro dos dados quanto a sua completude e qualidade⁴⁵, assim como realizar o devido acompanhamento dos casos, a fim de evitar o abandono do tratamento.

O não preenchimento da evolução do caso, especialmente a situação de cura, é um fator preocupante, pois a ausência de cura contribui para outros também desfavoráveis, como

o abandono e o óbito, que além de ter aumentado no segundo período, pode estar subestimados devido aos dados não preenchidos. Sabe-se que os casos não curados, quando sobreviventes, podem ficar subclínicos, voltando a adoecer em caso de diminuição de imunidade⁴⁶, assim como podem piorar caso haja coinfeção, especialmente com HIV^{47,48} ou com malária, que já foi descrito no Brasil⁴⁹ e que vem ocorrendo na África⁵⁰.

O diagnóstico clínico da LV deve ser suspeitado quando o paciente apresentar febre e esplenomegalia associado ou não a hepatomegalia¹⁸. Estes sintomas que caracterizam a fase inicial da doença foram os mais frequentes neste trabalho, juntamente com fraqueza e emagrecimento, porém essa apresentação clínica é semelhante a outros processos infecciosos de natureza benigna¹⁸, que podem confundir e postergar o diagnóstico da LV podendo comprometer ainda mais o estado geral do paciente com desnutrição, hemorragias e outras infecções bacterianas que podem levar ao óbito. Portanto, há necessidade de capacitação dos profissionais de saúde³⁶, assim como a sensibilização das equipes de saúde para essa importante doença negligenciada e instalação de infraestrutura adequada para o pronto diagnóstico laboratorial. Além disso, é necessária a estruturação dos serviços, de modo a fortalecer a vigilância epidemiológica, assim como adotar medidas de controle dos vetores e incluir novos métodos de controle da doença nos cães.

4.1.6 Referências

1. Organização Mundial da Saúde. Neglected tropical diseases [Internet]. Organização Mundial da Saúde. 2017 [cited 2017 Apr 26]. Available from: www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/
2. Pelissari DM, Cechinel MP, Sousa-Gomes ML De, Lima Júnior FEF De. Tratamento da Leishmaniose Visceral e Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2011;20(1):107–10.
3. Martins-Melo FR, Lima MDS, Ramos AN, Alencar CH, Heukelbach J. Mortality and case fatality due to visceral leishmaniasis in Brazil: A nationwide analysis of epidemiology, trends and spatial patterns. *PLoS One*. 2014;9(4):e93770.
4. Boussinesq M, Brooker SJ, Brown AS, Buckle G, Budke CM, King CH, et al. The Global Burden of Disease Study 2010: Interpretation and Implications for the Neglected Tropical Diseases. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(7):e2865.
5. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–128.
6. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS One*. 2012 May;7(5):e35671.
7. Werneck GL. Visceral leishmaniasis in Brazil: Rationale and concerns related to

- reservoir control. *Rev Saude Publica*. 2014 Oct;48(5):851–6.
8. Werneck GL. Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Brasil. *Cad Saude Publica*. 2010;26(4):644–5.
 9. Ortiz RC, Anversa L. Epidemiologia da leishmaniose visceral em Bauru, São Paulo, no período de 2004 a 2012: um estudo descritivo. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2015;24(1):97–104.
 10. Botelho AC, Natal D. First epidemiological description of visceral leishmaniasis in Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42(5):503–8.
 11. Oliveira AM, Vieira CP, Dibo MR, Guirado MM, Rodas LAC, Chiaravalloti-Neto F. Occurrence of *Lutzomyia longipalpis* and human and canine cases of visceral leishmaniasis and evaluation of their expansion in the Northwest region of the State of São Paulo, Brazil. *Acta Trop*. 2016;164(1):233–42.
 12. Cavalcante IJM, Vale MR. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral (calazar) no Ceará no período de 2007 a 2011. *Rev Bras Epidemiol*. 2014;17(4):911–24.
 13. Naufal Spir PR, Prestes-Carneiro LE, Fonseca ES, Dayse A, Giuffrida R, D’Andrea LAZ. Clinical characteristics and spatial distribution of Visceral leishmaniasis in children in São Paulo state: an emerging focus of Visceral leishmaniasis in Brazil. *Pathog Glob Health*. 2017;111(2):91–7.
 14. Silveira LJD, Rocha TJM, Ribeiro SA, Pedrosa CMS. Historical series of patients with visceral leishmaniasis treated with meglumine antimoniate in a hospital for tropical diseases, Maceió-AL, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2015;57(1):33–8.
 15. Karagiannis-Voules DA, Scholte RGC, Guimarães LH, Utzinger J, Vounatsou P. Bayesian Geostatistical Modeling of Leishmaniasis Incidence in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(5):e2213.
 16. Ministério da Saúde do Brasil. PORTARIA No 104, DE 25 DE JANEIRO DE 2011 [Internet]. *Saúde Legis - Sistema de Legislação da Saúde*. 2011 [cited 2017 May 4]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt0104_25_01_2011.html
 17. Ministério da Saúde do Brasil. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datapus) [Internet]. *População residente - estimativas para o TCU – Brasil*. 2010 [cited 2016 Oct 3]. Available from: <http://www2.datasus.gov.br>
 18. Ministério da Saúde do Brasil. *Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral*. 1st ed. Departamento de Vigilância em Saúde e Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 120 p.
 19. Ministério da Saúde do Brasil. *Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral*. 1st ed. Vol. 1a edição, Ministério da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2006. 120 p.
 20. Organización Panamericana de la Salud. *Leishmaniasis - Informe Epidemiológico de las Américas*. *Inf Leishmaniasis*. 2016 Jul;4:3–7.
 21. Ministério da Saúde do Brasil. *Leishmaniose Visceral*. In: *Guia de Vigilância em Saúde*. 1st ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. p. 547–68.
 22. Furlan MBG. *Epidemia de leishmaniose visceral no Município de Campo Grande-MS*,

- 2002 a 2006. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2010;19(1):15–24.
23. Paula A, Souza L De, Teixeira MC. Estudo retrospectivo da epidemiologia da leishmaniose visceral no Rio Grande do Sul: revisão de literatura. *Veterinária em Foco*. 2014;11(2):112–8.
 24. Aguiar DM, Oliveira TMF de S, Cavalcante GT, Labruna MB, Camargo LMA, Machado RZ, et al. Seroprevalence of anti-Leishmania spp. antibodies in rural dogs from the city of Monte Negro, State of Rondônia, Brazil. *Rev Bras Parasitol Veterinária*. 2010;19(1):71–2.
 25. Dias RCF, Soccol VT, Bisseto Júnior A, Pozzolo EM, Chiyo L, Freire RL. Occurrence of anti-Leishmania spp. antibodies in domiciled dogs from the city of Foz do Iguaçu, state of Paraná, Brazil. In: *Fifth World Congress on Leishmaniasis, Paraná, Brazil*. 2013. p. 826.
 26. Figueiredo FB, Júnior FEF de LJ, Tomio JE, Indá MC, Corrêa GLB, Madeira M de F. Leishmaniose Visceral Canina: dois casos autóctones no município de Florianópolis, estado de Santa Catarina. *Acta Sci Vet*. 2012;40(1):4–7.
 27. Steindel M, Menin Á, Evangelista T, Stoco PH, Marlow M a, Fleith RC, et al. Outbreak of autochthonous canine visceral leishmaniasis in Santa Catarina, Brazil. *Pesqui Veterinária Bras*. 2013;33(4):490–6.
 28. Penna HA. Leishmaniose Visceral no Brasil. *Bras Med*. 1934;48:949–50.
 29. Santos TV dos, Galardo AKR, Póvoa MM, Rangel EF. Increasing potential risk for american visceral leishmaniasis in Amapá, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49(6):772–3.
 30. Galardo AKR, Galardo CD, Santana AA, Mendes JCC, Souza FRA, Duarte JP, et al. Primeira ocorrência de *Lutzomyia (Lutzomyia) longipalpis* Lutz & Neiva, 1912 (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) no Estado do Amapá, Brasil. *Biota Amaz*. 2013;3(2):179–83.
 31. Secretaria da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul. Leishmaniose Visceral Humana - Caso Autóctone em Porto Alegre. *Inf Vigilância em Saúde do Rio Gd do Sul*. 2016 Oct 17;2(14):7.
 32. Gould IT, Perner MS, Santini MS, Saavedra SB, Bezzi G, Maglianese MI, et al. Leishmaniasis visceral en la argentina: notificación y situación vectorial (2006-2012). *Medicina (B Aires)*. 2013;73(2):104–10.
 33. Werneck GL. Forum: geographic spread and urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. Introduction. *Cad Saude Publica*. 2008;24(12):2937–40.
 34. Henrique C, Costa N, Tapety CMM. Controle da leishmaniose visceral em meio urbano: estudo de intervenção randomizado fatorial. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007;40(4):415–9.
 35. Costa CHN, Pereira HF, Araújo M V. Epidemia de leishmaniose visceral no estado do Piauí, Brasil, 1980-1986. *Rev Saude Publica*. 1990;24(5):361–72.
 36. Alvarenga DG De, Maria P, Escalda F, Sylvio A, Tereza M, Duenhas F. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010;43(2):194–7.
 37. Antero R. Urbanização pela migração em Araguaína (TO). *Caminhos Geogr*. 2016;17(59):1–15.

38. Miranda D, Augusto S, Chaves DM, Gracie R, Carvalho BM De, Gracie R, et al. Ecoepidemiology of American Visceral Leishmaniasis in Tocantins State, of Brazil: Factors Associated with the occurrence and Spreading of the vector *Lutzomyia (Lutzomyia) longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae). In: *The Epidemiology and Ecology of Leishmaniasis*. Missouri: InTech; 2017. p. 91–115.
39. Guerra-Silveira F, Abad-Franch F. Sex Bias in Infectious Disease Epidemiology: Patterns and Processes. *PLoS One*. 2013;8(4):e62390.
40. de Albuquerque LCP, Mendonça IR, Cardoso PN, Baldaçara LR, Borges MRMM, Borges J da C, et al. HIV/AIDS-related visceral leishmaniasis: a clinical and epidemiological description of visceral leishmaniasis in northern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2014;47(1):38–46.
41. Hurissa Z, Gebre-Silassie S, Hailu W, Tefera T, Lalloo DG, Cuevas LE, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of patients with visceral leishmaniasis and HIV co-infection in northwest Ethiopia. *Trop Med Int Health*. 2010;15(7):848–55.
42. Nascimento ET, Moura MLN, Queiroz JW, Barroso AW, Araujo AF, Rego EF, et al. The emergence of concurrent HIV-1/AIDS and visceral leishmaniasis in Northeast Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2011;105(5):298–300.
43. WHO. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis. 1st ed. World Health Organization Technical Report Series 949. Geneva: World Health Organization; 2010. 202 p.
44. Organización Mundial de la Salud. Plan de acción para fortalecer la vigilancia y control de las leishmaniasis en las Américas 2017-2022. <http://www2.paho.org>. 2017. 70 p.
45. Maia-Elkhoury ANS, Carmo EH, Sousa-Gomes ML, Mota E. Análise dos registros de leishmaniose visceral pelo método de captura-recaptura. *Rev Saude Publica*. 2007;41(6):931–7.
46. Okwor I, Uzonna JE. The immunology of *Leishmania*/HIV co-infection. *Immunol Res*. 2013;56(1):163–71.
47. Ministério da Saúde do Brasil. Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção *Leishmania*-HIV. 1st ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. 16-19 p.
48. Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, Den Boer M, Cañavate C, Dedet JP, et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: The second 10 years. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(2):334–59.
49. Guerra JAO, Barros MLB, Ferreira Fí N, Guerra MVF, Castellon E, Gomes Paes M, et al. Leishmaniose visceral entre índios no Estado de Roraima, Brasil. Aspectos clínicoepidemiológicos de casos observados no período de 1989 a 1993. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2004 Jul;37(4):305–11.
50. Van den Bogaart E, Berkhout MMZ, Adams ER, Mens PF, Sentongo E, Mbulamberi DB, et al. Prevalence, features and risk factors for malaria co-infections amongst visceral leishmaniasis patients from Amudat hospital, Uganda. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(4):e1617.

4.2 RELAÇÃO DE FATORES AMBIENTAIS COM AS NOTIFICAÇÕES DE LEISHMANIOSE VISCERAL EM ÁREA COM A MAIOR INCIDÊNCIA NO BRASIL, 2007 A 2014 - (ARTIGO 2).

Relação de fatores ambientais com as notificações de leishmaniose visceral em área com a maior incidência no Brasil, 2007 a 2014

Incidência de Leishmaniose visceral e fatores ambientais

Lisiane Lappe dos Reis^{1*}, Antônio Alcirley da Silva Balieiro¹, Fernanda Rodrigues Fonseca¹, Maria Jacirema Ferreira Gonçalves^{1,2}

¹ Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Leônidas e Maria Deane, Manaus, AM, Brasil.

² Escola de Enfermagem de Manaus. Universidade Federal do Amazonas, Manaus, AM, Brasil.

* Autor correspondente:

E-mail: lisiane.reis@fiocruz.br.

Conflito de interesse: sem conflitos.

4.2.1 Resumo

Introdução. A leishmaniose visceral (LV) é uma doença transmitida por vetores que pode ser influenciada por fatores climáticos e ambientais. O estado de Tocantins apresenta incidência elevada no Brasil, e é responsável pelo aumento dos casos da macrorregião Norte. O objetivo deste estudo é identificar a correlação entre a taxa de incidência de LV e fatores climáticos e ambientais, nos municípios do estado do Tocantins de 2007 a 2014. **Métodos.** A taxa bruta de incidência de LV e as variáveis urbanização, elevação, precipitação, umidade, *Enhanced Vegetation Index* (EVI) e temperatura foram analisadas descritivamente, por meio da média e desvio padrão. A normalidade foi testada utilizando o teste de Shapiro-Wilk e a correlação, por meio do teste de Spearman. A tendência linear, entre as médias das variáveis, em cada categoria de taxa, foi avaliada pela Análise de Variância (ANOVA). **Resultados.** Foi identificada correlação da taxa de incidência de LV com variáveis climáticas e ambientais, cuja tendência é linear e significativa. Ocorre aumento nas taxas de incidência, na medida em

que aumentam os valores de precipitação anual, umidade, *Enhanced Vegetation Index* (EVI) e temperatura. Por sua vez, essa relação é inversa para a elevação, em que nos municípios com altitudes mais baixas houve registro de mais incidência de LV. **Conclusão.** A LV é uma doença influenciada por variáveis climáticas e ambientais, as quais podem proporcionar condições ideais de desenvolvimento do vetor. O estado de Tocantins apresenta-se como um misto entre as regiões Norte e Centro-Oeste do Brasil, cujos biomas diferenciados contribuem para doença nesse estado.

4.2.2 Introdução

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença transmitida por vetores, cuja relação com fatores climáticos, ambientais e sociais tem sido explorada. No entanto, ainda restam perguntas que permitam compreender a doença, como é o caso do estado de Tocantins, o qual apresenta a mais elevada incidência de LV do Brasil.

Ao longo do tempo, a macrorregião Nordeste apresentava a maior incidência de LV no Brasil, especialmente nos estados de Piauí e Maranhão. No entanto, no período deste estudo, 2007 a 2014, o estado de Tocantins é o responsável pelo aumento de casos na região Norte do país.

A carência de estudos explicando essa situação impulsiona a explorar os fatores climáticos e ambientais associados à ocorrência de LV, já que é um estado que apresenta características do bioma amazônico no limite com o cerrado [1], e essa característica merece ser mais bem estudada. Um estudo que avaliou a relação da LV com o ambiente utilizou o número de casos e incidência de LV e focou o impacto do presença do vetor *Lutzomyia longipalpis*, de acordo com o tipo do uso da terra e do desmatamento sobre a incidência de LV no Tocantins [2]. Nesta proposta, acrescentam-se outros fatores ambientais como: elevação, precipitação pluviométrica, umidade, *Enhanced Vegetation Index* (EVI), temperatura e urbanização. Desta forma, em um cenário de possíveis mudanças climáticas e ambientais, seja possível compreender o papel dos fatores climáticos e ambientais na ocorrência de LV em Tocantins.

O objetivo do presente estudo foi, assim, identificar a correlação entre a taxa de incidência de leishmaniose visceral e fatores climáticos e ambientais, nos municípios do estado do Tocantins de 2007 a 2014.

4.2.3 Métodos

Considerações éticas

Foi realizado um estudo de todos os casos novos humanos de leishmaniose visceral, doença de notificação compulsória [3], notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), disponibilizado com autorização do Ministério da Saúde do Brasil, referentes ao período de 2007 a 2014, obtidos em 14/09/2015. Esses dados foram disponibilizados sem identificação dos sujeitos, e portanto, dispensa a aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido, já que são dados secundários.

Foram incluídos os casos novos notificados de LV e analisados de acordo com o município de residência. Todas as notificações preenchidas como recidiva e transferência, e os casos não confirmados como sendo LV foram excluídas.

Área de estudo

Tocantins é o estado com a maior taxa de incidência acumulada de LV no período de 2001 a 2014 no Brasil, sendo o responsável pelo aumento da taxa de incidência na macrorregião Norte. Seu território tem 277.720.412 km² e possui 1.383.453 habitantes em 2010⁴. O estado localiza-se na área central do país, embora pertença à macrorregião Norte. Devido a essa localização, o mesmo possui uma vegetação constituída pelo bioma Cerrado e bioma Amazônia [1]. Tocantins é formado por 139 municípios e, destes, 112 notificaram casos de LV no período do estudo (2007-2014).

Taxa de incidência de LV

As taxas de incidência acumulada do período de 2007 a 2014 foram calculadas para cada município do estado de Tocantins, utilizando-se o somatório dos casos notificados no período como numerador, assim como o somatório da população de cada município do período como denominador, multiplicando-se por 100000 habitantes. Os dados populacionais foram obtidos do Departamento de Informática do SUS (Datasis) [4], onde já estão disponíveis dados de estimativas, censo demográfico e projeções populacionais.

A categorização das taxas obedece aos pontos de corte utilizados pela Organização Pan-americana de Saúde [5]. Os municípios que não apresentaram notificação no período foram classificados como “sem casos”. As taxas muito intensa e intensa foram agrupadas à taxa alta. Desse modo, utilizam-se quatro categorias de taxas: baixa, média e alta, e sem casos.

Taxa de urbanização

A taxa de urbanização de 2010 foi calculada utilizando-se o quantitativo da população urbana dos municípios do estado de Tocantins no ano de 2010 como numerador e a população total dos municípios do ano de 2010 como denominador, multiplicando-se por 100.

Dados ambientais

As variáveis ambientais obtidas do Google Earth Engine [6], por município do estado de Tocantins, foram elevação, precipitação, umidade mínima e máxima, *Enhanced Vegetation Index* (EVI) dos anos de 2007, 2010 e 2014, e temperatura mínima e máxima. A elevação foi extraída do *Shuttle Radar Topography Mission* (SRTM) [7] em uma resolução de 3 arco-segundo (aproximadamente 90 m). A precipitação pluviométrica do ano de 2010 foi obtida dos *Climate Hazards Group InfraRed Precipitation with Station data* (CHIRPS) [8] como precipitação anual por município em mm. A umidade específica mínima e máxima (g/Kg) do ano de 2010 extraída do modelo de previsão do tempo *Climate Forecast System* (CFS) produzidos pelo National Centers for Environmental Prediction (NCEP) a 2 metros de altura do solo com medição em intervalos de 6 horas. Os EVI [9] dos anos de 2007, 2010 e 2014 foram extraídos do satélite MOD13Q1 a partir dos compósitos de reflectância de superfície e gerado a partir das bandas Near-IR, Red e Blue de cada cena, variando em valores de -1,0 a 1,0 com resolução de 250m. As temperaturas mínima e máxima foram extraídas Land Surface Temperature LST_Day_1km: Temperaturas diurnas da superfície terrestre (K), escala 0.02, transformadas para °C [10].

Análise estatística

A taxa de incidência de LV com as variáveis taxa de urbanização, elevação, precipitação, umidade mínima e máxima, EVI 2007, EVI 2010, EVI 2014 e temperatura mínima e máxima foi explorada descritivamente, observando a distribuição da média e desvio padrão conforme as categorias da taxa.

A associação entre as médias das variáveis em cada categoria de taxa foi avaliada pela Análise de Variância (ANOVA) para tendência linear e o P-valor foi avaliado pelo teste F, considerando-se a significância estatística menor que 1%. Previamente, em todas as variáveis foi realizado o teste de normalidade, por meio do teste de Shapiro-Wilk.

Foi testada a correlação entre elevação, precipitação, umidade máxima, EVI 2007, EVI 2014 e temperatura mínima e a taxa de incidência de LV por meio do teste de Spearman ao nível de significância de P-valor menor que 1%.

As variáveis com associação significativa foram plotadas em gráficos de distribuição do tipo *box plot*, a fim de ilustrar a tendência linear, conforme cada categoria da taxa de incidência de LV.

Mapas temáticos da taxa de incidência do período de 2007 a 2014 e das variáveis ambientais, que apresentaram tendência linear significativa, foram construídos utilizando o programa QGIS. Os pontos de corte utilizados nas variáveis ambientais foram classificados por meio de intervalos iguais.

4.2.4 Resultados

Foram notificados 2885 casos de LV no estado de Tocantins no período de 2007 a 2014, com taxa de incidência de 26,2/100000 habitantes, e média anual de 360,6 casos \pm 105,9. A menor taxa foi registrada em 2014 (11,16/100000 habitantes) e a maior em 2011 (34,69/100000 habitantes) (dados não apresentados).

A distribuição da média das variáveis em relação às categorias da taxa de incidência de LV apresentou associação significativa com todas as variáveis ambientais, com exceção a urbanização (Tabela 1). As variáveis elevação, temperatura mínima, precipitação anual, umidade máxima, EVI 2007, EVI 2014 (Tabela 1), as quais apresentaram tendência linear significativa (Tabela 1 e Fig 1), aumentaram conforme a taxa de incidência de LV aumenta, com exceção da elevação que quanto menor, maior a taxa (Fig 1). Esse resultado também foi testado pela correlação de Spearman, com resultados estatisticamente significativo. A variável que teve maior correlação com a taxa de LV foi o EVI 2007, seguida do EVI 2014, precipitação e temperatura mínima (Tabela 2).

As taxas de incidência altas ocorreram em municípios com elevação média de 241m; já os municípios sem notificação apresentam elevação média de 351,4m (Tabela 1). No mapa da elevação (Fig 3 - C), as áreas mais baixas, que estão localizadas ao norte do estado, apresentaram taxas altas de incidência de LV (Fig 2).

Foi identificada uma correlação positiva significativa entre a taxa de LV e a temperatura mínima e uma correlação negativa com a temperatura máxima (Tabela 2), juntamente com uma tendência linear significativa (Tabela 1 e Fig 1-A)

Nos mapas temáticos observa-se a distribuição espacial da taxa de incidência de LV (Fig 2) e das variáveis ambientais (Fig 3), nas quais observa-se a correlação significativa entre a taxa de incidência e essas variáveis, com coincidência de ocorrência desses eventos.

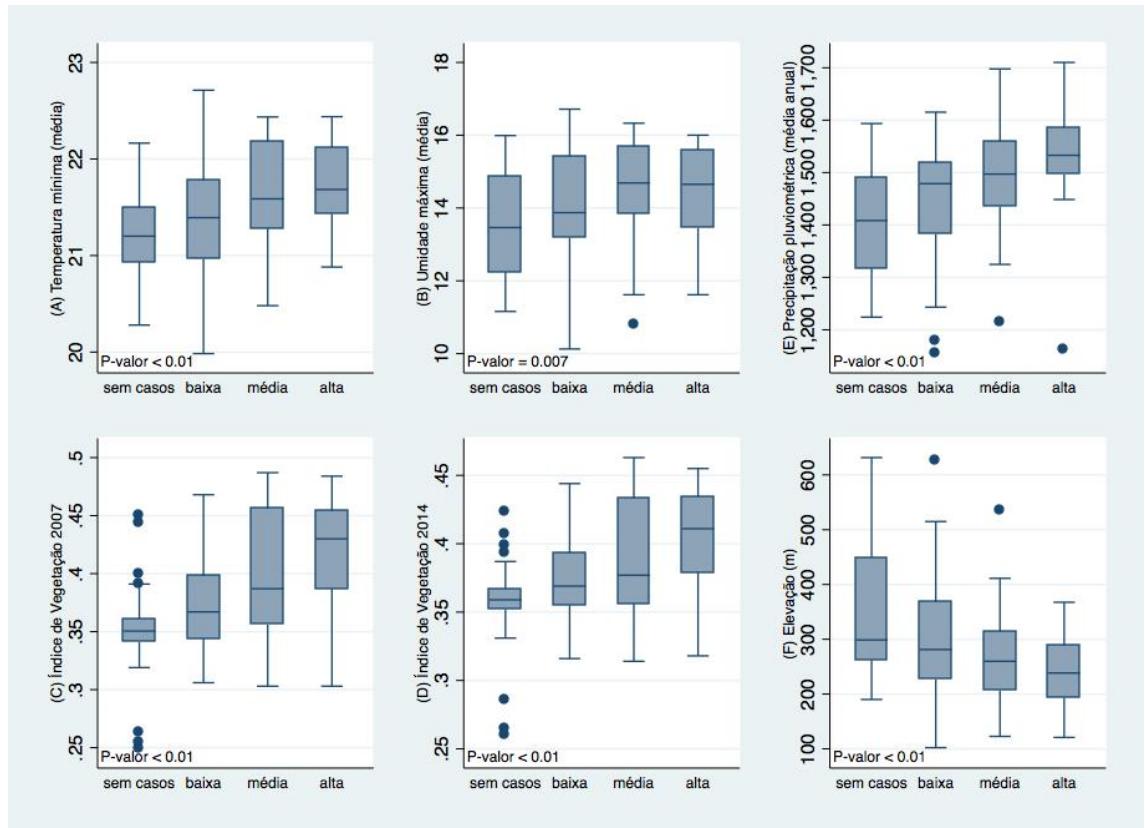


Figura 1 Tendência linear entre a taxa de incidência de leishmaniose visceral e temperatura mínima (A), umidade máxima (B), índice de vegetação 2007 ou Enhanced Vegetation Index (EVI) (C), índice de vegetação 2014 ou Enhanced Vegetation Index (EVI) (D), precipitação pluviométrica (E) e elevação do terreno (F).

Nota: Temperatura mínima em °C (A), umidade específica máxima do ar em g/Kg (B), *Enhanced Vegetation Index* (EVI) de 2007 (C) e 2014 (D), precipitação pluviométrica anual milímetros (mm) (E) e elevação do terreno em metros (m) (F). Categorias da taxa de incidência: baixa (0,01|--9,55), média (9,55|--23,04), alta ($\geq 23,04$). As variáveis foram extraídas do ano de 2010, com exceção o EVI 2007 e EVI 2014.

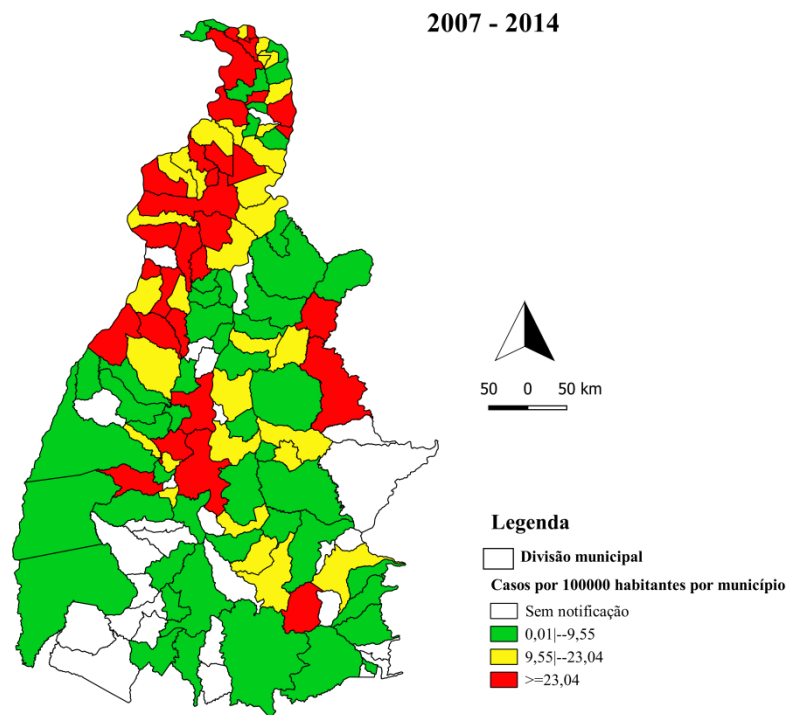


Figura 2 Mapa da taxa de incidência acumulada das notificações de leishmaniose visceral por 100000 habitantes nos municípios de Tocantins, 2007-2014.

Nota: A categorização das taxas no mapa obedece aos pontos de corte utilizados pela Organização Pan-americana de Saúde [5], agrupando as taxas intensa e muito intensa às taxas altas.

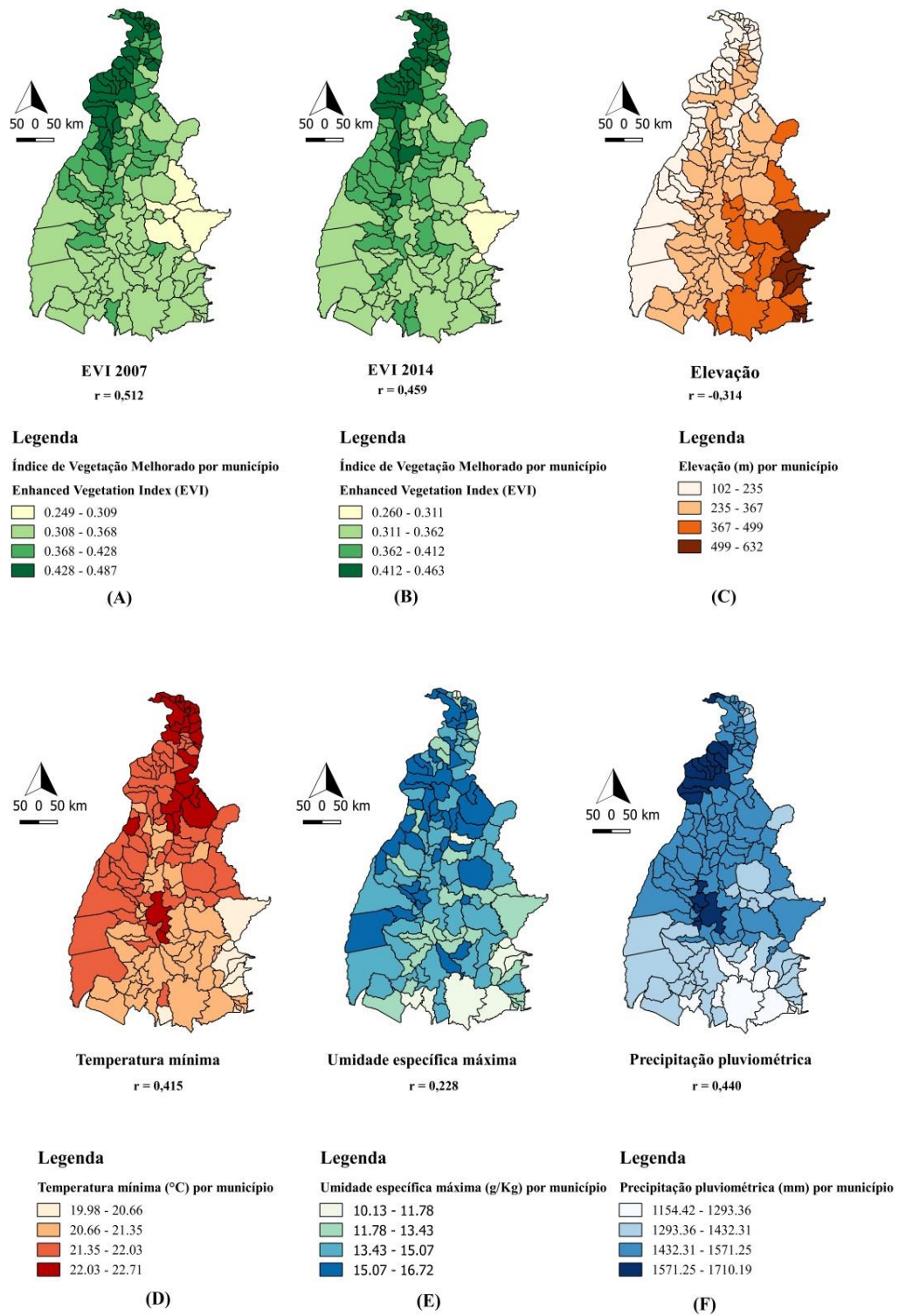


Figura 3 Mapas das variáveis ambientais EVI 2007 (A), EVI 2014 (B), elevação (C), temperatura mínima (D), umidade específica máxima (E) e precipitação pluviométrica (F) por município do estado do Tocantins.

Nota: As variáveis foram extraídas do ano de 2010, com exceção do EVI de 2007 e EVI de 2014. Os pontos de corte das variáveis foram realizados utilizando intervalos iguais. r = coeficiente de correlação de Spearman ao nível de significância de P-valor menor que 1%.

Tabela 1 Medidas sumárias da urbanização (%), elevação (m), LST máxima e mínima (°C), umidade específica máxima e mínima (g/Kg), EVI 2007, 2010 e 2014 e precipitação pluviométrica (mm) conforme categorias de taxas de leishmaniose visceral, Tocantins, 2007 a 2014.

Variável	Categorização da taxa de LV	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	P valor ^a
Taxa de incidência LV	Sem notificação	0	0	0	0	
	Baixa	5,8	2,2	0,7	9,1	
	Média	17,0	4,3	9,6	22,9	
	Alta	44,9	24,1	24,1	131,1	
	Total	15,6	20,0	0,0	131,1	
Urbanização	Sem notificação	66,7	13,8	40,0	92,7	0,17
	Baixa	62,5	16,4	21,6	97,7	
	Média	63,5	16,8	37,6	97,1	
	Alta	71,7	16,2	38,4	96,0	
	Total	65,6	16,2	21,6	97,7	
Elevação	Sem notificação	351,4	129,8	190,1	631,6	<0,01
	Baixa	301,7	109,0	102,2	627,1	
	Média	268,8	84,0	122,7	534,3	
	Alta	241,2	67,3	120,8	367,5	
	Total	291,3	106,9	102,2	631,6	
LST máxima (temperatura)	Sem notificação	32,4	1,2	29,4	35,3	<0,01
	Baixa	31,8	1,3	28,5	34,0	
	Média	31,4	1,4	28,6	34,3	
	Alta	31,3	1,2	28,7	33,8	
	Total	31,7	1,3	28,5	35,3	
LST mínima (temperatura)	Sem notificação	21,2	0,5	20,3	22,2	<0,01
	Baixa	21,4	0,6	20,0	22,7	
	Média	21,7	0,5	20,5	22,4	
	Alta	21,8	0,4	20,9	22,4	
	Total	21,5	0,5	20,0	22,7	
Umidade máxima	Sem notificação	13,6	1,5	11,2	16,0	<0,01
	Baixa	13,9	1,5	10,1	16,7	
	Média	14,4	1,4	10,8	16,3	
	Alta	14,5	1,2	11,6	16,0	
	Total	14,1	1,5	10,1	16,7	
Umidade mínima	Sem notificação	12,0	1,4	8,4	14,4	0,03
	Baixa	12,4	1,3	9,1	14,7	
	Média	12,4	1,3	9,4	14,5	
	Alta	12,8	1,2	9,3	14,5	

EVI 2007	Total	12,4	1,3	8,4	14,7	<0,01
	Sem notificação	0,35	0,04	0,25	0,45	
	Baixa	0,37	0,04	0,31	0,47	
	Média	0,40	0,06	0,30	0,49	
	Alta	0,42	0,05	0,30	0,48	
EVI 2010	Total	0,38	0,05	0,25	0,49	<0,01
	Sem notificação	0,35	0,04	0,25	0,44	
	Baixa	0,37	0,04	0,31	0,46	
	Média	0,39	0,05	0,30	0,47	
	Alta	0,40	0,04	0,31	0,47	
EVI 2014	Total	0,38	0,05	0,25	0,47	<0,01
	Sem notificação	0,36	0,04	0,26	0,42	
	Baixa	0,37	0,03	0,32	0,44	
	Média	0,39	0,04	0,31	0,46	
	Alta	0,40	0,04	0,32	0,46	
Precipitação anual	Total	0,38	0,04	0,26	0,46	<0,01
	Sem notificação	1401,6	102,1	1224,1	1593,5	
	Baixa	1446,3	102,9	1154,4	1615,2	
	Média	1499,9	100,7	1215,1	1697,8	
	Alta	1531,2	94,0	1161,8	1710,2	
	Total	1467,6	109,7	1154,4	1710,2	

Nota: As variáveis precipitação anual, Land Surface Temperature (LST) máxima e mínima, umidade máxima e mínima foram extraídas do ano de 2010. A urbanização foi calculada utilizando a população do ano de 2010.

A taxa de incidência acumulada de LV foi do período de 2007 a 2014.

Categorias da taxa de incidência: baixa (0,01|-9,55), média (9,55|-23,04), alta(>=23,04).

Enhanced Vegetation Index (EVI). ^a Teste Anova à nível de significância 1%.

Tabela 2 Matriz de correlação das variáveis ambientais com a taxa de incidência acumulada (2007-2014) de leishmaniose visceral por 100000 habitantes, Tocantins.

	Taxa de LV	Temperatura mínima	Umidade máxima	Precipitação	EVI 2007	EVI 2010	Elevação
Taxa de LV	1.0000						
Temperatura mínima	0.4146*	1.0000					
Umidade máxima	0.2271*	0.3781*	1.0000				
Precipitação	0.4403*	0.4222*	0.3428*	1.0000			
EVI 2007	0.5119*	0.5381*	0.3739*	0.5908*	1.0000		
EVI 2014	0.4595*	0.4385*	0.2953*	0.5356*	0.9600*	1.0000	
Elevação	-0.3143*	-0.7150*	-0.4098*	-0.4164*	-0.6373*	-0.5411*	1.0000

Nota: * nível de significância de 1%.

4.2.5 Discussão

Este trabalho permitiu observar que há uma associação da taxa de incidência de LV com variáveis climáticas e ambientais (Tabela 1), com tendência linear, onde se observa o aumento nas taxas de incidência, na medida em que aumentam os valores de precipitação anual, umidade máxima, EVI e temperatura mínima (Figura 1). Por sua vez, essa relação é inversa para a elevação, em que nos municípios com altitudes mais baixas houve registro de mais incidência de LV (Figuras 2 e 3). Isso demonstra que a LV é uma doença influenciada por variáveis climáticas e ambientais, as quais podem proporcionar condições ideais de desenvolvimento do vetor, o flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis*, o qual, na fase larvária, se desenvolve em ambientes terrestres úmidos, ricos em matéria orgânica e de baixa incidência luminosa [11]. Esta análise pode contribuir para que sejam intensificadas medidas públicas de controle e vigilância epidemiológica da LV e do vetor, especialmente nessas áreas que possuem condições climáticas e ambientais adequadas para a ocorrência de LV.

As diferenças de incidência entre municípios de Tocantins com diferentes níveis de elevação podem ser explicadas devido ao vetor da LV ser encontrado em maior quantidade em altitudes mais baixas. Estudos epidemiológicos identificaram focos endêmicos de LV na Etiópia em terras mais baixas do país [12] e, no Sudão também foi identificado que as baixas altitudes permitem o aumento de casos de LV no país [13]. Em Belo Horizonte (Brasil) foi identificado que a altitude apresenta relação com a ocorrência de casos de LV, associado ao fato de que a maioria dos flebotomíneos foram capturados em altitude coincidente aos casos, sendo que, nesse estudo pareceu haver uma altitude média ideal para esse achado [14]; já outro estudo, também em Belo Horizonte (Brasil), em altitude mais baixa houve mais frequência de casos [15].

Quanto à temperatura, parece haver um valor ideal que pode favorecer a ocorrência de mais casos, visto que tanto na temperatura mínima quanto na máxima, a sua média foi semelhante para municípios com taxas médias e altas (Tabela 1). Ao que parece, não seria nem temperaturas muito elevadas e nem tão baixas, associadas à ocorrência da LV em Tocantins [16]. O efeito da temperatura na ocorrência de LV poderia influenciar parâmetros do vetor como a duração do ciclo de desenvolvimento e a taxa de alimentação sanguínea. O desenvolvimento do ciclo do vetor é, em condições de laboratório, mais rápido em temperatura entre 26°C-28°C e à medida que a temperatura diminui, o ciclo evolutivo se torna mais lento [17]. Um estudo, na reserva particular do patrimônio histórico do Santuário da Caraça (Minas Gerais), com temperatura média variando de 13 a 21°C, identificou mais abundância de flebotomíneos nos meses que exibiram condições climáticas com temperatura

em torno de 21°C, e o aumento de 1°C na temperatura, também aumentava o número de flebotomíneos capturados por armadilhas [18]. Em São Paulo, estudo identificou que o aumento de 12% na temperatura mínima, também aumentava a frequência de flebotomíneos [19].

A precipitação pluviométrica, que se correlacionou significativamente com a umidade, favorece o desenvolvimento das formas imaturas do vetor ao manter o solo úmido, contribuindo para o aumento da frequência do vetor e, desta forma, também para a maior incidência da LV. Neste estudo, houve uma tendência das mais altas taxas ocorrerem em municípios que tiveram maior precipitação anual. Em Belo Horizonte, estudo identificou aumento da densidade da população do flebotomíneo logo após os picos de precipitação [20]. Outro estudo identificou que as frequências de *Lutzomyia longipalpis* aumentam cerca de 22% para cada 50 mm de precipitação cumulativa [19].

A correlação significativa entre EVI e taxa de incidência de LV indica que nos municípios com maior índice de vegetação foram identificadas as taxas altas de LV. Isso pode estar relacionado à urbanização, já que 90,6% dos casos são de residentes da área urbana no estado do Tocantins (dados não apresentados). Então, a pressão por necessidade de moradia associada à falta de infraestrutura urbana, pode estar ocasionando mais proximidade dos moradores com áreas de floresta, favorecendo o contato com o vetor e a propagação da doença [21]. Essa relação da presença do vetor em áreas de floresta pode ser identificada em um estudo que observou correlação positiva entre a presença de *L. longipalpis* e áreas de vegetação secundária e floresta ombrófila no Tocantins [2] e em outro, que prevê mudanças na distribuição do vetor da LV, *Lutzomyia longipalpis*, ao considerar áreas que estão sendo ou serão desmatadas como futuras áreas distributivas do vetor, como os estados do Acre e Rondônia, que podem abrir oportunidades para que as espécies invadam e estabeleçam populações [22]. A proximidade de áreas com vegetação mais densa pode facilitar a transmissão fornecendo melhores condições para a manutenção da população do vetor da LV e do reservatório [23]. Estudo na Ilha de Marajó, no Pará, capturou maior frequência de *Lutzomyia longipalpis* dentro de uma porção de floresta residual primária distante 500m da mata (1161 flebotomíneos) e somente 4 capturas na savana, sugerindo ser a floresta o verdadeiro criadouro [24]. Em Teresina, o índice médio de vegetação, nos bairros do município, foi significativamente associado à incidência de LV juntamente com a taxa de crescimento populacional [25].

A correlação entre a taxa de incidência de LV e as variáveis climáticas e ambientais detectada neste estudo nos permite compreender a ocorrência da LV em Tocantins, um estado

que se apresenta como um misto entre as regiões Norte e Centro-Oeste do Brasil, cujos biomas diferenciados que passam por mudanças antropogênicas [1] contribuem para a doença nesse estado. No entanto, outros fatores, não explorados aqui, também podem ser responsáveis pela doença, inclusive o movimento e composição populacional humano, assim como o modo de vida da população, a infraestrutura sanitária e as condições de vida [21,26] que podem empurrar o homem para mais próximo do contato com o vetor, já que a ocorrência da doença em uma determinada área depende basicamente da presença do vetor susceptível e de um hospedeiro/reservatório igualmente susceptível [27].

4.2.6 Referências

1. Silva LAGC. Biomas presentes no Tocantins [Internet]. Biblioteca Digital da Câmara dos Deputados. 2007 [cited 2017 Jul 8]. p. 1–9. Available from: bd.camara.gov.br
2. Miranda D, Augusto S, Chaves DM, Gracie R, Carvalho BM De, Gracie R, et al. Ecoepidemiology of American Visceral Leishmaniasis in Tocantins State , of Brazil : Factors Associated with the occurrence and Spreading of the vector *Lutzomyia* (*Lutzomyia*) *longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae). In: *The Epidemiology and Ecology of Leishmaniasis*. Missouri: InTech; 2017. p. 91–115.
3. Ministério da Saúde do Brasil. PORTARIA No 104, DE 25 DE JANEIRO DE 2011 [Internet]. Saúde Legis - Sistema de Legislação da Saúde. 2011 [cited 2017 May 4]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt0104_25_01_2011.html
4. Ministério da Saúde do Brasil. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datasus) [Internet]. População residente - estimativas para o TCU – Brasil. 2010 [cited 2016 Oct 3]. Available from: <http://www2.datasus.gov.br>
5. Organización Panamericana de la Salud. Leishmaniasis - Informe Epidemiológico de las Américas. *Inf Leishmaniasis*. 2016 Jul;4:3–7.
6. GOOGLE. Google Earth Engine [Internet]. 2017 [cited 2017 Mar 8]. Available from: <https://code.earthengine.google.com/>
7. Farr TG, Rosen PA, Caro E, Crippen R, Duren R, Hensley S, et al. The Shuttle Radar Topography Mission. *Rev Geophys*. 2007;45(2005):1–33.
8. Funk CC, Peterson PJ, Landsfeld MF, Pedreros DH, Verdin JP, Rowland JD, et al. A Quasi-Global Precipitation Time Series for Drought Monitoring. U.S. Geological Survey Data Series. Reston - EUA: Geological Survey; 2014. 12 p.
9. Huete A, Didan K, Miura T, Rodriguez EP, Gao X, Ferreira LG. Overview of the

- radiometric and biophysical performance of the MODIS vegetation indices. *Remote Sens Environ.* 2002;83:195–213.
10. Wan Z, S. H. *MOD11A2 MODIS/Terra Land Surface Temperature/Emissivity 8-Day L3 Global 1km SIN Grid V006*. Disponível em: <<https://doi.org/10.5067/modis/mod11a2.006>>. Acesso em: 14 mar. 2017.
 11. Ministério da Saúde do Brasil. Leishmaniose Visceral. In: Guia de Vigilância em Saúde. 1st ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. p. 547–68.
 12. Tsegaw T, Gadisa E, Seid A, Abera A, Teshome A, Mulugeta A, et al. Identification of environmental parameters and risk mapping of visceral leishmaniasis in Ethiopia by using geographical information systems and a statistical approach. *Geospat Health.* 2013 May;7(2):299–308.
 13. Elnaiem D, Schorscher J, Bendall A, Obsomer V, Mikkawi A. Risk mapping of visceral leishmaniasis: the role of local variation in rainfall and altitude on the presence and incidence of kala-azar in eastern Sudan. *Am J Trop Med Hyg.* 2003;68(1):10–7.
 14. Margonari C, Freitas CR, Ribeiro RC, Clara A, Moura M, Timbó M, et al. Epidemiology of visceral leishmaniasis through spatial analysis , in Belo Horizonte municipality , state of Minas Gerais , Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2006;101(February):31–8.
 15. Etelvina V, Arau M De, Menezes FC De, Helena M, Morais F, Reis IA, et al. Relative Risk of Visceral Leishmaniasis in Brazil : A Spatial Analysis in Urban Area. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(11):e2540.
 16. Oliveira IBB, Batista HL, Peluzio JM, Pfrimer IAH, Rodrigues FM, Do Carmo Filho JR. Epidemiological and environmental aspects of visceral leishmaniasis in children under 15 years of age between 2007 and 2012 in the city of Araguaína, State of Tocantins, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2014 Jul;47(4):476–82.
 17. Brazil RP, Brazil BG. *Biologia de Flebotomíneos Neotropicais*. In: *Flebotomíneos do Brasil*. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2003. p. 257–74.
 18. Tonelli GB, Tanure A, Dutra F, De GM, Filho DA, Carvalho L. Aspects of the ecology of phlebotomine sandflies (Diptera : Psychodidae) in the Private Natural Heritage Reserve Sanctuary Caraça. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178628.
 19. Galvis-ovallos F, Casanova C, Sevá P, Aparecida E, Galati B. Ecological parameters of the (S) -9- methylgermacrene-B population of the *Lutzomyia longipalpis* complex in a visceral leishmaniasis area in São Paulo state , Brazil. *Parasit Vectors.* 2017;10(269):1–9.
 20. Lara-Silva FDO, Michalsky EM, Fortes-Dias CL, Fiuza V de OP, Pessanha JEM, Regina-Silva S, et al. Epidemiological aspects of vector , parasite , and domestic

reservoir in areas of recent transmission and no reported human cases of visceral leishmaniasis in Brazil. *Acta Trop.* 2015;148:128–36.

21. Roma C, Toledo S De, Sobral A, Ii DA, Miranda SA De. Vulnerabilidade à transmissão da leishmaniose visceral humana em área urbana brasileira. *Cad Saúde Pública.* 2017;51(49):1–11.
22. Peterson AT, Campbell LP, Moo-Llanes DA, Travi B, González C, Ferro MC, et al. Influences of climate change on the potential distribution of *Lutzomyia longipalpis* sensu lato (Psychodidae: Phlebotominae). *Int. J. Parasitol.* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpara.2017.04.007>.
23. Costa FB, Soares HS, Ramirez DG, Arau ADC, Isabel J, Ferreira S, et al. Environmental Factors and Ecosystems Associated with Canine Visceral Leishmaniasis in Northeastern Brazil. *Vector-Borne Zoonotic Dis.* 2015;15(12):765–74.
24. Lainson R, Dye C, Shaw JJ, Macdonald DW. Amazonian visceral leishmaniasis - distribution of the vector *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva) in relation to the fox *Cerdocyon thous* (Linn) and the efficiency of this reservoir host as a source of infection. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1990;85(1):135–7.
25. Cerbino Neto J, Werneck GL, Costa CHN. Factors associated with the incidence of urban visceral leishmaniasis: an ecological study in Teresina, Piauí State, Brazil. *Cad Saude Publica.* 2009 Jul;25(7):1543–51.
26. Filho JM de V, Soares BR. Os conflitos e as contradições na aquisição da moradia social nos enclaves de pobreza urbana no Brasil: uma análise sobre a cidade de Araguaína-Tocantins. *Rev Geográfica América Cent.* 2011;II:1–14.
27. Gontijo C, Melo M. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. *Rev Bras Epidemiol.* 2004 Sep;7(3):338–49.

CONCLUSÃO

Distribuição espacial mostra a LV está em expansão no Brasil:

- Tocantins com as maiores taxas do país;
- novos focos na macrorregião Sul;
- aumento no número de municípios que passaram a notificar os casos da doença;

Distribuição temporal mostra estabilidade da taxa de LV no Brasil como um todo, com diferenças regionais:

- aumento em todas as regiões brasileiras, entre os dois períodos de estudo 2001-2006 e 2007-2014, com exceção do Nordeste;

Distribuição epidemiológica identificou:

- maior proporção no sexo masculino nas faixas etárias acima de 10 anos, com razão de sexos 3 vezes maior na faixa etária de 20 a 39 anos e 40 ou mais;
- predominância em crianças menores de 4 anos, entretanto com aumento em maiores de 40 anos no segundo período do estudo (2007-2014).
- baixa proporção de cura (70%) e também uma diminuição da proporção de cura entre os períodos e aumento na proporção de mortes;

Foi identificada tendência linear e correlação significativa:

- entre a taxa bruta de incidência de LV dos município do Tocantins e todas as variáveis climáticas e ambientais, com exceção da urbanização. A variável que apresentou maior correlação foi o EVI, seguido da precipitação e temperatura mínima.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA DISSERTAÇÃO

- ADEL, Amel *et al.* Epidemiology of visceral leishmaniasis in Algeria: An update. **PLoS ONE**, v. 9, n. 6, p. 1–10, jun. 2014.
- AGUIAR, Daniel M. *et al.* Seroprevalence of anti-Leishmania spp. antibodies in rural dogs from the city of Monte Negro, State of Rondônia, Brazil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, Jaboticabal, v. 19, n. 1, p.71-72, jan./mar. 2010.
- ALMEIDA, Andréa S; MEDRONHO, Roberto de Andrade; WERNECK, Guilherme L. Identification of risk areas for visceral leishmaniasis in Teresina, Piauí State, Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 84, n. 5, p. 681–687, may 2011.
- _____; WERNECK, Guilherme L. Prediction of high-risk areas for visceral leishmaniasis using socioeconomic indicators and remote sensing data. **International Journal of Health Geographics**, v. 13, p. 13, may 2014.
- ALVAR, Jorge *et al.* Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. **PLoS ONE**, v. 7, n. 5, p. e35671, may 2012.
- ALVARENGA, Daniel Gomes *et al.* Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 43, n. 2, p. 194-197, 2010.
- BATALHA, Elisa. Leishmanioses. **Radis**, Rio de Janeiro, n. 143, p. 10–14, ago. 2014.
- BOTELHO, A C; NATAL, D. First epidemiological description of visceral leishmaniasis in Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 42, n. 5, p. 503–508, 2009.
- BOUSSINESQ, M. *et al.* The Global Burden of Disease Study 2010: Interpretation and Implications for the Neglected Tropical Diseases. **PLoS Neglected Tropical Disease**, v. 8, n. 7, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Leishmaniose Visceral. In: **Guia de Vigilância em Saúde**. Brasília, 2014a. p. 547–568.
- _____. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. **Datasus**. Brasília, 2010. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br>>. Acesso em: 3 out. 2016. .
- _____. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. Brasília, 2014b.
- _____. **Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção Leishmania-HIV**. Brasília, 2011.
- _____. Portaria n. 104, de 25 de janeiro de 2011, que define as terminologias adotadas em legislação nacional, conforme o disposto no Regulamento Sanitário Internacional 2005 (RSI 2005), a relação de doenças, agravos e eventos em saúde pública de notificação compulsória em todo o território nacional e estabelece fluxo, critérios, responsabilidades e atribuições aos profissionais e serviços de saúde. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 26 de janeiro 2011. Disponível em: <http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt0104_25_01_2011.html> Acesso em: 10 mar. 2017.
- _____. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datasus). **População residente: estimativas para o TCU – Brasil**. Brasília, 2010. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br>> Acesso em: 10 mar. 2017.

BRAZIL, Reginaldo Peçanha; BRAZIL, Beatriz Gomes. Biologia de Flebotômíneos Neotropicais. In: RANGEL, Elizabeth F. **Flebotômíneos do Brasil**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2003. p. 257–274.

CAVALCANTE, Italo Jose Mesquita; VALE, Marcus Raimundo. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral (Calazar) no Ceará no período de 2007 a 2011. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, Brasília, v. 17, n. 4, p. 911–924, out./dez. 2014.

CERBINO NETO, José; WERNECK, Guilherme Loureiro; COSTA, Carlos Henrique Nery. Factors associated with the incidence of urban visceral leishmaniasis: an ecological study in Teresina, Piauí State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 7, p. 1543–1551, jul. 2009.

COSTA, A. P. da et al. Environmental Factors and Ecosystems Associated with Canine Visceral Leishmaniasis in Northeastern Brazil. **Vector-Borne and Zoonotic Diseases**, Lachmont, v. 15, n. 12, p. 765-774, 2015.

COSTA, Carlos Henrique Nery; PEREIRA, Humberto F; ARAÚJO, Maurílio V. Epidemia de leishmaniose visceral no estado do Piauí, Brasil, 1980-1986. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 24, n. 5, p. 361–372, 1990.

____ ; TAPETY, Conceição Maria M.; WERNECK, Guilherme L. Controle da leishmaniose visceral em meio urbano : estudo de intervenção randomizado fatorial. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 40, n. 4, p. 415-419, 2007.

DIAS, R. C. F.; SOCCOL, V. T.; BISSETO JUNIOR, A.; POZZOLO, E. M.; CHIYO, L.; FREIRE, R. L. Occurrence of anti-Leishmania spp. antibodies in domiciled dogs from the city of Foz do Iguaçu, state of Paraná, Brazil. In: World Congress on Leishmaniasis, 5, 2013, Curitiba. **Anais...** Curitiba, 2013. p.826.

ELNAIEM, D. E *et al.* Risk mapping of visceral leishmaniasis: the role of local variation in rainfall and altitude on the presence and incidence of kala-azar in eastern Sudan. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 68, n. 1, p. 10–17, 2003.

ETELVINA, Valdelaine *et al.* Relative Risk of Visceral Leishmaniasis in Brazil : A Spatial Analysis in Urban Area. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 11, p. e2540, 2013.

FARR, Tom G *et al.* The Shuttle Radar Topography Mission. **Reviews of Geophysics**, v. 45, n. 2005, p. 1–33, 2007.

FIGUEIREDO, Fabiano Borges et al. Leishmaniose Visceral Canina : dois casos autóctones no município de Florianópolis , estado de Santa Catarina. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v. 40, n. 1, p. 4-7, 2012.

FUNK, C. C. *et al.* **A Quasi-Global Precipitation Time Series for Drought Monitoring**. Reston: Geological Survey, 2014.

FURLAN, M. B. G. Epidemia de leishmaniose visceral no Município de Campo Grande-MS, 2002 a 2006. **Epidemiologia e Serviços Saúde**, Brasília, v. 19, n. 1, p. 15-24, 2010.

GALARDO, Allan Kardec Ribeiro et al. Primeira ocorrência de Lutzomyia (Lutzomyia) longipalpis Lutz & Neiva, 1912 (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) no Estado do Amapá, Brasil. **Biota Amazônia**, Macapá, v. 3, n. 2, p. 179-183, 2013.

GALVIS-OVALLOS, Fredy et al. Ecological parameters of the (S)-9-methylgermacrene-B population of the Lutzomyia longipalpis complex in a visceral leishmaniasis area in São Paulo

state, Brazil. **Parasites & Vectors**, London, v. 10, n. 269, p. 1-9, 2017.

GHATEE, Mohammad Amin *et al.* Spatial correlations of population and ecological factors with distribution of visceral leishmaniasis cases in southwestern Iran. **Journal of Vector Borne Diseases**, v. 50, n. 3, p. 179–187, sep. 2013.

GONTIJO, Célia; MELO, Maria. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 7, n. 3, p. 338–349, set. 2004.

GOOGLE. *Google Earth Engine*. Disponível em: <<https://code.earthengine.google.com/>>. Acesso em: 8 mar. 2017.

GOULD, Ignácio T. et al. Leishmaniasis visceral en la argentina: notificación y situación vectorial (2006-2012). **Medicina (Buenos Aires)**, Buenos Aires, , v. 73, n. 2, p. 104-110, abr. 2013.

GUERRA-SILVEIRA, Felipe; ABAD-FRANCH, Fernando. Sex Bias in Infectious Disease Epidemiology: Patterns and Processes. **PLoS ONE**, v. 8, n. 4, p. e62390, 2013.

GUERRA, Jorge Augusto O *et al.* Leishmaniose visceral entre índios no Estado de Roraima, Brasil. Aspectos clínicoepidemiológicos de casos observados no período de 1989 a 1993. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 37, n. 4, p. 305–311, jul. 2004.

GUIMARÃES, Vanessa Cristina Fitipaldi Veloso *et al.* *Lutzomyia migonei* is a permissive vector competent for *Leishmania infantum*. **Parasites & Vectors**, v. 9, n. 159, p. 1–6, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13071-016-1444-2>>

HUETE, A *et al.* Overview of the radiometric and biophysical performance of the MODIS vegetation indices. **Remote Sensing of Environment**, v. 83, p. 195–213, 2002.

HURISSA, Z. et al. Clinical characteristics and treatment outcome of patients with visceral leishmaniasis and HIV co-infection in northwest Ethiopia. **Tropical Medicine & International Health**, Oxford, v. 15, n. 7, p. 848-855, jul. 2010.

KARAGIANNIS-VOULES, Dimitrios Alexios *et al.* Bayesian Geostatistical Modeling of Leishmaniasis Incidence in Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 5, p. e2213, 2013.

LAINSON, R. et al. Amazonian visceral leishmaniasis - distribution of the vector *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva) in relation to the fox *Cerdocyon thous* (Linn) and the efficiency of this reservoir host as a source of infection. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 85, n. 1, p. 135-137, 1990.

LARA-SILVA, F. D. O. et al. Epidemiological aspects of vector , parasite , and domestic reservoir in areas of recent transmission and no reported human cases of visceral leishmaniasis in Brazil. **Acta Tropica**, n. 148, p. 128-136, 2015.

LEISHMANIOSE Visceral Humana: Caso Autóctone em Porto Alegre. **Informativo de Vigilância em Saúde do Rio Grande do Sul**, Porto Alegre, v. 2, n. 14, p. 7, out. 2016.

LOZANO, R. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010.

Lancet, v. 380, n. 9859, p. 2095-2128, dec. 2012.

MAIA-ELKHOURY, Ana Nilce Silveira *et al.* Análise dos registros de leishmaniose visceral pelo método de captura-recaptura. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 41, n. 6, p. 931–937, 2007.

MARGONARI, Carina *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, v. 101, n. 1, p. 31-38, feb. 2006.

MARTINS-MELO, Francisco Rogerlândio *et al.* Mortality and case fatality due to visceral leishmaniasis in Brazil: A nationwide analysis of epidemiology, trends and spatial patterns. **PLoS ONE**, v. 9, n. 4, p. e93770, 2014.

_____. *et al.* Mortality from neglected tropical diseases in Brazil, 2000 – 2011. **Bull World Health Organ**, v. 94, n. 2, p. 103–110, feb. 2016.

MIGONE, L. E.. Un cas de kala-azar á Asuncion (Paraguay). *Bull. Soc. Pathol. Exot.* v. 6, p. 118-120, 1913.

MIRANDA, D. *et al.* Ecoepidemiology of American Visceral Leishmaniasis in Tocantins State , of Brazil: Factors Associated with the occurrence and Spreading of the vector *Lutzomyia* (*Lutzomyia*) *longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae). In: **The Epidemiology and Ecology of Leishmaniasis**. Missouri: InTech; 2017. p. 91–115.

NASCIMENTO, E. T. *et al.* The emergence of concurrent HIV-1/AIDS and visceral leishmaniasis in Northeast Brazil. **Transactions Royal Society Tropical Medicine Hygiene**, v. 105, n. 5, p. 298-300, 2011.

NAUFAL SPIR, Patricia Rodrigues *et al.* Clinical characteristics and spatial distribution of visceral leishmaniasis in children in São Paulo state: an emerging focus of Visceral leishmaniasis in Brazil. **Pathogens and global health**, v. 111, n. 2, p. 91–97, 2017.

OKWOR, I.; UZONNA, J. E. The immunology of *Leishmania*/HIV co-infection. **Immunologic Research**, New York, v. 56, n. 1, p. 163-171, 2013.

OLIVEIRA, Agda Maria *et al.* Occurrence of *Lutzomyia longipalpis* and human and canine cases of visceral leishmaniasis and evaluation of their expansion in the Northwest region of the State of São Paulo, Brazil. **Acta Tropica**, v. 164, n. 1, p. 233–242, 2016.

OLIVEIRA, Iara Brito Bucar *et al.* Epidemiological and environmental aspects of visceral leishmaniasis in children under 15 years of age between 2007 and 2012 in the city of Araguaína, State of Tocantins, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 47, n. 4, p. 476-482, jul./ago. 2014.

OPAS. Leishmaniasis: Epidemiological report of the Americas. **Pan American Health Organization**, v. 53, n. 9, p. 1689–1699, 2013.

_____. Leishmaniasis - Informe Epidemiológico de las Américas. **Informe Leishmaniasis** v. 4, p. 3–7, jul. 2016.

_____. LEISHMANIOSES Informe Epidemiológico das Américas. **Informe Leishmaniasis** v. 5, 2017.

ORTIZ, Rafael Carneiro; ANVERSA, Laís. Epidemiologia da leishmaniose visceral em Bauru, São Paulo, no período de 2004 a 2012: um estudo descritivo. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 24, n. 1, p. 97–104, jan./mar. 2015.

- PELLISSARI, D. M. et al. Tratamento da Leishmaniose Visceral e Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil. **Epidemiologia e Serviços Saúde**, Brasília, v. 20, n. 1, p. 107-110, jan./mar. 2011.
- PENNA, H. A. Leishmaniose visceral no Brasil. **Bras. Med.** v. 48, p. 949–950, 1934.
- PETERSON, A. Townsend *et al.* Influences of climate change on the potential distribution of *Lutzomyia longipalpis* sensu lato (Psychodidae: Phlebotominae). **International Journal for Parasitology**, p.1–8, jul. 2017. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002075191730200X>>.
- READY, Paul D. Epidemiology of visceral leishmaniasis. **Clinical Epidemiology**, v. 6, p. 147–154, 2014.
- ROQUE, André Luiz R.; JANSEN, Ana Maria. Wild and synanthropic reservoirs of *Leishmania* species in the Americas. **International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife**, v. 3, n. 3, p. 251-262, 2014.
- SAHA, Suranjana *et al.* The NCEP Climate Forecast System Version 2. **Journal of Climate**, v. 27, p. 2185–2208, 2014.
- SANTOS, Thiago Vasconcelos dos et al. Increasing potential risk for american visceral leishmaniasis in Amapá, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 49, n. 6, p. 772-773, 2016.
- SENRA, M. S.; PIMENTEL, P. S. R.; SOUZA, P. E. F. P. Leishmaniose visceral em Santarém - PA: Aspectos gerais do controle, inquerito sorológico em cães e tratamento dos casos humanos. **Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais**, Rio de Janeiro, v. 37, p. 47–59, 1985.
- SILVA, Luis Antonio Guerra Conceição. **Biomias presentes no Tocantins**. Brasília: Câmara dos Deputados, 2007. Disponível em: <<http://bd.camara.gov.br/bd/handle/bdcamara/1424>> Acesso em: 20 abr. 2017.
- SILVA, Roberto Antero. Urbanização pela migração em Araguaína (TO). **Caminhos de Geografia**, Uberlândia, v. 17, n. 59, p. 1-15, 2016.
- SILVEIRA, Lindon J. Diniz *et al.* Historical series of patients with visceral leishmaniasis treated with meglumine antimoniate in a hospital for tropical diseases, Maceió-AL, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 57, n. 1, p. 33–38, 2015.
- SOUZA, Ana Paula Lino de; JESUS, Jairo Ramos de; TEIXEIRA, Mariana Caetano. Estudo retrospectivo da epidemiologia da leishmaniose visceral no Rio Grande do Sul: revisão de literatura. **Veterinária em Foco**, Canoas, v. 11, n. 2, p.112–118, 2014.
- SOUZA, Jussara Freire de; SILVA, Richarde Marques da. Análise de perfis temporais de NDVI e EVI em diferentes usos do solo do município de Goiana-Pe. **OKARA: Geografia em Debate**, João Pessoa, v. 10, n. 3, p. 604–619, 2016.
- STEINDEL, Mário et al. Outbreak of autochthonous canine visceral leishmaniasis in Santa Catarina, Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 33, n. 4, p. 490-496, apr. 2013.
- TOLEDO, Celina Roma S. de et al. Vulnerabilidade à transmissão da leishmaniose visceral humana em área urbana brasileira. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 51, n. 49, p. 1-11e, 2017.

TONELLI, Gabriel Barbosa et al. Aspects of the ecology of phlebotomine sandflies (Diptera : Psychodidae) in the Private Natural Heritage Reserve Sanctuary Caraça. **PLoS One**, v. 12, n. 6, 2017.

TSEGAW, Teshome *et al.* Identification of environmental parameters and risk mapping of visceral leishmaniasis in Ethiopia by using geographical information systems and a statistical approach. **Geospatial Health**, v. 7, n. 2, p. 299–308, may 2013.

VIANA, Graça Maria de Castro *et al.* Relationship between rainfall and temperature: observations on the cases of visceral leishmaniasis in São Luis Island, State of Maranhão, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 44, n. 6, p. 722–724, nov. 2011.

WAN, Shengming. *MOD11A2 MODIS/Terra Land Surface Temperature/Emissivity 8-Day L3 Global 1km SIN Grid V006*. Disponível em: <<https://doi.org/10.5067/modis/mod11a2.006>>. Acesso em: 14 mar. 2017.

WERNECK, Guilherme Loureiro. Visceral leishmaniasis in Brazil: Rationale and concerns related to reservoir control. **Revista de Saude Publica**, São Paulo, v. 48, n. 5, p. 851–856, out. 2014.

WHO. **Control of the leishmaniasis**: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis. Geneva, 2010.

_____. **Leishmaniasis**. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/>> Acesso em: 27 jul. 2017.

_____. **Neglected tropical diseases**. Washington, 2017. Disponível em: <www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/> Acesso em: 27 jul. 2017.

_____. **Plan de acción para fortalecer la vigilancia y control de las leishmaniasis en las Américas 2017-2022**. Washington, 2017.

VAN DEN BOGAART, Erika et al. Prevalence, features and risk factors for malaria co-infections amongst visceral leishmaniasis patients from Amudat hospital, Uganda. **PLOS Neglected Tropical Disease**, v. 6, n. 4, 2012.

VASCONCELOS FILHO, João Manuel; SOARES, Beatriz RibeiroSoares BR. Os conflitos e as contradições na aquisição da moradia social nos enclaves de pobreza urbana no Brasil: uma análise sobre a cidade de Araguaína-Tocantins. **Revista Geográfica de América Central**, Heredia, v. 2, p. 1-14, jul./dez.2011.

APÊNDICE

Apêndice 1 - Scripts do Google Earth Engine, em <https://code.earthengine.google.com/>.

1.1 Umidade máxima

```
var NOAA = ee.ImageCollection("NOAA/CFSV2/FOR6H"),
shape =ee.FeatureCollection("ft:1JeWi4nuLWDchX2fQFgeSYQPwMHUksqaEHFglSru2");
```

```
//centraliza a região de interesse (Tocantins)
```

```
Map.setCenter(-48.298247, -10.175280, 5);
```

```
// Get humidity min data for 1 year.
```

```
var umid_max = NOAA
```

```
  .filterDate('2010-12-01', '2010-12-31')
```

```
  .select('Maximum_specific_humidity_at_2m_height_above_ground_6_Hour_Interval')
```

```
  .map(function(image) {
```

```
    // Data to kg to g
```

```
    return image.multiply(1000)
```

```
      .set('system:time_start', image.get('system:time_start'));
```

```
  });
```

```
  var umid_maxR = umid_max.reduce(ee.Reducer.mean());
```

```
// Make the chart, set the options.
```

```
var chart1 = ui.Chart.image.byRegion({
```

```
  image: umid_maxR,
```

```
  regions: shape,
```

```
  scale: 200,
```

```
  xProperty: 'CODIGO',
```

```
});
```

```
chart1.setOptions({
```

```
  title: 'Umidade maxima 2010',
```

```

vAxis: {title: 'g/kg'},
hAxis: {title: 'Cases'},
legend: 'none',
  lineWidth: 1,
});
// Print the chart.
print(chart1);

```

1.2 Umidade Mínima

```

//centraliza a região de interesse (Tocantins)
Map.setCenter(-48.298247, -10.175280, 5);

// Get humidity min data for 1 year.
var umid_min = NOAA
  .filterDate('2010-12-01', '2010-12-31')
  .select('Minimum_specific_humidity_at_2m_height_above_ground_6_Hour_Interval')
  .map(function(image) {
    // Data to kg to g
    return image.multiply(1000)
      .set('system:time_start', image.get('system:time_start'));
  });
var umid_minR = umid_min.reduce(ee.Reducer.mean());
// Make the chart, set the options.
var chart1 = ui.Chart.image.byRegion({
  image: umid_minR,
  regions: shape,
  scale: 200,
  xProperty: 'CODIGO',
});
chart1.setOptions({
  title: 'Umidade min 2010',
  vAxis: {title: 'g/kg'},
  hAxis: {title: 'Cases'},

```

```

    legend: 'none',
    lineWidth: 1,
  });
  // Print the chart.
  print(chart1);

```

1.3 Enhanced Vegetation Index (EVI)

```

//centraliza a refião de interesse (Tocantins)

Map.setCenter(-48.298247, -10.175280, 5);

// Get IV data for 1 year.

var evi = ee.ImageCollection('MODIS/MOD13Q1')
  .filterDate('2014-01-01', '2014-12-31')
  .select('EVI')
  .map(function(image) {
    // Data to IV.
    return image.multiply(0.0001).set('system:time_start', image.get('system:time_start'));
  });
var evix = evi.reduce(ee.Reducer.mean());

//shape por ano
var shape =
ee.FeatureCollection("ft:1JeWi4nuLWDchX2fQFgeSYQPwMHUksqaEHFglSru2");
Map.addLayer(shape);

// Make the chart, set the options.

var chart2 = ui.Chart.image.byRegion({
  image: evix,
  regions: shape,
  scale: 200,
  xProperty: 'CODIGO',
});
chart2.setOptions({
  title: 'evi 2014',
  vAxis: {title: 'IV'},
  hAxis: {title: 'Cases'},
  legend: 'none',
  lineWidth: 1,
});

```

```
// Print the chart.
print(chart2);
```

1.4 Temperatura mínima e máxima

```
//centraliza a região de interesse (Tocantins)
Map.setCenter(-48.298247, -10.175280, 5);

//SHAPE (municipios do Tocantins)
var TO_mun =
ee.FeatureCollection("ft:1JeWi4nuLWDchX2fQFgeSYQPwMHUksqaEHFglSru2");
Map.addLayer(TO_mun, {color: 'FF0000'}, 'Municipios do Tocantins');//visualização do
"shape"

// Get temperature data for 1 year.
var lstday = ee.ImageCollection('MODIS/MOD11A2')
  .filterDate('2010-01-01', '2010-12-31')
  .select('LST_Day_1km')
  .map(function(image) {
    // Data to Kelvin to celsius.
    return image.multiply(0.02).subtract(273.15)
      .set('system:time_start', image.get('system:time_start'));
  });
var tmean1 = lstday.reduce(ee.Reducer.mean());
//Map.addLayer(tmean1);

var lstnight = ee.ImageCollection('MODIS/MOD11A2')
  .filterDate('2010-01-01', '2010-12-31')
  .select('LST_Night_1km')
  .map(function(image) {
    // Data to Kelvin to celsius.
    return image.multiply(0.02).subtract(273.15)
      .set('system:time_start', image.get('system:time_start'));
  });
var tmean2 = lstnight.reduce(ee.Reducer.mean());
//Map.addLayer(tmean2);

//shape por ano
//var shape =
ee.FeatureCollection("ft:1JeWi4nuLWDchX2fQFgeSYQPwMHUksqaEHFglSru2")
// .filterMetadata('YEAR','equals','2010.000000');
//Map.addLayer(shape);

// Make the chart, set the options.
var chart1 = ui.Chart.image.byRegion({
  image: tmean1,
```



```

regions: TO_mun,
scale: 200,
xProperty: 'CODIGO',
});
chart1.setOptions({
title: 'Temp day 2010',
vAxis: {title: 'Celsius'},
hAxis: {title: 'Cases'},
legend: 'none',
lineWidth: 1,
});

var chart2 = ui.Chart.image.byRegion({
image: tmean2,
regions: TO_mun,
scale: 200,
xProperty: 'CODIGO',
});
chart2.setOptions({
title: 'Temp night 2010',
vAxis: {title: 'Celsius'},
hAxis: {title: 'Cases'},
legend: 'none',
lineWidth: 1,
});

// Print the chart.
print(chart1);
print(chart2);

```

1.5 Elevação

```

var srtm = ee.Image("CGIAR/SRTM90_V4"),
    TO_mun =
ee.FeatureCollection("ft:1JeWi4nuLWDchX2fQFgeSYQPwMHUksqaEHFglSru2");

```

```

//centraliza a refião de interesse (Tocantins)
Map.setCenter(-48.298247, -10.175280, 5);

```

```

//SHAPE (municipios do Tocantins)
Map.addLayer(TO_mun, {color: 'FF0000'}, 'Municipios do Tocantins');
//visualização do "shape"

```

```

//var mean = srtm.reduceRegion('mean',TO_mun);
//print(mean);

```

```
var chart1 = ui.Chart.image.byRegion({
  image: srtm,
  regions: TO_mun,
  scale: 200,
  xProperty: 'CODIGO',
});
```

```
// Print the chart.
print(chart1);
```

1.6 Precipitação

```
//centraliza a refião de interesse (Tocantins)
```

```
Map.setCenter(-48.298247, -10.175280, 5);
```

```
// Get precipitation data for 1 year.
```

```
var prec = ee.ImageCollection("UCSB-CHG/CHIRPS/PENTAD")
  .filterDate('2010-01-01', '2010-12-31')
  .select('precipitation');
```

```
var precx = prec.reduce(ee.Reducer.mean());
//Map.addLayer(precx);
```

```
//shape
```

```
var shape =
```

```
ee.FeatureCollection("ft:1JeWi4nuLWDchX2fQFgeSYQPwMHUksqaEHFglSru2");
```

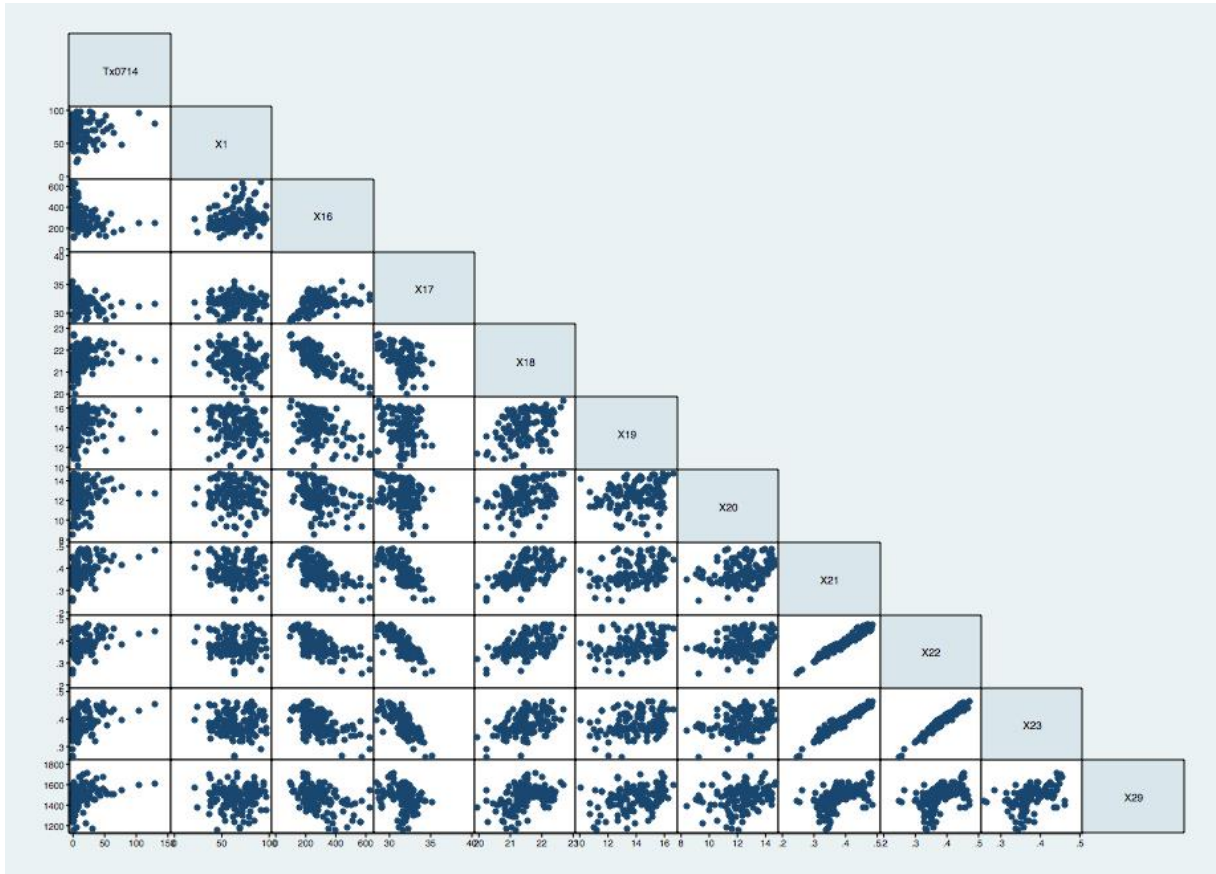
```
Map.addLayer(shape);
```

```
// Make the chart, set the options.
```

```
var chart1 = ui.Chart.image.byRegion({
  image: precx,
  regions: shape,
  scale: 200,
  xProperty: 'CODIGO',
});
chart1.setOptions({
  title: 'precipitation 2010',
  vAxis: {title: 'mm/pentad'},
  hAxis: {title: 'Cases'},
  legend: 'none',
  lineWidth: 1,
});
```

```
// Print the chart.
print(chart1);
```

1.7 Matriz de correlação das variáveis climáticas e ambientais com a taxa de incidência de LV acumulada de 2007 a 2014.



Nota: Correlação por meio do teste de Spearman ao nível de significância de P-valor menor que 1%.

Legenda

Tx0714 = taxa bruta acumulada de incidência de LV no período de 2007 a 2014

X1 = taxa de urbanização

X16 = elevação(m)

X17 = temperatura máxima (°C)

X18 = temperatura mínima (°C)

X19 = umidade máxima (g/Kg)

X20 = umidade mínima (g/Kg)

X21 = enhanced vegetation index 2007

X22 = enhanced vegetation index 2010

X23 = enhanced vegetation index 2014

X29 = precipitação pluviométrica (mm)

ANEXOS

Anexo 1 - Ficha de investigação de leishmaniose visceral (2001 a 2006).

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

Anexo 2 - Ficha de investigação de leishmaniose visceral (2007 a 2014).

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE INVESTIGAÇÃO		LEISHMANIOSE VISCERAL		Nº		
CASO SUSPEITO: Todo indivíduo proveniente de área com ocorrência de transmissão, com febre e esplenomegalia. Todo indivíduo proveniente de área sem ocorrência de transmissão, com febre e esplenomegalia, desde que descartado os diagnósticos diferenciais mais frequentes na região.								
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação		2 - Individual		3 Data da Notificação			
	2 Agravo/doença				Código (CID10)			
	LEISHMANIOSE VISCERAL				B 5 5.0			
Notificação Individual	4 UF	5 Município de Notificação			Código (IBGE)			
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)				Código		7 Data dos Primeiros Sintomas	
	8 Nome do Paciente						9 Data de Nascimento	
Dados de Residência	10 (ou) Idade		11 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado		12 Gestante		13 Raça/Cor	
	14 Escolaridade		1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre 4- Idade gestacional ignorada 5-Não 6- Não se aplica 9- Ignorado		1-Branca 2-Preta 3- Amarela 4-Parada 5-Indígena 9- Ignorado			
	15 Número do Cartão SUS		16 Nome da mãe					
	17 UF	18 Município de Residência			Código (IBGE)		19 Distrito	
Dados Complementares do Caso	20 Bairro		21 Logradouro (rua, avenida,...)			Código		
	22 Número	23 Complemento (apto., casa, ...)				24 Geo campo 1		
	25 Geo campo 2		26 Ponto de Referência				27 CEP	
	28 (DDD) Telefone		29 Zona		1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado		30 País (se residente fora do Brasil)	
	31 Data da Investigação		32 Ocupação					
Antec. Epietm.	33 Manifestações Clínicas (sinais e sintomas) 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado							
	<input type="checkbox"/> Febre <input type="checkbox"/> Fraqueza <input type="checkbox"/> Edema		<input type="checkbox"/> Emagrecimento <input type="checkbox"/> Tosse e/ou diarreia <input type="checkbox"/> Palidez		<input type="checkbox"/> Aumento do Baço <input type="checkbox"/> Quadro infeccioso <input type="checkbox"/> Fenômenos hemorrágicos		<input type="checkbox"/> Aumento do Fígado <input type="checkbox"/> Icterícia <input type="checkbox"/> Outros	
Dados Clínicos	34 Co - infecção HIV							
	1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado							
Dados Labor. /Class. do caso	35 Diagnóstico Parasitológico		36 Diagnóstico Imunológico		37 Tipo de Entrada			
	1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado		1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado		<input type="checkbox"/> IFI <input type="checkbox"/> Outro			
Tratamento	38 Data do Início do Tratamento		39 Droga Inicial Administrada		3 - Pentamidina 5 - Outras			
			1 - Antimonial Pentavalente 2 - Anfotericina b		4 - Anfotericina b lipossomal 6 - Não Utilizada			
	40 Peso	41 Dose Prescrita em mg/kg/dia Sb ⁺⁵			42 N° Total de Ampolas Prescritas			
		1-Maior ou igual a 10 e menor que 15 2-Maior ou igual a 15 e menor que 20 3-Maior ou igual a 20			Ampolas			
43 Outra Droga Utilizada, na Falência do Tratamento Inicial								
1 - Anfotericina b 2 - Anfotericina b lipossomal 3 - Outras 4 - Não se Aplica								
Leishmaniose Visceral		Sinan NET			SVS		27/09/2005	

