

The background of the entire cover is a microscopic image of several Leishmania parasites. These are elongated, spindle-shaped organisms with a textured, slightly granular surface. Each parasite has a long, thin, wavy flagellum extending from one end. The parasites are set against a dark red, almost black, background with some lighter, orange-red highlights, giving it a dramatic, scientific appearance.

Iolanda Graepp Fontoura
Volmar Moraes Fontoura
Floriacy Stabnow Santos
Marcelino Santos Neto
Marcela de Oliveira Feitosa
Ana Lúcia Abreu Silva

ANÁLISE ESPACIAL DA OCORRÊNCIA DE LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL

IOLANDA GRAEPP-FONTOURA
VOLMAR MORAIS-FONTOURA
FLORIACY STABNOW SANTOS
MARCELINO SANTOS-NETO
MARCELA DE OLIVEIRA FEITOSA
ANA LÚCIA ABREU-SILVA

ANÁLISE ESPACIAL DA OCORRÊNCIA DE LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL

1ª ed.

Piracanjuba-GO
Editora Conhecimento Livre
Piracanjuba-GO

1ª ed.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

GRAEPP-FONTOURA, IOLANDA
G339A ANÁLISE ESPACIAL DA OCORRÊNCIA DE LEISHMANIOSE VISCERAL NO
BRASIL / IOLANDA GRAEPP-FONTOURA, VOLMAR MORAIS-FONTOURA, FLORIACY
STABNOW SANTOS, MARCELINO SANTOS-NETO, MARCELA DE OLIVEIRA FEITOSA,
ANA LÚCIA ABREU-SILVA. Piracanjuba-GO
Editora Conhecimento Livre, 2023

169 f.: il

DOI: 10.37423/2023.edcl737

ISBN: 978-65-5367-304-5

Modo de acesso: World Wide Web

Incluir Bibliografia

1. análise-espacial 2. leishmaniose-visceral-humana 3. leishmaniose-visceral-canina 4. indicadores-ambientais 5. análise-de-aglomerados I. GRAEPP-FONTOURA, IOLANDA II. MORAIS-FONTOURA, VOLMAR III. SANTOS, FLORIACY STABNOW IV. SANTOS-NETO, MARCELINO V. FEITOSA, MARCELA DE OLIVEIRA VI. ABREU-SILVA, ANA LÚCIA VII. Título

CDU: 28.9

<https://doi.org/10.37423/2023.edcl737>

O conteúdo dos artigos e sua correção ortográfica são de responsabilidade exclusiva dos seus respectivos autores.

EDITORIA CONHECIMENTO LIVRE

Corpo Editorial

MSc Edson Ribeiro de Britto de Almeida Junior

MSc Humberto Costa

MSc Thays Merçon

MSc Adalberto Zorzo

MSc Taiane Aparecida Ribeiro Nepomoceno

PHD Willian Douglas Guilherme

MSc Andrea Carla Agnes e Silva Pinto

MSc Walmir Fernandes Pereira

MSc Edisio Alves de Aguiar Junior

MSc Rodrigo Sanchotene Silva

MSc Wesley Pacheco Calixto

MSc Adriano Pereira da Silva

MSc Frederico Celestino Barbosa

MSc Guilherme Fernando Ribeiro

MSc. Plínio Ferreira Pires

MSc Fabricio Vieira Cavalcante

PHD Marcus Fernando da Silva Praxedes

MSc Simone Buchignani Maigret

Dr. Adilson Tadeu Basquerote

Dra. Thays Zigante Furlan

MSc Camila Concato

PHD Miguel Adriano Inácio

MSc Anelisa Mota Gregoleti

PHD Jesus Rodrigues Lemos

MSc Gabriela Cristina Borborema Bozzo

MSc Karine Moreira Gomes Sales

Dr. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares

MSc Pedro Panhoca da Silva

MSc Helton Rangel Coutinho Junior

MSc Carlos Augusto Zilli

MSc Euvaldo de Sousa Costa Junior

Dra. Suely Lopes de Azevedo

MSc Francisco Odecio Sales

MSc Ezequiel Martins Ferreira

MSc Eliane Avelina de Azevedo Sampaio



10.37423/2023.edcl737



DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais Adolph Heinrich e Esther Bruns Graepp e aos meus irmãos André Graepp e Adolf Graepp (in memoriam), os quais foram embora cedo demais. Conquisto esta vitória e dedico a eles, que nem por um minuto se ausentaram dos meus pensamentos. Por terem sido meu porto seguro. Por terem me ensinado desde cedo o significado do amor, do diálogo e da responsabilidade. Por terem me ensinado gradativamente a descobrir o valor da família. Por suas orações e educação constante. Obrigada por terem sido os melhores pais do mundo e obrigada ao meu irmão André, que dedicou parte de sua vida em prol da educação das irmãs e ao meu irmão Adolfo que sempre foi um ótimo irmão, exemplo como pai, esposo e filho.

“O coração do sábio é mestre de sua boca e aumenta a persuasão nos seus lábios.”

(Sábio Salomão)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente quero agradecer a DEUS, que tudo criou, e ao longo de minha vida concedeu a sustentação necessária a essa jornada de profissionalização e aquisição de conhecimentos.

Agradeço a todos que de alguma maneira contribuíram para elaboração deste trabalho:

Ao meu esposo Volmar Moraes Fontoura, companheiro, capaz de suportar o convívio ao meu lado, de chorar na minha tristeza, vibrar com a minha alegria e que não mediu esforços em auxiliar-me. Eu te amo!

Aos meus filhos Ebenézer e Maikon, pois são pessoas especiais que a vida colocou em meu caminho. Obrigada aos meus eternos amores, amo vocês!

Aos meus irmãos Adolfo, André (in memoriam), Marlene, Lídia, Ruth, cunhados (as) e demais familiares. Após essa longa jornada, na certeza que não conseguiria sozinha. Agradeço a vocês pela compreensão do meu tempo restrito, pelas alegrias compartilhadas e pelo incentivo, amo vocês.

Aos meus sobrinhos Heinrich e Karla, bem como ao pastor Dário e Marta que tão bondosamente me acolheram em seus lares enquanto cursava o doutorado.

À Universidade Federal do Maranhão, que me proporcionou a oportunidade de cursar este doutorado, a qual me auxiliou nesta jornada.

Em nome da Prof.a Dr.a Floriacy Stabnow Santos e o Prof. Dr. Marcelino Santos Neto, agradeço aos demais colegas de trabalho do curso de enfermagem da UFMA – Campus de Imperatriz pelo apoio, companheirismo e parceria.

Ao meu grande amigo Professor Ribamar Silva, que me ensinou os primeiros passos de como escrever trabalhos científicos.

Aos meus amigos e colegas do curso de doutorado, que durante esses anos compartilharam os desafios e as alegrias.

Ao Prof. Dr. Luiz Fernando C. Nascimento, meu orientador no curso de mestrado, ocasião em que me ensinou a trabalhar com o software TerraView e sempre me atendeu quando precisei.

Meus sinceros agradecimentos a minha orientadora, Prof.a Dr.a Ana Lúcia Abreu Silva, sem a qual este trabalho seria um mero papel. Obrigada pelos valiosos ensinamentos, paciência e dedicação no decorrer da elaboração da tese. Minha admiração, por ser um exemplo de profissionalismo, serviu-me de espelho para o que um dia quero ser.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. David Soeiro Barbosa, que mesmo sem me conhecer aceitou o desafio de auxiliar-me nesta empreitada, seus ensinamentos foram de grande valia para aprimorar meus conhecimentos, principalmente sobre a ferramenta TerraView, leishmaniose visceral e revisão sistemática.

Aos professores, que desde o início do Curso de doutorado, contribuíram enfaticamente com a minha formação. Devo a vocês respeito e agradecimento por terem ido muito além dos livros e teorias.

Agradeço a todos os que acreditaram no meu potencial e que me incentivaram sempre na realização deste sonho. Assim como aos meus amigos da Igreja Adventista do Sétimo Dia, em especial aos membros do Pequeno Grupo “Sementes da Esperança”, que sempre estiveram ao meu lado me incentivando e orando por mim.

À agência financiadora FAPEMA pelo auxílio cedido para a confecção da tese e apoio ao projeto de pesquisa.

LISTA DE SIGLAS

AIH: Assistência e Informação Hospitalar

CDC: Centers for Disease Control

CID: Classificação Internacional de Doenças

DATASUS: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

EMBRAPA: Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária

ESF: Estratégia de Saúde da Família

FEOP: Federação Educativa de Ouro Preto

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

HIV-LVA: Vírus da Imunodeficiência Humana – Leishmaniose Visceral Americana

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IDH: Índice de Desenvolvimento Humano

IFI: Imunofluorescência Indireta

Ign: Ignorado

INEP: Instituto Nacional de Ensino e Pesquisa

INPE: Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais

Hab.: habitantes

LISA: Indicadores Locais de Associação Espacial

LVH: Leishmaniose visceral humana

MAPA: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

OMS: Organização Mundial de Saúde

PCLV: Programa de Controle da Leishmaniose Visceral

SEFIN/RO: Secretaria do Estado de Finanças/Rondônia

SIG: Sistemas de Informação Geográfica

SINAN: Sistema de Informação de Agravos e Notificação

SUS: Sistema Único de Saúde

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Endemicidade mundial de leishmaniose visceral em 2015	18
Figura 2 - A: Distribuição de casos autóctones de LVH segundo município do Brasil em 2002. Fonte: Ministério da Saúde (2014). B: Mapa de estratificação das áreas de transmissão da leishmaniose visceral segundo município de residência e média de casos humanos no Brasil entre 2007 a 2009	21
Figura 3 - Fêmea de Flebotomíneo adulto (foto ampliada do mosquito sobre a pele humana)	22
Figura 4 - Ciclo evolutivo esquemático de <i>Leishmania</i> sp	24
Figura 5 - Cão com onicogribose (pata do cão com crescimento de unhas)	26
Figura 6 - Cão com lesões de face e de orelha	26
Figura 7 - Cão com LV, apresentando apatia, alopecia e lesões no corpo	27
Figura 8 - LV em humanos (hepatoesplenomegalia: desenho no abdômen – à direita o fígado e à esquerda o baço)	28
Figura 9 - Paciente com LVH forma oligossintomática (sintomas inespecíficos)	29
Figura 10 - LV - Fase aguda (hepatoesplenomegalia: desenho no abdômen, à direita o fígado e à esquerda o baço)	30
Figura 11 - Paciente com LVH - Período de estado (hepatoesplenomegalia: desenho no abdômen, à direita o fígado e à esquerda o baço)	30
Figura 12 - Período Final - Paciente com LVH (hepatoesplenomegalia: desenho no abdômen, à direita o fígado e à esquerda o baço)	31
Figura 13 – Fluxograma com as medidas recomendadas para o programa de vigilância e controle da LVH em áreas com transmissão moderada e intensa	38
Figura 14 - Distribuição espacial das taxas de mortalidade média anual (por 100.000 habitantes) relacionada à VL após alisamento pelo método empírico local bayesiano por municípios de residência, Brasil, 2000-2011	42

Resumo: A Leishmaniose Visceral Humana (LVH) é uma doença de grande significância epidemiológica, tornando-se um problema de saúde pública, com altos índices de morbidade e mortalidade; e em regiões onde ocorre a sobreposição geográfica da LVH e do vírus imunodeficiência humana (HIV), estes índices são ainda maiores. O objetivo deste estudo foi identificar padrões espaciais da distribuição da leishmaniose visceral no Brasil entre os anos de 2001 e 2015. A metodologia utilizada foi um estudo ecológico e exploratório, utilizando as ferramentas de geoprocessamento para elaborar mapas temáticos, construídos pelo *software* TerraView 4.2.2, com dados secundários obtidos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Esse *software* nos permitiu obter os valores de Moran global – I e Moran local – LISA. Foram relatados 53.994 casos de leishmaniose visceral no período de estudo entre 2001 e 2015, com uma taxa média anual (TMA 2,59/100.000 habitantes (hab.)); sexo masculino, 33.502 (62%, TMA 2,43/100.000 hab.); maior incidência entre indígenas (TMA 2,91/100.000 hab.); faixa etária prevalente entre 1 e 4 anos (30%); maior incidência em <1 ano (TMA 3,76/100.000 hab.); 3.589 óbitos (taxa 0,12/100.000 hab.); proporção maior na região Nordeste, 29.968 (56%); maior incidência na região Norte (TMA 7,04/100.000 hab.). Maranhão foi o prevalente, com 8.194 (15%) dos casos notificados; maior índice no estado do Tocantins (TMA 21,65/100.000 hab.); 2.231 casos de coinfeção LVH/HIV no período de estudo entre 2007 e 2015 (TMA 0,13/100.000 hab.), em 204 municípios brasileiros (4%). As principais características epidemiológicas dos casos de coinfeção LVH/HIV foram: acomete principalmente homens (77%; TMA 0,20/100.000 hab.); prevalente na faixa etária entre 20 e 39 anos (51%), com maior TMA entre 40 e 59 anos (TMA 0,20/100.000 hab.); concentra-se principalmente na região Nordeste (51%), com maior TMA na região Centro-Oeste (TMA 0,26/100.000 hab.); elevada concentração de casos em Minas Gerais (17%), com maior TMA no estado do Mato Grosso do Sul (TMA 1,17/100.000 hab.). O índice de Moran global foi de 0,46 ($p < 0,01$), o que indicou similaridade entre municípios com presença de autocorrelação espacial significativa. Foi possível observar a presença de aglomerados análogos entre os municípios vizinhos nos mapas temáticos de LVH, Leishmaniose Visceral Canina (LVC), LVH/HIV, HIV, lixo, sem rede de esgoto e menor índice de desenvolvimento humano (IDH). Os mapas de *Moran Map* relativos à região Nordeste, parte da região Centro-Oeste, parte da região Norte e LISA Map mostraram aglomerados estatisticamente significantes ($p < 0,001$). Conclui-se que a técnica de geoprocessamento possibilitou a detecção e a análise dos aglomerados de taxas de LVH com as variáveis propostas, bem como os locais com maiores e menores necessidades de intervenção. Foi possível observar uma diminuição gradativa nas TMA da LVH, manutenção das

taxas de mortalidade e discreta diminuição nas TMA de casos novos, porém aumento significativo no número de casos de coinfeção LVH/HIV.

Palavras-chave: Análise Espacial. Leishmaniose Visceral Humana. Leishmaniose Visceral Canina. Indicadores Ambientais. Análise de Aglomerados. Brasil.

Sumário

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1 LV E FATORES AMBIENTAIS	16
2.1.1 HISTÓRIA DA LEISHMANIOSE VISCERAL E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	17
2.1.2 AGENTE ETIOLÓGICO, CICLO BIOLÓGICO E VETORES	21
2.1.4 ASPECTOS CLÍNICOS NO CÃO	25
2.1.4 ASPECTOS CLÍNICOS NO HOMEM	27
2.1.5 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO HUMANO	31
2.1.6 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO CANINO	33
2.1.7 PROGRAMA DE VIGILÂNCIA E CONTROLE DA LEISHMANIOSE VISCERAL	33
2.1.8 COINFECÇÃO DA LVH E HIV	39
3 OBJETIVOS	43
3.1 OBJETIVO GERAL	43
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	43
SEGUNDA SEÇÃO	44
CAPÍTULO 1 – ARTIGO 1	44
ANÁLISE ESPACIAL DA OCORRÊNCIA DE LEISHMANIOSE VISCERAL	44
NO BRASIL: LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA (LVH), LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA E FATORES AMBIENTAIS	44
CURTO: LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA (LVH), LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA E FATORES AMBIENTAIS	44
1 INTRODUÇÃO.....	46
MATERIAL E MÉTODOS	47
RESULTADOS	51
DISCUSSÃO	63
REFERÊNCIAS	69
5 CAPÍTULO 2 – ARTIGO 2 COINFECÇÃO LEISHMANIA / HIV: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, DIAGNÓSTICO, ABORDAGENS CLÍNICAS E TERAPÊUTICAS E SUA DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL NO BRASIL	80

LEISHMANIA/HIV CO-INFECTION IN BRAZIL	80
INTRODUÇÃO	83
MÉTODOS	84
ÁREA DE ESTUDO	84
RESULTADOS	88
PADRÕES ESPACIAIS DA COINFEÇÃO LVH/HIV E A SOBREPOSIÇÃO DE LVH SEM HIV E HIV	96
DISCUSSÃO	99
AGRADECIMENTOS	103
REFERÊNCIAS	104
6 CAPÍTULO 3 – ARTIGO 3	109
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E LABORATORIAIS DA LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA (LVH) ASSOCIADA À CO-INFEÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV): REVISÃO SISTEMÁTICA.	109
INTRODUÇÃO	112
MATERIAL E METODOS	113
RESULTADOS	115
DISCUSSÃO	132
REFERÊNCIAS	142
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	148
8 CONCLUSÕES	149
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	150
ELEMENTOS PÓS-TEXTUAIS	161

PRIMEIRA SEÇÃO

1 INTRODUÇÃO

As ações antrópicas têm se tornado cada vez mais intensas, resultando em graves consequências para a saúde, não apenas do ser humano, mas também de todo o planeta. No último século, a evolução tecnológica ultrapassou o limite de exploração da natureza pelo homem, provocando a degradação do meio ambiente, gerando verdadeiras catástrofes e até mesmo uma crise ecológica que o mundo vivencia no período pós-industrial (ALBUQUERQUE et al., 2014; SILVA; ABUD, 2016). E essas mudanças causadas no meio ambiente têm favorecido a transmissão de diversas doenças, como as leishmanioses, que na atualidade ocupam a 6ª posição no *ranking* mundial dentre as doenças infecciosas prioritárias (MACHADO; SILVA; VILANI, 2016; WORLD HEALTH ORGANIZATION., 2015). Em 2015, a Organização Mundial da Saúde (OMS) informou que a leishmaniose visceral (LV) está presente em 56 países, sendo que 90% dos casos ocorrem em sete países, como o Brasil, Etiópia, Quênia, Índia, Sudão, Somália e Sudão do Sul (WORLD HEALTH ORGANIZATION., 2017; MACHADO; SILVA; VILANI, 2016)

A leishmaniose visceral humana (LVH) tornou-se um problema de saúde pública, sendo notificada em diferentes regiões e classes sociais, especialmente em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. No Brasil, o índice maior de notificações encontrava-se, na década de 90, em torno de 90% das notificações, nos estados nordestinos. No entanto, a expansão desordenada das periferias nas pequenas e grandes cidades, sem infraestrutura adequada, favoreceu ambientes propícios para a proliferação e adaptação do mosquito palha e consequentemente a expansão da doença para outras regiões, como Centro-Oeste e Sudeste. Assim sendo, houve diminuição da porcentagem na região Nordeste para 77% (BRASIL, 2014; BRASIL, 2015).

A leishmaniose visceral é uma doença de grande significância epidemiológica por envolver espécies diferentes do gênero *Leishmania*, comportamentos de vetores flebotômíneos, como o *Lutzomyia longipalpis*, hospedeiros e reservatórios nos ciclos de transmissão (BARBOSA; WERNECK, 2011; VIANNA et al., 2016). É possível observar um crescente aumento de casos de LV. Clinicamente, esta doença, pode ser classificada nas formas: assintomática, oligoassintomática e calazar clássico. Geralmente caracterizada por febre, palidez cutânea e hepatoesplenomegalia, podendo vir acompanhada de diarreia e tosse. Os indivíduos mais acometidos são as crianças, principalmente as menores de 1 ano, e a doença pode estar associada a outros processos infecciosos, inclusive o vírus da imunodeficiência adquirida humana (HIV), que tem grandes chances de desenvolver a doença com

altas taxas de mortalidade e recidivas. Geralmente, a LV é fatal em 95% dos casos se não tratada. Estima-se que, entre 50.000 e 90.000 casos da doença por ano (WHO, 2017).

Trata-se de uma doença endêmica em muitos países, sendo o Brasil responsável pela maioria dos casos na América do Sul. Situações epidemiológicas, socioeconômicas e processos ecológicos podem reduzir o impacto dos programas de controle. No Brasil, são notificados a cada ano cerca de 3.500 casos de LV (OTRANTO; DANTAS-TORRES, 2013). Nos últimos 12 anos foram notificados cerca de 40.500 casos e esse número tem aumentado ao longo dos anos. Entre os estados mais acometidos, encontram-se o Maranhão, Ceará, Bahia, Piauí, Tocantins, Pará, Minas Gerais, Mato Grosso do Sul e São Paulo (BRASIL, 2015). Geralmente, os casos estão relacionados à má qualidade de vida e desnutrição infantil (DUARTE-CUNHA et al., 2012).

Ainda não foi descoberta nenhuma estratégia eficaz no controle e tratamento da leishmaniose visceral canina (LVC) (COSTA et al., 2013). Tem sido utilizada uma metodologia clássica desde 1950 por órgãos governamentais, porém sem diminuição da incidência da doença em coeficientes aceitáveis, denotando as vulnerabilidades destas estratégias empregadas. As medidas de controle, como a eutanásia de cães positivos sorologicamente e inseticidas, no Brasil, têm sido utilizadas como principal estratégia de combate e controle (ARAÚJO et al., 2013).

Recentemente foi aprovado pela comissão de Assuntos Sociais do Senado Federal o Projeto de Lei da Câmara no 17, de 2017, que dispõe sobre a proibição da eliminação de cães e gatos, exceto nos casos da eutanásia de males, enfermidades infectocontagiosas, doenças graves que possam colocar em risco a vida humana ou de outros animais (CASTELO BRANCO et al., 2016; VAN GRIENSVEN et al., 2014).

A sobreposição geográfica da LV e da infecção pelo HIV tornou-se um problema emergente de saúde pública com alto índice de casos e mortalidade. Casos de coinfeção LV/HIV são relatados em 35 países pela Organização Mundial da Saúde (OMS). A maioria dos casos é registrada em países desenvolvidos, como Espanha, França, Itália e Portugal (KARAGIANNIS VOULES et al., 2013; MARTINS MELO; LIMA; ALENCAR et al., 2014; NASCIMENTO et al., 2011), sendo prevalente entre os usuários de drogas (BRASIL, 2015), que adquirem as formas amastigotas de *Leishmania* pela picada da agulha (VAN GRIENSVEN et al., 2014). No entanto, altos índices de coinfeção também têm sido registrados em países em desenvolvimento como o Brasil (COTA et al., 2014), a Índia (BURZA et al., 2014) e Etiópia (DIRO et al., 2014, 2015; HURISSA et al., 2010; RITMEIJER et al., 2011). Acomete, especialmente, a faixa etária próxima dos 38 anos, sexo masculino (91,6%), homossexuais (CARVALHO et al., 2013; INOCÊNCIO et al., 2011). Também tem ocorrido aumento de notificações entre heterossexuais e

mulheres (COURA-VITAL et al., 2014). A coinfeção tem sido registrada na América do Norte e em outras regiões onde a LV é endêmica (TÁVORA; NOGUEIRA; GOMES, 2015).

O uso das ferramentas de análise espacial e de Sistema de Informação Geográfica (SIG) permite a criação de mapas temáticos que auxiliam na análise e melhor compreensão dos padrões espaciais da distribuição dos dados, possibilitando detectar áreas de maiores riscos, bem como fatores associados, indicando regiões com maiores necessidades de intensificação e/ou priorização de medidas de controle. Modelo de distribuição geográfica tem sido empregado no contexto da LVH (MARTINS-MELO; LIMA; RAMOS; et al., 2014; KARAGIANNIS-VOULES et al., 2013), assim como tem sido amplamente utilizado para análise da distribuição espacial de outros estudos como dengue (RODRIGUES et al., 2016), Zika vírus (OLIVEIRA et al., 2017), entre outros.

Esta pesquisa teve por objetivo identificar padrões espaciais da distribuição da leishmaniose visceral no Brasil, nos anos de 2001 a 2015, bem como identificar áreas com altas densidades de taxas de leishmaniose visceral, observando a existência de autocorrelação da leishmaniose visceral global e local e relacioná-la com os fatores envolvidos, como padrões na distribuição da LV associada à coinfeção por HIV, relacionar os dados da leishmaniose visceral humana (LVH) com leishmaniose visceral canina (LVC), indicadores determinantes na propagação da LVH (lixo jogado em terreno baldio ou logradouro, domicílios sem instalações sanitárias), índice de desenvolvimento humano (IDH), padrões de ciclicidade e variações sazonais.

A presente tese de doutorado foi redigida de acordo com as normas vigentes no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão e está contemplada em três seções:

Primeira seção: introdução; referencial teórico (aborda as questões ambientais, história da LVH e aspectos epidemiológicos, agente etiológico, ciclo biológico e vetores, coinfeção da LVH/HIV, aspectos clínicos no cão e no homem, bem como vigilância direcionada à população humana e canina, ações preventivas e de controle, emprego de ferramentas de análise espacial), o qual consiste de uma revisão fundamentada em publicações contextualizadas no estudo desenvolvido durante o doutorado; objetivos: geral e específicos.

Segunda seção: resultados e discussão de pesquisa subdivididos em capítulos de acordo com os artigos:

Capítulo 1: artigo intitulado “Epidemiological aspects and spatial patterns of human visceral leishmaniasis in Brazil”. O artigo descreve sobre os padrões espaciais da distribuição da leishmaniose visceral no Brasil entre os anos de 2001 e 2015. Esse artigo foi publicado na revista *Parasitology* (Fator

de impacto: 3.437, novo qualis A1) em 2020. Esta seção foi escrita de acordo com os padrões exigidos pelo periódico.

Capítulo 2: artigo intitulado “Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in Brazil: epidemiological profile and spatial patterns”. O artigo descreve a sobreposição geográfica da ocorrência de leishmaniose visceral (LV) e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), no qual foram identificados os padrões da distribuição da LVH associada à coinfeção por HIV no Brasil, no período entre 2007 e 2015. Esse artigo foi publicado na revista *Transações da Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* (Fator de impacto: 2.782, novo qualis A3) em 2023. Esta seção foi escrita de acordo com os padrões exigidos pelo periódico.

Capítulo 3: artigo intitulado: “Epidemiological, clinical and laboratory aspects of human visceral leishmaniasis (HVL) associated with human immunodeficiency virus (HIV) coinfection: a systematic review”. O artigo apresenta os dados de uma revisão na literatura disponível no PubMed, Scielo e Lilacs relacionada com a LVH e sua coinfeção com HIV. Buscou-se analisar aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. Esse artigo foi publicado na revista *Parasitology* (Fator de impacto: 3.437, novo qualis A1) em 2018.

A **Terceira seção** compreende as considerações finais, conclusões e referências bibliográficas. Nos elementos pós-textuais, encontram-se os anexos: termo de autorização do Comitê de Ética e Pesquisa -CEP.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 LV E FATORES AMBIENTAIS

Apesar de o ser humano possuir a capacidade de conviver em harmonia com a natureza sem destruí-la, preservando os recursos naturais, a partir de um crescimento econômico de forma organizada e sustentável, geralmente ele não o faz. O homem destrói as florestas e *habitat* naturais, geralmente no que diz respeito a atividades agrícolas ou pastagens, provocando o desenvolvimento de pestes, patógenos e parasitos responsáveis pelo crescimento do número de doenças que antes não existiam ou se existiam eram em áreas isoladas em números irrisórios. Muitas destas espécies vêm sendo modificadas a partir do crescimento da natureza exótica, sejam vírus insetos ou bactérias (DANTAS-TORRES; BRANDÃO-FILHO, 2006; GUIMARÃES et al., 2015).

Qualquer alteração no ecossistema pode provocar desorganização nos nichos naturais de animais, que outrora se alimentavam somente de animais silvestres, passando a adaptar-se à vida urbana, podendo

provocar perturbações à saúde humana, como é o caso da leishmaniose visceral (ALMEIDA; WERNECK, 2014; GONZÁLEZ; PAZ; FERRO, 2014).

O crescimento desordenado em áreas urbanas, de forma precária, sem estrutura sanitária e em péssimas condições de vida, contribuiu para o crescimento no número de casos da leishmaniose visceral nessas áreas. O panorama ambiental e episódios de doenças endêmicas são intercedidos pela composição demográfica dos povoados e pelo aspecto socioeconômico local, operando a respeito da sustentabilidade e probabilidades de relação com reservatórios e vetores (CAUÁS et al., 2006).

2.1.1 HISTÓRIA DA LEISHMANIOSE VISCERAL E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A LV é endêmica em várias partes do mundo, 56 países e em 5 continentes, considerada uma doença negligenciada (MATSUMOTO, 2014; SILVA, 2014). Apresenta alta taxa de mortalidade, principalmente em indivíduos imunossuprimidos e/ou aqueles que vivem em situações precárias e emergentes. É crescente o número de casos entre portadores de HIV/AIDS devido à dificuldade em se estabelecer o diagnóstico da doença nesses indivíduos coinfectados por LV/HIV, em que as duas doenças favorecem o desenvolvimento uma da outra, bem como a transmissão do parasito por meio da picada da agulha contaminada, compartilhada entre usuários de drogas, tornando desnecessária a presença do inseto vetor e do reservatório canino, principalmente em países da Europa (NEVES, 2016). A doença é amplamente distribuída geograficamente (Figura 1), uma vez que, em 2015, 56 países foram considerados endêmicos por LV. A maioria dos casos (90%) está concentrada em sete países, como Brasil, Etiópia, Índia, Quênia, Somália, Sudão e Sudão do Sul, registrada pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2017). Na América Latina, do total de casos, 90% são encontrados no Brasil, incidência maior na região Nordeste (BRASIL, 2014; FONTOURA; FONTOURA; NASCIMENTO, 2016).

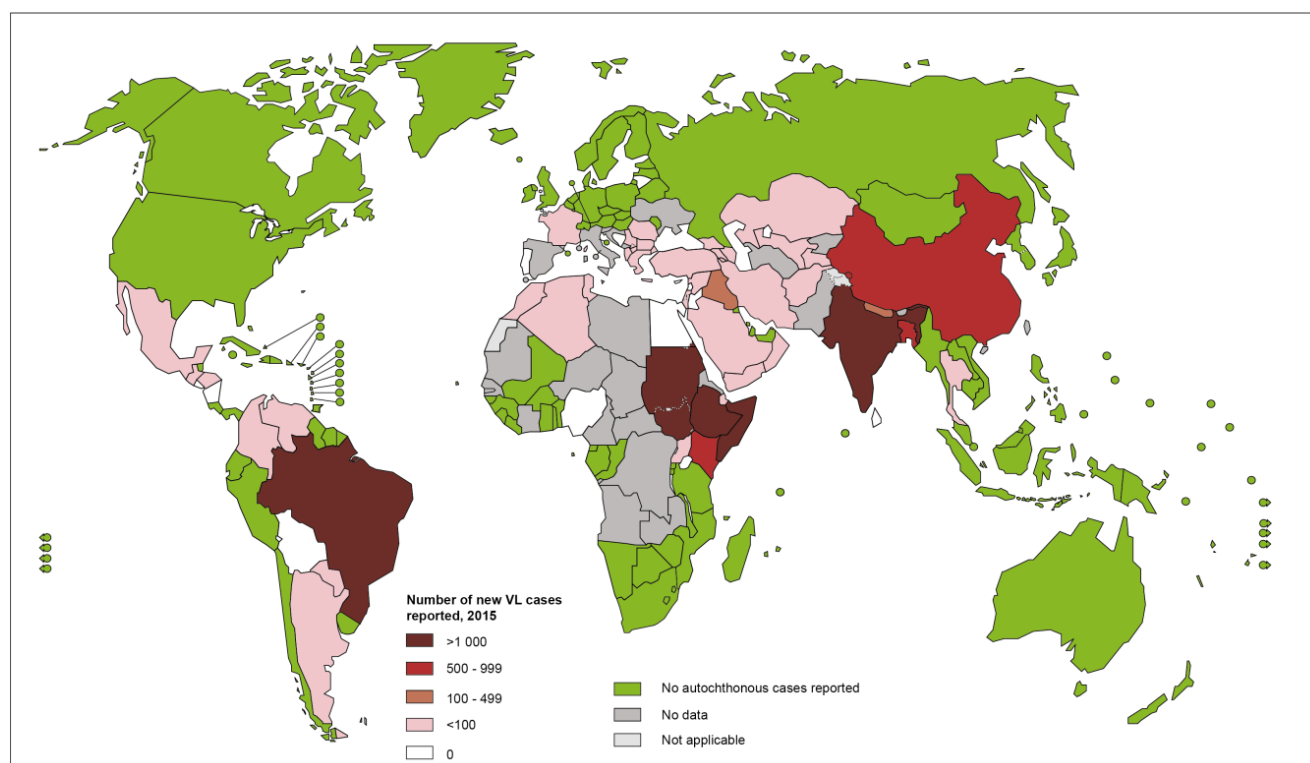


Figura 1 – Endemicidade mundial de leishmaniose visceral em 2015 (WHO, 2017)

A LVH é uma zoonose, que devido às suas características febris, foi muito confundida com outras doenças por não apresentar lesões cutâneas, só foi descrita corretamente em 1822 (OLIVEIRA et al., 2006). Cunningham, em 1885, na Índia, foi o primeiro a fazer observação dos parasitas que causam a LVH (NEVES, 2016). Entretanto, as formas amastigotas do agente etiológico só foram descritas em 1903, por William Boog Leishman, em fragmento de baço de um soldado inglês, proveniente da cidade de Dum Dum, em Calcutá, na Índia, o qual havia morrido de febre dundum (NEVES, 2016; ALMEIDA, 2017; SILVA, 2017). Charles Donovan, também em 1903, evidenciou parasitos em um aspirado esplênico de uma criança hindu com febre irregular (GUIMARÃES, 2014). Nicolle e Comte foram os primeiros a encontrar o parasito em cães na Tunísia em 1908, relacionando o cão como reservatório da doença (SILVA et al., 2011; LEAL, 2017). Em 1931, Theodor Adler, com base nos apontamentos feitos por Sinton, que relacionou a presença de *Phlebotomus argentipes* (Diptera: Psychodidae), comprovou a transmissão do parasito por meio da picada de flebotomíneos em *hamsters* (NEVES, 2016).

A LVH é causada por protozoários da ordem *Kinetoplastida* da família *Trypanosomatidae*, gênero *Leishmania*, classificação feita por Ross, que denominou a *Leishmania donovani* como o agente etiológico da doença, em referência a William Boog Leishman e Charles Donovan, denominação normalmente usada na África, Ásia, Europa e América (SILVA, 2014; ALMEIDA, 2017). Laveran & Mesnil

considerou o parasito indiano, associado ao calazar, como piroplasma, nomeando-o *Piroplasma donovani*. Em 1904, Rogers encontrou em cultura de sangue citratado a 22° C as formas flageladas. Entretanto, normalmente os nomes para doença foram dados de acordo com a região geográfica encontrada: na Índia recebeu o nome de Kala-azar, “doença negra”, devido à pigmentação escura na pele e febre Dum-Dum; leishmaniose visceral infantil na região do Mediterrâneo; leishmaniose visceral americana ou calazar neotropical na América Latina (NEVES, 2016), também chamada popularmente de “barriga d’água”, “doença do cachorro” e “febre dundum” (BRASIL, 2015; SILVA, 2017), febre assam, febre caquexial, esplenomegalia tropical, doença negra indiana (GUIMARÃES, 2014). O primeiro relato de tratamento para a leishmaniose foi introduzido por Vianna em 1912 (ALMEIDA-SOUZA et al., 2016).

O primeiro relato de LV na América do Sul foi na cidade de Assunção, no Paraguai, descrito por Migone em 1913, através de necropsia de um indivíduo procedente da cidade de Corumbá, Mato Grosso, Brasil (ALMEIDA, 2017). Neste mesmo ano, 1913, também foi registrado o primeiro caso de LVH no Brasil, na cidade de Porto Esperança, no estado do Mato Grosso do Sul. Penna, em 1934, por ocasião de um surto de febre amarela, ao fazer viscerotomias de cadáveres com suspeita de febre amarela, detectou 41 casos de leishmaniose visceral em indivíduos procedentes das regiões Norte e Nordeste (SILVA, 2014). O primeiro caso humano *in vivo* foi diagnosticado entre 1936 e 1939, por Evandro Chagas e Cols, que nomearam o parasito *L. chagasi* e indicaram o flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis* como possível vetor, descrito em 1937 por Cunha & Chagas (NEVES, 2016). Mangabeira relatou, em 1938, a presença de *Lutzomyia cruzi* em Corumbá, no estado do Mato Grosso do Sul, e que até 2003 não havia sido encontrado *Lutzomyia longipalpis* como sendo o principal transmissor da doença nessa localidade (COURA-VITAL et al., 2014). Apesar das diferenças de nomes e origem geográfica, as pesquisas sugerem que *L. infantum*, denominada por Nicole, e *Leishmania chagasi*, denominada por Evandro Chagas e Cols, sejam a mesma espécie (MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2015; SILVA, 2017). Dentre as duas espécies que causam a LV, a *Leishmania donovani* é responsável por infecções em humanos, prevalente nos países do velho mundo, enquanto que a *Leishmania infantum* acomete tanto humanos como animais nas Américas (BRIGHENTE, 2017).

No Brasil, o primeiro foco da LV em cães foi descrito, em Abaeté, no Pará, por uma comissão do Instituto Oswaldo Cruz. Deane & Deane descreveram, em 1953, na cidade de Sobral, no estado do Ceará, a presença do parasito na pele de cães infectados, demonstrando o mesmo como possível fonte de infecção para o flebotomíneo, contribuindo na transmissão da doença para o homem. Em 1956, Deane confirmou o cão como reservatório doméstico do parasito. Deane & Deane, em 1962,

confirmaram a raposa como reservatório silvestre da *Leishmania chagasi* (LEAL, 2017; NEVES, 2016). (BRASIL, 2014). Já em 1957, Brener comprovou que o cão tinha papel fundamental na frequência epidemiológica da LVH no Brasil. Além desses animais, esse protozoário foi encontrado parasitando outros animais além dos cães, como gambás e gatos (ALMEIDA, 2017; BRASIL, 2006), porém ainda não foi bem definido o papel epidemiológico dos felinos domésticos como reservatório do agente da LV (BRIGHENTE, 2017). A doença tem sido encontrada em todas as regiões do Brasil (BELO et al., 2013). Inicialmente, a leishmaniose visceral foi caracterizada como uma doença típica da zona rural. No entanto, no final da década de 80, houve expansão e adaptação do vetor para áreas urbanas. Esse vetor é encontrado principalmente no peridomicílio, por exemplo, chiqueiro, galinheiro, paiol, canil, mas também pode ocorrer no intradomicílio (NEVES, 2016; SILVA, 2014; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015; SOUZA; LUZ; RABELLO, 2008).

Na década de noventa, os estados do Nordeste registraram 90% dos casos. Contudo, o crescimento desordenado das periferias nas pequenas e grandes cidades, bem como a falta de infraestrutura adequada, contribuiu para a adaptação do vetor e a expansão da LV para outras regiões do Brasil, como Norte, Centro-Oeste e Sudeste, demonstrando a nítida visão de que a doença se encontra em plena expansão. Assim sendo, diminuiu a porcentagem na região Nordeste para 77% (BRASIL, 2014, 2015; MOREIRA, 2017; SILVA, 2017).

No Brasil, atualmente, em torno de 3.500 notificações são registradas, sendo sua incidência cerca de 2/100.000. A letalidade dos casos tem aumentado gradualmente. No ano 2000, a taxa média de letalidade da doença foi 6,4%, com aumento importante, passando de 3,1% para 7,1%, no ano de 2013, apesar de ter havido diminuição na incidência entre os anos 2000 e 2013, de 1,9 casos para 1,6/ por 100.000 habitantes (BRASIL, 2015; SILVA, 2017).

Na Figura 2, fazendo comparativos entre o mapa A (Distribuição de casos autóctones) e mapa B (estratificação das áreas de transmissão), nota-se que houve um aumento considerável da leishmaniose visceral nos estados brasileiros entre 2002 e 2009. Em 2002, presente em 18 estados e, em 2009, em 23 estados; principalmente em áreas onde antes não havia casos da doença, em 2009 estava presente. Estes dados mostram o grande problema que essa doença representa para a saúde pública. Existe a necessidade de aprimorar as medidas de controle vigentes para a LV, que está se expandindo de forma considerável, principalmente no que diz respeito ao desenvolvimento de políticas públicas no intuito de combater o vetor, detectar e tratar precocemente os casos, buscar novas medidas de controle, tanto para o vetor como para os reservatórios, e educação em saúde para a comunidade a fim de conscientizar a população sobre a importância da higiene no peridomicílio.

Provavelmente, se o investimento fosse direcionado para o desenvolvimento de alternativas para controle do principal reservatório, o cão, no tratamento e em vacinas, poder-se-ia reduzir estes dados.

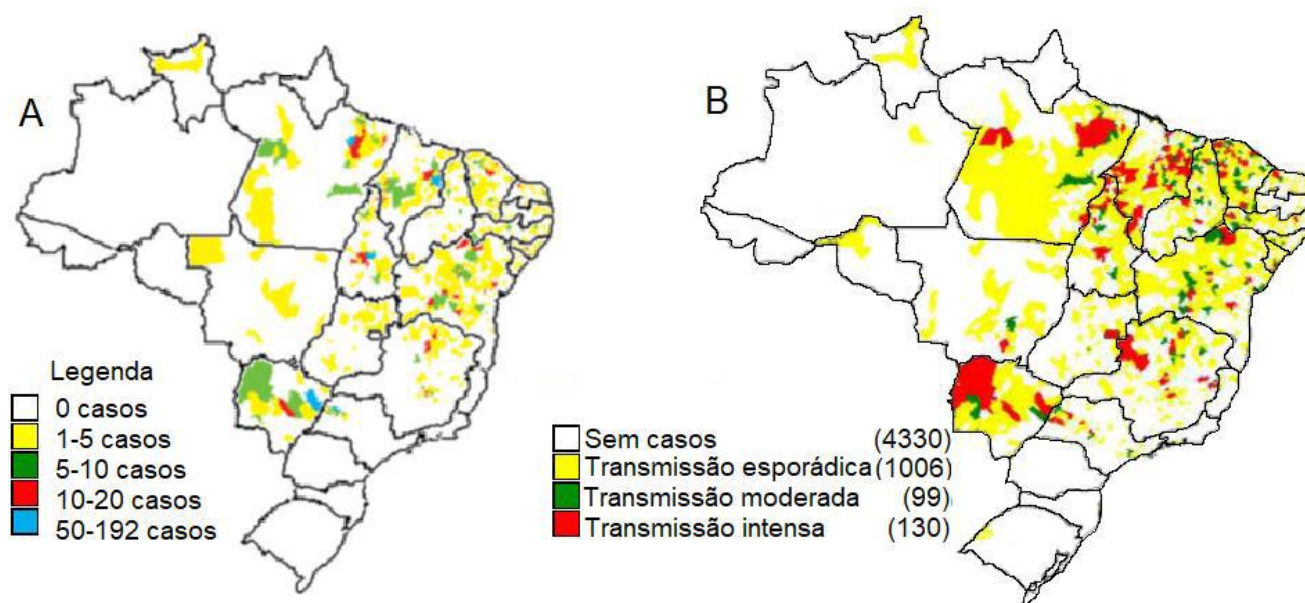


Figura 2 – A: Distribuição de casos autóctones de LVH segundo município do Brasil em 2002.

Fonte: Ministério da Saúde (2014). **B:** Mapa de estratificação das áreas de transmissão da leishmaniose visceral segundo município de residência e média de casos humanos no Brasil entre 2007 e 2009. **Fonte:** Barbosa e Wernek (2011)

2.1.2 AGENTE ETIOLÓGICO, CICLO BIOLÓGICO E VETORES

A leishmaniose pode apresentar-se de várias formas clínicas, dependendo da espécie da *Leishmania* que infectou o hospedeiro e de fatores ainda não definidos e da resposta imunológica do hospedeiro. Existem basicamente dois tipos de *leishmaniose* conhecidas: a forma visceral e a forma tegumentar, sendo a forma visceral a de maior gravidade devido ao seu alto índice de mortalidade se não tratada (FU et al., 2013). A infecção é causada por espécies distintas de protozoários do gênero *Leishmania*, sendo que a de maior importância epidemiológica é a leishmaniose tegumentar (LT) e as mais encontradas no Brasil são: a *L. (Leishmania) amazonensis*, *L. (Viannia) guyanensis* e *L. (Viannia) braziliensis* (PAIXAO, 2017); e a LV por *L. (Leishmania) donovani* prevalente nos países do velho mundo e *L. (Leishmania) infantum chagasi* encontrada nas Américas (LEAL, 2017).

Os agentes transmissores da leishmaniose são da família Psychodidae, subfamília Phlebotominae (BRIGHENTE, 2017). Existem diferentes espécies de agentes transmissores, mais de 500, dependendo da região geográfica. No Brasil, o agente transmissor mais comum, encontrado praticamente em todos

os locais de sua ocorrência, é o flebótomo *L. longipalpis* e/ou *L. cruzi* (BRIGHENTE, 2017; MONTEIRO et al., 2005). São insetos bem característicos: pequenos, geralmente medem, no máximo, 0,5 cm, de coloração amarelada, aproximando-se da cor palha, razão pela qual são chamados de mosquito-palha (LANE, 2016). Também são chamados de asa-dura porque quando se sentam continuam com as asas eretas e semiabertas, birigui, cangalhinha, tatuquira, asa branca, cangalha, ligeirinho, pelo fato de possuir o voo saltitante, péla-égua e outros; comumente recebem o nome de acordo com suas características. Somente as fêmeas possuem aparelho bucal capaz de picar e sugar o sangue dos vertebrados (ARAÚJO et al., 2013; VIEIRA et al., 2014). Na Figura 3, é possível observar imagens do flebótomo fêmea adulta sobre a pele humana (BRASIL, 2014, 2015).



Figura 3 - Fêmea de Flebotomíneos adulto (foto ampliada do inseto sobre a pele humana).

Fonte: Brasil (2014; 2015).

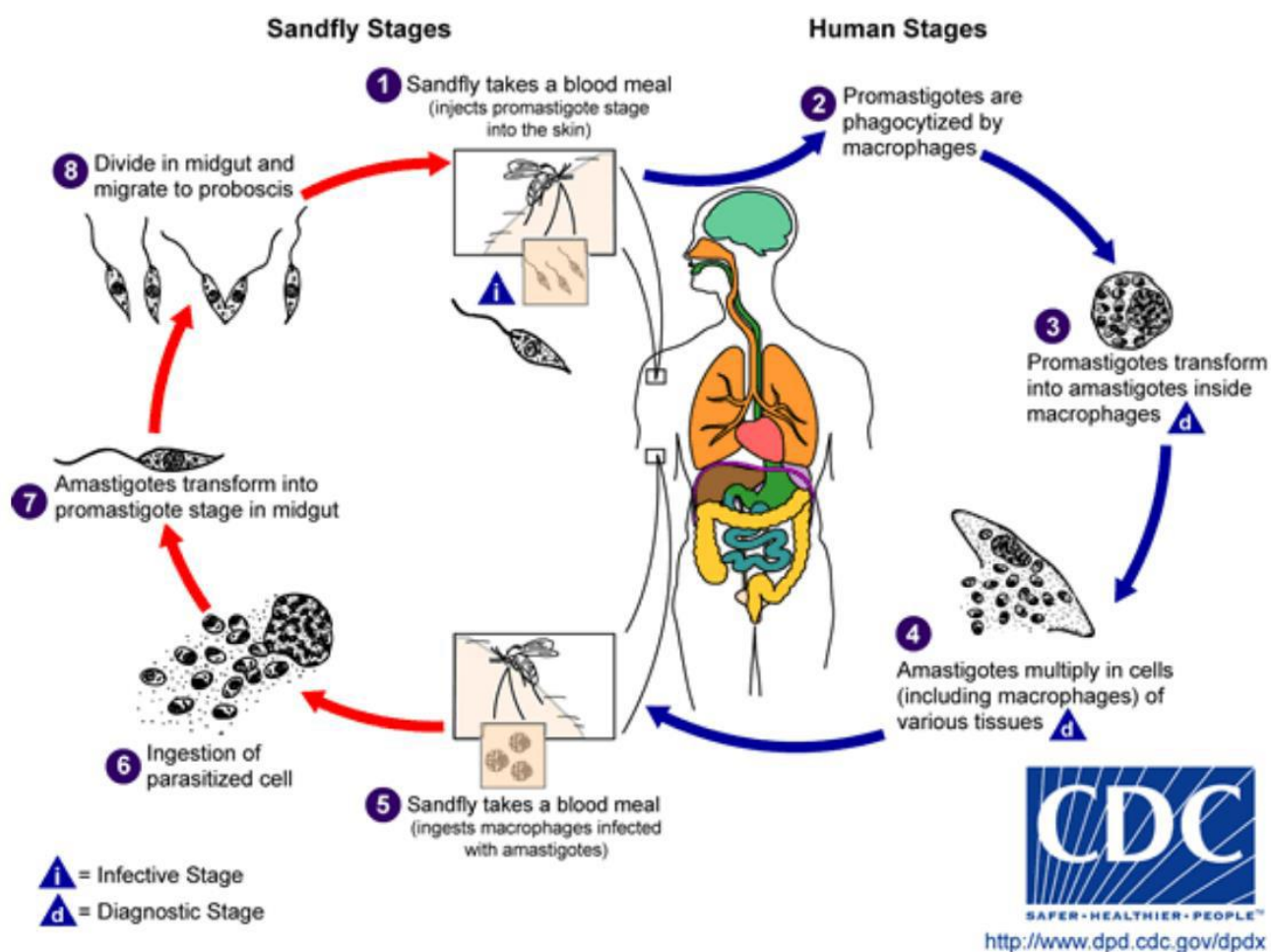
Os flebótomos possuem o ciclo biológico de quatro estágios: ovo, larva, pupa e adultos, dura cerca de 30 dias até a fase adulta e vivem, em média, 20 dias. O ciclo de vida completo, de ovo a adulto, normalmente dura de 30 a 90 dias de acordo com a temperatura (LANE, 2016). Os insetos têm preferências por locais sombreados e úmidos, ricos em materiais orgânicos em decomposição, como folhas, chiqueiros, canis, currais, entre outros, por isso preferem as áreas peridomiciliares. Mesmo na fase adulta, normalmente a maioria não vai além de 250 metros, permanecendo nos locais de seus criadouros (BRIGHENTE, 2017). Possuem hábitos alimentares noturnos, geralmente iniciando sua busca por repasto sanguíneo uma hora após o pôr do sol, com atividade entre as 18h e 6h (LEAL, 2017; MONTEIRO et al., 2005).

O período de maior transmissibilidade geralmente ocorre logo após períodos chuvosos, ocasião em que os ambientes do peridomicílio ficam propícios para a proliferação populacional de insetos devido ao aumento da umidade, tornando os criadouros do flebótomo favoráveis (LANE, 2016). Animais como aves, porcos e cães no ambiente peridomiciliar servem de fontes alimentares sanguíneas e favorecem o desenvolvimento do vetor auxiliando no ciclo de transmissão da LV (BRIGHENTE, 2017).

Na visão epidemiológica, a leishmaniose visceral é uma zoonose em que os principais reservatórios do protozoário são as espécies canídeos silvestres, como raposas (*Cerdocyon thous* e *Dusicyon vetulus*), o lobo guará (*Spheotos venaticus*), geralmente infectados por *Leishmania infantum*, e o cão (*Canis familiaris*) (PAIXAO, 2017), ou seja, animais mamíferos, sendo a raposa nas zonas silvestre e rural, e o cão nas áreas rural e urbana, os mais importantes (GUIMARÃES, 2014; KESARI et al., 2013). O cão passou a ser o principal reservatório devido à sua proximidade com o ser humano (BRASIL, 2006, 2015), possivelmente em virtude da capacidade do cão possuir maior parasitismo cutâneo (LEAL, 2017; MATSUMOTO, 2014; PAIXAO, 2017). No entanto, é possível que, na ausência do animal canino, o principal reservatório possa vir a ser outro animal, cavalos, felinos, roedores e marsupiais (LEAL, 2017; PAIXAO, 2017).

Em uma pesquisa realizada no Rio Grande do Norte, verificaram que os flebotomíneos têm preferência alimentar por animais equinos (LINDOSO et al., 2016). Bovinos, em áreas endêmicas, costumam ser picados por flebotomíneos, entretanto ainda existe escassez de estudos nesse assunto sobre a suscetibilidade desses animais. Sabe-se apenas sobre a atração do vetor, o que favorece a contaminação da LV em humanos (PAIXAO, 2017). As opiniões ainda são controversas em relação ao papel do gado na transmissão do kala-azar (WANG et al., 2016). No Nepal, Bern e colaboradores relataram sobre a preferência do vetor por bovinos e bubalinos, em que a presença desses animais no peridomicílio constituía um fator de proteção aos humanos contra a LV (BERN et al., 2000). Há relato do isolamento do parasito em rato preto em outros países (SADEQ, 2016).

No ciclo evolutivo na figura 4, a infecção se inicia no momento do repasto sanguíneo pela fêmea do mosquito *Lutzomyia Longipalpis*, onde ocorre a contaminação por amastigotas (forma sem flagelo ou cauda) da *Leishmania*, contidas dentro dos macrófagos da derme do hospedeiro contaminado. Depois de três a quatro dias, os micro-organismos se transformam em promastigotas (forma com flagelo ou com cauda) no intestino do vetor, momento em que as fêmeas do mosquito passam a ser contaminantes. No momento de um novo repasto sanguíneo, o hospedeiro inocula as promastigotas que fagocitadas pelos macrófagos voltam a ser amastigotas novamente (BRASIL, 2014, 2015; SÃO PAULO., 2006)

Ciclo de transmissão de *Leishmania* spp.

Fonte: www.cdc.gov

Figura 4 - Ciclo evolutivo esquemático de *Leishmania* sp. (esquerda, promastigotas – no mosquito / Direita, amastigotas – no humano)

Os flebótomos geralmente se infectam com maior facilidade no homem. Pode haver transmissão entre a população canina através da ingestão de vísceras contaminadas. Entretanto, não se tem comprovação de contaminação de canino para canino ou de humano para humano (BRASIL, 2014, 2015; MATSUMOTO, 2014; SÃO PAULO., 2006). Sabe-se que a leishmaniose visceral canina (LVC) precede a LVH, por isso tem sido considerado o cão como fator determinante na transmissão da LVH (PAIXAO, 2017).

O período de incubação do protozoário é bastante variável. Em humanos, apresenta uma média de dois a quatro meses, podendo ser, em extremos, de 10 a 24 meses (GUIMARÃES, 2014). Já em cães, o período é de três a sete meses ou até mesmo anos. O período de transmissibilidade persiste enquanto houver parasitismo no sangue ou pele dos animais infectados. Nos cães, a infectividade permanece

mesmo após o estabelecimento clínico. Em humanos, a incidência maior é em crianças. No entanto, pode ocorrer em todas as faixas etárias. Apenas poucos infectados desenvolvem sinais e sintomas da doença. Uma vez infectado, o ser humano não adquire imunidade permanente. No Brasil, tem-se um índice elevado de portadores assintomáticos, em torno de 40 a 60% dos soropositivos. Em cães, não existe comprovação de predisposição quanto à faixa etária, porém, verificou-se maior incidência em animais caninos sem raça definida, comparados com animais de raças puras. A incidência de cães soropositivos assintomáticos é em torno de 98%, em locais de endemias (BRASIL, 2014; SÃO PAULO, 2006).

2.1.4 ASPECTOS CLÍNICOS NO CÃO

Os sinais clínicos estão diretamente relacionados com o estado imunológico e nutricional do animal, o grau de infecção, bem como possíveis doenças concomitantes que podem afetar o curso da infecção no cão (LEAL, 2017). A evolução da leishmaniose é vagarosa e o começo insidioso. Pode ficar apenas como portador e transmissor, dependendo de sua resposta imunológica (SOUZA; LUZ; RABELLO, 2008). A carga parasitária cutânea, mesmo que seja baixa em cães assintomáticos, pode servir como fonte de contaminação para os flebotomíneos (LEAL, 2017).

Os sinais clínicos em geral incluem alopecia, apatia e descamação eczematosa (Figura 7), em especial periorbitária, lesões de face e orelhas, conjuntivite (Figura 6), nas dobras da pele e articulações, locais de preferência de picadas dos insetos, lesões ulcerativas em mucosas oral e nasal, linfadenomegalia, emagrecimento, crescimento exacerbado das unhas, denominado de onicogribose (Figura 5), hepatoesplenomegalia, atrofia muscular, hemorragias, diarreias e trombocitopenia (GUIMARÃES, 2014; MATSUMOTO, 2014), linfonodos poplíteos, edema das patas, pelo opaco e alopecia, anorexia, caquexia e morte (LEAL, 2017).



Figura 5 - Cão com onicogrifose (pata do cão com crescimento de unhas)

Fonte: Ministério da Saúde (2014).



Figura 6 - Cão com lesões de face e de orelha

Fonte: Ministério da Saúde (2014).



Figura 7 - Cão com LV, apresentando apatia, alopecia e lesões no corpo

Fonte: Ministério da Saúde (2014).

Os cães podem ser classificados conforme o estágio da doença LVC. De acordo com os sinais clínicos podem ser considerados na fase assintomática, não apresentam sinais sugestivos da infecção por *Leishmania*. Na fase oligossintomática, geralmente, apresentam perda de peso discreta, pelo opaco e presença de adenopatia linfóide. Na fase sintomática, já estão manifestos todos os sinais mais comuns da doença, incluindo alterações cutâneas (eczema furfuráceo, úlceras, hiperqueratose, alopecia), onicogribose, ceratoconjuntivite, emagrecimento e paresia dos membros inferiores (GUIMARÃES, 2014).

Na fase assintomática, os cães podem permanecer infectados por anos ou durante toda a vida sem manifestações clínicas ou, ainda, evoluir para a autocura ou para a forma clínica sintomática (LEAL, 2017; MATSUMOTO, 2014). Cães contaminados podem apresentar longos períodos de remissão da doença, podendo reaparecer, entretanto é comum a infecção progredir lentamente para a morte (MATSUMOTO, 2014). Cães infectados assintomáticos podem ser ainda infectantes por flebotomíneos agindo como reservatórios da doença (MENEZES et al., 2015).

2.1.4 ASPECTOS CLÍNICOS NO HOMEM

A LVH, clinicamente, é uma enfermidade crônica, generalizada, apresentando (Figura 8), febre irregular com duração longa, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, febre de longa duração, edema, emagrecimento e debilidade progressiva, adinamia, tosse, palidez de pele e mucosas, podendo provocar alopecia, epistaxes, equimoses, petéquias, edema de membros inferiores, gengivorragias, caquexia e óbito. Geralmente apresenta alterações laboratoriais como, anemia com leucopenia,

plaquetopenia e hipoalbuminemia, hipergamaglobulinemia (GUIMARÃES, 2014; MATSUMOTO, 2014). Sua letalidade é muito variável, de 10% a 98%, dependendo do tratamento adequado e precoce ou inadequado e/ou não tratado (ALVARENGA et al., 2010).



Figura 8 - LV em humanos (hepatoesplenomegalia: desenho no abdômen – à direita o fígado e à esquerda o baço)

Fonte: Murray (2005); Almeida (2017).

O aspecto clínico em humanos pode apresentar-se de formas distintas. Na forma assintomática ou oligoassintomática, o indivíduo não apresenta manifestação clínica da doença, apenas é soropositivo, aguda, subaguda ou de forma crônica (ALMEIDA, 2017; LEAL, 2017). Na forma oligossintomática (Figura 9), apresenta apenas alguns sinais e sintomas, isto é, hipertermia, diarreia, anemia discreta e hepatomegalia, que podem persistir por cerca de três a seis meses e evoluir para cura ou para a forma clássica, entre dois e 15 meses. Já na manifestação clássica, os sintomas são acentuados: hepatoesplenomegalia intensa, hipertermia, comprometimento da situação corporal geral, anorexia, diminuição do peso corpóreo progressivo, astenia, anemia, leucopenia, hipergamaglobulinemia e plaquetopenia (ALVARENGA et al, 2010).

Ainda, dentro do quadro da forma clássica, existem três períodos clínicos caracterizados como: inicial ou agudo, período de estado, período final. No período inicial ou agudo (Figura 10), ocorre palidez cutânea e mucosas, hipertermia de duração inferior a 4 semanas, aparência clínica geral resguardada, frequentemente observa-se hepatoesplenomegalia, entretanto o baço não costuma ultrapassar 5 cm do rebordo costal esquerdo, discreta anemia (BRIGHENTE, 2017).

No período de estado (Figura 11), que é sequência do anterior, o paciente apresenta manifestações clínicas exageradas, hepatoesplenomegalia quase extrema, diminuição do peso, hipertermia diária, palidez cutânea e mucosas hipocoradas (GUIMARÃES, 2014), anorexia, quadros diarreicos, astenia,

tosse, edemas nos membros inferiores, em alguns casos pode haver manifestações, como o baço maior que o fígado e epistaxe. Na ausência de diagnóstico e tratamento, a doença evolui para o período final (Figura 12), ocorrendo proeminência de hepatoesplenomegalia, febre contínua, desnutrição (pele seca, cabelos quebradiços e cílios alongados), caquexia e intensa anemia, anasarca, comprometimento mais intenso do estado geral, período em que geralmente ocorre evolução para o óbito (BOTELHO; NATAL, 2009; BRASIL, 2015). No período final, outras manifestações importantes podem estar presentes, tais como hemorragias (epistaxe, petéquias e gengivorragia), ascite e icterícia. O óbito geralmente é determinado pela presença de sangramentos e/ou infecções bacterianas (ALMEIDA, 2017; GUIMARÃES, 2014).

Além das complicações já citadas anteriormente, destacam-se: piodermites, otite média aguda, infecções do trato respiratório e urinário. Se tais infecções não forem tratadas corretamente, podem evoluir para um quadro séptico e evoluir para o óbito (GUIMARÃES, 2014). As hemorragias normalmente ocorrem em resposta à plaquetopenia, sendo a gengivorragia e epistaxe as mais comuns (MATSUMOTO, 2014).



Figura 9 - Paciente com LV forma oligossintomática (sintomas inespecíficos)

Fonte: Brasil (2014).



Figura 10 - LV - Fase aguda (hepatoesplenomegalia: desenho no abdômen, à direita o fígado e à esquerda o baço)

Fonte: Brasil (2014).



Figura 11 - Paciente com LV - Período de estado (hepatoesplenomegalia: desenho no abdômen, à direita o fígado e à esquerda o baço)

Fonte: (BRIGHENTE, 2017).



Figura 12 - Período Final - Paciente com LVH (hepatoesplenomegalia: desenho no abdômen, à direita o fígado e à esquerda o baço)

Fonte: (GUIMARÃES, 2014).

A evolução da LV depende da resposta imune do hospedeiro em relação à persistência e multiplicação do parasita. A ocorrência de uma resposta imune ineficiente dos linfócitos T contra o parasito resulta no surgimento dos sintomas clínicos, ocorrendo aumento dos níveis de anticorpos específicos contra a *Leishmania*, aumentando a carga parasitária na medula óssea, baço, fígado, linfonodos e pele. A doença geralmente é agravada em indivíduos provenientes de populações carentes com baixo nível nutricional, uma vez que a má nutrição pode afetar a resposta imune, facilitando a visceralização de *Leishmania* (ALMEIDA, 2017).

A maior suscetibilidade das crianças pode estar relacionada com o estado imunológico celular imaturo, agravando-se diante da desnutrição, especialmente em áreas endêmicas, bem como sua maior exposição ao vetor no peridomicílio (SILVA, 2017).

2.1.5 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO HUMANO

Para o tratamento da leishmaniose visceral, faz-se necessário o diagnóstico que, basicamente, está fundamentado no quadro clínico e laboratorial. O diagnóstico conforme o quadro clínico se baseia na presença de febre e esplenomegalia associado ou não à hepatomegalia (GUIMARÃES, 2014). O diagnóstico da LV, geralmente, está baseado, além do quadro clínico, também nos exames laboratoriais, principalmente o parasitológico (demonstração dos parasitos sob visualização direta, por meio de microscópio, de material como aspirado de medula óssea, baço e fígado, através de isolamento do parasito, após cultivo *in vitro*) (SRIVASTAVA et al., 2011), os moleculares (Reação em Cadeia da Polimerase – PCR) e os métodos sorológicos (Reação de Imunofluorescência Indireta – RIFI,

Aglutinação Direta – DAT, testes imunocromatográficos e Ensaio Imunoenzimático – ELISA) (SILVA, 2017), Western Blot. Os testes sorológicos são amplamente utilizados na Europa, África, América Latina e Ásia (SILVA, 2014), porém são menos eficazes para pacientes co-infectados, que nestes casos são indicados os testes parasitológicos (BARBOSA JÚNIOR et al., 2015).

Os exames sorológicos são métodos indiretos mais empregados para detectar anticorpos *anti-Leishmania*. Contudo, esses testes podem permanecer positivos por meses ou anos, mesmo após o paciente ter sido tratado conforme a terapêutica preconizada e ser considerado curado (SILVA, 2014). Sendo assim, torna-se difícil diagnosticar recidivas; os testes sorológicos podem ser positivos em pessoas assintomáticas, vivendo em áreas endêmicas expostas à infecção por *Leishmaniose* ainda sem história de LV ou progressão subsequente para LV (BHATTACHARYYA et al., 2014).

Embora a LV seja conhecida há anos, ainda possui um arsenal terapêutico limitado nos países endêmicos (MARTINS-MELO et al., 2014a). A droga disponível nos Estados Unidos e Europa, para tratamento da LV, é o estibogluconato de sódio (Pentostam). Na África e América do Sul, o medicamento mais utilizado tem sido meglumina antimoniato (Glucantime®) (CORTEZ DE SÁ et al., 2015). No Brasil, os medicamentos mais utilizados para o tratamento da leishmaniose visceral são: meglumina antimoniato (Glucantime®) (fármaco de primeira escolha), anfotericina B e anfotericina B lipossomal para pacientes impossibilitados de tomar N-Metil glucamina (imunossuprimidos, como coinfectados LVH/HIV, gestantes, < 1 ano de idade ou > 50 anos, falha no tratamento de primeira escolha, entre outros), sendo estes disponibilizados na rede pública de saúde (BRASIL, 2015; SILVA, 2017; VIEIRA et al., 2014). Não existe tratamento para cães cientificamente comprovado (MATSUMOTO, 2014). Entretanto, são medicamentos que frequentemente geram efeitos colaterais graves, como danos renais, lesões cardíacas e pancreatite, bem como aumento da resistência à droga (MARTINS-MELO et al., 2014a).

Em virtude do custo elevado, toxicidade e efeitos colaterais, tanto dos compostos orgânicos de antimônio como da anfotericina B, tem se buscado desenvolver novas alternativas (ALMEIDA-SOUZA et al., 2016; CORTEZ DE SÁ et al., 2015), como um agente leishmanicida de baixa toxicidade e alta eficiência, por vários grupos em diferentes partes do mundo. Em um estudo feito por Almeida-Souza e colaboradores, foi possível observar que o suco da *Morinda citrifolia* Linn, comumente conhecido como Noni, tem atividade leishmanicida, sem ação tóxica (ALMEIDA-SOUZA et al., 2016). Dentre as plantas da Rede Nacional de plantas Medicinais de Interesse do Sistema Único de Saúde (RENISUS), está o *Crajiuru* Verlot, popularmente conhecido como pariri, que tem função leishmanicida com menos toxicidade (CORTEZ DE SÁ et al., 2015).

Os critérios de cura são essencialmente clínicos, como o desaparecimento da febre em torno do quinto dia de tratamento, redução da hepatoesplenomegalia após as primeiras semanas, melhora nos parâmetros hematológicos após a segunda semana, ganho de peso ponderal, melhora do apetite e do estado geral. Deve-se acompanhar o paciente com seguimento nos 3, 6 e 12 meses após o ciclo completo de tratamento e somente após 12 meses sem recaídas com quadro clínico estável é que pode se considerar o paciente curado (BRASIL, 2015; VIEIRA et al., 2014).

2.1.6 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO CANINO

Devido a variedade de sintomas da doença, torna-se difícil de estabelecer o diagnóstico clínico da LVC. Assim como, os sintomas no cão podem levar de três meses a anos para se manifestarem, ou permanecer assintomático durante toda a vida. Além disso, os sintomas costumam ser similares às outras doenças. Portanto, a confirmação do diagnóstico pode ser obtida por meio de testes sorológicos, parasitológicos e moleculares. Porém, o exame parasitológico é o mais indicado, onde pode-se observar as formas amastigotas da *Leishmania*, por meio do exame direto de material coletado de linfonodos, biópsia hepática, aspirado esplênico e de medula e esfregaços sanguíneos (SCHIMMING; PINTO E SILVA, 2012).

O tratamento no cão, por meios de condutas tradicionais, tem tido pouca eficácia. O Ministério da Saúde proíbe a utilização de medicamentos humanos em cães, pelo fato de que, apenas provoca uma remissão do quadro, não oferecendo a cura completa do mesmo, podendo o animal, continuar como reservatório do protozoário, podendo provocar resistência às drogas para tratamento humano (BRASIL, 2015; DA SILVA et al., 2015; SÃO PAULO., 2006).

O Projeto de Lei Nº 1.738, de 2011, dispõe sobre o tratamento e vacinação contra leishmaniose visceral canina, aprovado pelo congresso Nacional em setembro de 2015, no entanto é vetado usar medicamentos preconizados pelo Ministério da Saúde para tratamento em humanos (CASTELO BRANCO et al., 2016; VAN GRIENSVEN et al., 2014).

2.1.7 PROGRAMA DE VIGILÂNCIA E CONTROLE DA LEISHMANIOSE VISCERAL

A vigilância epidemiológica é indispensável para o Programa de Controle da Leishmaniose Visceral (PCLV), sendo seus objetivos reduzir a letalidade dos casos, através do diagnóstico e tratamento dos mesmos, bem como prevenir novos casos, diminuindo os riscos de transmissão combatendo o agente causador e reservatórios. Através da monitorização dos casos, a vigilância epidemiológica poderá detectar os diferentes casos da doença. São indispensáveis as considerações e as variabilidades do

meio ambiente, como a direção dos ventos, mudanças climáticas, temperaturas, umidade relativa do ar e queimadas, porque os vetores das doenças possuem sensibilidades às mudanças do meio (MARTINS-MELO et al., 2014b). A vegetação e hidrografia podem estar relacionadas com a distribuição de flebotomíneos e cães infectados (MENEZES et al., 2015).

As atividades de vigilância epidemiológica dirigidas à população humana devem ser intensas, isto é, fazendo busca ativa de casos suspeitos a fim de descartes de casos negativos e tratamento dos casos positivos. Sempre fazendo preenchimento e notificação das investigações. Realizar atividades educativas com a população, quanto aos sinais e sintomas da doença e que atitudes tomar, são procedimentos de responsabilidade dos municípios (BARBOSA et al., 2014; GUIMARÃES et al., 2015).

As atividades de vigilância dirigidas ao vetor são de responsabilidades do estado. Os municípios devem realizar as atividades de combate ao vetor, entretanto o governo estadual coordena o treinamento, supervisiona as atividades e empresta equipamentos, e o município executa as atividades pactuadas, encaminha os boletins preenchidos e as amostras e divulga os dados locais. Nestas atividades estão incluídas: levantamento e pesquisa entomológica em foco da leishmaniose visceral, bem como, em unidades fixas, atividades educativas para população, no sentido de identificar e comunicar sobre os insetos incômodos. São de suma importância as atividades de detecção de locais de criadouros do vetor: residências de amplos peridomicílios, sem revestimento no piso, com vegetação abundante onde ocorra acúmulo de material orgânico, como folhas, frutas em decomposição, dejetos de animais; animais domésticos, como suínos, caprinos, canídeos, equinos, galináceos, bovinos, e outros que possam servir de abrigos e/ou criadouros para o flebotomíneo (FURTADO et al., 2015; GONTIJO; MELO, 2004).

Todo cão proveniente de áreas endêmicas é considerado caso suspeito, a partir de manifestações clínicas que estejam relacionadas com os sintomas de *leishmaniose* visceral, como apatia, febre irregular, emagrecimento, úlceras cutâneas, principalmente no focinho, extremidades e orelhas, descamação furfurácea, crescimento exagerado das unhas, conjuntivite, fezes com sangue, paresia do trem posterior (SÃO PAULO., 2006).

A partir do momento em que se detecta a presença de reservatório canino da *leishmaniose* visceral, devem ser desenvolvidas ações de vigilância, principalmente no que diz respeito à classe médica veterinária, alerta à população quanto aos sinais e sintomas da doença, tanto no ser humano como no cão, buscando comunicar os casos suspeitos para que se possa fazer investigação, medidas preventivas quanto à eliminação dos possíveis criatórios do vetor. Cabe ao poder público programar e desenvolver

obras de limpeza urbana em praças públicas, logradouros, terrenos baldios, entre outros, procurando destinar, de forma apropriada, a matéria orgânica recolhida. No momento em que se detecta uma suspeita clínica, confirmado ou suspeito de leishmaniose visceral no cão, há necessidade de delimitar a área para investigar o foco, em um raio mínimo de 100 cães para exames, local onde deverá ocorrer busca ativa de animais sintomáticos para exame parasitológico a fim de detectar a espécie da *Leishmania*, avaliando a prevalência canina e medidas preventivas (MONTEIRO et al., 2005).

Em relação às ações preventivas referentes à população canina, no que diz respeito aos cães errantes, são fundamentais por serem fontes ambulantes da leishmaniose visceral. O Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral da Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde prevê a eliminação de cães infectados como medida de controle da LVH, em que os casos confirmados *leishmanioses* viscerais caninas deverão ser encaminhados para a prática da eutanásia (BRASIL, 2014). Todavia, é uma medida de controle que tem sido fortemente contestada, com requerimentos veementes para revisão desse instrumento de política pública, os quais argumentam sobre o elevado custo emocional para os proprietários dos animais, gastos para os cofres públicos, pouca eficácia, uma vez que os casos de LVH têm aumentado mesmo com a utilização das diretrizes preconizadas. Os cães não são os únicos reservatórios, não há associação entre abate dos cães infectados e redução dos casos notificados de LVH, a reorganização do peridomicílio é mais eficaz e as famílias que têm seus cães eutanasiados, geralmente, adquirem novos cães, que possivelmente vão se tornar novas fontes de infecção (MACHADO; SILVA; VILANI, 2016).

O Projeto de Lei da Câmara nº 17, de 2017, dispõe sobre a proibição da eliminação de cães e gatos em canis públicos, estabelecimentos oficiais congêneres, órgãos de controle de zoonoses. No dia 31 de maio de 2017, foi aprovado pela Comissão de Assuntos Sociais. No entanto, faz exceção da eutanásia em casos de males ou doenças graves que coloquem em risco a saúde humana ou de outros animais (SENADO FEDERAL, 2017).

Orienta-se a utilização de coleiras contendo deltametrina 4%, a qual protege o cão de picadas do mosquito-palha. No entanto, aconselha-se o uso de coleira de forma interrupta, fazendo a troca a cada quatro meses. Sugere-se, também, a utilização de repelente e uso de telas, tipo malha fina, em canis coletivos ou individuais (BRASIL, 2014).

Com alusão à vacina, anti-leishmaniose visceral canina, a Leishimune, registrada no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento – MAPA, durante os anos de 2003 a 2006, em Nota Técnica espedida em 2005, comprovou-se que sua prevenção é baixa, apenas 76% dos casos, podendo o cão

ficar sorologicamente positivo, sem que se tenha certeza se foi por infecção natural ou provocada pela própria vacina. De fato, a falta de comprovação científica do seu efeito preventivo da infecção e infectividade do animal para o vetor impossibilita sua utilização com segurança, necessitando-se que seja estabelecido o custo-benefício satisfatório e custo-efetividade da mesma. Assim, a vacina não é recomendada pelo Ministério da Saúde, até que se concluam os estudos referentes à fase III, conforme nota técnica de esclarecimento do dia 3 de maio de 2009 (BRASIL, 2015; SÃO PAULO., 2006).

Todo indivíduo proveniente de áreas com ocorrência de leishmaniose visceral com esplenomegalia e febre é considerado caso humano suspeito, como também pessoas que venham de áreas sem história de leishmaniose visceral, porém, com esplenomegalia, onde foram descartadas as doenças prevalentes da região. Só é considerado caso humano confirmado aquele que, no exame laboratorial parasitológico foram encontrados parasitas ou imunofluorescência reativa de 1:80 e diagnósticos diferenciais descartados. Também existe o caso clínico epidemiológico, no qual, sem confirmação laboratorial, mas com suspeita clínica, responde favoravelmente ao tratamento (GONTIJO; MELO, 2004).

A notificação de casos positivos ou suspeitos é compulsória para investigação pelos serviços de saúde através de uma ficha de investigação do Sistema Nacional de Agravos de Notificação – SINAN. A detecção dos casos de leishmaniose visceral é feita através de demanda espontânea à unidade de saúde, busca ativa dos casos, visitas domiciliares pelos profissionais de saúde da Estratégia de Saúde da Família – ESF e de encaminhamento suspeito às unidades de saúde hospitalar ou básica. Sendo por cura, por descarte ou por morte, o encerramento dos casos humanos devem ser no máximo em 180 dias no SINAM (BRASIL, 2015; SÃO PAULO., 2006).

Quanto à classificação dos casos em humanos, existem os casos confirmados clínico-laboratorial ou clínico-epidemiológico, descartados quando exames parasitológicos e/ou sorológicos são negativos ou sem resposta favorável ao tratamento. A partir do momento em que se confirma a doença, é de suma importância que se faça uma vigilância importante durante toda a evolução clínica, buscando reduzir a letalidade dos casos, bem como recidiva, complicações, acompanhando até a cura clínica. É importante fazer busca ativa dos faltosos às consultas agendadas no transcurso do tratamento, utilizando-se de táticas locais (GONTIJO; MELO, 2004).

As medidas preventivas direcionadas à população humana requerem, principalmente, proteção individual, através do uso de mosquiteiros com tela fina, evitar exposição nos horários de atividades do vetor, isto é, no crepúsculo e à noite, usar repelentes, tela fina nas portas e janelas. Já as medidas

relacionadas ao vetor dizem respeito ao saneamento ambiental como a limpeza adequada dos abrigos dos animais, quintais, praças públicas, terrenos baldios, evitar permanência de animais dentro do domicílio, eliminação da fonte de umidade e destino adequado aos resíduos sólidos e orgânicos, entre outras, para evitar o estabelecimento e proliferação do vetor (GONTIJO; MELO, 2004). Fiscalizar e combater a destruição ambiental previsível, para evitar a destruição dos habitats naturais, para evitar a desestabilização dos nichos dos vetores e hospedeiros silvestres, evitando que estes se aproximem do ambiente peridomiciliar (MACHADO; SILVA; VILANI, 2016).

O conhecimento sobre as características epidemiológicas e dos elementos que fazem parte da cadeia de transmissão da LV ainda é insuficiente. O controle, basicamente, está centrado em diagnóstico e tratamento precoce dos casos, diminuição da população dos flebotomíneos, buscando extinguir os reservatórios e atividades de instrução em saúde (SANTINI et al., 2015). As características adaptativas do vetor *L. longipalpis* no peridomicílio, criadouros, infestação de áreas de matas, resistência a inseticidas, dificultam o controle epidemiológico (MARTINS-MELO et al., 2014b).

Na Figura 14 está exposto o fluxograma de medidas recomendadas pelo Ministério da Saúde para o controle da leishmaniose visceral, no que diz respeito a áreas de transmissibilidade de moderada a intensa.

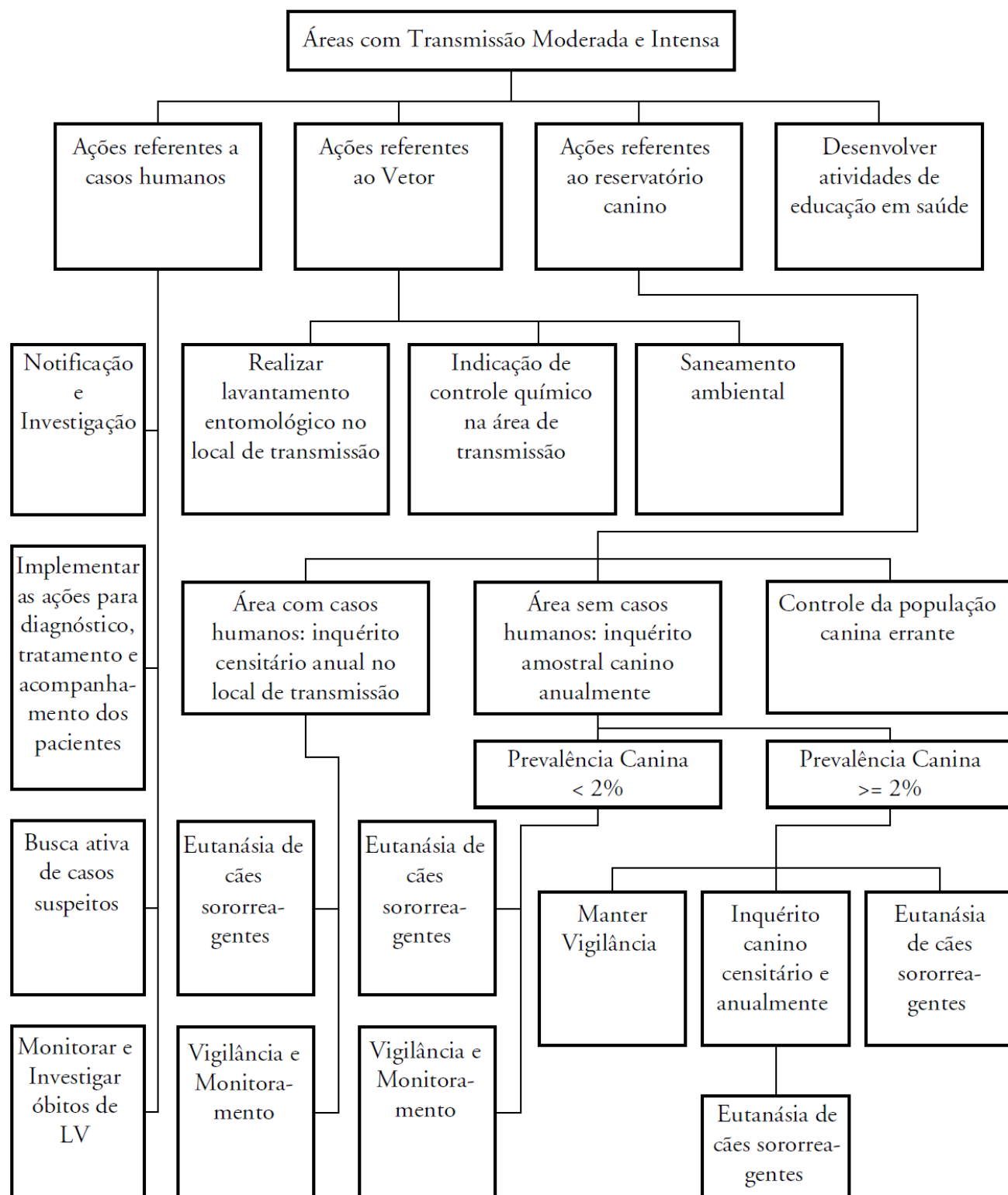


Figura 13 – Fluxograma com as medidas recomendadas para o programa de vigilância e controle da Leishmaniose visceral (LV) em áreas com transmissão moderada e intensa

Fonte: BRASIL (2014).

As ações de controle referentes ao vetor estão relacionadas ao saneamento ambiental, investigação entomológica para verificar a presença do *L. longipalpis* e/ou *L. cruzi* e, se for encontrado, realização de controle químico no interior das casas e canis pela borrifação de inseticidas residuais. No entanto, este procedimento é temporário porque depois de algum tempo o inseticida perde o efeito, exigindo um programa contínuo (BRASIL, 2015; SÃO PAULO., 2006).

2.1.8 COINFECÇÃO DA LVH E HIV

A sobreposição geográfica da *Leishmania* e HIV tem gerado a coinfeção LVH/HIV, com altos índices de morbimortalidade, tornando-se um problema para saúde pública (BRASIL, 2015; LINDOSO et al., 2014; MARTINS-MELO et al., 2014a). O perfil epidemiológico desta coinfeção tem sido modificado tanto em países em desenvolvimento (HERRADOR et al., 2015) quanto em desenvolvidos, como Espanha, França e Itália (GOMES; ROMERO; WERNECK, 2012), devido à expansão da LVH de áreas rurais para áreas urbanas, locais prevalentes de HIV (DRUZIAN et al., 2015), interiorização do HIV, de áreas urbanas para rurais, ocorrendo cada vez mais o aumento da sobreposição geográfica de ambas as doenças, com comportamento emergente.

No Brasil, o primeiro caso de HIV foi notificado em 1980 (GOMES; ROMERO; WERNECK, 2012). O primeiro caso de coinfeção foi descrito em 1985, no Sul da Europa (SILVA, 2014). A partir de 1987, a coinfeção LVH/HIV tem sido descrita no Brasil (BRASIL, 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION., 2015). Os dados de HIV estão disponíveis no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) desde 1980, LVH desde 2001 e da coinfeção a partir de 2007. Tem um campo de identificação da coinfeção nas fichas de notificação de LVH devido aos altos índices de LVH/HIV (GOMES; ROMERO; WERNECK, 2012).

Em relação às características epidemiológicas da LVH/HIV, a maior prevalência ocorre em homens (91,6%) (BRASIL, 2014, 2015; SÃO PAULO., 2006). A maior suscetibilidade do sexo masculino pode estar relacionada a fatores socioeconômicos, comportamentais e ambientais, no que diz respeito aos hábitos e exposição ao vetor devido ao tipo de trabalho, entre outros, porém ainda é uma questão de debate (MARTINS-MELO et al., 2014b). O homem, geralmente, tem maior risco de adoecer do que a mulher, no entanto, até os 19 anos, esta diferença não está bem clara, a suscetibilidade em adoecer parece ser semelhante entre os gêneros, porém essa vulnerabilidade é maior notada após os 20 anos, período em que os homens adultos são mais acometidos (BOTELHO; NATAL, 2009). Esta coinfeção afeta principalmente homens na fase adulta entre 20 e 50 anos de idade, média de 38 anos (MARTINS-MELO et al., 2014b). A incidência de LVH/HIV é maior entre indivíduos com a cor parda, porém com

maior índice entre indígenas com LVH sem HIV e da cor preta entre portadores de HIV (169,09) (GUIMARÃES, 2014).

Em razão do intenso parasitismo em macrófagos circulantes de pacientes coinfectados e pouca resposta a anticorpos, o exame parasitológico direto de parasitos é o mais indicado para diagnóstico (ALBUQUERQUE et al., 2014) do que os testes sorológicos (SILVA, 2014). No entanto, em um estudo realizado por Barbosa Junior, dos 15 pacientes coinfectados, apenas três pacientes foram positivos em citologia de medula óssea, quatro ao teste imunocromatográfico baseado em rK39 (rK39 ICT), cinco pelo teste de aglutinação de látex (KAtex), três apresentaram reação convencional em cadeia da polimerase (PCR) e seis PCR em tempo real. Mas, todos os pacientes foram positivos ao teste de aglutinação direta (DAT). O teste de aglutinação de látex (KAtex) é recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para diagnosticar pacientes coinfectados por LV/HIV (BARBOSA JÚNIOR et al., 2015).

Altas taxas de mortalidade são frequentes entre os pacientes coinfectados por LVH/HIV (TÁVORA; NOGUEIRA; GOMES, 2015) devido ao atraso no diagnóstico e tratamento (BOTELHO; NATAL, 2009; BRASIL, 2015), e as taxas de cura costumam ser baixas, em torno de 78% em relação à LVH que normalmente gira em torno de 91% (LINDOSO et al., 2014; SINHA et al., 2011), com maior toxicidade das drogas. Os pacientes portadores de HIV, além de serem mais suscetíveis à leishmaniose visceral, entre 100 e 2320 vezes mais, do que as pessoas sem HIV, também representam um grande desafio de se estabelecer o diagnóstico e a terapêutica (SILVA, 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION., 2010).

Os pacientes coinfectados costumam demorar mais tempo do que a LVH para negativar os exames de LVH, mesmo após o uso da terapia específica, o que favorece as recidivas frequentes (SANTOS-OLIVEIRA et al., 2013) e aumento das taxas de mortalidade (SILVA, 2014). Em um estudo feito por Gomes, Romero e Werneck (2012), nos pacientes com LVH/HIV, as recidivas foram duas vezes maiores do que os indivíduos com LVH sem HIV.

A coinfecção da LVH/HIV e LVH tem mudado seu perfil epidemiológico e aumentado sua morbimortalidade, o que requer atenção urgente dos órgãos de vigilância epidemiológica. A LVH tem se expandido para outras áreas e mantido os focos antigos, indicando ineficiência nas medidas de controle atuais (MARTINS-MELO et al., 2014a).

As medidas de controle para a coinfecção LVH/HIV ainda são desafios enormes (FONTOURA; FONTOURA; NASCIMENTO, 2016; ARAÚJO, 2012). Deve-se investigar todos os pacientes, em áreas endêmicas, portadores de HIV com sinais e sintomas clínicos característicos de LVH e vice-versa

visando diagnóstico e tratamento precoce, fazendo uso de profilaxia secundária (MARTINS-MELO, 2014; BRASIL, 2015). Fazer notificação compulsória para que sejam alimentados os bancos de dados de instituições como a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Organização Pan-americana de Saúde (OPAS) (ALBUQUERQUE, 2014). Diante disso, observa-se as muitas barreiras no combate e controle da LVH, bem como a coinfeção LV/HIV (MENON et al., 2016).

2.2 EMPREGO DE FERRAMENTAS DE ANÁLISE ESPACIAL NO ESTUDO DA LEISHMANIOSE VISCERAL

Através de análise espacial, torna-se possível estudar a distribuição de doenças ou serviços de saúde, entre outros, levando em conta o georreferenciamento geográfico do dado em estudo. Procura descrever as amostras espaciais de morbidade ou mortalidade, assim como os fatores integrados a esses exemplos, buscando estabelecer a relação entre as distintas variáveis geográficas. Entre as etapas, encontra-se a visualização de onde são mapeados os episódios, a apreciação exploratória das informações, que consiste em exposição dos modelos espaciais e semelhanças entre mapas e modelagem em que são testadas as suposições a respeito da amostra observada pelo meio de padrões estatísticos espaciais (BARBOSA; WERNECK, 2011; FONTOURA; FONTOURA; NASCIMENTO, 2016).

O TerraView é um *software* do Sistema de Informações Geográficas (SIG) brasileiro que permite a manipulação de dados geográficos distribuídos de forma gratuita pelo Instituto Nacional de Pesquisa Espaciais (INPE). Para que se possa processar os dados da pesquisa, usa-se os programas Excel e Access para gerenciar as planilhas dos dados e executores da estatística descritiva convencional, juntamente com o TerraView. Este SIG dinâmico auxilia na manipulação e visualização de dados sobre a base cartográfica da extensão de estudo, no qual foram avaliadas as taxas de Moran global e local de estimação (CAMPOS JÚNIOR, 2007; CARVALHO et al., 2014; GONÇALVES; NASCIMENTO COSTA; BRAGA, 2011).

O índice de Moran global é utilizado para detectar o grau de dependência espacial no coeficiente de autocorrelação no conjunto de dados. Geralmente, este índice varia entre -1 e +1, que pode ser atribuído um nível de significância chamado de p-valor (<0.05); o que mais se aproxima de um indica similaridade entre vizinhos e o resultado zero identifica valores sem correlação, assim como os negativos indicam não similaridades. Através do “LISA MAP”, tendo como base a autocorrelação local, é possível identificar regiões com correlação local com significância diferente do observado no restante dos dados. Através do Moran Map, obtém-se os dados com algum nível de significância na interface (DUARTE-CUNHA et al., 2012; NASCIMENTO, et al., 2007).

A ferramenta de geoprocessamento tem sido muito útil, não somente para a saúde pública, como também para outras áreas. Existem vários exemplos em que foi utilizado o geoprocessamento (MARTINS-MELO; LIMA; RAMOS; et al., 2014; KARAGIANNIS-VOULES et al., 2013; RODRIGUES et al., 2016; OLIVEIRA et al., 2017). Os autores Martins-Melo, Lima e Ramos et al (2014) realizaram um estudo de análise espacial da distribuição de taxas de mortalidade relacionadas à LV no Brasil entre os anos de 2000 a 2011. A análise espacial permitiu identificar aglomerados espaciais em várias regiões do Brasil. Na Figura 15 estão expostos os dados de distribuição espacial das taxas de mortalidade por LV, média anual por 100.000 habitantes, conforme os municípios de residência.

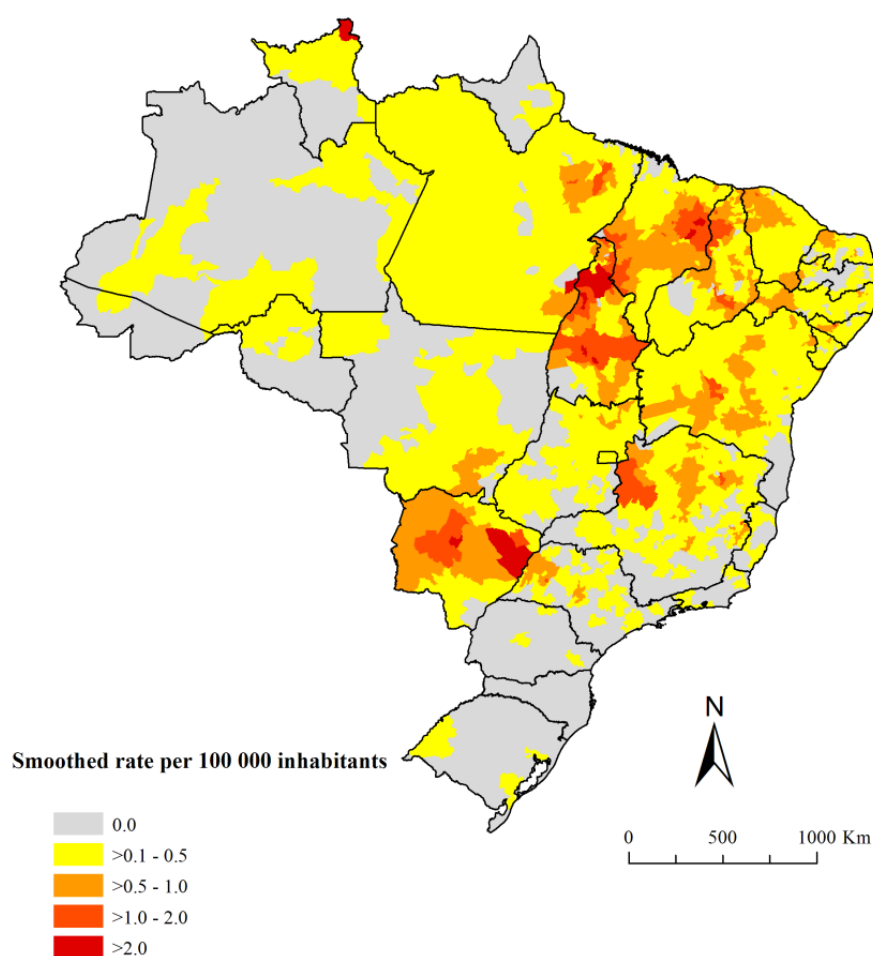


Figura 14 - Distribuição espacial das taxas de mortalidade média anual (por 100.000 habitantes) relacionada à VL após alisamento pelo método empírico local bayesiano por municípios de residência, Brasil (2000-2011)

Fonte: Martins-Melo; Lima; Ramos et al (2014).

Em um estudo de pesquisa espacial, Karagiannis-Voules et al. (2013) relataram os dados de incidência de leishmaniose cutânea (LC) e LV no Brasil, com base no modelo geoestatístico por 100.000

habitantes entre os anos de 2001 a 2010. Neste trabalho, determinaram os padrões espaciais e temporais e detectaram aglomerados suavizados pelo método Bayesiano, de dados de LC e LV.

O estudo realizado por Rodrigues et al. (2016) analisou a evolução espacial e temporal da incidência da dengue no Brasil entre os anos de 2001 a 2012. Por meio do modelo de regressão multinível, puderam encontrar associações entre a incidência de dengue e os fatores climáticos e outros.

Em um estudo, por meio de análise espacial, Oliveira et al (2017) avaliaram os dados relacionados com o Zika vírus no Brasil. Através da distribuição dos dados detectaram os aglomerados de casos notificados entre 2015 e 2016.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Identificar padrões espaciais da distribuição da leishmaniose visceral no Brasil com variáveis socioambientais entre os anos de 2001 e 2015.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Detectar a distribuição espacial dos aglomerados e a incidência de leishmaniose visceral no Brasil, no período de 2001 a 2015;
- Identificar padrões na distribuição da LVH associada à coinfeção por HIV;
- Comparar os dados da LVH com LVC;
- Relacionar indicadores determinantes na propagação da LVH: lixo jogado em terreno baldio ou logradouro, domicílios sem instalações sanitárias e índice de desenvolvimento humano (IDH);

SEGUNDA SEÇÃO

CAPÍTULO 1 – ARTIGO 1

ANÁLISE ESPACIAL DA OCORRÊNCIA DE LEISHMANIOSE VISCERAL

NO BRASIL: LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA (LVH), LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA E FATORES AMBIENTAIS

CURTO: LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA (LVH), LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA E FATORES AMBIENTAIS

Resumo: A *Leishmaniose* Visceral Humana (LVH) é uma doença de grande significância epidemiológica, tornando-se um problema de saúde pública, com altos índices de morbidade e mortalidade. O objetivo deste estudo foi identificar padrões espaciais da distribuição da leishmaniose visceral no Brasil entre os anos de 2001 e 2015. A metodologia utilizada foi um estudo ecológico e exploratório, utilizando as ferramentas de geoprocessamento para elaborar mapas temáticos, construídos pelo software TerraView 4.2.2, com dados secundários obtidos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), com intuito de identificar a distribuição espacial dos aglomerados de taxas de incidência da LVH e razão por leishmaniose visceral canina (LVC), analisando a autocorrelação global e local, características epidemiológicas, bem como as tendências das taxas de LVH por municípios. Foram relatados 53.994 casos de leishmaniose visceral no período de estudo, com uma taxa média anual (TMA) de 2,59/100.000 habitantes (hab.); sexo masculino 33.502 (62%, TMA 2,43/100.000 hab.); maior incidência entre indígenas (TMA 2,91/100.000 hab.); faixa etária prevalente entre 1 e 4 anos (30%); maior incidência em <1 ano (TMA 3,76/100.000 hab.); 3.589 óbitos (TMA 0,12/100.000 hab.); 49.043 foram casos novos (TMA 1,71/100.000 hab.); 39.924 curados (TMA 1,40/100.000 hab.) e 2.262 (TMA 0,08/100.000 hab.) apresentaram recidivas; proporção maior na região Nordeste 29.968 (56%); maior incidência na região Norte (TMA 7,04/100.000 hab.); Maranhão foi prevalente, com 8.194 (15%) dos casos notificados; maior índice no estado do Tocantins (TMA 21,65/100.000 hab.). Foi possível observar a presença de aglomerados análogos entre os municípios vizinhos nos mapas temáticos de LVH com similaridade aos mapas de LVC, indicando os efeitos da sobreposição dessas doenças. Os municípios com as maiores taxas de lixo jogado em terreno baldio ou logradouro, sem rede de esgoto e menor IDH, encontram-se nas regiões Norte e Nordeste, estados com as maiores taxas de LVH. O

índice de Moran global foi de 0,46 ($p < 0,01$), o que indicou similaridade entre municípios com presença de autocorrelação espacial significativa. Os mapas de Moran Map e LISA Map mostraram aglomerados estatisticamente significantes ($p < 0,001$) relativos à região Nordeste, parte da região Centro-Oeste e parte da região Norte. Conclui-se que a técnica de geoprocessamento possibilitou a detecção e a análise dos aglomerados de taxas de LVH com as variáveis propostas, bem como os locais com maiores e menores necessidades de intervenção. Foi possível observar uma diminuição gradativa nas TMA da LVH, manutenção das taxas de mortalidade e discreta diminuição nas TMA de casos novos.

Palavras-chave: Análise Espacial; Leishmaniose Visceral Humana; Leishmaniose Visceral Canina; Indicadores Ambientais; Brasil.

1 INTRODUÇÃO

As ações antrópicas têm se tornado cada vez mais intensas, resultando em graves consequências para a saúde, não apenas do ser humano, mas também de todo o planeta. No último século, a evolução tecnológica ultrapassou o limite de exploração da natureza pelo homem, provocando degradação do meio ambiente, gerando verdadeiras catástrofes e até mesmo uma crise ecológica que o mundo vivencia no período pós-industrial (ALBUQUERQUE et al., 2014; SILVA; ABUD, 2016). E essas mudanças causadas ao meio ambiente têm favorecido a transmissão de diversas doenças, como as leishmanioses, que na atualidade ocupam 6ª posição no *ranking* mundial dentre as doenças infecciosas prioritárias (MACHADO; SILVA; VILANI, 2016; WORLD HEALTH ORGANIZATION., 2015). Em 2015, a Organização Mundial da Saúde (OMS) informou que a leishmaniose visceral (LV) está presente em 56 países, sendo que em 90% dos casos ocorre em sete países, como o Brasil, Etiópia, Quênia, Índia, Sudão, Somália e Sudão do Sul (MACHADO; SILVA; VILANI, 2016; WORLD HEALTH ORGANIZATION., 2015)

A leishmaniose visceral (LV) tornou-se um problema de saúde pública, sendo notificada em diferentes regiões e classes sociais, especialmente em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. No Brasil, o índice maior de notificações encontrava-se, na década de 90, em torno de 90% das notificações nos estados nordestinos. No entanto, a expansão desordenada das periferias nas pequenas e grandes cidades, sem infraestrutura adequada, favoreceu ambientes propícios para a proliferação e adaptação do mosquito-palha e consequentemente a expansão da doença para outras regiões, como Centro-Oeste e Sudeste. Assim sendo, fez diminuir a porcentagem na região Nordeste para 77%. (BRASIL, 2014, 2015).

A LV é uma doença de grande significância epidemiológica por envolver espécies diferentes do gênero *Leishmania*, comportamentos de vetores flebotomíneos, como o *Lutzomyia longipalpis*, hospedeiros e reservatórios nos ciclos de transmissão (BARBOSA; WERNECK, 2011; VIANNA et al., 2016). É possível observar um crescente aumento de casos de LV. Esta pode ser classificada de moderada a grave, geralmente caracterizada por febre, palidez cutânea e hepatoesplenomegalia, podendo vir acompanhada de diarreia e tosse. Os indivíduos mais acometidos são as crianças, principalmente as menores de 1 ano, e a doença pode estar associada a outros processos infecciosos, inclusive o vírus da imunodeficiência adquirida humana (HIV), que tem grandes chances de desenvolver a doença com altas taxas de mortalidade e recidivas. Geralmente, a leishmaniose visceral é fatal em 95% dos casos se não tratada. Estima-se que, entre 50.000 e 90.000 casos da doença por ano, houve cerca de 40.000 mortes anuais, sendo que 1 milhão de pessoas estão sob risco em áreas endêmicas (WHO, 2017).

Trata-se de uma doença endêmica em muitos países, como a Índia, o Nepal, Bangladesh, o Sudão e o Brasil, sendo este último o responsável pela maioria dos casos na América do Sul. No Brasil, são notificados a cada ano cerca de 3.500 casos de leishmaniose visceral (OTRANTO; DANTAS-TORRES, 2013). Nos últimos 12 anos foram notificados cerca de 40.500 casos e esse número tem aumentado ao longo dos anos. Entre os estados mais acometidos, encontram-se o Maranhão, Ceará, Bahia, Piauí, Tocantins, Pará, Minas Gerais, Mato Grosso do Sul e São Paulo (BRASIL, 2015). Geralmente, os casos estão relacionados à má qualidade de vida e desnutrição infantil (DUARTE-CUNHA et al., 2012).

Situações epidemiológicas, socioeconômicas e processos ecológicos podem reduzir o impacto dos programas de controle (OTRANTO; DANTAS-TORRES, 2013). Ainda não foi descoberta nenhuma estratégia eficaz no controle e tratamento da LVC (COSTA et al., 2013). Tem sido utilizada uma metodologia clássica desde 1950 por órgãos governamentais, porém sem diminuição da incidência da doença em coeficientes aceitáveis, denotando as vulnerabilidades destas estratégias empregadas. As medidas de controle, como a eutanásia de cães positivos sorologicamente e inseticidas, no Brasil, têm sido utilizadas como principal estratégia de combate e controle (ARAÚJO et al., 2013).

O uso das ferramentas de análise espacial e de Sistema de Informação Geográfica (SIG) permite a criação de mapas temáticos que auxiliam na análise e melhor compreensão dos padrões espaciais da distribuição dos dados, possibilitando detectar áreas de maiores riscos, bem como fatores associados indicando regiões com maiores necessidades de intensificação e/ou priorização de medidas de controle. Modelo de distribuição geográfica tem sido empregado no contexto da LVH (BARBOSA; WERNECK, 2011; BARBOSA et al., 2014; FONTOURA; FONTOURA; NASCIMENTO, 2016; KARAGIANNIS-VOULES et al., 2013), assim como tem sido amplamente utilizado para análise da distribuição espacial de outros estudos, como dengue (RODRIGUES et al., 2016), Zika vírus (DE OLIVEIRA et al., 2017), entre outros.

Esta pesquisa teve por objetivo identificar padrões espacial da distribuição da leishmaniose visceral no Brasil com variáveis socioambientais entre os anos de 2001 e 2015, bem como identificar áreas com altas densidades de taxas de leishmaniose visceral, observando a existência de autocorrelação da leishmaniose visceral global e local.

MATERIAL E MÉTODOS

Esleu-se o Brasil por apresentar elevado número de casos notificados de LV, localizado na América do Sul. Limita-se com o oceano Atlântico, Argentina, Bolívia, Colômbia, Guiana, Guiana Francesa,

Paraguai, Peru, Suriname, Uruguai e Venezuela. Ocupa uma área territorial total de 8.514.876 km² com população de 190.755.799 habitantes de acordo com o último censo em 2010 (IBGE, 2017). É dividido em cinco regiões geográficas, Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul. Possui 27 unidades federativas, sendo um distrito federal, 26 estados e 5.570 municípios. O Índice de Desenvolvimento Humano – IDH é de 0,744, ocupando o 79º lugar no *ranking* mundial. Em relação ao domicílio, 87,4% possuem coleta de lixo, 82,7% têm abastecimento de água e 67,2% esgotamento sanitário. Relativo à mortalidade infantil, ocorrem 15,6 óbitos em menores de um ano de idade para cada mil nascidos vivos. Na Figura 1, encontra-se o mapa do Brasil dividido por estados (IBGE, 2017).



Figura 1 – Divisão geográfica do Brasil e suas 27 unidades federativas

Fonte: IBGE (IBGE, 2017).

Foi realizado um estudo exploratório com delineamento ecológico (comparações de grupos ao invés de indivíduos, onde os dados individuais não são disponíveis), sobre a ocorrência da leishmaniose visceral humana no Brasil, no período entre 2001 e 2015. Foram analisadas as características epidemiológicas, por meio das ferramentas de geoprocessamento, para identificar os padrões espaciais dos casos de LVH, relacionando com a LVC e os fatores ambientais envolvidos, bem como, as tendências temporais e identificação das áreas de alto risco.

A seleção de indicadores foi baseada na distribuição dos casos notificados de LVH e a sua relação com os fatores de risco para sua ocorrência. A análise foi fundamentada em indicadores determinantes da

LVH. Foram comparadas as características epidemiológicas da LVH com sexo, cor da pele/etnia, faixa etária, evolução, tipo de entrada, exames de diagnóstico, com os anos de estudo agrupados de forma trienal (2001-2003, 2004-2006, 2007-2009, 2010-2012, 2013-2015 e total), bem como dados referentes ao tipo de entrada e evolução, região e estados. Foram analisados os padrões de ciclicidade e variação sazonal por meses do ano e ao longo dos anos de estudo.

Os dados populacionais foram oriundos do *Censo Demográfico* de 2010 (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE, <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?ibge/cnv/popuf.def> e <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/3175>) e projeção da população residente segundo o ano (IBGE, <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/projpopbr.def>). Para análise da sobreposição da LVH e leishmaniose visceral canina (LVC), foram utilizados todos os dados encontrados de LVH (2001 a 2015) no DATASUS e de LVC (2006 a 2016) fornecidos por meio de banco de dados, pela Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis (CGDT/DEVIT/SVS/MS) (leishmanioses@saude.gov.br). São dados referentes a todos os casos identificados por meio de inquéritos caninos sorológicos e demanda espontânea encaminhados pelos municípios à coordenação entre os anos de 2006 e 2016. No entanto, estes dados não permitem inferência de prevalência da LVC por municípios, pois se desconhece as áreas trabalhadas, universo de cães e tipo de inquérito (amostral ou censitário).

Os dados de saneamento básico foram obtidos no DATASUS.

Conforme o senso de 2010 sobre municípios que “ não têm instalação sanitária” (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?ibge/cnv/sanbr.def>) e lixo “jogado em terreno baldio ou logradouro” (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?ibge/cnv/lixbr.def>).

Os dados referentes ao índice de desenvolvimento humano (IDH) foram obtidos no IBGE (<http://cidades.ibge.gov.br/xtras/home.php>).

Os dados baixados em “csv”, pelo programa TabWin, obtidos no DATASUS, permitiram a expansão de sua extensão em “dbf”.

As características epidemiológicas de LVH estão representadas por número absoluto, porcentagem (%) e taxa média anual (TMA) (por 100.000 habitantes), disposta em tabelas. Para analisar os padrões de ciclicidade, foram calculadas as taxas por 100.000 habitantes de acordo com os anos, conforme a projeção da população residente no Brasil por ano, e a variação sazonal foi analisada de acordo com os casos notificados, conforme cada região, segundo os meses do ano. Foram calculadas as taxas por 100.000 habitantes e a proporção para análise comparativa entre as características clínicas e laboratoriais de LVH.

Os padrões espaciais foram analisados por meio das ferramentas do Sistema de Informação Geográfica – SIG, que foram úteis na avaliação da distribuição geográfica, bem como dependência espacial das taxas de LV conforme os municípios de residência do Brasil ($n = 5.570$).

A construção dos mapas temáticos ocorreu a partir de taxas brutas calculadas por 100.000 (MARTINS-MELO et al., 2014b). O mapa de LVC foi construído a partir de dados caninos, no formato por razão de LV: número de casos de LVC dividido pelo número de casos de LVH (número de casos conforme os anos equivalentes) multiplicado por 100.

Foi empregada a estimativa dos índices de Moran Global e índice de Moran Local – LISA, que estimam a correlação espacial e autocorrelação local, auxiliando na identificação de sub-regiões com ocorrência de atrelamento espacial. Foi utilizado um critério de vizinhança de primeira ordem para concretização dos cálculos, em que se definiu como vizinhos os municípios que fazem fronteira (BARBOSA; WERNECK, 2011; FONTOURA; FONTOURA; NASCIMENTO, 2016). O índice de Moran Global é definido entre -1 e 1, valor próximo a zero sugere ausência de correlação e próximo a 1 indica dependência espacial positiva com maior semelhança entre os municípios adjacentes (agrupamento); e a dependência espacial negativa é apontada como -1, indicando dissimilaridade (dispersão). O índice de valor baixo e significância superior a 0,05 mostra que não se pode rejeitar a hipótese de que não existe autocorrelação espacial; já se o índice for alto e o valor de p menor que 0,05, deve-se aceitar a hipótese de que há autocorrelação espacial. Para avaliar a significância do teste, foi utilizado o critério de 99 permutações (INPE (INSTITUTO DE PESQUISAS ESPACIAIS), 2015; MARTINS-MELO et al., 2014a).

Para observar a presença da sobreposição entre a LVH e LVC, foram analisados todos os dados disponíveis. Foram feitas análises de dados em relação a saneamento básico (lixo jogado em terreno baldio ou logradouro e residências que não têm instalação sanitária) e IDH, tendo como denominador as estimativas populacionais de 2010, de acordo com cada município, multiplicadas por 100.000 habitantes (FONTOURA; FONTOURA; NASCIMENTO, 2016). Sendo definida em quantis, forma que melhor representou os dados, usando os intervalos: 0.0 (sem casos), > 0.1 - 5.0 (muito baixo), > 5.0 - 10.0 (baixo), > 10.0 - 20.0 (médio), > 20.0 (alto), formato utilizado para classificar a taxa bruta por 100.000 habitantes. Os mapas coropléticos foram construídos para melhor visualização da variação do atributo (BARBOSA; WERNECK, 2011; INPE (INSTITUTO DE PESQUISAS ESPACIAIS), 2015).

Na geração do mapa LISA Map, foram mostrados os aglomerados dos casos de LVH, sugerindo locais com maior e menor necessidade de intervenções, em que o “0” indica não significantes ($p > 0,05$), mostrando inexistência de autocorrelação, “1” teve autocorrelação baixa, com confiança de 95%

($p=0,05$), “2” autocorrelação média, 99% de confiança ($p=0,01$), e “3” indicou existência de autocorrelação elevada, 99,9% ($p=0,001$) (BARBOSA et al., 2014; CARVALHO et al., 2014; FONTOURA; FONTOURA; NASCIMENTO, 2016).

Os dados para a construção dos mapas de Moran Map foram gerados, indicando que houve nível de significância na interface ($> 95\%$ de confiança), e sugeriram os locais com prioridade de intervenção (INPE, 2015), tendo como critério: “0” não significativa=NS (ausência de dados); “1” Q1 – alto-alto, alta prioridade (valores positivos, médias positivas); “2” Q2 – baixo-baixo, baixa prioridade (valores negativos, médias negativas); “3” Q3 – alto-baixo (valores altos da variável e baixo dos vizinhos) e “4” Q4 – baixo-alto (valores baixos da variável e alto dos vizinhos), sendo considerados de média prioridade (associação espacial negativa) (BARBOSA; WERNECK, 2011; FONTOURA; FONTOURA; NASCIMENTO, 2016). É possível que possa ocorrer minimização de oscilações aleatórias, uma vez que foram analisados vários anos consecutivos, conforme cada variável.

Este estudo teve aprovação pelo comitê de ética da Universidade Federal do Maranhão – UFMA sob o número do parecer: 1.073.550 e CAAE: 41557314.5.0000.5087.

RESULTADOS

Foram relatados 53.994 casos de leishmaniose visceral no período de estudo entre 2001 e 2015, representando uma taxa média anual (TMA) de 2,59 casos/100.000 habitantes (hab.). As características predominantes de LVH foram sexo masculino, 33.502 (62%; TMA 2,43/100 mil hab.), e cor da pele parda (70%), no entanto a maior incidência foi encontrada entre indígenas (TMA 2,91/100.000 hab. faixa etária em crianças entre 1 e 4 anos, 30%), porém com maior incidência em menores de 1 ano (TMA 3,76/100.000 hab.); foram notificados 3.589 óbitos (TMA 0,12/100.000 hab.); 39.924 (TMA 1,40/100.000 hab.) foram considerados curados; 49.043 eram casos novos (TMA 1,71/100.000 hab.); e 2.262 (TMA 0,08/100.000 hab.) apresentaram recidivas; dos testes para diagnósticos realizados, 20.131 casos (TMA 0,71/100.000 hab.) foram confirmados pelo exame parasitológico e 22.142 pelo teste de imunofluorescência indireta (TMA 0,78/100.000 hab.); coinfeção por LVH/HIV 2.231 (TMA 0,13/100.000 hab.) (Tabela 1).

Ao longo dos anos, a TMA foi de 2,29/100.000 hab. de LVH entre 2001 e 2003, com aumento entre os anos 2004-2006 com TMA 2,81/100.000 hab. e diminuição gradativa leve entre os anos 2007 a 2015 (TMA 2,69; 2,58; 2,55/100.000 hab., respectivamente). Foi incidente e prevalente no sexo masculino (com variação da proporção entre 60% a 65%; a TMA teve variação entre 2,08 e 2,58/100.000 hab.);

apresentou diminuição gradativa leve na proporção de casos no sexo feminino (variou entre 40% e 35%); a TMA teve uma discreta elevação entre os anos de 2004 a 2006 (de 1,35 para 1,63/100.000 hab.) e decréscimo gradativo discreto até 2015 (Tabela 1).

A LVH foi prevalente na cor parda ao longo dos anos (variou entre 64% e 76%), porém com maiores taxas e aumento considerável da incidência entre indígenas (TMA 1,34 a 4,28/100.000 hab.). Houve decréscimo no decorrer dos anos, tanto na proporção como incidência, entre indivíduos da cor branca, cor/etnia menos incidente, apesar de ter sido o segundo grupo com maior prevalência. A maior incidência foi entre pacientes na cor da pele amarela (TMA 1,39/100.000 hab.) entre 2001 e 2003, com aumento entre 2004 e 2006 (TMA 1,68/100 mil hab.) e diminuição após (variação entre 1,46; 1,58 e 1,01/100 mil hab.); a TMA de indivíduos acometidos pela LVH da cor preta teve aumento considerável de 0,95 entre 2001 e 2003 para 2,30/100.000 hab., maior TMA, entre 2004 e 2006, com diminuição para 1,98 entre 2007 e 2009, e aumento gradativo discreto até 2015 (Tabela 1).

A faixa etária prevalente foi entre 1 e 4 anos com decréscimo nos anos de 2007 a 2009 (de 34% para 30%) e diminuição progressiva discreta após (variação de 34% a 25%); no entanto, as maiores taxas foram encontradas em menores de 1 ano, com aumento considerável entre 2004 e 2006 (TMA de 3,01 para 4,02/100 mil hab.), decréscimo após, entre os anos de 2007 a 2012 (TMA 3,90; 3,82/100 mil hab.), e aumento entre os anos de 2013 a 2015 (TMA 4,13/100.000 hab.); a segunda maior proporção foi na faixa etária entre 20 e 39 anos (variação entre 19% a 23%), grupo de pessoas economicamente ativas.

A maior proporção (24%) no número de óbitos e incidência (TMA 0,15/100 mil hab.) foi entre os anos de 2004 a 2006, com decréscimo entre 2007 e 2009 e leve aumento após (variação da TMA entre 0,11 a 0,15/100.000 hab.). O número de pacientes que evoluíram para cura foi maior entre os anos de 2004 a 2006, 9.186 (23%; TMA 1,61/100.000 hab.), com diminuição nos anos seguintes. Houve um aumento considerável de casos novos de 7.963 entre os anos de 2001 a 2003 (TMA 1,39/100 mil hab.) para 10.814 entre 2004 e 2006 (TMA 1,89/100 mil hab.), com discreta diminuição gradativa nos anos posteriores; entretanto, as recidivas foram maiores entre os anos de 2013 a 2015, 558 casos (25%; TMA 0,10/100.000 hab.) (Tabela 1 e Figura 2).

Quanto aos testes positivos de diagnósticos (Tabela 1), a maioria foi por meio do exame parasitológico entre os anos de 2001 a 2003, 3.553 casos (TMA 0,62/100 mil hab.), e 2004 a 2006, 5.065 casos (TMA 0,89/100.000 hab.), no entanto, a partir dos anos entre 2007 e 2009, houve uma inversão considerável tanto no número como na incidência entre os casos diagnosticados pelos dois métodos, em que o número de testes positivos de imunofluorescência indireta passou a ser maior, de 5.153 casos (TMA

0,90/100.000 hab.), em relação ao exame parasitológico de 4.432 casos (TMA 0,77/100.000 hab.). Apesar de ter havido um decréscimo no número de diagnósticos positivos em ambos os testes, a imunofluorescência ainda foi o que apresentou mais resultados positivos, prevalente durante todo o período de 2001 a 2015, e o exame parasitológico apresentou mais resultados negativos do que o de imunofluorescência, sendo que o parasitológico apresentou aumento de resultados negativos ao longo dos anos, diferente dos resultados de imunofluorescência que se manteve em torno de 14% a 13%, com aumento para 17% entre 2013 e 2015. Houve aumento importante de casos notificados de coinfeção por LVH/HIV entre os anos de 2007 a 2015 (período com dados notificados disponíveis no DATASUS), com maior proporção e incidência entre os anos de 2013 a 2015 (41%; aumento gradativo das TMA 0,09; 0,14; 0,16/100.000 hab.).

Tabela 1 – Características epidemiológicas de LVH no Brasil (2001 a 2015)

	2001-2003			2004-2006			2007-2009			2010-2012			2013-2015			Total		
Sexo	n	%	Taxa*	n	%	Taxa*	n	%	Taxa*	n	%	Taxa*	n	%	Taxa*	n	%	Taxa**
Masculino	5.354	60	2.08	6.994	61	2.58	7.179	63	2.56	6.896	62	2.44	7.079	65	2.50	33.502	62	2.43
Feminino	3.604	40	1.35	4.557	39	1.63	4.265	37	1.47	4.175	38	1.42	3.891	35	1.32	20.492	38	1.45
Total	8.958	100	2.29	11.551	100	2.81	11.444	100	2.69	11.071	100	2.58	10.970	100	2.55	53.994		2.59
Cor /Etnia																		
Branca	1173	25	0.43	2233	22	0.82	2088	20	0.76	1733	17	0.63	1.416	14	0.52	8.643	19	0.64
Preta	413	9	0.95	1003	10	2.30	863	8	1.98	891	9	2.05	903	9	2.07	4.073	9	1.86
Amarela	87	2	1.39	105	1	1.68	91	1	1.46	99	1	1.58	63	1	1.01	445	1	1.45
Parda	2975	64	1.21	6712	66	2.72	7252	70	2.94	7231	72	2.93	7.731	76	3.13	31.901	70	2.56
Indígena	33	1	1.34	68	1	2.77	72	1	2.93	87	1	3.55	105	1	4.28	365	1	2.91
Faixa etária																		
< 1 a	898	10	3.01	1.262	11	4.02	1.086	9	3.90	969	9	3.82	1.047	10	4.13	5.262	10	3.76
1 a 4 anos	3.014	34	2.47	3.963	34	3.09	3.400	30	2.91	2.935	27	2.94	2.710	25	2.71	16.022	30	2.83
5 a 9 anos	1.184	13	0.77	1.419	12	0.88	1.351	12	0.89	1.041	9	0.77	986	9	0.73	5.981	11	0.81
10 a 14 anos	590	7	0.37	643	6	0.38	628	5	0.42	551	5	0.35	500	5	0.32	2.912	5	0.37
15 a 19 anos	571	6	0.34	605	5	0.35	591	5	0.39	574	5	0.37	494	5	0.32	2.835	5	0.36
20 a 39 a anos	1.712	19	0.46	2.130	18	0.54	2.310	20	0.56	2.464	22	0.58	2.507	23	0.59	11.123	21	0.54
40 a 59 anos	722	8	0.40	1.128	10	0.60	1.481	13	0.69	1.737	16	0.77	1.876	17	0.83	6.944	13	0.65
60 a 64 anos	104	1	0.09	137	1	0.11	201	2	0.13	256	2	0.15	254	2	0.15	952	2	0.13
65 a 69 anos	67	1	0.09	120	1	0.15	139	1	0.15	190	2	0.18	210	2	0.20	726	1	0.15
70 a 79 anos	84	1	0.20	101	1	0.23	185	2	0.35	237	2	0.41	274	2	0.48	881	2	0.33
> 80 anos	29	0	0.17	41	0	0.23	65	1	0.27	111	1	0.42	107	1	0.40	353	1	0.29
Evolução^a																		
Óbitos	609	17	0.11	850	24	0.15	647	18	0.11	716	20	0.13	767	21	0.13	3589	7	0.12
Cura	7.114	18	1.24	9.186	23	1.61	8.109	20	1.42	8186	21	1.43	7.329	18	1.28	39924	93	1.40
Tipo de entrada^a																		
Caso novo	7.963	16	1.39	10.814	22	1.89	10.136	21	1.77	10195	21	1.78	9.935	20	1.74	49043	96	1.71
Recidivas	423	19	0.07	485	21	0.08	333	15	0.06	463	20	0.08	558	25	0.10	2262	4	0.08
Exames de diagnóstico^b																		
Parasit. (+)	3553	81	0.62	5065	81	0.89	4432	80	0.77	3744	78	0.65	3337	76	0.58	20131	79	0.71
Parasit. (-)	809	19	0.14	1205	19	0.21	1134	20	0.20	1075	22	0.19	1072	24	0.19	5295	21	0.18
IFI imuno (+)	3370	86	0.59	4611	86	0.81	5153	87	0.90	5149	87	0.90	3859	83	0.67	22142	86	0.78
IFI imuno (-)	551	14	0.10	767	14	0.13	750	13	0.13	798	13	0.14	800	17	0.14	3666	14	0.13
Co-infecção HIV																		
Total	-	-	-	-	-	-	496	22	0.09	820	37	0.14	915	41	0.16	2231		0.13

n: número absoluto de casos; %: entre grupos na vertical e total na horizontal; a: valores de % comparados na horizontal e total na vertical; &: % calculada entre positivo e negativo nos exames parasitológicos e positivo e negativo do exame de imunofluorescência indireta; *: taxa média trienal por 100 mil habitantes; **: média da taxa média anual; **Diag. imun.** IFI (+)(-): diagnóstico de imunofluorescência indireta positivo e negativo; **Diag. Parasit.** (+)(-): diagnóstico parasitológico positivo e negativo; **obs.:** não foram considerados valores ignorados ou não especificados.

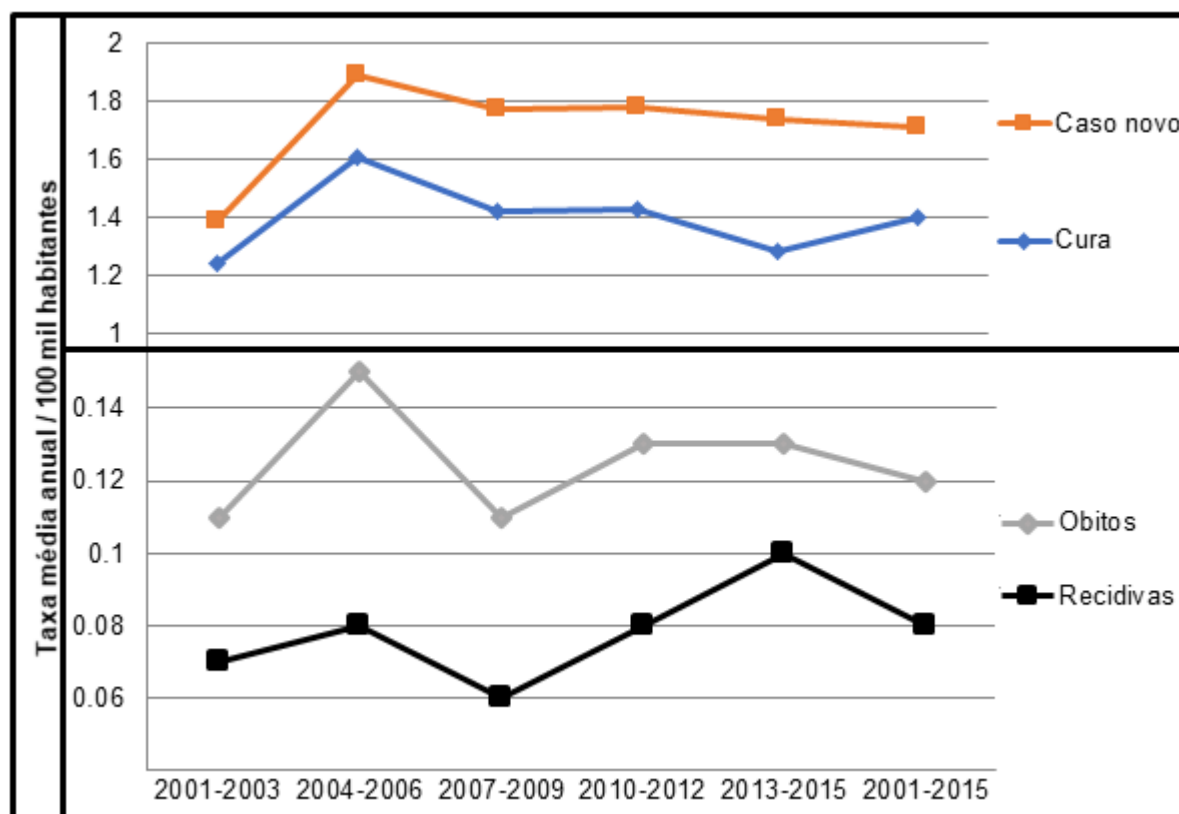


Figura 2 – Dados do tipo de entrada e evolução da LVH distribuídos no formato de taxas, entre os anos de 2001 e 2015, Brasil.

A proporção maior de casos de LVH foi na região Nordeste, 29.968 (56%), porém a maior incidência foi na região Norte (TMA 7,04/100.000 hab.). Dentre os estados que apresentaram as maiores taxas de LVH, o Maranhão (MA) foi prevalente com 8.194 (15%) dos casos notificados, todavia o índice maior foi do estado do Tocantins (TO) (TMA 21,65/100.000 hab.) (Tabela 2).

As maiores taxas apresentadas, de acordo com a classificação de maiores para menores, referentes ao valor total de casos notificados, primeiramente vêm da região Norte (TMA 7,04/100.000 hab.), região Nordeste (TMA 6,39/100.000 hab.), região Centro-Oeste (TMA 3,66/100.000 hab.), região Sudeste (TMA 1,41/100.000 hab.) e por último a região Sul (TMA 0,03/100.000 hab.). A maior proporção de casos de LVH ao longo dos anos foi na região Nordeste entre os anos de 2001 a 2003 (65%; TMA 6,65/100.000 hab.), com decréscimo após entre 2007 e 2009 (49%) e aumento entre 2013 e 2015 (62%). A região Norte teve a segunda maior incidência entre os anos de 2001 a 2003 (TMA 5,15/100 mil hab.), nos anos posteriores, entre 2004 e 2012, apresentou aumento (TMA 7,68 a 7,74/100.000 hab.), sendo a maior incidência no período, com diminuição importante entre os anos de 2013 a 2015 (TMA 5,29/100.000 hab.) (Tabela 2 e Figura 3).

Em ordem de classificação, os estados que notificaram acima de 60 casos de LVH entre 2001 e 2015, conforme as maiores TMA, foram Tocantins (TMA 21,65/100.000 hab.), Mato Grosso do Sul (taxa 8,85/100.000 hab.), Maranhão (taxa 8,23/100.000 hab.), Piauí (TMA 7,92/100.000 hab.), Ceará (TMA 5,59/100.000 hab.), Pará (TMA 4,31/100 mil hab.), Rio Grande do Norte (taxa 2,80/100.000 hab.), Bahia (TMA 2,66/100.000 hab.), Sergipe (TMA 2,48/100.000 hab.), Roraima (TMA 2,37/100.000 hab.), Minas Gerais (TMA 2,32/100.000 hab.), Alagoas (TMA 1,95/100.000 hab.), Pernambuco (TMA 1,24/100.000 hab.), Mato Grosso (TMA 1,14/100.000 hab.), Paraíba (TMA 1,07/100.000 hab.), Goiás (TMA 0,58/100.000 hab.), São Paulo (TMA 0,50/100.000 hab.), Distrito Federal (TMA 0,43/100.000 hab.) e Espírito Santo (TMA 0,11/100.000 hab.).

Dentre os estados que apresentaram as maiores TMA de LVH, o Maranhão foi prevalente no número de casos notificados entre 2001 e 2006 (20% e 15%), com diminuição (13%) após, perdendo para o Ceará entre 2007 e 2009 (16%) e assumindo a primeira posição novamente entre 2013 e 2015 (18%). Entretanto, as maiores TMA foram apresentadas no estado do Tocantins durante todo o período de estudo, sendo que, entre os anos de 2004 a 2006, teve diminuição da incidência (TMA 14,14/100.000 hab.), com aumento considerável entre os anos de 2007 a 2009 (TMA 32,07/100.000 hab.), discreta diminuição entre 2010 e 2012 (TMA 29,15/100.000 hab.) e decréscimo importante entre 2013 e 2015 (TMA 15,88/100.000 hab.).

Tabela 2 - Características epidemiológicas de LVH em relação às regiões e estados do Brasil (2001 a 2015)

Variáveis	2001-2003			2004-2006			2007-2009			2010-2012			2013-2015			Total		
Região	n	%	Taxa*	n	%	Taxa*	n	%	Taxa*	n	%	Taxa*	n	%	Taxa*	n	%	Taxa**
Norte	1256	14	5.15	2015	17	7.68	2445	21	8.90	2240	20	7.74	1530	14	5.29	9486	18	7.04
Nordeste	5850	65	6.65	6305	55	6.89	5591	49	5.87	5464	49	5.68	6758	62	7.02	29968	56	6.39
Sudeste	1286	14	0.96	2298	20	1.63	2394	21	1.65	2231	20	1.53	1826	17	1.25	10035	19	1.41
Sul	7	0	0.02	13	0	0.03	16	0	0.03	19	0	0.04	15	0	0.03	70	0	0.03
Centro-Oeste	576	6	2.64	918	8	3.94	991	9	4.02	1111	10	4.35	836	8	3.26	4432	8	3.66
Estados																		
AL	415	5	4.43	167	1	1.78	91	1	0.97	106	1	1.13	120	1	1.28	899	2	1.95
BA	1012	11	2.41	1419	13	3.37	819	7	1.95	1117	10	2.66	1270	12	3.02	5637	10	2.66
CE	781	9	3.08	1356	12	5.35	1788	16	7.05	1562	14	6.16	1668	15	6.58	7155	13	5.59
DF	11	0	0.14	37	0	0.48	46	0	0.60	31	0	0.40	43	0	0.56	168	0	0.43
ES	12	0	0.11	9	0	0.09	10	0	0.09	11	0	0.10	18	0	0.17	60	0	0.11
GO	69	1	0.38	95	1	0.53	102	1	0.57	118	1	0.66	155	1	0.86	539	1	0.58
MA	1864	20	9.45	1698	15	8.61	1436	13	7.28	1275	12	6.46	1921	18	9.74	8194	15	8.23
MG	1012	11	1.72	1419	13	2.41	1591	14	2.71	1520	14	2.59	1236	11	2.10	6778	13	2.32
MS	466	5	6.34	723	6	9.84	683	6	9.30	800	7	10.89	556	5	7.57	3228	6	8.85
MT	40	0	0.44	64	1	0.70	160	1	1.76	165	1	1.81	83	1	0.91	512	1	1.14
PA	580	6	2.55	1390	12	6.11	1093	10	4.81	986	9	4.34	808	7	3.55	4857	9	4.31
PB	164	2	1.45	99	1	0.88	87	1	0.77	116	1	1.03	145	1	1.28	611	1	1.07
PE	467	5	1.77	302	3	1.14	238	2	0.90	230	2	0.87	417	4	1.58	1654	3	1.24
PI	722	8	7.72	945	8	10.10	722	6	7.72	558	5	5.96	763	7	8.16	3710	7	7.92
RN	312	3	3.28	190	2	2.00	260	2	2.74	299	3	3.15	273	2	2.87	1334	2	2.80
RR	24	0	1.78	34	0	2.52	10	0	0.74	40	0	2.96	59	1	4.37	167	0	2.37
SE	111	1	1.79	129	1	2.08	151	1	2.43	203	2	3.27	183	2	2.95	777	1	2.48
SP	415	5	0.34	612	5	0.49	788	7	0.64	689	6	0.56	551	5	0.45	3055	6	0.50
TO	645	7	15.54	587	5	14.14	1331	12	32.07	1210	11	29.15	659	6	15.88	4432	8	21.65

n: número absoluto de casos; *: taxa média trienal por 100 mil habitantes; **: média da taxa média anual; obs.: não foram considerados valores ignorados ou não especificados.

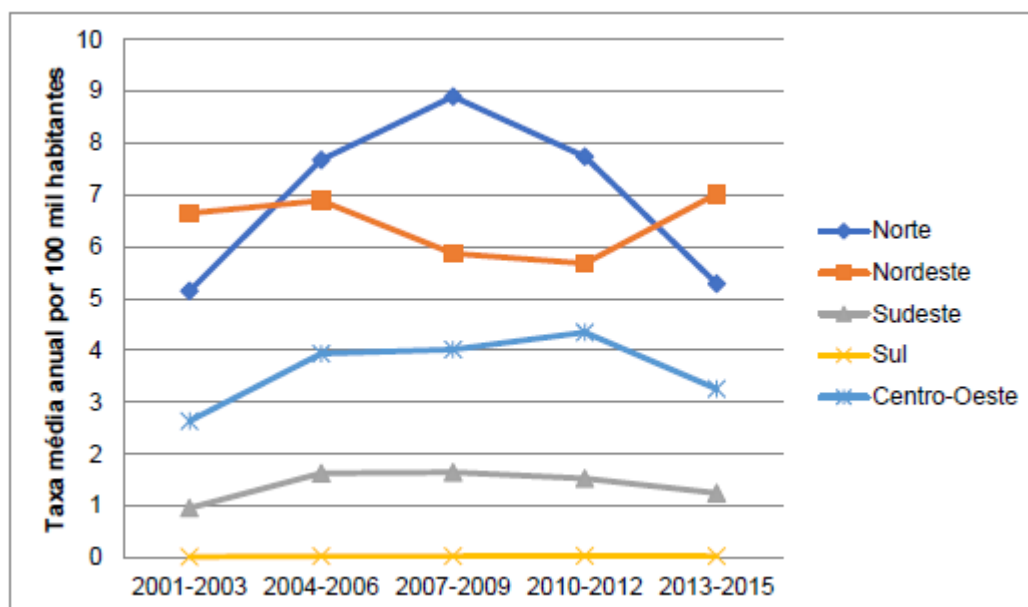


Figura 3 – Taxas de LVH distribuídas ao longo dos anos de forma trienal, de acordo com as regiões do Brasil, entre os anos de 2001 a 2015.

De acordo com os meses do ano, conforme a distribuição por porcentagens, tanto as porcentagens do valor total como as das regiões Centro-Oeste e Sul foram similares, sendo o maior pico em março e dois picos menores nos meses de julho a agosto e entre outubro e novembro. No entanto, nas regiões Sudeste e Nordeste, observa-se uma tendência crescente atingindo o pico máximo em agosto e decrescendo gradativamente após. Porém, na região Norte, nota-se uma elevação gradativa atingindo o pico máximo entre maio e junho, com tendência decrescente gradativamente após (Figura 4).

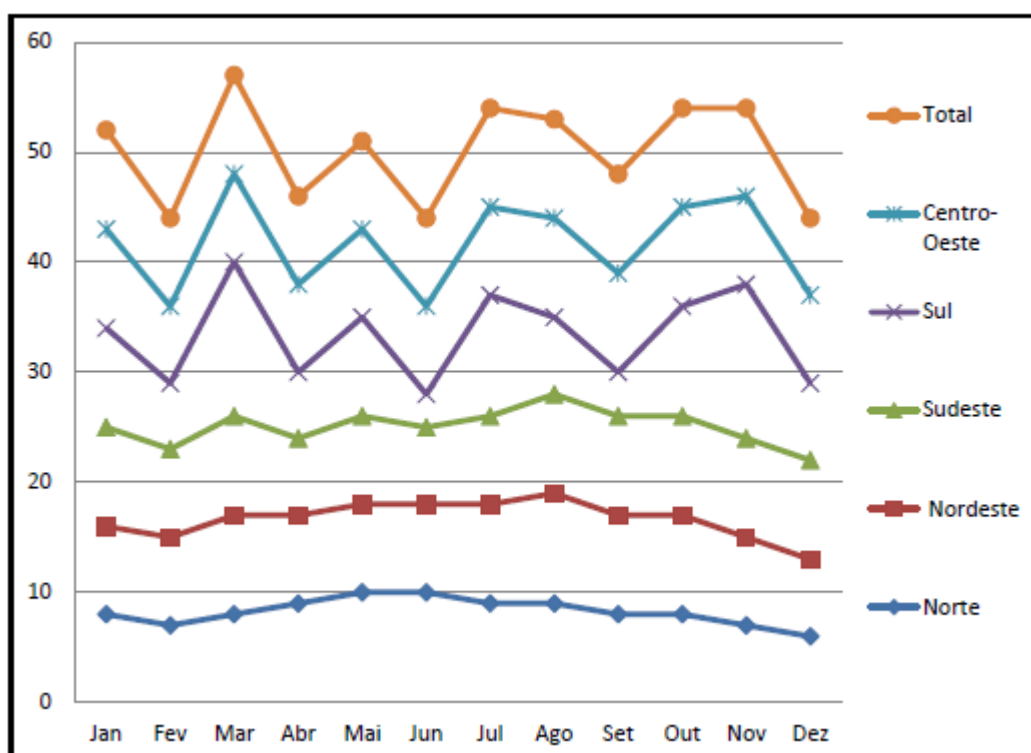


Figura 4 – Distribuição da LVH por região de notificação, em porcentagens, conforme os meses do ano, entre os anos de 2001 a 2015, Brasil.

Os mapas temáticos mostraram a presença de municípios e/ou aglomerados, estatisticamente significantes ($p < 0,05$), com altas taxas de LVH, nas regiões Nordeste, Norte, Centro-Oeste e Sudeste (Figura 5 - A), com maior concentração de taxas de LVH encontrada na região Nordeste, abrangendo os nove estados nordestinos. Na região Norte, houve concentração de aglomerados em todo o estado do Tocantins e sudeste do estado do Pará, e na região Centro-Oeste brasileira, os aglomerados de taxas englobaram praticamente todo o estado do Mato Grosso do Sul e parte central e sul do estado de Mato Grosso. O índice de Moran global foi de 0,46 ($p < 0,01$), indicando similaridade entre os municípios vizinhos.

A Figura 5 – B apresenta os aglomerados dos municípios conforme o índice de Moran de LVH, podendo ser visualizados por meio do mapa de Moran Map. Em destaque na cor vermelha estão os aglomerados com taxas “alto-alto” de LVH, os quais concentram-se ao norte do estado de Roraima; nordeste do estado do Pará; região central do estado do Tocantins; aglomerados em todos os estados do Nordeste, especialmente ao leste e sul do estado do Maranhão; centro-norte e centro-sul da Bahia; norte do estado de Minas Gerais; norte e sudoeste do estado de Mato Grosso do Sul. Os aglomerados de taxas baixas “baixo-baixo” de LVH, na cor cinza claro, foram localizados na região Sul, parte da região Norte, Sudeste e Centro-Oeste. Em relação ao mapa de Lisa Map (Figura 5 – C), foi possível observar os

aglomerados dos municípios estatisticamente significantes ($p < 0,001$) na cor escura, os quais correspondem aos aglomerados de taxas dos casos notificados de LVH.

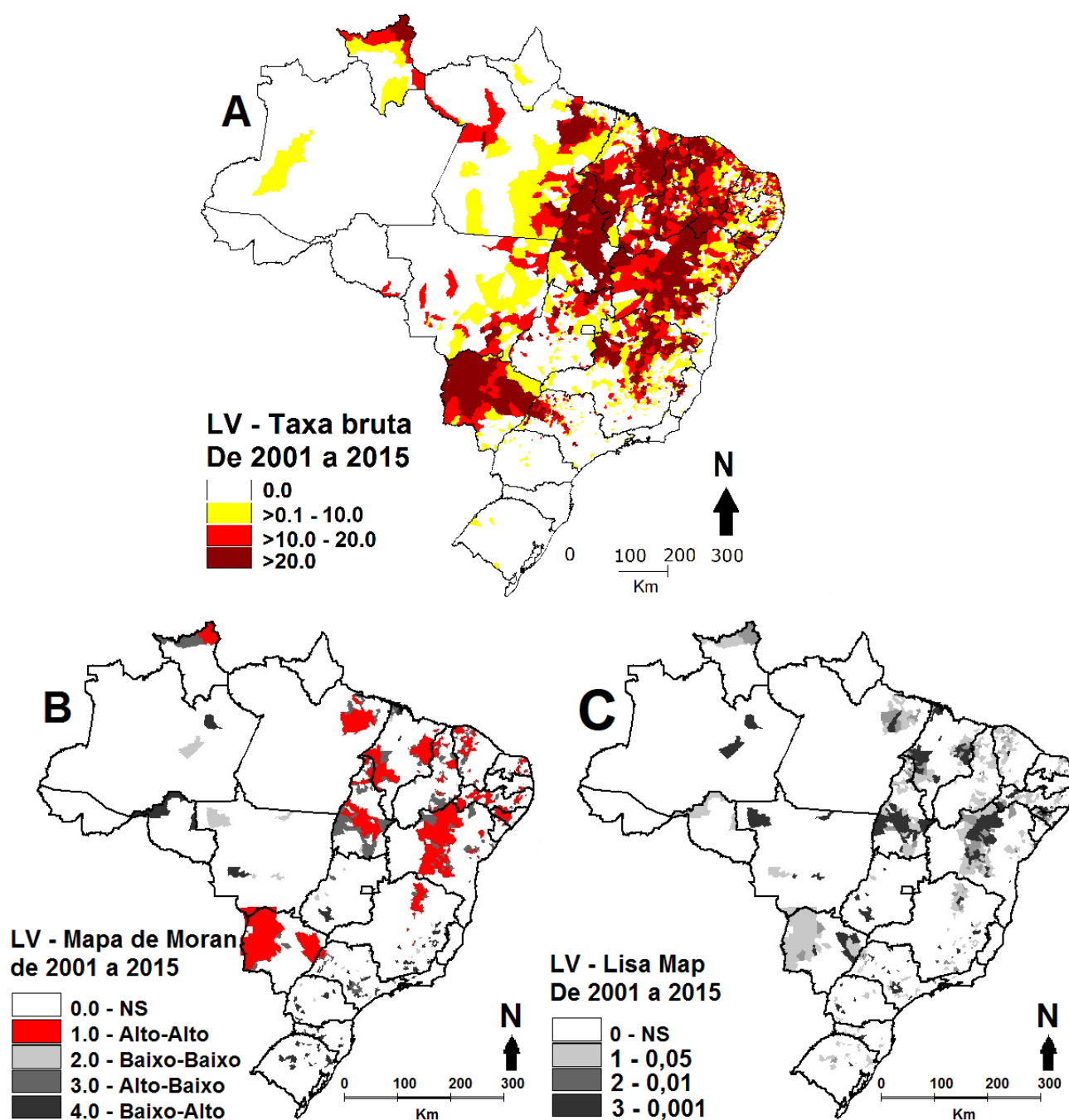


Figura 5 - Dados de LVH por municípios de residência, Brasil: A - Distribuição de taxa bruta por 100.000 hab.; B - Moran Map; C - Lisa Map, entre os anos de 2001 a 2015.

Percebeu-se a presença de aglomerados de razão por municípios, dos casos de LVC, no Brasil entre 2006 e 2016 em relação à LVH. Dos 27 estados brasileiros, 22 notificaram episódios de LVC. A Figura 6 exibe a distribuição da taxa bruta de LVC. Por meio do índice de Moran Global da LVC 0,44 ($p < 0,01$),

foi possível sugerir similaridade nos padrões da distribuição da razão por LVC, bem como presença de correlação espacial entre os municípios vizinhos.

A constatação da similaridade entre a distribuição das taxas de LVH (Figura 5 - A) e razão da LVC (Figura 6 - A) foi possível por meio dos mapas temáticos, que de forma visual demonstraram a presença de aglomerados entre os municípios com valores elevados conforme a razão da LVC, o que coincide com os aglomerados de taxas semelhantes de municípios com LVH, abrangendo todos os estados nordestinos, parte dos estados da região Norte, Centro-Oeste e Sudeste. Na região Norte, houve concentração de aglomerados em todo o estado do Tocantins, sudeste do estado do Pará e na região Centro-Oeste brasileira. O aglomerado, tanto de taxa de LVH como por razão de LVC, englobou praticamente todo o estado do Mato Grosso do Sul e parte central e sul do estado de Mato Grosso. A presença da sobreposição de ambas as doenças, humana e canina, é um fato comprovado neste estudo.

Através dos mapas de Moran Map, (Figura 6 - B) foi possível comparar os aglomerados dos municípios, conforme o índice de Moran, entre LVH (Figura 5 - B) e LVC. Observa-se certa similaridade entre os aglomerados com valores “alto-alto” (cor vermelha) de LVH e LVC, os quais se sobrepõem ao norte do estado de Roraima; nordeste do estado do Pará; região central do estado do Tocantins; aglomerados na maioria dos estados nordestinos, especialmente ao Norte do Piauí e Ceará; norte do estado de Minas Gerais; norte e sudoeste do estado de Mato Grosso do Sul. Já os aglomerados de taxas baixas “baixo-baixo” de LVH e razão por LVC, na cor cinza escuro, foram localizados na região Sul, parte da região Norte, Sudeste e Centro-Oeste. No Lisa Map, tanto a LVH (Figura 5 - C) como a LVC (Figura 6 - C), observou-se, na cor escura, os aglomerados dos municípios estatisticamente significantes ($p < 0,001$), onde é possível notar certa similaridade entre os aglomerados de ambas as figuras.

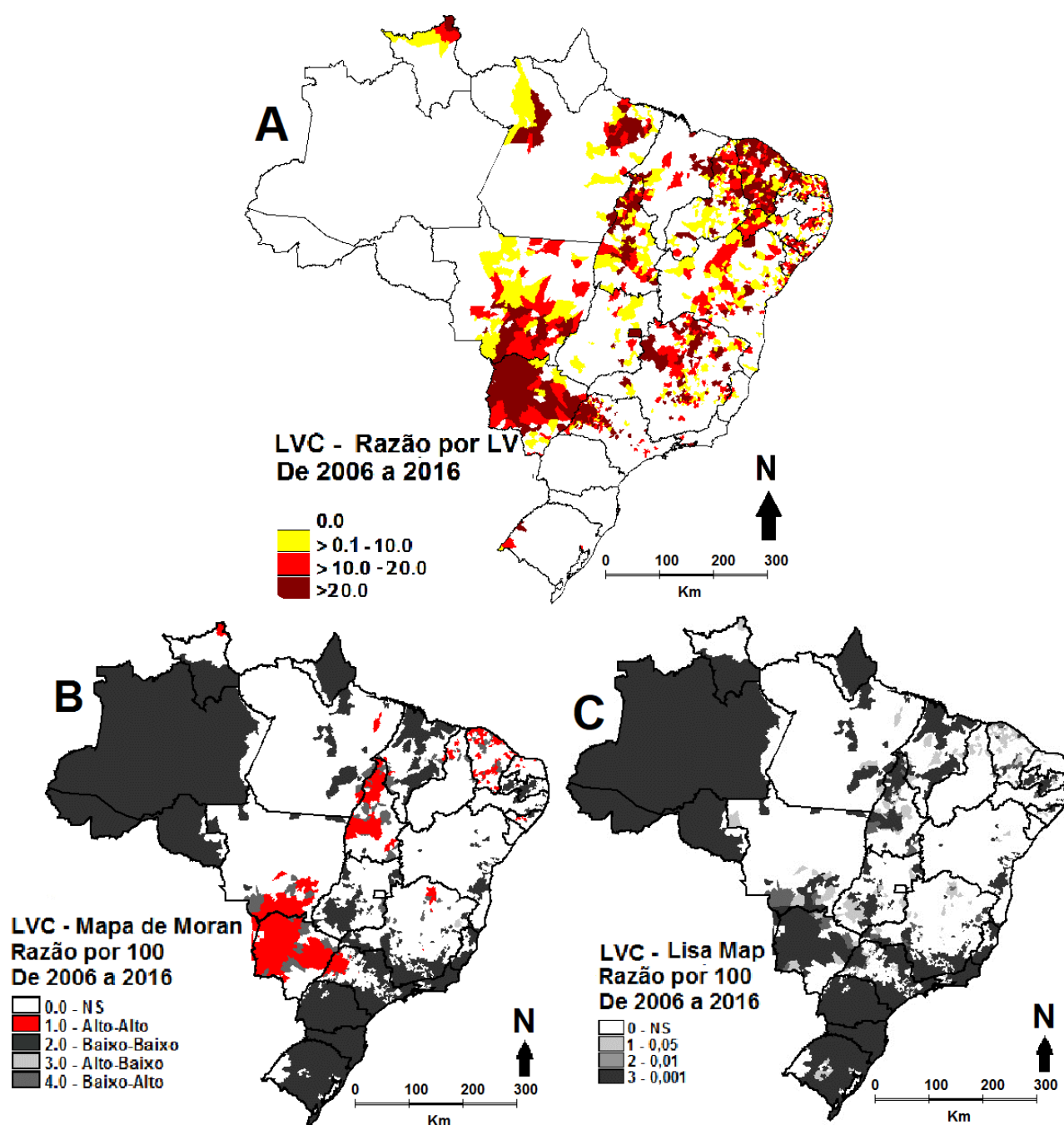


Figura 6 – A: Distribuição por razão de LVC / LVH por 100, por municípios do Brasil (2006 a 2016). B – Moran Map de razão de LVC / LVH por 100, por municípios do Brasil (2006 a 2016). C – LISA Map de razão de LVC / LVH por 100, por municípios do Brasil (2006 a 2016)

Entre os mapas de lixo jogado em terreno baldio ou logradouro, saneamento básico sem rede de esgoto e menor IDH, constatou-se semelhança na distribuição de aglomerados de taxas por municípios, no ano de 2010. Em especial, na região Nordeste, onde foram encontradas as maiores taxas de LVH. Os mapas de Moran Map identificaram as taxas inversamente proporcionais com taxas

alto-alto nas regiões Norte e Nordeste e baixo-baixo nas regiões Sudeste e Sul, locais com baixas taxas de LVH (Figura 7).

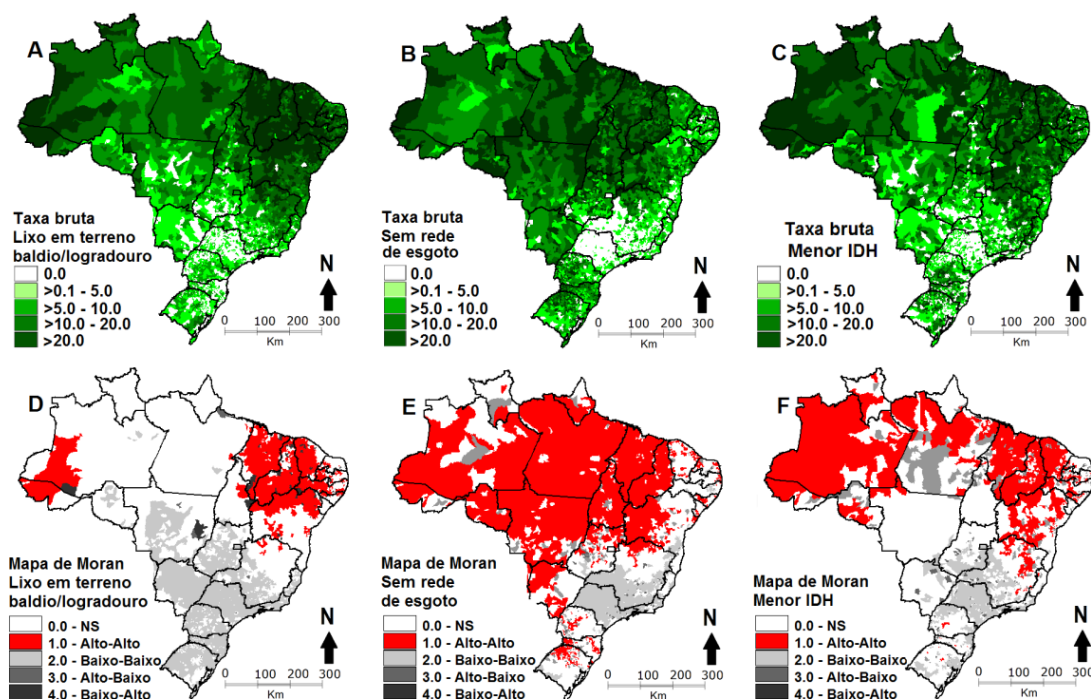


Figura 7 – Distribuição espacial por taxa bruta por 100 mil habitantes, por municípios de residência do Brasil. A – Lixo jogado em terreno baldio ou logradouro; B – sem rede de esgoto; C – menor IDH. Mapas de Moran Map: D – lixo jogado em terreno baldio ou logradouro; E – sem rede de esgoto; F – menor IDH.

DISCUSSÃO

Esta análise de base populacional, exibe uma visão abrangente da LVH no Brasil. Nesse sentido, foram avaliados o processo de expansão da LVH, assim como da distribuição espacial. Aglomerados geográficos da LVH foram evidenciados neste estudo. Mesmo que, o número de casos notificados apresentaram diminuição discreta a nível nacional nos últimos anos, tem se expandido geograficamente para outras regiões, são dados preocupantes, com diferentes padrões relacionados entre grupos das regiões, como sexo, faixa etária, cor da pele (GOMES; ROMERO; WERNECK, 2012), tornando-se um problema para saúde pública (ALVAR et al., 2008; BRASIL, 2015; LINDOSO et al., 2014; MARTINS-MELO et al., 2014a;). A LVH encontra-se em expansão geográfica no Brasil (SILVA, 2017). O perfil epidemiológico desta doença tem sido modificado em países em desenvolvimento (HERRADOR et al., 2015) devido à expansão da LVH de áreas rurais para áreas urbanas (ALBUQUERQUE et al., 2014; BRASIL, 2015; DRUZIAN et al., 2015).

A maior prevalência encontrada entre o sexo masculino pode estar relacionada a fatores socioeconômicos, comportamentais e ambientais, (MARTINS-MELO et al., 2014b).

A literatura aponta que a doença atinge ambos os sexos, porém o masculino é descrito como o mais suscetível (LANE, 2016). Esta maior suscetibilidade do sexo masculino, bem como o homem tem maior risco de adoecer do que a mulher (BOTELHO; NATAL, 2009). Foi prevalente na faixa etária entre 1 e 4 anos, com maior incidência entre menores de 1 ano, possivelmente porque as crianças têm maior suscetibilidade à morbidade e mortalidade, provavelmente pelo contato maior com animais, ciclo de transmissão domiciliar/peridomiciliar e vetores, como também deficiência nutricional e imunitária (GUIMARÃES et al., 2015; MARTINS-MELO et al., 2014a).

A prevalência de LVH maior entre indivíduos com a cor da pele parda e maior incidência entre indígenas. Populações indígenas são mais susceptíveis à LVH, possivelmente por atividade garimpeira, aumento da imigração de áreas endêmicas, visita a familiares levando cão contaminado ou contaminado no local visitado (GUIMARÃES et al., 2015; SILVA; ABUD, 2016).

O método para diagnóstico de LVH utilizado com maior número de positividade foi o exame de imunofluorescência indireta. O exame de fluorescência é mais eficaz que o exame parasitológico, uma vez que é feito a partir da resposta de anticorpo (ALBUQUERQUE et al., 2014; COTA et al., 2014, 2013; DRUZIAN et al., 2015; TÁVORA; NOGUEIRA; GOMES, 2015; WORLD HEALTH ORGANIZATION., 2010).

De acordo com o DATASUS, dentre os pacientes com LVH, 93% foram considerados curados e 7% evoluíram para o óbito. A LVH é uma enfermidade potencialmente letal se não for tratada e diagnosticada precocemente (MARTINS-MELO et al., 2014a). Quanto ao tipo de entrada, 96% eram casos novos e 4% recidivas. As taxas de mortalidade geralmente são mais elevadas em imunodeprimidos, bem como as recidivas (GOMES; ROMERO; WERNECK, 2012).

Este é o primeiro estudo que analisa a LVH comparando variáveis como a sobreposição da LVH e LVC em nível de Brasil, bem como dados referentes a saneamento básico (lixo jogado no domicílio ou terreno baldio e municípios sem rede de esgoto) e IDH, por meio das técnicas de geoprocessamento, utilizando o *software* TerraView 4.2.2 para análise da distribuição de taxas/razão e detecção dos aglomerados estatisticamente significantes. A distribuição espacial da LVH é heterogênea, no entanto, por meio das diferentes técnicas de análise espacial, é possível identificar áreas com maiores e menores necessidades de intervenções, onde as medidas de controle, quando orientadas, tornam-se mais eficazes (MARTINS-MELO et al., 2014a; SILVA; ABUD, 2016).

A taxa média anual (TMA) de LVH, a nível nacional, foi de 2,59 por 100.000 habitantes. Ao analisar a distribuição espacial das taxas de LVH, observa-se que houve registro da LVH em todas as regiões brasileiras. Porém, com aglomerados prevalentes na região Nordeste. Entretanto, a maior taxa foi encontrada na região Norte (taxa 7,04/100 mil hab.), especificamente no estado do Tocantins (taxa 21,65/100 mil hab.). Os casos notificados por LVH têm aumentado e expandido para outras áreas no estado do Tocantins (SILVA; ABUD, 2016). A ocupação irregular do solo provoca desequilíbrio ambiental. A LV é uma doença ligada à pobreza, o que também a perpetua (LANE, 2016). O elevado número de casos na região Nordeste reflete as condições socioambientais que favorecem a propagação da LVH (DA SILVA et al., 2015; MARTINS-MELO et al., 2014b).

De acordo com os mapas de Moran de LVH, entre as regiões com maior necessidade de intervenção (vermelho = alto-alto) está a região Nordeste, parte da região Norte e parte da região Centro-Oeste. O Mapa lisa Map indicou os aglomerados estatisticamente significantes ($p < 0,001$) (CAMPI; NASCIMENTO, 2014).

Por meio dos dados de LVC, foi possível observar similaridade entre os aglomerados de LVH e LVC, confirmando que os municípios onde mais ocorre LVC também ocorre LVH. Assim, observa-se que a sobreposição de ambas as doenças, LVH e LVC, favorece sua disseminação, bem como a importância da presença do cão para o ciclo de transmissão de LVH (URSINE et al., 2016).

Precárias condições de vida em uma comunidade favorecem a proliferação de doenças (CASTELO BRANCO et al., 2016; DIRO et al., 2014). Os principais aglomerados de municípios com as menores taxas saneamento básico, referentes a lixo jogado em terreno baldio ou logradouro, sem rede de esgoto e menor IDH, encontram-se nas regiões Norte e Nordeste, regiões com as maiores taxas de LVH. Há necessidade de se trabalhar na correção de problemas como a infraestrutura precária, acondicionamento adequado do lixo e melhora dos indicadores de IDH (BRASIL, 2014; URSINE et al., 2016). A falta de saneamento básico e os criadouros de animais no peridomicílio favorecem a infecção humana e canina por atrair o *L. longipalpis* (LANE, 2016).

A partir do momento em que se investe na melhora das más condições de vida de uma população, há tendência de ocorrer minimização da disseminação e aumento de doenças. Os números de casos de LVH aumentam em regiões com condições propícias ao desenvolvimento de flebotomíneos, especialmente no peridomicílio (ALBUQUERQUE et al., 2014; BRASIL, 2015; DRUZIAN et al., 2015; NASCIMENTO et al., 2011). Em um local onde foram adotadas medidas de controle rigoroso, reorganização do peridomicílio, como construção de locais adequados para abrigos de animais longe

da residência, melhora nas instalações sanitárias, acondicionamento adequado do lixo, poda de árvores, foi possível reduzir drasticamente o número de flebotomíneos em torno de 90% (MACHADO; SILVA; VILANI, 2016). O desconhecimento, tanto da população como dos profissionais de saúde, adicionado à ausência de infraestrutura para o diagnóstico e tratamento precoce nos serviços de saúde, tem contribuído para expansão da LV no Brasil (LANE, 2016).

A LVH tem mudado seu perfil epidemiológico e aumentado sua morbimortalidade, o que requer atenção urgente dos órgãos de vigilância epidemiológica, visando às medidas preventivas e interventivas, como o combate do vetor e criadouros, principalmente investimentos pelos órgãos responsáveis na correção das deficiências em infraestrutura de saneamento básico, como acondicionamento adequado de lixo, rede de esgoto, especialmente em comunidades sob más condições de vida (URSINE et al., 2016). A LVH tem se expandido para outras áreas e mantido os focos antigos, indicando ineficiência nas medidas de controle atuais.

O cão doméstico é o principal reservatório, contribuindo para a disseminação da doença. Geralmente, os casos caninos precedem o surgimento de casos humanos (MARTINS-MELO et al., 2014a). Diante de casos de LV suspeitos, com sinais clínicos de LVC e/ou LVH, proveniente de área endêmica, deve-se investigar mediante teste sorológico ou exame parasitológico (BRASIL, 2014, 2015). As ações de vigilância consistem em alertar os serviços de saúde quanto ao risco de transmissão da LVC e/ou LVH; alertar a população sobre os sinais e sintomas clínicos da LVH e LVC; medidas de controle para eliminação dos possíveis criadouros do flebótomo; limpeza pública (terrenos baldios, praças e jardins, logradouros, entre outros); destino adequado para matéria orgânica recolhida; delimitar a área do foco (local do primeiro caso canino) em um raio de 100 cães examinados; diagnosticar e tratar precocemente os casos de LVH (BRASIL, 2014; SÃO PAULO., 2006).

A eliminação de cães infectados está prevista como medida de controle pelo Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral da Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde, que dispõe sobre os procedimentos e métodos de eutanásia em animais, com base na resolução nº 1.000, de 11 de maio de 2012, do conselho Federal de Medicina Veterinária (BRASIL, 2014; MACHADO; SILVA; VILANI, 2016). No entanto, esta medida de controle vem sendo fortemente criticada, com solicitações veementes para revisão desse instrumento de política pública, com alegações fundamentadas em elevado custo emocional para os donos dos animais e gastos para os cofres públicos (MACHADO; SILVA; VILANI, 2016).

Ainda existem muitos obstáculos para controle da LVH com enormes desafios (DE ARAÚJO et al., 2012; MENON et al., 2016; SILVA; ABUD, 2016). Deve-se investigar todos os pacientes, em áreas endêmicas, com sinais e sintomas clínicos característicos de LVH visando ao diagnóstico e tratamento precoce (ALEXANDRINO-DE-OLIVEIRA et al., 2010; BRASIL, 2015; MARTINS-MELO et al., 2014b) e fazer notificação compulsória (ALBUQUERQUE et al., 2014; BRASIL, 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION., 2010) para que sejam alimentados os bancos de dados de instituições como a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Organização Pan-americana de Saúde (OPAS) (ALBUQUERQUE et al., 2014; DAS et al., 2014; DE ARAÚJO et al., 2012). Entretanto, apesar da adoção de medidas preventivas, com intuito de interromper o ciclo da transmissão, como tratamento precoce dos casos humanos positivos, controle químico dos vetores, eliminação dos reservatórios domésticos infectados, tem ocorrido acréscimo no impulso da LVH na saúde pública nacional (MACHADO; SILVA; VILANI, 2016). As características adaptativas do vetor *L. longipalpis* dificultam o controle epidemiológico (CASTELO BRANCO et al., 2016; VAN GRIENSVEN et al., 2014).

As medidas de controle para a coinfeção LV/HIV ainda são maiores do que as de LVH apenas, uma vez que envolvem medidas de controle para o HIV também. A LVH tem migrado de áreas rurais para urbanas, locais com maior concentração de casos de HIV, bem como o HIV tem se expandido entre áreas rurais e entre os países em desenvolvimento (ALBUQUERQUE et al., 2014; BRASIL, 2015; DRUZIAN et al., 2015; NASCIMENTO et al., 2011). Dessa forma, é possível observar que existem muitos obstáculos no controle da LV (MENON et al., 2016) e, conseqüentemente, a coinfeção LVH/HIV. É preciso investigar todos os pacientes, em áreas endêmicas, portadores de HIV com sinais e sintomas clínicos característicos de LVH e vice-versa, buscando estabelecer o diagnóstico e tratamento precoce, fazendo uso de profilaxia secundária (ALEXANDRINO-DE-OLIVEIRA et al., 2010; BRASIL, 2015; MARTINS-MELO et al., 2014b). A OMS preconiza a todos os pacientes portadores de HIV com sintomatologia clássica, que estão ou estiveram em áreas endêmicas de LVH, que estes deverão realizar pesquisa direta, cultura, PCR, sorologia, bem como, em casos de LVH, teste de HIV, fazendo sempre a notificação compulsória (ALBUQUERQUE et al., 2014; BRASIL, 2015; WORLD HEALTH ORGANIZATION., 2010).

Dados secundários estão sujeitos às limitações devido a possíveis inconsistências de informações e/ou subnotificações, apesar do progresso significativo na qualidade e cobertura de informações nos últimos anos (CARDIM; VIEIRA; CHIARAVALLOTI-NETO, 2015; MARTINS-MELO et al., 2014b). O DATASUS tem sido amplamente utilizado como fonte de informações (CAMPI; NASCIMENTO, 2014). O

número de casos de LVH poderia ser maior se não houvesse tantos itens ignorados ou em branco, os quais deveriam ter sido preenchidos ou notificados corretamente, limitando, assim, a confiabilidade dos dados.

7 CONCLUSÕES

Pode-se concluir que, usando a técnica de geoprocessamento, tornou-se possível mapear os dados notificados referentes à LVH, bem como as comparações entre as variáveis propostas, como a sobreposição da LVH e LVC, dados de saneamento básico, como a presença de lixo nos logradouros ou em terreno baldio, municípios sem rede de esgoto e IDH. Dessa forma, possibilitou a detecção e análise dos aglomerados de taxas de LVH com as variáveis propostas, bem como os locais com maiores e menores necessidades de intervenção. Foi possível observar uma diminuição gradativa nas TMA da LVH, as taxas de mortalidade se mantiveram estabilizadas nos últimos 5 anos, bem como discreta diminuição nas TMA de casos novos nos últimos 9 anos, demonstrando, assim, que de alguma forma as ações interventivas têm surtido efeito para a redução dos casos de LVH, apesar dos muitos obstáculos para controle da LVH com enormes desafios e obstáculos. Este estudo demonstrou alta representatividade dos dados notificados, apesar das limitações. Espera-se colaborar no planejamento das ações em saúde e na definição de um plano nacional de gestão mais próximo da realidade epidemiológica e social do Brasil. Portanto, é imprescindível a adoção de medidas mais eficazes de prevenção e controle da LV no país.

REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE, Leonardo Cordenonzi Pedroso De et al. HIV/AIDS-related visceral leishmaniasis: a clinical and epidemiological description of visceral leishmaniasis in northern Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [s. l.], v. 47, n. 1, p. 38–46, 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003786822014000100038&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acessado em 18/03/2018.
- ALEXANDRINO-DE-OLIVEIRA, Priscilla et al. HIV/AIDS-associated visceral leishmaniasis in patients from an endemic area in Central-west Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, [s. l.], v. 105, n. 5, p. 692–697, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S007402762010000500016&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acessado em 18/03/2018.
- ALMEIDA, Andréa S.; WERNECK, Guilherme L. Prediction of high-risk areas for visceral leishmaniasis using socioeconomic indicators and remote sensing data. *International Journal of Health Geographics*, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 13, 2014. Disponível em: <<http://ijhealthgeographics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-072X-13-13>>. Acessado em 18/03/2018.
- ALMEIDA, Valter dos Anjos. Alterações na medula óssea e distúrbios hematológicos na leishmaniose visceral canina. Tese (Doutorado) - UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA FACULDADE DE MEDICINA FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ INSTITUTO GONÇALO MONIZ, [s. l.], p. 101, 2017. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/19339>>. Acessado em 18/03/2018.
- ALMEIDA-SOUZA, Fernando et al. Ultrastructural Changes and Death of *Leishmania infantum* Promastigotes Induced by *Morinda citrifolia* Linn. Fruit (Noni) Juice Treatment. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, [s. l.], v. 2016, p. 19, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1155/2016/5063540>>. Acessado em 18/03/2018.
- ALVAR, Jorge et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. *Clinical microbiology reviews*, [s. l.], v. 21, n. 2, p. 334–59, table of contents, 2008. Disponível em: <<http://cmr.asm.org/cgi/doi/10.1128/CMR.00061-07>>. Acessado em 18/03/2018.
- ALVARENGA, Daniel Gomes De et al. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [s. l.], v. 43, n. 2, p. 194–197, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003786822010000200017&lng=pt&tlng=pt>. Acessado em 18/03/2018.
- ARAÚJO, Valdelaine Etelvina Miranda De et al. Relative Risk of Visceral Leishmaniasis in Brazil: A Spatial Analysis in Urban Area. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, [s. l.], v. 7, n. 11, p. e2540, 2013. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3820760&tool=pmcentrez&render type=abstract>>. Acessado em 18/03/2018.
- BARBOSA JÚNIOR, Walter Lins et al. Rapid Tests and the Diagnosis of Visceral Leishmaniasis and Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome Coinfection. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, [s. l.], v. 93, n. 5, p. 967–9, 2015. Disponível em: <<http://www.ajtmh.org/cgi/doi/10.4269/ajtmh.14-0798>>. Acessado em 18/03/2018.

BARBOSA, David Soeiro et al. Spatial analysis for identification of priority areas for surveillance and control in a visceral leishmaniasis endemic area in Brazil. *Acta Tropica*, [s. l.], v. 131, n. 1, p. 56–62, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2013.12.002>>. Acessado em 18/03/2018.

BARBOSA, David Soeiro; WERNECK, Guilherme Loureiro. Spatial distribution and definition of priority areas for surveillance of visceral leishmaniasis in São Luís, Maranhão, Brazil, 1999-2007. *FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca Programa de Pós-graduação Epidemiologia em Saúde Pública*, [s. l.], p. 3061, 2011. Disponível em: <<http://saudepublica.bvs.br/pesquisa/resource/pt/lil-596706>>. Acessado em 18/03/2018.

BELO, Vinícius Silva et al. Factors Associated with Visceral Leishmaniasis in the Americas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, [s. l.], v. 7, n. 4, p. e2182, 2013. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0002182>>. Acessado em 18/03/2018.

BERN, Caryn et al. Factors associated with visceral leishmaniasis in Nepal: bed-net use is strongly protective. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, [s. l.], v. 63, n. 3-4, p. 184–8, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11388512>>. Acessado em 18/03/2018.

BHATTACHARYYA, Tapan et al. Significantly Lower Anti-Leishmania IgG Responses in Sudanese versus Indian Visceral Leishmaniasis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, [s. l.], v. 8, n. 2, p. e2675, 2014. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0002675>>. Acessado em 18/03/2018.

BOTELHO, Andrea Cristina Alpoim; NATAL, Delsio. Primeira descrição epidemiológica da leishmaniose visceral em Campo Grande, Estado de Mato Grosso do Sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [s. l.], v. 42, n. 5, p. 503-508, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822009000500006&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>. Acessado em 18/03/2018.

BOURGEOIS, Nathalie et al. Long-Term Monitoring of Visceral Leishmaniasis in Patients With AIDS. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, [s. l.], v. 48, n. 1, p. 13–19, 2008. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00126334200805010-00002>>. Acessado em 18/03/2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. Leishmaniose Visceral Grave Normas e Condutas. MINISTÉRIO DA SAÚDE Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância Epidemiológica, [s. l.], p. 1 – 60, 2006. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/editora>>. Acessado em 18/03/2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. 1a. ed. Brasília-Distrito Federal, Brasil: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <http://editora.saude.gov.br/epub/manual-de-vigilancia-e-controle-da-leishmaniose-visceral-2/nostico_leishmania_hiv.pdf>. Acessado em 18/03/2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com infecção Leishmania HIV. 1a. ed. Brasília Distrito Federal, Brasil: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: <[recomendacoes_diagnostico_leishmania_hiv.pdf%3E](#)>. Acessado em 18/03/2018.

BRIGHENTE, Kate Bastos dos Santos. Identificação por PCR de infecção natural de flebotomíneos por *Leishmania (Leishmania) infantum* em uma micro-área do município de Dracena, São Paulo. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências, [s.l.], p.90, 2017. Disponível em: <file:///C:/Users/iolan/Downloads/Katecorrigida.pdf>. Acessado em 18/03/2018.

BURZA, Sakib et al. Visceral Leishmaniasis and HIV Co-infection in Bihar, India: Long-term Effectiveness and Treatment Outcomes with Liposomal Amphotericin B (AmBisome). *PLoS Neglected Tropical Diseases*, [s.l.], v.8, n.8, p.e3053, 2014. Disponível em: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003053>. Acessado em 18/03/2018.

CAMPI, Stephani Felício da Silva; NASCIMENTO, Luiz Fernando C. Spatial distribution of C-sections within the state of São Paulo. *Revista da Associação Médica Brasileira*, [s. l.], v. 60, n. 5, p. 419–423, 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010442302014000500419&lng=en&tlng=en>. Acessado em 18/03/2018.

CAMPOS JÚNIOR, DUNEZEU ALVES. DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DOS CASOS HUMANOS DE LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA NA ZONA URBANA DE ILHÉUS, BAHIA, BRASIL, 2000 – 2004. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária, [s. l.], p. 68, 2007. Disponível em: <http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/handle/1843/SSLA-7TWJWW/tese_formatada_para_gr_fica_25_2.pdf?sequence=1>. Acessado em 18/03/2018.

CARDIM, Marisa Furtado Mozini; VIEIRA, Carolina Portugal; CHIARAVALLOTTI-NETO, Francisco. Spatial and spatiotemporal occurrence of human visceral leishmaniasis in Adamantina, State of São Paulo, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [s. l.], v. 48, n. 6, p. 716–723, 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003786822015000600716&lng=en&tlng=en>. Acessado em 18/03/2018.

CARVALHO, Flávia Lopes et al. [The epidemiological profile of HIV-positive individuals and HIV-Leishmaniasis co-infection in a referral center in São Luis, Maranhão, Brazil]. *Ciência & saúde coletiva*, [s.l.], v. 18, n. 5, p. 1305–12, 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23670458>. Acessado em 18/03/2018.

CARVALHO, R. M. et al. Space-time description of dengue outbreaks in Cruzeiro, São Paulo, in 2006 and 2011. *Revista da Associação Médica Brasileira* (1992), [s. l.], v. 60, n. 6, p. 565–570, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/18069282.60.06.016> \n <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_issues&pid=01044230&lng=en&nrm=iso> \n <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=2015147941> \n <http://www.scopus.com/inward/record.url?ei>. Acessado em 18/03/2018.

CASTELO BRANCO, Patrícia Valéria et al. The antileishmanial drug miltefosine (Impavido®) causes oxidation of DNA bases, apoptosis, and necrosis in mammalian cells. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, [s. l.], v. 806, p. 34–39, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.mrgentox.2016.06.007>. Acessado em 18/03/2018.

CAUÁS, Renata Cavalcanti et al. Diarréia por rotavírus em crianças desnutridas hospitalizadas no Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira, IMIP. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, [s.l.], v.6, n.Supl1, p.s77s83, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292006000500011&lng>. Acessado em 18/03/2018.

CORTEZ DE SÁ, Joicy et al. Leishmanicidal, cytotoxicity and wound healing potential of *Arrabidaea chica* Verlot. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 1, 2015. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4700775&tool=pmcentrez&rendertype=abstract%5Cnhttp://bmccomplementaltermmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-015-0973-0>>. Acessado em 18/03/2018.

COSTA, Dorcas L. et al. Serum cytokines associated with severity and complications of kala-azar. *Pathogens and global health*, [s. l.], v. 107, n. 2, p. 7887, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23683334>>. Acessado em 18/03/2018.

COTA, Gláucia F. et al. Leishmania-HIV co-infection: clinical presentation and outcomes in an urban area in Brazil. *PLoS neglected tropical diseases*, [s. l.], v. 8, n. 4, p. e2816, 2014. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0002816>>. Acessado em 18/03/2018.

COTA, Gláucia Fernandes et al. Comparison of parasitological, serological, and molecular tests for visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a cross-sectional delayed-type study. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, [s. l.], v. 89, n. 3, p. 570–7, 2013. Disponível em: <<http://www.ajtmh.org/cgi/doi/10.4269/ajtmh.13-0239>>. Acessado em 18/03/2018.

COURA-VITAL, Wendel et al. Prognostic factors and scoring system for death from visceral leishmaniasis: an historical cohort study in Brazil. *PLoS neglected tropical diseases*, [s. l.], v. 8, n. 12, p. e3374, 2014. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003374>>. Acessado em 18/03/2018.

DA SILVA, Thais Almeida Marques et al. Genetic homogeneity among *Leishmania* (*Leishmania*) *infantum* isolates from dog and human samples in Belo Horizonte Metropolitan Area (BHMA), Minas Gerais, Brazil. *Parasites & vectors*, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 226, 2015. Disponível em: <<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84928532616&partnerID=tZOTx3y1>>. Acessado em 18/03/2018.

DANTAS-TORRES, Filipe; BRANDÃO-FILHO, Sinval Pinto. Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Estado de Pernambuco. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [s. l.], v. 39, n. 4, p. 352356, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003786822006000400007&lng=pt&tlng=pt>. Acessado em 18/03/2018.

DAS, Sushmita et al. Specific noninvasive detection of *Leishmania donovani* in desquamated buccal cell swab samples from human visceral Leishmaniasis-HIV coinfecting patients. *Journal of clinical microbiology*, [s. l.], v. 52, n. 4, p. 123841, 2014. Disponível em: <<http://jcm.asm.org/cgi/doi/10.1128/JCM.02819-13>>. Acessado em 18/03/2018.

DE ARAÚJO, Valdelaine Etelvina Miranda et al. Early Clinical Manifestations Associated with Death from Visceral Leishmaniasis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, [s. l.], v. 6, n. 2, p. e1511, 2012. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0001511>>. Acessado em 18/03/2018.

DE OLIVEIRA, Wanderson Kleber et al. Infection-related microcephaly after the 2015 and 2016 Zika virus outbreaks in Brazil: a surveillance-based analysis. *The Lancet*, [s. l.], v. 23, n. 17, 2017. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617313685>>. Acessado em 18/03/2018.

DIRO, Ermias et al. High Parasitological Failure Rate of Visceral Leishmaniasis to Sodium Stibogluconate among HIV Co-infected Adults in Ethiopia. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, [s. l.], v. 8, n. 5, p. e2875, 2014. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0002875>>. Acessado em 18/03/2018.

DIRO, Ermias et al. Use of Pentamidine As Secondary Prophylaxis to Prevent Visceral Leishmaniasis Relapse in HIV Infected Patients, the First Twelve Months of a Prospective Cohort Study. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, [s. l.], v. 9, n. 10, p. e0004087, 2015. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0004087>>. Acessado em 18/03/2018.

DRUZIAN, Angelita F. et al. Risk Factors for Death from Visceral Leishmaniasis in an Urban Area of Brazil. *PLoS neglected tropical diseases*, [s. l.], v. 9, n. 8, p. e0003982, 2015. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003982>>. Acessado em 18/03/2018.

DUARTE-CUNHA, M. et al. [Epidemiological aspects of leprosy: a spatial approach]. *Cad Saude Publica*, [s. l.], v. 28, n. 6, p. 1143–1155, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22666818>>. Acessado em 18/03/2018.

DUPNIK, Kathryn M. et al. New challenges in the epidemiology and treatment of visceral leishmaniasis in periurban areas. *Drug Dev Res*, [s. l.], v. 72, n. 6, p. 451–462, 2011. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ddr.20452>>. Acessado em 18/03/2018.

FONTOURA, Iolanda Graep; FONTOURA, Volmar Moraes; NASCIMENTO, Luiz Fernando Costa. Análise espacial da ocorrência de leishmaniose visceral no estado do Tocantins, Brasil. *Ambiente e Agua - An Interdisciplinary Journal of Applied Science*, [s. l.], v. 11, n. 5, p. 1088, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4136/ambi-agua.1870%09>>. Acessado em 18/03/2018.

FU, Qing et al. Endemic characteristics of infantile visceral leishmaniasis in the People's Republic of China. *Parasites & Vectors*, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 143, 2013. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3669108&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acessado em 18/03/2018.

FURTADO, Aline Santos et al. Análise espaço-temporal da leishmaniose visceral no estado do Maranhão, Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, [s. l.], v. 20, n. 12, p. 3935–3942, 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S141381232015001203935&lng=pt&nrm=i so&tng=en>. Acessado em 18/03/2018.

GÓES, Marco Aurélio De Oliveira; DE MELO, Cláudia Moura; JERALDO, Verônica De Lourdes Sierpe. Time series of visceral leishmaniasis in Aracaju, state of Sergipe, Brazil (1999 to 2008): human and canine aspects. *Revista brasileira de epidemiologia = Brazilian journal of epidemiology*, [s. l.], v. 15, n. 2, p. 298–307, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22782095>>. Acessado em 18/03/2018.

GOMES, Marcia Leite de Sousa; ROMERO, Gustavo Adolfo Sierra; WERNECK, Guilherme Loureiro. Coinfecção leishmaniose visceral e Aids no Brasil, 2001 a 2010. Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, [s. l.], p. 105, 2012. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=655603&indexSearch=ID>>. Acessado em 18/03/2018.

GONÇALVES, ANNELISE; NASCIMENTO COSTA, MARIA DA Conceição; BRAGA, JOSE UÉLERES. Análise da distribuição espacial da mortalidade neonatal e de fatores associados, em Salvador, Bahia, Brasil

, no período 2000-2006. *Cad. Saúde Pública*, [s. l.], v. 27, n. 8, p. 1581–1592, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v27n8/13.pdf>>. Acessado em 18/03/2018.

GONTIJO, Célia Maria Ferreira; MELO, Maria Norma. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, [s. l.], v. 7, n. 3, p. 338–349, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415790X2004000300011&lng=pt&tlng=pt>. Acessado em 18/03/2018.

GONZÁLEZ, Camila; PAZ, Andrea; FERRO, Cristina. Predicted altitudinal shifts and reduced spatial distribution of *Leishmania infantum* vector species under climate change scenarios in Colombia. *Acta Tropica*, [s. l.], v. 129, p. 8390, 2014. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001706X13002192>>. Acessado em 18/03/2018.

GUERIN, Philippe J. et al. Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. *The Lancet. Infectious diseases*, [s. l.], v. 2, n. 8, p. 494–501, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12150849>>. Acessado em 18/03/2018.

GUIMARÃES, Alexander Gonçalves Ferreira. EXPANSÃO E URBANIZAÇÃO DA LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA: CARACTERIZAÇÃO DOS FATORES DETERMINANTES NO PROCESSO DE TRANSMISSÃO EM ÁREA URBANA NO MUNICÍPIO DE RONDONÓPOLIS/MT (2003 - 2012). Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Programa de Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde, [s. l.], p. 132, 2014. Disponível em: <http://tede2.pucgoias.edu.br:8080/bitstream/tede/2978/1/ALEXANDER_GONCALVES_FERREIRA_GUIMARAES.pdf>. Acessado em 18/03/2018.

GUIMARÃES, Alexander Gonçalves Ferreira et al. Spatial analysis of visceral leishmaniasis in the municipality of Rondonópolis, in the Brazilian state of Mato Grosso, from 2003 to 2012: Human, canine and vector distribution in areas of disease transmission. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [s. l.], v. 48, n. 3, p. 291300, 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822015000300291&lng=en&tlng=en>. Acessado em 18/03/2018.

HERRADOR, Zaida et al. Epidemiological Changes in Leishmaniasis in Spain According to Hospitalization-Based Records, 1997–2011: Raising Awareness towards Leishmaniasis in Non-HIV Patients. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, [s. l.], v. 9, n. 3, p. e0003594, 2015. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003594>>. Acessado em 18/03/2018.

HURISSA, Zewdu et al. Clinical characteristics and treatment outcome of patients with visceral leishmaniasis and HIV co-infection in northwest Ethiopia. *Tropical Medicine & International Health*, [s. l.], v. 15, n. 7, p. 848855, 2010. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.13653156.2010.02550.x>>. Acessado em 18/03/2018.

IBGE. Divisão regional do Brasil em regiões geográficas imediatas e regiões geográficas intermediárias. Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv100600.pdf>>. Acessado em 18/03/2018.

INOCÊNCIO, Raquel da Luz et al. Drug susceptibility of *Leishmania infantum* (syn. *Leishmania chagasi*) isolates from Brazilian HIV-positive and HIV-negative patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, [s. l.], v. 66, n. 3, p. 677–679, 2011. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkq508>>. Acessado em 18/03/2018.

INPE (INSTITUTO DE PESQUISAS ESPACIAIS). AULA 8 – Operações de Análise Espacial. In: Inpe. [s.l.: s.n.]. p. 1–53.

KARAGIANNIS-VOULES, Dimitrios-Alexios et al. Bayesian Geostatistical Modeling of Leishmaniasis Incidence in Brazil. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, [s. l.], v. 7, n. 5, p. e2213, 2013. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0002213>>. Acessado em 18/03/2018.

KESARI, Shreekant et al. Appraisal of Phlebotomus argentipes habitat suitability using a remotely sensed index in the kala-azar endemic focus of Bihar, India. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, [s. l.], v. 108, n. 2, p. 197204, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762013000200197&lng=en&tlng=en>. Acessado em 18/03/2018.

LANE, Viviane Fragoso de Moura. Análise Epidemiológica Da Leishmaniose Visceral Humana No Brasil: Contribuição Às Políticas De Controle. tese (Doutorado) - Universidade de Brasília, [s. l.], p. 158, 2016. Disponível em: <http://repositorio.unb.br/bitstream/10482/21419/1/2016_VivianeFragosodeMouralane.pdf>. Acessado em 18/03/2018.

LEAL, GLEISIANE GOMES DE ALMEIDA. “ E fetividade da coleira impregnada com deltametrina na redução da incidência da Leishmaniose Visceral Canina ”. tese (Doutorado) - Universidade Federal de Ouro Preto. Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação. Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas., [s. l.], p. 100, 2017. Disponível em: <http://www.repositorio.ufop.br/bitstream/123456789/8477/1/TESE_EfetividadeColeiralImpregnada.pdf>. Acessado em 18/03/2018.

LINDOSO, José Angelo et al. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in Latin America. *PLoS neglected tropical diseases*, [s.l.], v. 8, n. 9, p. e3136, 2014. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003136>>. Acessado em 18/03/2018.

LINDOSO, José Angelo Lauletta et al. Leishmaniasis–HIV coinfection: current challenges. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*, [s. l.], v. Volume 8, p. 147–156, 2016. Disponível em: <<https://www.dovepress.com/leishmaniasisndashhiv-coinfection-current-challenges-peer-reviewed-article-HIV>>. Acessado em 18/03/2018.

MACHADO DA SILVA, Alba Valéria et al. Ecological study and risk mapping of leishmaniasis in an endemic area of Brazil based on a geographical information systems approach. *Geospatial health*, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 33, 2011. Disponível em: <<http://geospatialhealth.net/index.php/gh/article/view/155>>. Acessado em 18/03/2018.

MACHADO, Carlos José Saldanha; SILVA, Erica Gaspar; VILANI, Rodrigo Machado. O uso de um instrumento de política de saúde pública controverso: a eutanásia de cães contaminados por leishmaniose no Brasil. *Saúde e Sociedade*, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 247–258, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010412902016000100247&lng=pt&nrm=iso&tlng=en>. Acessado em 18/03/2018.

MAHAJAN, Raman et al. Combination Treatment for Visceral Leishmaniasis Patients Coinfected with Human Immunodeficiency Virus in India. [s.l.: s.n.]. v. 61 Disponível em: <<http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/cid/civ530>>. Acessado em 18/03/2018.

MARQUES, Nuno et al. [Visceral leishmaniasis and HIV infection in the HAART era]. *Acta medica portuguesa*, [s.l.], v.20, n.4, p.2918, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18198072>>. Acessado em 18/03/2018.

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*, [s. l.], v. 9, n. 4, 2014. a. Disponível em: <<http://trstmh.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/trstmh/tru050>>. Acessado em 18/03/2018.

MARTINS-MELO, Francisco Rogerlândio et al. Epidemiological patterns of mortality due to visceral leishmaniasis and HIV/AIDS co-infection in Brazil, 2000-2011. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, [s. l.], v. 108, n. 6, p. 338–47, 2014. b. Disponível em: <<http://trstmh.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/trstmh/tru050>>. Acessado em 18/03/2018.

MATSUMOTO, Patricia Sayuri Silvestre. Análise Espacial Da Leishmaniose Visceral Canina Em Presidente Prudente - Sp. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências e Tecnologia, [s.l.], p.147, 2014. Disponível em: <<http://200.145.6.238/bitstream/handle/11449/115755/000805696.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acessado em 18/03/2018.

MENEZES, Júlia Alves et al. An Integrated Approach Using Spatial Analysis to Study the Risk Factors for Leishmaniasis in Area of Recent Transmission. *BioMed Research International*, [s. l.], v. 2015, n. C1, p. 1–10, 2015. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/621854/>>. Acessado em 18/03/2018.

MENON, Sonia S. et al. Decentralized control of human visceral leishmaniasis in endemic urban areas of Brazil: a literature review. *Tropical Medicine and Health*, [s. l.], v. 44, n. 1, p. 9, 2016. Disponível em: <<http://tropmedhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s411820160011z>>. Acessado em 18/03/2018.

MOLINA, I. et al. Efficacy of liposomal amphotericin B for secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, [s. l.], v. 60, n. 4, p. 837–842, 2007. Disponível em: <<http://www.jac.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/jac/dkm294>>. Acessado em 18/03/2018.

MONTEIRO, Érika Michalsky et al. Leishmaniose visceral: estudo de flebotomíneos e infecção canina em Montes Claros, Minas Gerais. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [s. l.], v. 38, n. 2, p. 147–152, 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822005000200004&lng=pt&tlng=pt>. Acessado em 18/03/2018.

MOREIRA, Douglas de Souza. ANÁLISE FOSFOPROTEÔMICA E GENÔMICA FUNCIONAL DE LINHAGENS DE *Leishmania* spp. SENSÍVEIS E RESISTENTES AO ANTIMÔNIO TRIVALENTE. Tese (doutorado) – Tese para obtenção do título de Doutor em Ciências pelo Programa de Pós- Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Pesquisas René Rachou, [s.l.], p.158f, 2017. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/19543/2/Tese_BCM_DouglasdeSouzaMoreira.pdf>. Acessado em 18/03/2018.

NASCIMENTO, E. T. et al. The emergence of concurrent HIV-1/AIDS and visceral leishmaniasis in Northeast Brazil. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, [s. l.], v. 105, n. 5, p.298300, 2011. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21474157>. Acessado em 18/03/2018.

NASCIMENTO, Luiz Fernando C. et al. Análise espacial da mortalidade neonatal no Vale do Paraíba , 1999 a 2001. *Revista de Saúde Pública*, [s. l.], v. 41, n. 1, p. 94–100, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102007000100013>. Acessado em 18/03/2018.

NEVES, DAVID PEREIRA. *PARASITOLOGIA HUMANA*. [s.l: s.n.]. v. 13o edição. p. 490. São Paulo, SP. Atheneu Editora São Paulo LTDA 2016.

OLIVEIRA, De Andrade et al. Epidemiologia Da Leishmaniose Visceral Americana Em Campo Grande , Ms , 1999 a 2003 : Ensaios e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde, [s. l.], n. 1415-6938, 2006. Disponível em: <<http://ucsj.redalyc.org/articulo.oa?id=26012756011>>. Acessado em 18/03/2018.

OTRANTO, Domenico; DANTAS-TORRES, Filipe. The prevention of canine leishmaniasis and its impact on public health. *Trends in Parasitology*, [s. l.], v. 29, n. 7, p. 339–345, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2013.05.003>>. Acessado em 18/03/2018.

PAIXAO, MIRIAN DOS SANTOS. Análise Espacial e Detecção de Tripanosomatídeos em Animais de Produção de Região Endêmica para Leishmaniose Visceral. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Medicina de Botucatu, [s. l.], p. 151, 2017. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/151274/paixao_ms_dr_bot_sub.pdf?sequence=6&isAllowed=y>. Acessado em 18/03/2018.

RITMEIJER, Koert et al. Limited Effectiveness of High-Dose Liposomal Amphotericin B (AmBisome) for Treatment of Visceral Leishmaniasis in an Ethiopian Population With High HIV Prevalence. *Clinical Infectious Diseases*, [s.l.], v. 53, n. 12, p. e152-e158, 2011. Disponível em: <<http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/cid/cir674>>. Acessado em 18/03/2018.

RODRIGUES, Nádia Cristina Pinheiro et al. Temporal and Spatial Evolution of Dengue Incidence in Brazil, 2001-2012. *PLOS ONE*, [s.l.], v. 11, n. 11, p. e0165945, 2016. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0165945>>. Acessado em 18/03/2018.

SADEQ, Mina. Spatial patterns and secular trends in human leishmaniasis incidence in Morocco between 2003 and 2013. *Infectious Diseases of Poverty*, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 48, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s40249-016-0135-8>>. Acessado em 18/03/2018.

SANTINI, María Soledad et al. *Lutzomyia longipalpis* Presence and Abundance Distribution at Different Micro-spatial Scales in an Urban Scenario. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, [s. l.], v. 9, n. 8, p. e0003951, 2015. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003951>>. Acessado em 18/03/2018.

SANTOS-OLIVEIRA, Joanna R. et al. Microbial translocation induces an intense proinflammatory response in patients with visceral leishmaniasis and HIV type 1 coinfection. *The Journal of infectious diseases*, [s.l.], v. 208, n. 1, p. 57-66, 2013. Disponível em: <<http://jid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/infdis/jit135>>. Acessado em 18/03/2018.

SÃO PAULO. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral Americana do Estado de São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde, Coordenação Vera Lucia Fonseca de Camargo-Neves, [s. l.], p. 161, 2006.

SCHIMMING, Bruno Cesar; PINTO E SILVA, José Ricardo Carvalho. Leishmaniose visceral canina: revisão de literatura. *Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária*, [s. l.], n. 19, p. 1–17, 2012. Disponível em: <http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/QKOIwLDa047cxSZ_2013-6-24-15-1-25.pdf>. Acessado em 18/03/2018.

SILVA, MAURO ROBERTO BIÁ DA. Avaliação da Acurácia de Testes Imunocromatográficos rK39 no Diagnóstico da Leishmaniose Visceral em Pacientes Coinfectados com HIV. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, [s. l.], p. 87 f, 2014. Disponível em: <<https://repositorio.bc.ufg.br/tede/bitstream/tede/4442/5/Tese - Mauro Roberto Biá da Silva - 2014.pdf>>. Acessado em 18/03/2018.

SILVA, THAIS ALMEIDA MARQUES DA. LEISHMANIOSE VISCERAL: ANÁLISE ESPAÇO-TEMPORAL, AVALIAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO EM BELO HORIZONTE E MINAS GERAIS BELO. tese (Doutorado) - Departamento de Parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, [s. l.], p. 151, 2017. Disponível em: <<http://www.parasitologia.icb.ufmg.br/defesas/468D.PDF>>. Acessado em 18/03/2018.

SILVA, Carlos Eduardo De Farias; ABUD, Ana Karla De Souza. Anaerobic biodigestion of sugarcane vinasse under mesophilic conditions using manure as inoculum. *Ambiente e Agua - An Interdisciplinary Journal of Applied Science*, [s. l.], v. 11, n. 4, p. 763, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1980993X2016000400763&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acessado em 18/03/2018.

SINHAPrabhatK.etal. Liposomal Amphotericin B for Visceral Leishmaniasis in Human Immunodeficiency Virus-Coinfected Patients: 2-Year Treatment Outcomes in Bihar, India. *Clinical Infectious Diseases*, [s. l.], v. 53, n. 7, p. e91e98, 2011. Disponível em: <<http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/cid/cir521>>. Acessado em 18/03/2018.

SOUZA, Camila Luciano Narciso De; LUZ, Zélia Profeta; RABELLO, Ana. Análise da informação sobre a leishmaniose visceral disponível em portais brasileiros da rede mundial de computadores: internet. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [s. l.], v. 41, n. 4, p. 352–357, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003786822008000400006&lng=pt&tlng=pt>. Acessado em 18/03/2018.

SOUZA, Guenael Freire De et al. Slow clinical improvement after treatment initiation in Leishmania/HIV coinfecting patients. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [s. l.], v. 45, n. 2, p. 147–150, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822012000200001> %0A>. Acessado em 18/03/2018.

SRIVASTAVA, Pankaj et al. Diagnosis of visceral leishmaniasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, [s. l.], v. 105, n. 1, p. 16, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2010.09.006>>. Acessado em 18/03/2018.

TÁVORA, Lara Gurgel Fernandes; NOGUEIRA, Marina Bizerril; GOMES, Sofia Teixeira. Visceral Leishmaniasis/HIV co-infection in northeast Brazil: evaluation of outcome. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, [s. l.], v. 19, n. 6, p. 651–6, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2015.07.004>>. Acessado em 18/03/2018.

URSINE, Renata Luiz et al. Human and canine visceral leishmaniasis in an emerging focus in Araçuaí, Minas Gerais: spatial distribution and socio-environmental factors. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, [s.l.], v.111, n.8, p.5055-11, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762016000800505&lng=en&tlng=en>. Acessado em 18/03/2018.

VAN GRIENSVEN, Johan et al. A Screen-and-Treat Strategy Targeting Visceral Leishmaniasis in HIV-Infected Individuals in Endemic East African Countries: The Way Forward? *PLoS Neglected Tropical Diseases*, [s.l.], v.8, n.8, p.e3011, 2014. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003011>>. Acessado em 18/03/2018.

VIANNA, Elisa Neves et al. Abundance of *Lutzomyia longipalpis* in urban households as risk factor of transmission of visceral leishmaniasis. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, [s. l.], v. 111, n. 5, p. 302–310, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S007402762016000500302&lng=en&tlng=en>. Acessado em 18/03/2018.

VIEIRA, Carolina Portugal et al. Temporal, spatial and spatiotemporal analysis of the occurrence of visceral leishmaniasis in humans in the City of Birigui, State of São Paulo, from 1999 to 2012. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [s. l.], v. 47, n. 3, p. 350–358, 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S00386822014000300350&lng=en&tlng=en>. Acessado em 18/03/2018.

WANG, Li-ying et al. Spatial analysis of visceral leishmaniasis in the oases of the plains of Kashi Prefecture, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. *Parasites & Vectors*, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 148, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13071-016-1430-8>>. Acessado em 18/03/2018.

WHO, World Health Organization. Leishmaniasis. 2017. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/>>. Acessado em 18/03/2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis. Geneva, Switzerland. Disponível em: <<http://www.who.int/iris/handle/10665/44412>>. Acessado em 18/03/2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Visceral leishmaniasis: control strategies and epidemiological situation update in East Africa. Geneva, Switzerland. Disponível em: <<http://www.who.int/iris/handle/10665/190168>>. Acessado em 18/03/2018.

5 CAPÍTULO 2 – ARTIGO 2

COINFECÇÃO LEISHMANIA / HIV: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, DIAGNÓSTICO, ABORDAGENS CLÍNICAS E TERAPÊUTICAS E SUA DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL NO BRASIL

LEISHMANIA/HIV CO-INFECTION IN BRAZIL

Resumo: A sobreposição geográfica da ocorrência de leishmaniose visceral humana (LVH) e da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) teve como consequência o surgimento da coinfeção LV/HIV, tornando-se um problema de saúde pública, com altos índices de morbidade e mortalidade. Este estudo teve por objetivo identificar padrões na distribuição da LVH associada à coinfeção por HIV no Brasil, no período entre 2007 e 2015. Realizou-se um estudo exploratório com delineamento ecológico, utilizando as ferramentas de geoprocessamento para construir mapas temáticos por meio do *software* TerraView 4.2.2. Utilizou-se dados secundários obtidos no Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) buscando identificar a distribuição espacial dos aglomerados de taxas de incidência da LV/HIV suavizadas pelo método Bayesiano empírico local. Além disso, analisou-se a autocorrelação global e local, assim como características epidemiológicas, análise das tendências das taxas de LVH/HIV com a sobreposição da LVH e HIV. A LVH/HIV está presente em 204 municípios brasileiros (4%), foram relatados 33.082 casos de LVH, sendo que 2.219 (9%) eram de coinfeção por LVH/HIV, com taxa média anual (TMA) de 0,13/100.000 habitantes (hab); considerando que foram notificados 243.376 casos de HIV (TMA 20.88/100.000 hab.). As principais características epidemiológicas dos casos de coinfeção LVH/HIV foram: acomete principalmente homens (77%; TMA 0.20/100.000 hab.); prevalente na faixa etária entre 20 e 39 anos (51%), com maior TMA entre 40 e 59 anos (TMA 0.20/100.000 hab); maior incidência em indivíduos de cor parda (65%; TMA 0.19/100.000 hab.); concentra-se principalmente na região Nordeste (51%) com maior TMA na região Centro-Oeste (TMA 0.26/100.000 hab.); sendo que, nos Estados, observa-se elevada concentração de casos em Minas Gerais (17%) com maior TMA no estado do Mato Grosso do Sul (TMA 1.17/100.000 hab.). Além disso, 1.972 (89%) casos foram confirmados por exames laboratoriais, sendo 1.244 (67%) pelo exame parasitológico, técnica mais empregada, 1.435 (79%) curados e 373 (21%) evoluíram para o óbito (TMA 0.02/100.000 hab); 1.749 (81%) casos novos e 414 (19%) recidivas. O índice de Moran Global foi 0,10 ($p < 0,01$), indicando presença de autocorrelação espacial entre os aglomerados das taxas dos

municípios similares. Apesar da sobreposição da LVH e do HIV moderada na região Nordeste, em relação às demais regiões prevalentes de LVH/HIV, a coinfecção de ambas as doenças foi elevada nos estados nordestinos, porém a alta incidência das duas doenças foi encontrada no estado do Mato Grosso do Sul, estado com elevada taxa de HIV (TMA 16.03/100.000 hab) e elevada taxa de LVH (TMA 6.05/100.000 hab.), o que tem favorecido a coinfecção LVH/HIV neste estado. Sugere-se a existência de uma relação entre a sobreposição da LVH e do HIV, com os padrões espaciais da distribuição da coinfecção LV/HIV, bem como o aumento e expansão dos casos notificados no DATASUS.

Palavras-chave: Análise Espacial; Leishmaniose Visceral Humana; HIV; Coinfecção; Brasil.

Resumo do autor: A coinfeção LVH/HIV tornou-se um problema de saúde pública emergente em várias partes do mundo, com altos índices de morbimortalidade, especialmente em regiões onde ocorre a sobreposição geográfica destas doenças, com aumento significativo em áreas endêmicas, uma vez que ambas são infecções oportunistas e a associação entre as duas doenças, geralmente, apresenta características mais agressivas, com difícil diagnóstico, ocorrendo intenso parasitismo. Parece haver aumento no número de áreas endêmicas da leishmaniose visceral e do HIV no Brasil com expansão do aparecimento de casos de coinfeção para regiões não endêmicas, bem como aumento no número de casos notificados de LV/HIV.

Poucos estudos voltados à coinfeção LV/HIV, envolvendo as ferramentas de geoprocessamento, têm sido encontrados e destes nenhum considerou sua espacialização no Brasil. Dessa forma, esta pesquisa pode contribuir para melhor compreensão da distribuição da coinfeção LVH/HIV e os fatores envolvidos com o intuito de auxiliar no desenvolvimento de medidas eficazes na vigilância e controle epidemiológico.

INTRODUÇÃO

A sobreposição geográfica da leishmaniose visceral humana (LVH) e da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) tornou-se um problema emergente de saúde pública com alto índice de casos e mortalidade. Casos de coinfeção LVH/HIV são relatados em 35 países pela Organização Mundial da Saúde (OMS) [1]. A maioria dos casos é registrada em países desenvolvidos, como a Espanha, França, Itália e Portugal [2–6], sendo mais prevalente entre usuários de drogas [7], que geralmente se contaminam pelo vírus HIV através do compartilhamento de seringas contaminadas, assim como adquirem as formas amastigotas de *Leishmania* pela picada da agulha [8,9]. No entanto, altos índices de coinfeção também têm sido registrados em países em desenvolvimento, como o Brasil [10,11], a Índia [12–14] e Etiópia [15–18]. Acomete, especialmente, a faixa etária próxima dos 38 anos, sexo masculino (91,6%) e homossexuais [19,20]. Também tem ocorrido aumento de notificações entre heterossexuais e mulheres [21]. A coinfeção tem sido registrada em regiões onde a LV não é endêmica, como na América do Norte [22].

Os pacientes com LVH/HIV apresentam manifestações clínicas similares a pacientes com LVH, por exemplo, anemia, tosse, perda de peso, sangramento, febre, edema, palidez cutânea e hepatoesplenomegalia [23,24], exceto pela presença de diarreia, mais frequente em pacientes coinfectados [25,26]. Se não for diagnosticada e tratada adequadamente em tempo hábil, a coinfeção pode ser fatal. Pode ser mais agressiva ou mesmo não manifestar sinais clínicos específicos, como ausência de hepatoesplenomegalia [27], o que torna seu diagnóstico mais difícil [28,29], uma vez que as manifestações clínicas são similares a outras doenças [30]. O exame, padrão ouro, para o diagnóstico da LVH em pessoas vivendo com HIV é o parasitológico de medula [22,31]. Considerando altos índices de resistência medicamentosa [20,30], baixa resposta terapêutica, recaídas, reações adversas elevadas e mortes, o tratamento da LVH/HIV ainda é um enorme desafio [6,25]. A anfotericina B lipossomal é a terapêutica e profilaxia recomendadas [7,10,32], de acordo com a OMS [21,33]. Mesmo após considerar cura clínica normalidade nos parâmetros hematológicos, ausência da febre e de hepatoesplenomegalia [10], deve-se continuar acompanhando o paciente por tempo indeterminado [7]. Para que se tenha melhor eficácia no tratamento e pouca ocorrência de recidivas, preconiza-se o uso da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) [11,26,27].

A coinfeção LVH/HIV no Brasil está associada a altas taxas de morbimortalidade e ocorre nas cinco regiões brasileiras. O perfil epidemiológico da coinfeção tem sido modificado devido à expansão da LVH para áreas urbanas, locais prevalentes de HIV, bem como a interiorização do HIV para áreas rurais

[7,23,32,34]. Tanto o parasito como o vetor têm facilidades adaptativas a diferentes ambientes [16,35].

O uso das ferramentas de análise espacial e de Sistema de Informação Geográfica (SIG) permite a criação de mapas temáticos que auxiliam na análise e melhor compreensão dos padrões espaciais da distribuição dos dados, possibilitando detectar áreas de maiores riscos, como também fatores associados indicando regiões com maiores necessidades de intensificação e/ou priorização de medidas de controle [3,24,36–38]. Modelos de distribuição geográficas foram pouco empregados no contexto da LVH e coinfeção por HIV, contudo têm sido amplamente utilizados para análise da distribuição espacial de outros estudos voltados à LVH [1,38,23,35,37], dengue [39], Zika vírus [40], entre outros. O presente estudo teve como objetivo identificar padrões espaciais na distribuição da coinfeção por HIV no Brasil, entre os anos de 2007 a 2015, com análise de aspectos epidemiológicos, temporais, além de características clínicas e laboratoriais, comparando os dados da sobreposição de LVH sem HIV e HIV.

MÉTODOS

ÁREA DE ESTUDO

Escolheu-se o Brasil por apresentar aumento e expansão de casos notificados da coinfeção por LV/HIV. Está localizado na América do Sul, dividido em cinco regiões geográficas, Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul, que integram 27 unidades federativas, sendo um distrito federal, 26 estados e 5.570 municípios (Figura 01) [41].



Figura 1 – Divisão geográfica do Brasil pelas 5 regiões e as 27 unidades federativas

Fonte: adaptado do Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais - INPE [42].

Foi realizado um estudo exploratório com delineamento ecológico sobre a ocorrência da LVH associada à coinfeção por HIV no Brasil, no período entre 2007 e 2015, baseado em dados secundários. Foram analisadas as características epidemiológicas e empregadas as ferramentas de geoprocessamento para identificar os padrões espaciais das taxas da sobreposição geográfica da LVH e HIV comparando com a coinfeção LVH/HIV, tendências temporais, bem como identificação das áreas de alto e baixo risco.

A seleção de indicadores foi baseada na distribuição das taxas dos casos notificados conforme o ano dos primeiros sintomas de LV/HIV e a sua relação com os fatores de risco para sua ocorrência. A análise foi fundamentada em indicadores determinantes da coinfeção LV/HIV, com a análise comparativa da sobreposição geográfica da LVH e HIV entre as características epidemiológicas referentes ao mesmo período de estudo de 2007 a 2015 (sexo, faixa etária, cor da pele/etnia, região e estado de residência), padrões de ciclicidade e variações sazonais (meses do ano e ao longo dos anos de estudo), características clínicas e laboratoriais, comparando os dados de LVH/HIV e LVH sem HIV (métodos de diagnóstico, evolução, critérios confirmatórios, tipo de entrada).

Dados populacionais foram oriundos do *site* do DATASUS “População residente – Brasil”, população de 2012, e do “Censo Demográfico de 2010” do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defptohtm.exe?ibge/cnv/popuf.def>). Foram estudados todos os casos de LV/HIV (2007 a 2015) notificados nos 5.570 municípios do Brasil de acordo com a residência, obtidos do DATASUS, na base de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN, <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&id=6926>), de acordo com a lista de morbidade da 10ª Revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) “leishmaniose visceral – B55”, delimitando “coinfecção HIV: sim”, sendo analisados com as variáveis propostas. Para análise da sobreposição geográfica da coinfecção LV/HIV, também foram incluídos os dados disponíveis no SINAN de “casos de AIDS - desde 1980” (2007 a 2015) e LVH (2007 a 2015) para construção de mapas relacionados.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise dos aspectos epidemiológicos foram calculadas taxas de acordo com cada ano e feito o cálculo da taxa média anual - TMA (dividido o número de casos notificados conforme cada ano, de acordo com os primeiros sintomas, entre 2007 e 2015, dividido pela população em risco, como base no censo de 2010 (raça/cor) e população residente 2012 do DATASUS (sexo, faixa etária, região e estado) e multiplicada por 100.000 habitantes) (Tabela 1), assim como realizada a análise estatística descritiva de números absolutos e incidência dos casos notificados.

Para analisar os padrões temporais quanto à ciclicidade, foram calculadas as taxas por 100.000 habitantes, conforme a população residente no Brasil em 2012 (Figura 2 e Tabela 2), e a variação sazonal analisada de acordo com os casos notificados de LVH/HIV, conforme cada região, de acordo com os meses do ano, em conformidade com os primeiros sintomas (Figura 3). Para análise comparativa entre as características clínicas e laboratoriais de LVH/HIV e LVH sem HIV, os dados foram apresentados em forma de números absolutos e porcentagens (Tabela 3). Foi feito comparativo entre as taxas de LVH/HIV, LVH sem HIV e HIV dos dados referentes à faixa etária (< 4 anos, 5 a 14 anos, 15 a 19 anos, 20 a 39 anos, 40 a 59 anos, 60 a 69 anos e > de 70 anos) (Figura 4).

Os padrões espaciais foram analisados por meio das ferramentas do Sistema de Informação Geográfica – SIG, que foram úteis na avaliação da distribuição geográfica, bem como dependência espacial das taxas de LV/HIV, LVH e HIV conforme os municípios de residência do Brasil (n = 5.570). Para o estudo

de análise espacial, utilizou-se o software TerraView, versão 4.2.2, desenvolvido pelo Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais [42].

Foi empregada a estimativa dos índices de Moran Global e índice de Moran Local – LISA, que estimam a autocorrelação espacial nos níveis global e local, neste último auxiliando na identificação de sub-regiões com ocorrência de dependência espacial. Foi utilizado um critério de vizinhança de primeira ordem para concretização dos cálculos, em que se definiu como vizinhos os municípios que fazem fronteira [24,36]. O índice de Moran Global é definido entre -1 e 1, valor próximo a zero sugere ausência de correlação e próximo a 1 indica dependência espacial positiva com maior semelhança entre os municípios adjacentes (agrupamento), e a dependência espacial negativa é apontada como -1, indicando dissimilaridade (dispersão). O índice de valor baixo e significância superior a 0,05 mostram que não se pode rejeitar a hipótese de que não existe autocorrelação espacial, já se o índice for alto e o valor de p menor que 0,05, deve-se aceitar a hipótese de que há autocorrelação espacial. Para avaliar a significância do teste, foi utilizado o critério de 99 permutações [6,42].

No cálculo das taxas de incidência da coinfeção LVH/HIV, foram considerados todos os casos notificados, conforme os primeiros sintomas, por municípios de residência no Brasil (2007 a 2015), assim como para análise da sobreposição da LVH e HIV, referentes ao mesmo período, tendo como denominador as estimativas populacionais de 2010, de acordo com cada município, multiplicadas por 100.000 habitantes [24]. Sendo definida em quantis, forma que melhor representou os dados, usando os intervalos: 0.0 (sem casos), > 0.1 - 5.0 (muito baixo), > 5.0 - 10.0 (baixo), > 10.0 - 20.0 (médio), > 20.0 (alto). Formato utilizado para classificar tanto por taxa bruta por 100.000 habitantes como taxa suavizada pelo método Bayesiano empírico local (por 100.000 habitantes). Os mapas coropléticos foram construídos para melhor visualização da variação do atributo [36,42].

Através do gráfico de Dispersão dividido em quadrantes, expresso no mapa BoxMap, foi mostrada a relação entre os valores de Z (vetor dos desvios dos valores observados) e W_z (vetor da média ponderada local). Os valores têm variação entre 1 e 4, relação em que o Q1 corresponde a 1 (alto-alto), valores positivos normalizados e médias positivas, indicando autocorrelação espacial positiva entre os municípios vizinhos; Q2 igual a 2 (baixo-baixo), valores negativos normalizados e médias negativas, indicando a presença de autocorrelação entre os municípios vizinhos, porém com baixas taxas; Q3 igual a 3 (alto-baixo), valores positivos normalizados com médias negativas; Q4 igual a 4 (baixo-alto), valores negativos normalizados com médias positivas [24,36–38].

Os dados para a construção dos mapas de MoranMap foram gerados, indicando que houve nível de significância na interface ($> 95\%$), sugerindo os locais com prioridade de intervenção [42], tendo como critérios: “0” não significativo=NS); “1” Q1 – alto-alto, alta prioridade (valores positivos, médias positivas); “2” Q2 – baixo-baixo, baixa prioridade (valores negativos, médias negativas); “3” Q3 – alto-baixo (valores altos da variável e baixos dos vizinhos); e “4” Q4 – baixo-alto (valores baixos da variável e altos dos vizinhos), são considerados de média prioridade (associação espacial negativa) [24,36]. É possível que possa ocorrer minimização de oscilações aleatórias, uma vez que foram analisados 9 anos consecutivos.

Este estudo teve aprovação pelo comitê de ética da Universidade Federal do Maranhão – UFMA sob o número do parecer: 1.073.550 e CAAE: 41557314.5.0000.5087. Foram utilizados dados secundários de domínio público, encontrados em bases de dados disponíveis na web.

RESULTADOS

A incidência da LVH/HIV aumentou entre 2007 e 2015 (0.07 a 0.16/100.000 hab.), estando presente em 204 (4%) dos municípios do Brasil. Foram notificados, de acordo com os primeiros sinais clínicos da doença, 33082 casos de LVH entre 2007 e 2015, sendo que 2.219 (9%) casos eram por coinfeção LVH/HIV, representando uma taxa média anual de 0.13 casos/100.000 habitantes (hab.), 21.770 (91%) casos de LV sem HIV, com taxa de 1.25 casos/100.000 hab., e 243.376 casos de HIV, índice de 20.88 / 100.000 hab. Infelizmente existem muitos itens ignorados ou em branco de LVH/HIV (9.093 casos), referentes a dados não informados ao Ministério da Saúde, provavelmente por falha no preenchimento da ficha de notificação dos casos confirmados.

A Tabela 1 mostra que tanto na coinfeção LVH/HIV quanto na infecção simples HIV ou LVH a maioria dos casos foi registrada em indivíduos do sexo masculino. Quanto à cor da pele se observou que os pardos foram os que mais apresentaram HIV/LVH e LVH; os brancos foram os que tiveram maior frequência da infecção por HIV. Também se observa nessa tabela que a taxa média de óbitos ocorreu na infecção simples por HIV.

Tabela 1 – Características epidemiológicas de sexo e cor/raça de LVH/HIV, LVH e HIV no Brasil, 2007-2015

Variáveis	Ign/Branco*		LVH/HIV			LVH			Total&			HIV		
	N	%	N	Taxa	%	N	Taxa	%	N	Taxa	%	N	Taxa	%
Sexo														
Masculino	5578	61	1716	0.20	77	13602	1.59	62	20896	2.44	63%	157.504	26.96	65
Feminino	3514	39	502	0.06	23	8167	0.92	38	12183	1.37	37%	85.866	15.04	35
Ignorado	1	0	1		0	1		0	3		-	6		-
Total	9093	-	2219	0.13	9	21770	1.25	91	33082	1.89	-	243.376	20.88	-
Cor da pele/Etnia														
Ign/Branco	1080	12	198		9	1554		7	2832		9%	19.019		8
Branca	1274	14	398	0.05	18	3479	0.42	16	5151	.63	16%	106.999	13.26	44
Preta	843	9	173	0.13	8	1592	1.22	7	2608	2.	8%	24.549	19.11	10
Amarela	60	1	7	0.04	0	177	0.94	1	244	1.3	1%	1.118	6.06	0
Parda	5768	63	1439	0.19	65	14778	2.00	68	21985	2.97	66%	90.964	12.54	37
Indígena	68	1	4	0.05	0	190	2.58	1	262	3.56	1%	727	10.08	0
Óbitos														
Total	0	0	373	0.02	13	1.601	0.09	87	1.974	.16	6%	36.165	1.46	-

Cálculo das variáveis LVH/HIV e **LV**: individuais = vertical e total = horizontal; Cálculo da variável HIV = vertical; *: Ignorado ou em branco; **N**: número; **&**: LVH/HIV e LVH.

O maior número de casos coinfectados e de LVH sem HIV foram registrados na região Nordeste, no entanto a maior taxa de LVH/HIV foi na região Centro-Oeste e de LVH na região Norte. Dentre os 10 estados que apresentaram as maiores taxas de LVH/HIV, Minas Gerais foi o prevalente (Tabela 2).

Tabela 2 – Características epidemiológicas por região e estados de LVH/HIV, LVH e HIV no Brasil, 2007-2015

Variáveis	Ign/Branco*		LVH/HIV			LVH			Total&			HIV		
	N	%	N	Taxa	%	N	Taxa	%	N	Taxa	%	N	Taxa	%
Região de residência														
Norte (N)	2010	22	135	0.09	6	3981	2.70	18	6112	4.17	18%	19697	13.39	8
Nordeste (NE)	4690	52	1138	0.23	51	11764	2.41	54	17508	3.63	53%	47749	9.84	20
Sudeste (SE)	1746	19	606	0.08	27	4011	0.54	18	6336	.87	19%	99713	13.58	41
Sul (S)	7	0	7	0.00	0	36	0.02	0	53	.02	0%	58399	23.40	24
Centro-Oeste (CO)	640	7	333	0.26	15	1978	1.61	10	3073	2.24	9%	17818	13.73	7
Estado de residência														
Mato Grosso do Sul (CO)	420	5	265	1.17	12	1333	5.87	6	2018	8.94	6%	3613	16.03	1
Tocantins (N)	674	7	85	0.74	4	2450	19.97	11	3209	24.88	10%	1213	9.51	0
Piauí (NE)	556	6	192	1.09	9	1437	7.74	7	2185	7.05	7%	2625	9.23	1
Maranhão (NE)	681	7	308	0.32	14	3428	4.36	16	4417	7.6	13%	6266	10.37	3
Ceará (NE)	1320	15	325	0.42	15	3328	4.30	15	4973	6.43	15%	7603	9.82	3
Rio Grande do Norte (NE)	228	3	99	0.34	4	500	1.72	2	827	2.84	2%	2538	8.74	1
Minas Gerais (SE)	1372	15	370	1.07	17	2529	7.14	12	4271	12.52	13%	17762	51.73	7
Paraíba (NE)	82	1	64	0.04	3	195	0.11	1	341	.19	1%	2896	1.62	1
Mato Grosso (CO)	58	1	32	0.11	1	309	1.08	1	399	1.44	1%	4158	14.83	2
Sergipe (NE)	108	1	19	0.11	1	400	2.27	2	527	2.77	2%	2187	11.51	1
Outros estados - N, NE, SE, CO e S	3594	40	460	0.04	21	5861	0.47	27	9915	.79	30%	192515	15.34	79

Cálculo das variáveis LVH/HIV e LV: individuais = vertical e total = horizontal; Cálculo da variável HIV = vertical; *: Ignorado ou em branco; N: número; &: LVH/HIV e LVH

Por meio das taxas de notificações dos primeiros sintomas de LVH/HIV, LVH e HIV por 100.000 hab., entre os anos 2007 e 2015 (Figura 2), foi possível observar um importante aumento das taxas de coinfeção LVH/HIV ao longo dos anos, entre 2007 e 2012, com decréscimo discreto em 2013, voltando a aumentar em 2015. Taxas diferentes foram encontradas em LVH, as quais oscilaram entre 2008 e 2011, com decréscimo importante em 2012 e aumento discreto entre 2013 e 2014, com diminuição em 2015. Já as taxas de HIV estiveram em ascensão oscilatória até 2013, com declínio moderado após (21.14 e 20.16/100.000 hab.) (Figura 2).

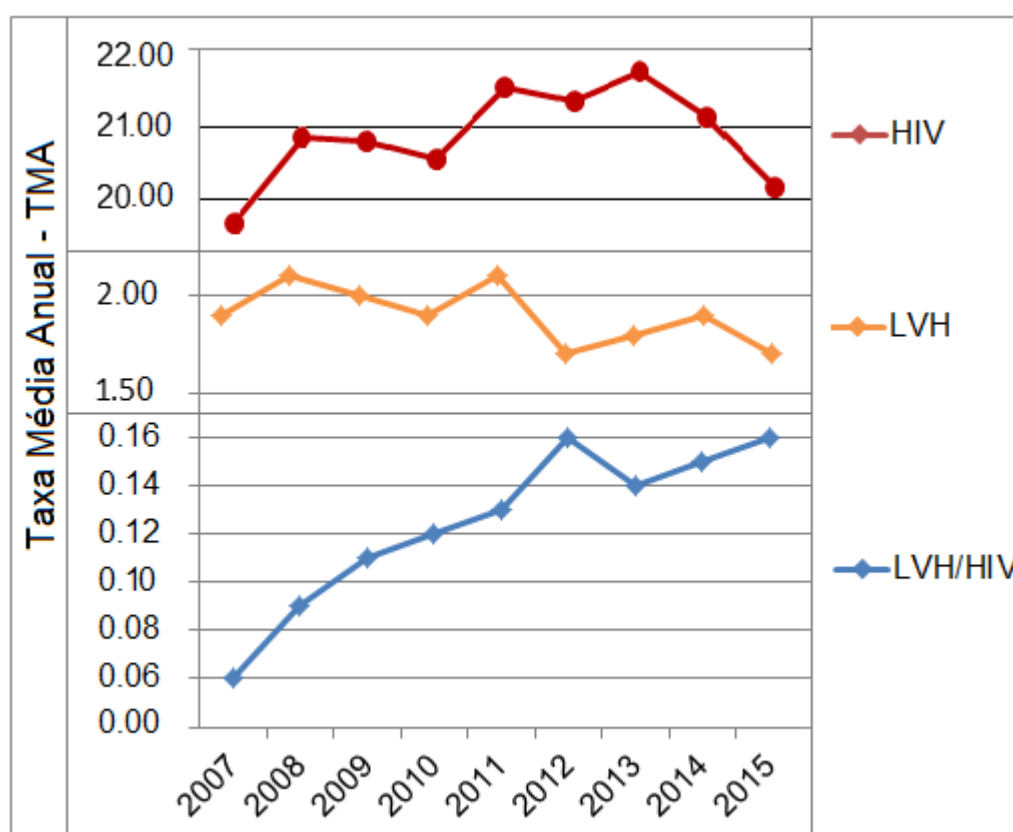


Figura 2 – Taxa média anual de VL/HIV, LV e HIV por 100.000 habitantes conforme os anos, Brasil, de 2007 a 2015

A Tabela 3 mostra que houve aumento gradativo das notificações dos casos de LVH/HIV até 2012, mantendo-se estável entre 2013 e 2015. No entanto a porcentagem dos casos de LVH oscilou, no período de estudo, entre 10% a 12%, sendo que no ano de 2008 foi notificado o maior número. Por outro lado, o número de casos notificados por HIV foi crescente até 2011, mantendo-se estável entre 2011 e 2014, com decréscimo em 2015.

Tabela 3 – Número e Incidência de VL/HIV e LV / 100.000 habitantes segundo projeção da população residente por ano, Brasil, de 2007 a 2015

Ano	Ign/Branco		LV/HIV			LVH			Total ^a			HIV		
	N	%	N	Taxa	%	N	Taxa	%	N	Taxa	%	N	Taxa	%
2007	1.044	11	134	0.07	6	2.502	1.29	11	3680	1.90	11%	15.498	19.67	6
2008	1.264	14	168	0.09	8	2.589	1.33	12	4021	2.07	12%	21.939	20.88	9
2009	1.085	12	230	0.12	10	2.547	1.31	12	3862	1.99	12%	25.209	20.81	10
2010	1.070	12	228	0.12	10	2.393	1.23	11	3691	1.90	11%	26.881	20.56	11
2011	1.122	12	278	0.14	13	2.637	1.36	12	4037	2.08	12%	31.056	21.57	13
2012	807	9	309	0.16	14	2.090	1.08	10	3206	1.65	10%	31.198	21.36	13
2013	876	10	294	0.15	13	2.407	1.24	11	3577	1.84	11%	32.490	21.79	13
2014	985	11	290	0.15	13	2.414	1.24	11	3689	1.90	11%	30.808	21.14	13
2015	840	9	288	0.15	13	2.191	1.13	10	3319	1.71	10%	28.297	20.16	12
Total	9.093	100	2.219	0.13*	100	21.770	1.24*	100	33082	1.89*	-	243.376	20.88*	100

*Taxa média anual; **N**: Número absoluto; **Ign**: ignorado; **&**: LVH/HIV e LVH

De acordo com os meses do ano (Figura 3), a notificação conforme os meses dos primeiros sintomas dos casos de coinfeção LV/HIV oscilaram bastante no decorrer do ano, no entanto, entre os meses de janeiro e maio, as regiões Nordeste e Sudeste apresentaram o tracejado das linhas em formato similar, com pico em fevereiro, diminuição entre março e abril, voltando a aumentar nos meses de maio a junho; após, a região Nordeste apresentou decréscimo gradativo no decorrer dos meses até outubro, leve aumento em novembro, voltando a diminuir em dezembro. Contudo, na região Sudeste, houve uma diminuição importante no mês de julho, com aumento em agosto e decréscimo gradativo até novembro, com aumento novamente em dezembro. Porém, nas demais regiões, as notificações foram divergentes com características adversas. Na região Centro-Oeste, as notificações foram maiores entre os meses de junho e agosto, com diminuição importante em setembro e aumento elevado em outubro, voltando a diminuir após; já na região Norte, observa-se aumento em abril, com diminuição gradativa discreta até agosto e aumento importante entre setembro e outubro. Na região Sul, houve notificações entre março e abril, julho e agosto, outubro e novembro.

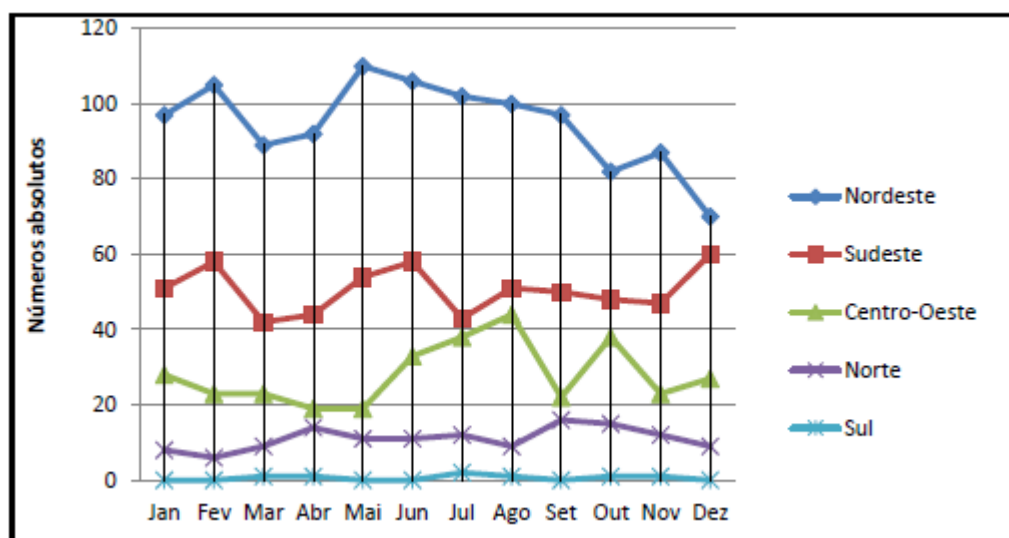


Figura 3 – Coinfeção por LV/HIV distribuído por região conforme os meses de notificação dos primeiros sintomas entre 2007 e 2015

Quanto ao diagnóstico de LVH/HIV, o exame parasitológico foi o mais eficiente para detectar os casos positivos, seguido pelo exame de Imunofluorescência Indireta. Em pacientes portadores apenas de LVH, o exame parasitológico foi inferior ao exame (Tabela 4) de Imunofluorescência Indireta – IFI 9.378 (85%) e 1.605 (15%).

Tabela 4 – Características laboratoriais de LVH/HIV e LVH sem HIV, Brasil, de 2007 a 2015.

Variáveis	Ign/Branco		LV/HIV		LVH		Total	
	N*	%**	N	%	N	%	N	%
Total	9.093	27	2.219	7	21.770	66	33.082	-
Diagnóstico parasitológico								
Ign**/Branco	670	-	-	-	-	-	670	-
Positivo	2.267	80	1.244	85	7.837	76	11.348	78
Negativo	563	20	223	15	2.460	24	3.246	22
Não realizado	5.593	-	-	-	11.473	-	17.818	-
Diagnóstico imun. IFI***								
Ign/Branco	670	-	0	-	0	-	670	-
Positivo	3.984	89	615	74	9.378	85	13.977	86
Negativo	507	11	221	26	1.605	15	2.333	14
Não realizado	3.932	-	1.383	-	10.787	-	16.102	-

No que diz respeito à evolução dos casos, a cura foi de 1435 (79%) de LV/HIV e LV sem HIV, 15.880 (91%). Houve 373 (21%) óbitos entre os pacientes com LV/HIV em relação à LVH com 1.601 (9%) dos casos. Como critério confirmatório no diagnóstico, 1972 (89%) dos casos de LV/HIV foram por meio de exames laboratoriais em relação à LVH com 18.967 (87%); e diagnósticos clínico-epidemiológicos, LVH/HIV 245 (11%) e LVH 2801 (13%). Quanto ao tipo de entrada, 1749 (81%) de LV/HIV e LVH 20.470 (97%) eram casos novos, no entanto 414 (19%) dos pacientes com LV/HIV eram recidivas em relação à LVH, 720 (3%) (Tabela 5).

Tabela 5 – Características clínicas de LVH/HIV e LVH sem HIV, Brasil, de 2007 a 2015

Variáveis	Ign/Branco		LV/HIV		LVH		Total	
	N*	%**	N	%	N	%	N	%
Evolução								
Ign/Branco	1.529	-	262	-	2.653	-	4.444	-
Cura	6.035	89	1.435	79	15.880	91	23.350	89
Óbito	770	11	373	21	1.601	9	2.744	11
Abandono/transferido	759	-	149	-	1.636	-	2.544	-
Critérios confirmatórios								
Ign/Branco	7	0	2	0	2	0	11	0
Laboratorial	7.488	82	1.972	89	18.967	87	28.427	86
Clínico-epidemiológico	1.598	18	245	11	2.801	13	4.644	14
Tipo de entrada								
Ign/Branco	1.025	-	26	-	270	-	1.321	-
Caso novo	7.690	97	1.749	81	20.470	97	29.909	96
Recidiva	201	3	414	19	720	3	1.335	4
Abandono/transferido	177	-	30	-	310	-	517	-

*: Número; **: Ignorados; ***: Imunofluorescência Indireta; %: cálculo sobre o valor total de casos de LVH/HIV e LVH.

Em relação à faixa etária (Figura 4), de acordo com os gráficos, tanto a coinfeção LVH/HIV como HIV foram similares, com o pico máximo em torno dos 20 a 40 anos. Na LVH sem HIV, o pico máximo foi em menores de 4 anos.

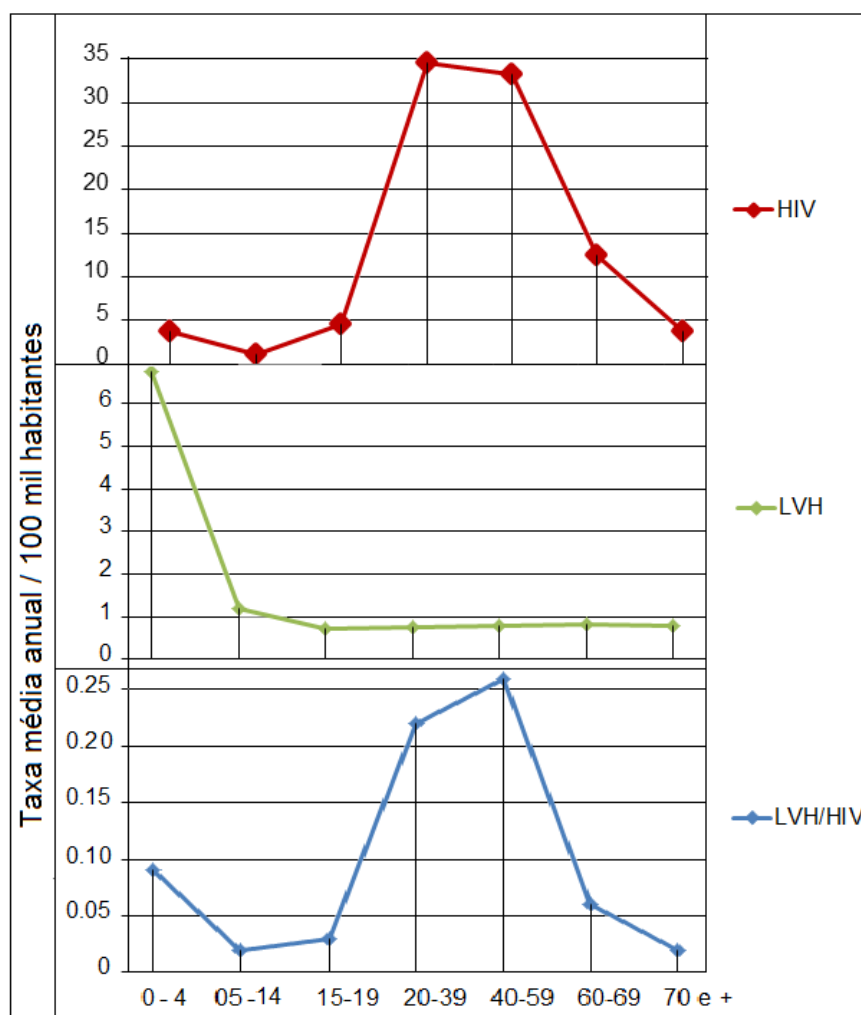


Figura 4 – LV/HIV, LV e HIV conforme a faixa etária entre 2007 e 2015

PADRÕES ESPACIAIS DA COINFEÇÃO LVH/HIV E A SOBREPOSIÇÃO DE LVH SEM HIV E HIV

No período de estudo entre 2007 e 2015, 509/5.570 (9%) municípios notificaram casos, conforme ano dos primeiros sintomas de coinfeção LVH/HIV, 1.104/5.570 (19%) municípios notificaram LVH sem HIV e ignorados e/ou branco foram 1.349/5.570 (24%), sendo no total 2.229/5.570 (40%). Das 27 unidades federativas, exceto pelos estados do Acre, Amapá e Rondônia, 24 notificaram a ocorrência de LVH/HIV, mesmo com apenas um caso, como os estados de Roraima e Santa Catarina. Apenas o estado do Acre não notificou a presença da LVH, os demais estados, mesmo com 2 casos, como o estado do Amapá, notificaram casos de LVH. Já o HIV está presente em todos os estados brasileiros com altas taxas (variação da taxa média anual entre 8.69 a 42.77/100.000 hab.).

A Figura 5 mostra a distribuição da taxa bruta de LVH/HIV e LVH de acordo com o ano dos primeiros sintomas da doença e HIV conforme ano de notificação (não tem especificado conforme o ano dos primeiros sintomas no SINAN), entre 2007 e 2015. Os índices de Moran Global foram positivos, LVH 0,46 ($p < 0,01$), HIV 0,10 ($< 0,01$), LVH/HIV 0,10 ($< 0,01$), indicando existência de autocorrelação espacial entre os aglomerados de taxas dos municípios com padrões similares.

Os mapas temáticos mostraram a presença de aglomerados entre municípios com altas taxas de LVH/HIV, $p < 0,5$ por 100.000 habitantes, nas regiões: Nordeste, todos os estados apresentaram aglomerados de taxas, 91/10.475 (1%) municípios; 25/1.137 (6%) na região Norte, quedo (?) que houve concentração de aglomerados em todo o estado do Tocantins; 19/467 (4%) na região Centro-Oeste, onde os aglomerados de taxas englobaram praticamente todo o estado do Mato Grosso do Sul e parte central e sul do estado de Mato Grosso; 64/6425 (1%) na região Sudeste; e 5/1191 (0.4%) na região Sul. Já os aglomerados das taxas de LVH, estatisticamente significantes, tiveram maior abrangência e em maior número, 1092/10.475 (10%) municípios na região Nordeste; 211/1.137 (47%) na região Norte; 165/467 (35%) na região Centro-Oeste; 444/6425 (7%) na região Sudeste; e 26/1191 (2%) na região Sul. Entretanto, os aglomerados por HIV, estatisticamente significantes, foram intensos em todas as regiões do Brasil, todavia as menores taxas, em relação às demais regiões foram encontradas na região Nordeste, 1496/10.475 (14%) municípios; 396/1.137 (88%) na região Norte; 419/467 (90%) na região Centro-Oeste, sendo a maior proporção; 1408/6425 (22%) na região Sudeste; e 85/1191 (39%) na região Sul (Figura 5).

Observa-se a presença da sobreposição de ambas as doenças, LVH e HIV. Existem estados e municípios que, mesmo com a presença de ambas as doenças, não tem ocorrido notificação de coinfeção, como o estado do Amapá ou Roraima, com notificação de apenas um caso. Porém, os municípios que mais notificaram casos de HIV estão localizados nas regiões que menos notificaram a coinfeção, região Sul com índice de 23.69/100.000 hab. (Figura 5).

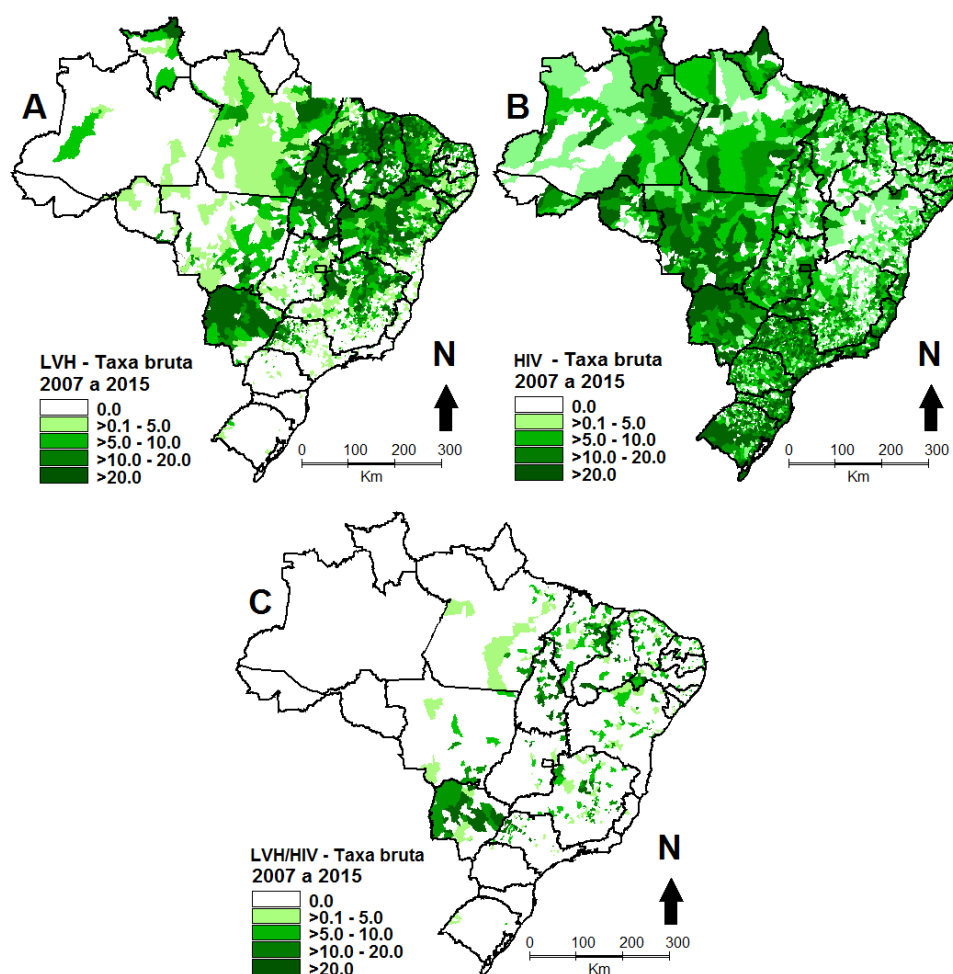


Figura 5 – Distribuição espacial da taxa bruta por 100.000 habitantes de LV, HIV e LV/HIV, por municípios de residência do Brasil

Por meio do gráfico de dispersão Moran (BoxMap), dividido em quadrantes, observou-se que nas unidades de análise geográficas, em relação ao vetor dos desvios e o das médias ponderais locais, em que a LVH/HIV, 4033 (70%) dos municípios, a maioria foi considerada baixo-baixo (Q 2), indicando baixa prioridade, no entanto 298 (5%) foram distribuídos como alto-alto (Q 1), indicando alta prioridade e os quadrantes alto-baixo (Q 3) e baixo-alto (Q 4) foram 1400 (25%). Os valores para a construção do mapa MoranMap foram gerados indicando a presença de nível de significância > 95% de confiança, na interface, diferente do BoxMap que não considera nível de significância. Em destaque na cor vermelha estão os aglomerados de LVH/HIV, com taxas (Q 1) alto-alto, 152 (29%), de municípios correlacionados entre si na mesma situação, sendo a maioria correlacionada entre si com taxas (Q 2) baixo-baixo, 3.414 (59%). Os intervalos alto-baixo (Q 3) e baixo-alto (Q 4) foram 6% (Figura 6).

As áreas de autocorrelação espacial de LVH sem HIV foram similares aos aglomerados de LVH/HIV, os quais concentram-se ao norte do estado de Roraima; nordeste do estado do Pará; região central do

estado do Tocantins; aglomerados em todos os estados do Nordeste, especialmente ao leste e sul do estado do Maranhão e centro-norte e centro-sul da Bahia; norte do estado de Minas Gerais; norte e sudoeste do estado de Mato Grosso do Sul. Já os aglomerados de taxas baixas “baixo-baixo” de LVH sem HIV foram localizados na região Sul, parte da região Norte e Sudeste e Centro-Oeste, assim como os aglomerados de LVH/HIV. Já os aglomerados de taxas altas “alto-alto” de HIV podem ser observados em diferentes partes do país, em destaque ao norte do estado de Roraima; nordeste do estado do Pará; região central do Mato Grosso; leste do Mato Grosso do Sul, os quais correspondem a alguns dos estados com altas taxas de coinfeção. Os demais aglomerados encontram-se na região Sul e Sudeste do Brasil, no entanto aqueles de taxas baixas “baixo-baixo” encontram-se, em sua maioria, na região Nordeste e parte da região Norte, especialmente onde foram encontrados os aglomerados de altas taxas de coinfeção de LVH/HIV (Figura 6).

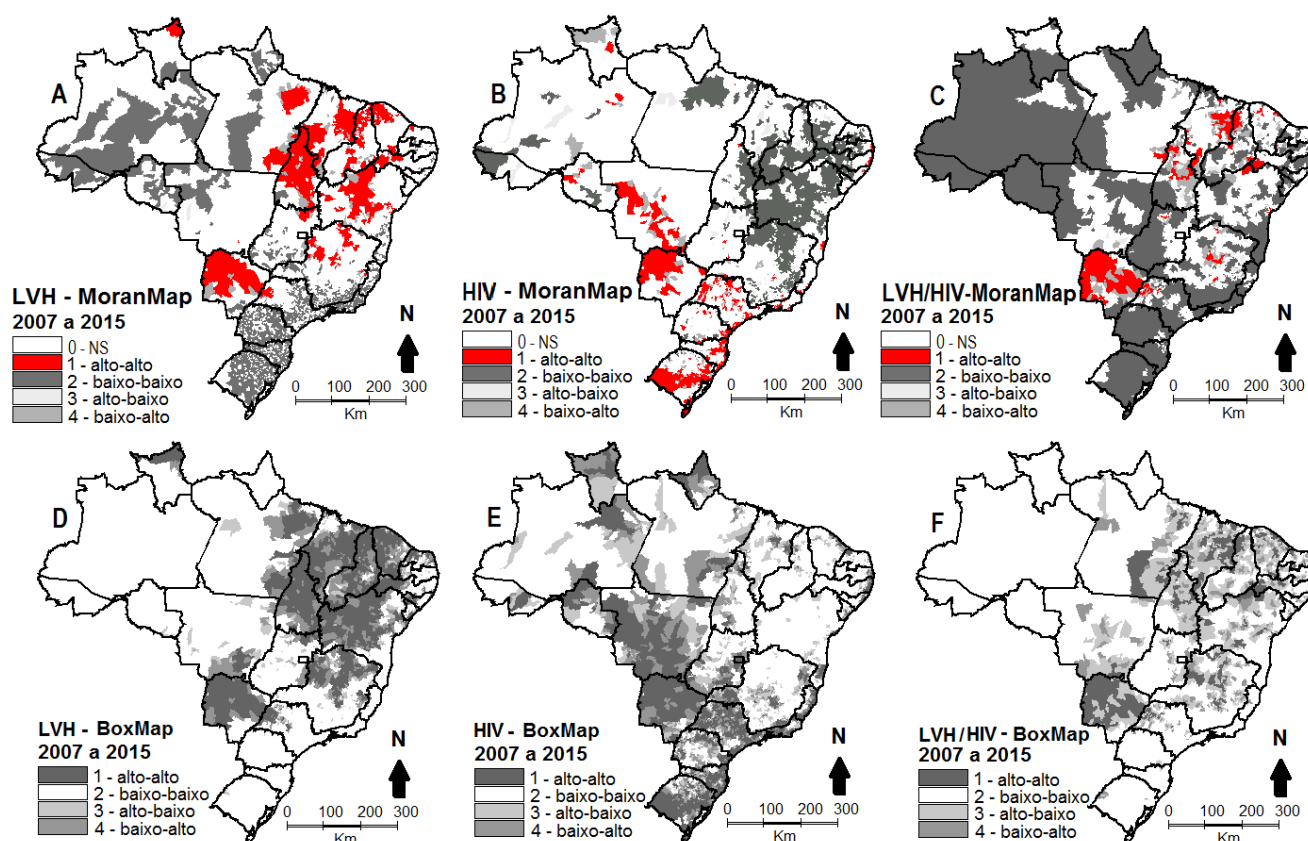


Figura 6 – Mapas de MoranMap e BoxMap, dos dados de LV, HIV e LV/HIV, por municípios do Brasil

DISCUSSÃO

A coinfeção da LVH/HIV tem altos índices de morbimortalidade, tornando-se um problema para saúde pública [2,7,33,34,43,44]. O perfil epidemiológico desta coinfeção tem sido modificado tanto em países em desenvolvimento [45] como em desenvolvidos, como Espanha, França e Itália [46],

devido à expansão da LVH de áreas rurais para áreas urbanas, locais prevalentes de HIV [7,23,32,34], e à interiorização do HIV, ocorrendo cada vez mais o aumento da sobreposição geográfica de ambas as doenças, com comportamento emergente [46]. Esta análise de base populacional exibe uma visão abrangente da coinfeção LVH/HIV no Brasil. Indicadores de morbimortalidade apresentaram aumento a nível nacional, com diferentes padrões relacionados entre grupos das regiões, como sexo, faixa etária, cor da pele. No Brasil, o primeiro caso de HIV foi notificado em 1980 e o primeiro registro de LVH em 1913 [46], e a partir de 1987 a coinfeção LVH/HIV tem sido descrita no Brasil [47,1]. Os dados de HIV estão disponíveis no DATASUS desde 1980, LVH desde 2001 (selecionando como casos confirmados por ano 10 sintoma, pode ser encontrado após 1975) e da coinfeção a partir de 2007 (casos confirmados por ano 10 sintoma, pode ser encontrado após 2005). Tem um campo de identificação da coinfeção nas fichas de notificação de LVH devido aos altos índices de LVH/HIV [46].

Quanto às características epidemiológicas da LVH/HIV, a maior prevalência foi encontrada entre o sexo masculino (77%), menor que do que foi descrito pelo Ministério da Saúde do Brasil (MSB), 91,6% [7,9,47]. Foi prevalente na fase adulta, entre 20 e 39 anos, e maior incidência entre 40 e 59 anos. Esta maior suscetibilidade do sexo masculino pode estar relacionada a fatores socioeconômicos, comportamentais e ambientais [6], como também o homem tem maior risco de adoecer do que a mulher, especialmente após os 20 anos [48]. Esta coinfeção afeta principalmente homens na fase adulta entre 20 e 50 anos de idade [6]. Pacientes acometidos de LVH sem HIV, a faixa etária mais afetada foi em menores de 4 anos com a taxa média anual de 6.64 por 100.000 hab. Crianças têm maior suscetibilidade à morbidade e mortalidade por LV, possivelmente pelo contato maior com animais, reservatórios e vetores, bem como deficiência nutricional e imunitária [2], o que atinge, principalmente, as mesmas [46]. Tanto a prevalência como a taxa média anual de LVH/HIV foram maiores entre indivíduos com a cor da pele parda, 65% (0.19/100.000 hab.), porém, em relação a pessoas com LV sem HIV, a maior taxa média anual foi entre indígenas com 2.58 por 100.000 hab., mas entre portadores de HIV, a maior proporção foi entre pessoas da cor branca, contudo a taxa média anual maior foi encontrada na cor preta, 19.11 por 100.000 hab., similar aos dados encontrados em outros estudos [24,49].

O método de diagnóstico de LVH/HIV mais utilizado foi o exame parasitológico (64%) com 85% dos resultados positivos em relação ao método de imunofluorescência indireta, 74% dos casos positivos. Devido ao intenso parasitismo em macrófagos circulantes e pouca resposta a anticorpos, o exame parasitológico direto de parasitas é o mais indicado [10,23,25,30,50]. Teve 79% de cura e 21%

evoluíram para o óbito. Altas taxas de mortalidade são frequentes entre os pacientes coinfectados por LVH/HIV [11,22,27,51], tal ocorrência se deve ao atraso no diagnóstico e tratamento [7,48], e as taxas de cura costumam ser baixas, em torno de 78% [10,14,23,30]. Quanto ao tipo de entrada, 81% eram casos novos e 19% recidivas. Os pacientes coinfectados costumam demorar para negativar os exames, mesmo após o uso da terapia específica, favorecendo recidivas frequentes [52]. Em um estudo feito com pacientes coinfectados por LVH/HIV, as recidivas foram duas vezes maiores do que os indivíduos com LVH sem HIV [46].

Este é o primeiro estudo que analisa a coinfecção de LVH/HIV e os dados da sobreposição da LVH e HIV no âmbito de Brasil, por meio das técnicas de geoprocessamento, utilizando o software TerraView 4.2.2 para análise da distribuição de taxas e detecção dos aglomerados estatisticamente significantes. A distribuição espacial da LVH/HIV é heterogênea, no entanto, através das diferentes técnicas de análise espacial, é possível identificar áreas com maior e menor necessidades de intervenções, onde as medidas de controle, quando orientadas, tornam-se mais eficazes [2,24].

A taxa da coinfecção por LVH/HIV, em âmbito nacional, foi de 0.13 por 100.000 habitantes. Ao analisar a distribuição espacial das taxas de LVH, HIV e a coinfecção de ambas as doenças, observa-se que houve registro da LVH/HIV em todas as regiões brasileiras. Porém, os aglomerados foram prevalentes na região Nordeste, encontrados em todos os estados, similar à distribuição das taxas de LVH sem HIV. O elevado número de casos na região Nordeste reflete as condições socioambientais que favorecem a propagação da LVH [6,53]. Entretanto, a maior taxa de LVH/HIV foi encontrada na região Centro-Oeste, 0.26 por 100.000 hab., especificamente no estado do Mato Grosso do Sul 1.17 por 100.000 hab., diferentemente da prevalência por HIV que foi maior nas regiões Sudeste e Sul, no entanto com menor taxa na região Nordeste, 9.84 por 100.000 hab., em relação às outras regiões.

Apesar de a região Nordeste ser considerada com taxas menores de HIV, possui as maiores taxas de morbimortalidade da coinfecção por LV/HIV e da região Sul não ser endêmica para LVH, foram notificados 7 casos de coinfecção ao longo dos 9 anos de estudo. Apesar da sobreposição de ambas as doenças não ser intensa na região Nordeste, a coinfecção é prevalente nos estados nordestinos. Já a alta incidência de HIV tem favorecido o alto índice de coinfecção no estado do Mato Grosso do Sul, o qual apresentou a maior taxa de coinfecção (1,17/100.000 hab). Já a maior taxa dentre os estados que apresentaram as maiores taxas de coinfecção, o estado de Minas Gerais demonstrou a maior taxa de HIV (51.73/100.000 hab.). Todavia, o estado do Tocantins teve a maior taxa média anual de LVH sem HIV, 19.97 por 100.000 hab., bem como alta taxa de coinfecção, 0.74 por 100.000 hab., apesar de

possuir menor taxa de HIV, 9.51 por 100.000 hab., em relação aos outros estados. Os casos notificados por LVH têm aumentado e expandido pelo estado do Tocantins [24].

De acordo com os mapas de Moran de LVH/HIV e LVH sem HIV, entre as regiões com maior necessidade de intervenção (vermelho = alto-alto) está a região Nordeste, parte da região Norte e parte da região Centro-Oeste, contrário ao mapa de Moran de HIV, indicando menor necessidade de intervenção na região Nordeste (cinza escuro = baixo-baixo). Exceto por parte das regiões Centro-Oeste e Norte, as demais regiões com maiores necessidades de intervenções para o HIV não coincidiram com as regiões com maiores necessidades de intervenção da LVH/HIV [54]. Similar aos mapas de dispersão (BoxMap), que foram úteis para indicar as áreas com necessidades de implantação de medidas preventivas de políticas públicas de saúde, no sentido de monitorar e controlar a doença [2].

A coinfeção da LVH/HIV e LV tem mudado seu perfil epidemiológico e aumentado sua morbimortalidade, o que requer atenção urgente dos órgãos de vigilância epidemiológica, visando às medidas preventivas e interventivas, como o combate do vetor e criadouros. A LVH tem se expandido para outras áreas e mantido os focos antigos, indicando ineficiência nas medidas de controle atuais. O cão doméstico é o principal reservatório, contribuindo na disseminação da doença. Geralmente, os casos caninos precedem o surgimento de casos humanos [2]. As características adaptativas do vetor *L. longipalpis* dificultam o controle epidemiológico [9,35].

As medidas de controle para a coinfeção LVH/HIV ainda são desafios enormes [24,55]. Deve-se investigar todos os pacientes, em áreas endêmicas, portadores de HIV com sinais e sintomas clínicos característicos de LVH e vice-versa visando ao diagnóstico e tratamento precoces, fazendo uso de profilaxia secundária [6,7,11]. Fazer notificação compulsória [23,47,50] para que sejam alimentados os bancos de dados de instituições como a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Organização Pan-americana de Saúde (OPAS) [23,55,56].

Diante disso, observa-se as muitas barreiras no combate e controle da LV (Menon SS, 2016), bem como a coinfeção LV/HIV.

Dados secundários estão sujeitos às limitações devido a possíveis inconsistências de informações e/ou subnotificações, apesar do progresso significativo na qualidade e cobertura de informações nos últimos anos [6,57]. O DATASUS tem sido amplamente utilizado como fonte de informações [54]. O número de casos de LVH/HIV poderia ser maior se os 9.093 casos ignorados ou em branco tivessem sido preenchidos ou notificados corretamente, limitando, assim, a confiabilidade dos dados. No

entanto, este estudo demonstrou alta representatividade dos dados notificados, apesar dessas limitações.

Pode-se concluir que, usando a técnica de geoprocessamento, foi possível mapear os dados notificados referentes à sobreposição da LVH e HIV, bem como a detecção de aglomerados de taxas de LVH/HIV e locais com maiores e menores necessidades de intervenção. Foi possível observar aumento significativo.

Por meio da técnica de geoprocessamento foram detectadas as taxas de LVH/HIV, locais com maiores e menores necessidades de intervenção, aumento significativo dos casos de indivíduos coinfectados por LVH/HIV com altas taxas de morbimortalidade, passando a ser um problema emergente de saúde pública, com necessidades interventivas urgentes.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA) pelo apoio financeiro concedido na elaboração deste artigo.

Conflito de interesse: nenhum.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Visceral leishmaniasis: control strategies and epidemiological situation update in East Africa. World Health Organization. Geneva, Switzerland.; 2015.
2. 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. doi:10.1371/journal.pone.0093770
3. GONÇALVES A, Nascimento COSTA MDC, BRAGA JU. Análise da distribuição espacial da mortalidade neonatal e de fatores associados, em Salvador, Bahia, Brasil, no período 2000-2006. *Cad Saúde Pública*. 2011;27: 1581–1592. doi:http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2011000800013
4. Bourgeois N, Lachaud L, Reynes J, Rouanet I, Mahamat A, Bastien P. Long-Term Monitoring of Visceral Leishmaniasis in Patients With AIDS. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48: 13–19. doi:10.1097/QAI.0b013e318166af5d
5. Molina I, Falco V, Crespo M, Riera C, Ribera E, Curran A, et al. Efficacy of liposomal amphotericin B for secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60: 837–842. doi:10.1093/jac/dkm294
6. Martins-Melo FR, Lima M da S, Alencar CH, Ramos AN, Heukelbach J. Epidemiological patterns of mortality due to visceral leishmaniasis and HIV/AIDS co-infection in Brazil, 2000-2011. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2014;108: 338–47. doi:10.1093/trstmh/tru050
7. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção *Leishmania*-HIV. 1a. Ministério da Saúde S de V em SD de V, Transmissíveis., editors. Brasília-Distrito Federal, Brasil: Ministério da Saúde; 2015.
8. Marques N, Cabral S, Sá R, Coelho F, Oliveira J, Saraiva da Cunha JG, et al. [Visceral leishmaniasis and HIV infection in the HAART era]. *Acta Med Port*. 2007;20: 291–8.
9. Van Griensven J, Diro E, Lopez-Velez R, Ritmeijer K, Boelaert M, Zijlstra EE, et al. A Screen-and-Treat Strategy Targeting Visceral Leishmaniasis in HIV-Infected Individuals in Endemic East African Countries: TheWayForward?ValenzuelaJG,editor.*PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e3011. doi:10.1371/journal.pntd.0003011
10. Cota GF, de Sousa MR, de Mendonça ALP, Patrocínio A, Assunção LS, de Faria SR, et al. Leishmania-HIV co-infection: clinical presentation and outcomes in an urban area in Brazil. *Debrabant A, editor. PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8: e2816. doi:10.1371/journal.pntd.0002816
11. Alexandrino-de-Oliveira P, Santos-Oliveira JR, Dorval MEC, Da-Costa F das CB, Pereira GROL, Cunha RV da, et al. HIV/AIDS-associated visceral leishmaniasis in patients from an endemic area in Central-west Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2010;105: 692–697. doi:10.1590/S0074-02762010000500016
12. Mahajan R, Das P, Isaakidis P, Sunyoto T, Sagili KD, Lima MA, et al. Combination Treatment for Visceral Leishmaniasis Patients Coinfected with Human Immunodeficiency Virus in India. *Clin Infect Dis*. 2015;61: 1255–1262. doi:10.1093/cid/civ530

13. Burza S, Mahajan R, Sinha PK, van Griensven J, Pandey K, Lima MA, et al. Visceral Leishmaniasis and HIV Co-infection in Bihar, India: Long-term Effectiveness and Treatment Outcomes with Liposomal Amphotericin B (AmBisome). *Satoskar AR, editor. PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8:e3053. doi:10.1371/journal.pntd.0003053
14. Sinha PK, van Griensven J, Pandey K, Kumar N, Verma N, Mahajan R, et al. Liposomal Amphotericin B for Visceral Leishmaniasis in Human Immunodeficiency Virus-Coinfected Patients: 2-Year Treatment Outcomes in Bihar, India. *Clin Infect Dis.* 2011;53: e91–e98. doi:10.1093/cid/cir521
15. Diro E, Ritmeijer K, Boelaert M, Alves F, Mohammed R, Abongomera C, et al. Use of Pentamidine As Secondary Prophylaxis to Prevent Visceral Leishmaniasis Relapse in HIV Infected Patients, the First Twelve Months of a Prospective Cohort Study. *Louzir H, editor. PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9: e0004087. doi:10.1371/journal.pntd.0004087
16. Diro E, Lynen L, Mohammed R, Boelaert M, Hailu A, van Griensven J. High Parasitological Failure Rate of Visceral Leishmaniasis to Sodium Stibogluconate among HIV Co-infected Adults in Ethiopia. *Louzir H, editor. PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8: e2875. doi:10.1371/journal.pntd.0002875
17. 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 Heal.* 2010;15: 848–855. doi:10.1111/j.1365-3156.2010.02550.x
18. Ritmeijer K, ter Horst R, Chane S, Aderie EM, Piening T, Collin SM, et al. Limited Effectiveness of High-Dose Liposomal Amphotericin B (AmBisome) for Treatment of Visceral Leishmaniasis in an Ethiopian Population With High HIV Prevalence. *Clin Infect Dis.* 2011;53:e152–e158. doi:10.1093/cid/cir674
19. Carvalho FL, Aires DLS, Segunda ZF, Azevedo CMPES De, Corrêa RDGCF, de Aquino DMC, et al. [The epidemiological profile of HIV-positive individuals and HIV-Leishmaniasis co-infection in a referral center in São Luis, Maranhão, Brazil]. *Ciência & saúde coletiva.* 2013;18: 1305–12.
20. Inocêncio R da L, Romero GAS, Dorval ME, Cruz I, Cavalcante C, Dujardin JC, et al. Drug susceptibility of *Leishmania infantum* (syn. *Leishmania chagasi*) isolates from Brazilian HIV-positive and HIV-negative patients. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66: 677–679. doi:10.1093/jac/dkq508
21. Coura-Vital W, Araújo VEM de, Reis IA, Amancio FF, Reis AB, Carneiro M. Prognostic factors and scoring system for death from visceral leishmaniasis: an historical cohort study in Brazil. *Santiago H da C, editor. PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8: e3374. doi:10.1371/journal.pntd.0003374
22. Távora LGF, Nogueira MB, Gomes ST. Visceral Leishmaniasis/HIV co-infection in northeast Brazil: evaluation of outcome. *Braz J Infect Dis. Elsevier Editora Ltda;* 2015;19:6516. doi:10.1016/j.bjid.2015.07.04
23. Albuquerque LCP de, 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: 38–46. doi:10.1590/0037-8682-0180-2013
24. Silva CEDF, Abud AKDS. Anaerobic biodegradation of sugarcane vinasse under mesophilic conditions using manure as inoculum. *Ambient e Agua - An Interdiscip J Appl Sci.* 2016;11: 763. doi:10.4136/ambi-agua.1897

- 25.Souza GF de, Biscione F, Greco DB, Rabello A. Slow clinical improvement after treatment initiation in Leishmania/HIV coinfecting patients. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45: 147–150. doi:10.1590/S0037-86822012000200001
- 26.Lima IP, Müller MC, Holanda TA, Harhay M, Costa CHN, Costa DL. Human immunodeficiency virus/Leishmania infantum in the first foci of urban American visceral leishmaniasis: clinical presentation from 1994 to 2010. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013;46: 156–60. doi:10.1590/0037-8682-0033-2012
- 27.Dupnik KM, Nascimento EL, Rodrigues-neto JF, Keesen T, Duarte I, Jeronimo SMB. New challenges in the epidemiology and treatment of visceral leishmaniasis in periurban areas. *Drug Dev Res*. 2011;72: 451–462. doi:10.1002/ddr.20452.New
- 28.Cavalcanti AT de A e, Medeiros Z, Lopes F, Andrade LD de, Ferreira V de M, Magalhães V, et al. Diagnosing visceral leishmaniasis and HIV/AIDS co-infection: a case series study in Pernambuco, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2012;54: 43–47. doi:10.1590/S0036-46652012000100008
29. Abass E, Kang C, Martinkovic F, Semião-Santos SJ, Sundar S, Walden P, et al. Heterogeneity of Leishmania donovani Parasites Complicates Diagnosis of Visceral Leishmaniasis: Comparison of Different Serological Tests in Three Endemic Regions. Afrin F, editor. *PLoS One*. 2015;10: e0116408. doi:10.1371/journal.pone.0116408
- 30.Cota GF, de Sousa MR, Fereguetti TO, Rabello A. Efficacy of anti-leishmania therapy in visceral leishmaniasis among HIV infected patients: a systematic review with indirect comparison. Reithinger R, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7: e2195. doi:10.1371/journal.pntd.0002195
31. Costa DL, Rocha RL, Carvalho RM a, Lima-Neto AS, Harhay MO, Costa CHN, et al. Serum cytokines associated with severity and complications of kala-azar. *Pathog Glob Health*. 2013;107: 78–87. doi:10.1179/2047773213Y.0000000078
32. Druzian AF, de Souza AS, de Campos DN, Croda J, Higa MG, Dorval MEC, et al. Risk Factors for Death from Visceral Leishmaniasis in an Urban Area of Brazil. Carvalho EM, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9: e0003982. doi:10.1371/journal.pntd.0003982
33. Lindoso JA, Cota GF, da Cruz AM, Goto H, Maia-Elkhoury ANS, Romero GAS, et al. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in Latin America. Valenzuela JG, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8: e3136. doi:10.1371/journal.pntd.0003136
34. 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: 298–300. doi:10.1016/j.trstmh.2011.01.006
- 35.Castelo Branco PV, Soares R-EP, de Jesus LCL, Moreira VR, Alves HJ, de Castro Belfort MR, et al. The antileishmanial drug miltefosine (Impavido®) causes oxidation of DNA bases, apoptosis, and necrosis in mammalian cells. *Mutat Res Toxicol Environ Mutagen*. 2016;806:3439. doi:10.1016/j.mrgentox.2016.06.007
- 36.Barbosa DS, Werneck GL. Spatial distribution and definition of priority areas for surveillance of visceral leishmaniasis in São Luís, Maranhão, Brazil, 1999–2007. *FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz Esc Nac Saúde Pública Sergio Arouca Programa Pós-graduação Epidemiol em Saúde Pública*. 2011; 30–61.

37. Carvalho RM, Nascimento LF, R.M DC, L.F.C N. Space-time description of dengue outbreaks in Cruzeiro, Sao Paulo, in 2006 and 2011. *Rev Assoc Med Bras*. 2014;60: 565–570. doi:10.1590/1806-9282.60.06.016
38. Barbosa DS, Belo VS, Rangel MES, Werneck GL. Spatial analysis for identification of priority areas for surveillance and control in a visceral leishmaniasis endemic area in Brazil. *Acta Trop*. Elsevier B.V.; 2014;131: 56–62. doi:10.1016/j.actatropica.2013.12.002
39. Rodrigues NCP, Lino VTS, Daumas RP, Andrade MK de N, O'Dwyer G, Monteiro DLM, et al. Temporal and Spatial Evolution of Dengue Incidence in Brazil, 2001-2012. Hsieh Y-H, editor. *PLoS One*. 2016;11: e0165945. doi:10.1371/journal.pone.0165945
40. de Oliveira WK, de França GVA, Carmo EH, Duncan BB, de Souza Kuchenbecker R, Schmidt MI. Infection-related microcephaly after the 2015 and 2016 Zika virus outbreaks in Brazil: a surveillance-based analysis. *Lancet*. 2017;23. doi:10.1016/S0140-6736(17)31368-5
41. IBGE. Divisão regional do Brasil em regiões geográficas imediatas e regiões geográficas intermediárias. editor: Coordenação de Geografia. Rio de Janeiro; 2017.
42. INPE (Instituto de Pesquisas espaciais). AULA 8 – Operações de Análise Espacial. Inpe. 2015. pp. 1–53.
43. Guerin PJ, Oliaro P, Sundar S, Boelaert M, Croft SL, Desjeux P, et al. Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. *Lancet Infect Dis*. 2002;2: 494–501. doi:10.1016/S1473-3099(02)00347-X
44. Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, Den Boer M, Cañavate C, Dedet J-P, et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21: 334–59, table of contents. doi:10.1128/CMR.00061-07
45. Herrador Z, Gherasim A, Jimenez BC, Granados M, San Martín JV, Aparicio P. Epidemiological Changes in Leishmaniasis in Spain According to Hospitalization-Based Records, 1997–2011: Raising Awareness towards Leishmaniasis in Non-HIV Patients. Carvalho EM, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9: e0003594. doi:10.1371/journal.pntd.0003594
46. Gomes ML de S, Romero GAS, Werneck GL. Coinfecção leishmaniose visceral e Aids no Brasil, 2001 a 2010. Diss – Esc Nac Saúde Pública Sergio Arouca. 2012; 105.
47. Ministério da Saúde. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. 1a. Ministério da Saúde S de V em SD de V, Transmissíveis., editors. Secretaria-Executiva Subsecretaria de Assuntos Administrativos; Coordenação-Geral de Documentação e Informação; Coordenação de Gestão Editorial. Brasília-Distrito Federal, Brasil: Ministério da Saúde; 2014.
48. Botelho ACA, Natal D. Primeira descrição epidemiológica da leishmaniose visceral em Campo Grande, Estado de Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42: 503–508. doi:10.1590/S0037-86822009000500006
49. Guimarães AGF, Alves GBM, Pessoa A de M, da Silva Junior NJ. Spatial analysis of visceral leishmaniasis in the municipality of Rondonópolis, in the Brazilian state of Mato Grosso, from 2003 to

2012: Human, canine and vector distribution in areas of disease transmission. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48: 291–300. doi:10.1590/0037-8682-0001-2015

50. World Health Organization. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis. World Health Organization. Geneva, Switzerland.; 2010.

51. Craft N, Ezra N, Ochoa M. Human immunodeficiency virus and leishmaniasis. *J Glob Infect Dis.* Los Angeles, USA: *J Glob Infect Dis.* 2010 Sep;2(3):248-57. doi: 10.4103/0974-777X.68528.; 2010;2: 248. doi:10.4103/0974-777X.68528

52. Santos-Oliveira JR, Regis EG, Giacoia-Gripp CBW, Valverde JG, Alexandrino-de-Oliveira P, Lindoso JÂL, et al. Microbial translocation induces an intense proinflammatory response in patients with visceral leishmaniasis and HIV type 1 coinfection. *J Infect Dis.* 2013;208: 57–66. doi:10.1093/infdis/jit135

53. da Silva TAM, Gomes LI, Oliveira E, Coura-Vital W, Silva L de A, Pais FS-M, et al. Genetic homogeneity among *Leishmania* (*Leishmania*) *infantum* isolates from dog and human samples in Belo Horizonte Metropolitan Area (BHMA), Minas Gerais, Brazil. *Parasit Vectors.* 2015;8: 226. doi:10.1186/s13071-015-0837-y

54. Campi SF da S, Nascimento LFC. Spatial distribution of C-sections within the state of São Paulo. *Rev Assoc Med Bras.* 2014;60: 419–423. doi:10.1590/1806-9282.60.05.008

55. de Araújo VEM, Moraes MHF, Reis IA, Rabello A, Carneiro M. Early clinical manifestations associated with death from visceral leishmaniasis. Reithinger R, editor. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6: e1511. doi:10.1371/journal.pntd.0001511

56. Das S, Halder A, Rabidas VN, Mandal A, Das P. Specific noninvasive detection of *Leishmania donovani* in desquamated buccal cell swab samples from human visceral Leishmaniasis-HIV coinfecting patients. *J Clin Microbiol.* 2014;52: 1238–41. doi:10.1128/JCM.02819-13

57. Cardim MFM, Vieira CP, Chiaravalloti-Neto F. Spatial and spatiotemporal occurrence of human visceral leishmaniasis in Adamantina, State of São Paulo, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48: 716–723. doi:10.1590/0037-8682-0213-2015

6 CAPÍTULO 3 – ARTIGO 3

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E LABORATORIAIS DA LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA (LVH) ASSOCIADA À CO-INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV): REVISÃO SISTEMÁTICA.

Resumo: A co-infecção da leishmaniose visceral humana (LVH) como vírus da imunodeficiência humana (HIV) tornaram-se um problema de saúde pública emergente em várias partes do mundo, com altos índices de morbimortalidade, especialmente em regiões onde ocorre a sobreposição geográfica destes agravos. Realizou-se uma revisão sistemática na literatura disponível no PubMed, Scielo e Lilacs relacionadas com a LVH e sua co-infecção com HIV, buscando analisar aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. De 265 artigos encontrados, 70 foram selecionados para análise de elegibilidade, sendo que destes, foram excluídos 55 por conterem dados incompletos referentes ao tratamento. Quinze artigos foram incluídos na análise qualitativa, os quais, fizeram referência aos resultados do tratamento de LVH em pacientes co-infectados pelo HIV. Foram seguidas as orientações e diretrizes do checklist do PRISMA para revisões sistemáticas. Nos artigos publicados no período de 2007 a 2015, foram identificados 1171 casos de co-infecção de LVH/HIV. Os resultados das análises mostraram que 86% eram do gênero masculino, quanto à faixa etária observou-se que a média e mediana de idade foi de 34 anos. Quanto ao tratamento, o medicamento mais utilizado foi a anfotericina B lipossomal. Os índices de cura foram de 68%, recaída 20% e 19% de óbitos.

Apesar de amplamente distribuída no mundo, nossas buscas contemplam a ocorrência da co-infecção por LVH/HIV em 5 países diferentes (Brasil, Etiópia, Índia, Espanha e França), sendo na maioria, 6 (39%) realizados no Brasil. A eficácia do tratamento foi avaliada mediante a remissão dos sinais e sintomas da LVH. O exame de diagnóstico de referência (padrão ouro), aspirado de medula óssea, foi utilizado por 10/15 autores. Devido à heterogeneidade entre os estudos e dados faltantes, não foi possível realizar meta análise. A co-infecção LVH/HIV constitui-se como um grande desafio para a saúde pública, principalmente pela dificuldade em se estabelecer um diagnóstico preciso, baixa resposta ao tratamento com altos índices de recidivas e evolução para o óbito; além disso, esses dois patógenos atuam de forma concomitante para a depleção do sistema imunológico, contribuindo para o agravamento do quadro clínico dessas doenças, o que requer medidas eficazes da vigilância e controle epidemiológico. Este estudo foi protocolado no Registro Internacional Prospectivo de Revisões

Sistemáticas (PROSPERO) conforme o número 42016049586. This study was filed in the International Prospective Registry of Systematic Reviews (PROSPERO) under number 42016049586.

Resumo do autor: A co-infecção LVH/HIV, devido à sobreposição geográfica, tem se tornado endêmica e emergente. A associação entre as duas doenças, geralmente apresentam características mais agressivas, com difícil diagnóstico, ocorrendo intenso parasitismo e pouca resposta do anticorpo, favorecendo a detecção de amastigotas no exame parasitológico de aspirado de medula óssea, com sinais e sintomas similares entre LVH e LVH/HIV, exceto a diarreia, mais frequente em pacientes co-infectados. Por causa da baixa resposta terapêutica, reações adversas mais graves, recidivas e resistência medicamentosa, o tratamento ainda é um desafio. No entanto, intervenções terapêuticas são necessárias. Com intuito de auxiliar no manejo dos pacientes co-infectados, foi realizado uma revisão sistemática da literatura disponível no PubMed, Scielo e Lilacs, buscando dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e ao tratamento da LVH/HIV. Foram seguidas as orientações do PRISMA para revisões sistemáticas. 15 estudos foram incluídos para análise, os quais relataram 6 medicamentos diferentes, porém, o mais comum entre os estudos foi a anfotericina B lipossomal e resultado de 1171 ocorrências de co-infecção. Os resultados descritos nesta revisão, podem ser úteis na melhor compreensão dos fatores envolvidos no contexto da co-infecção LVH/HIV, buscando favorecer na tomada de decisão no manejo clínico/tratamento e na necessidade de novos desafios para futuras pesquisas nesta área.

INTRODUÇÃO

A sobreposição geográfica da leishmaniose visceral humana (LVH) associada à infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) é um problema emergente de saúde pública com alto índice de casos e mortalidade em 35 países, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS). A maioria dos casos de co-infecção LVH/HIV ocorre na Espanha, França, Itália e Portugal [1–7], sendo que 71,1% de casos são observados em usuários de drogas [5], cuja transmissão das formas amastigotas de *Leishmania* ocorre por meio de agulhas contaminadas [8,9]. Altos índices de co-infecção também são registrados em países em desenvolvimento como Brasil [2,4,10–13], Índia [14–16] e subdesenvolvidos como a Etiópia [17–20]. Os dados mostram que a co-infecção ocorre principalmente na faixa etária próximo dos 38 anos, em indivíduos do gênero masculino (91,6%) e homossexuais [4,12,21,22]. No entanto, tem sido registrado aumento entre heterossexuais e mulheres [3,23]. Embora os casos de co-infecção sejam mais frequentes em regiões onde a LVH é endêmica, também há registro em países indenes como os da América do Norte [10].

As manifestações clínicas da co-infecção LVH/HIV são semelhantes em pacientes com LVH, os quais apresentam febre, tosse, perda de peso, sangramento, edema, palidez cutânea e hepatoesplenomegalia [1,2,10,24] com exceção da presença de diarreia, mais frequente em pacientes co-infectados [2,4,12]. A co-infecção pode ser fatal se não for diagnosticada e tratada adequadamente em tempo hábil. Em alguns casos pode ser mais agressiva ou pode não apresentar sinais clínicos característicos da LVH, como a hepatoesplenomegalia [25], o que torna o diagnóstico mais difícil [26–28], devido às manifestações clínicas serem similares a outras doenças [28]. O exame parasitológico de medula óssea é o padrão ouro para o diagnóstico da LVH em portadores de HIV [2,10,21,28,29].

O tratamento da LVH/HIV, ainda é um grande desafio, considerando: baixa eficácia terapêutica, frequência elevada de reações adversas, recidivas, mortes [1,10–12,25,30,31], e resistência dos patógenos aos medicamentos [22,32,33]. A terapêutica e profilaxia recomendada pela OMS é a anfotericina B lipossomal [1,5,10,11,23,34,35].

Considera-se cura clínica, quando os parâmetros hematológicos normalizarem, remissão de hepatoesplenomegalia e febre [11]. O paciente deve ser acompanhado por tempo indeterminado [5]. A eficácia do tratamento e baixa ocorrência de recidivas, também podem estar ligadas ao uso da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) [4,13,25,30].

Apesar do impacto epidemiológico e implicações clínicas da co-infecção por LV/HIV, são encontrados poucos estudos randomizados que incluem dados epidemiológicos, diagnóstico, tratamento, seguimento (recidivas, cura e mortes), controle, dados sobre a contagem de células CD4, HAART, exames laboratoriais e manifestações clínicas. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura encontrada no PubMed, Scielo e Lillacs, avaliando os aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais no contexto do tratamento da co-infecção LVH/HIV.

MATERIAL E METODOS

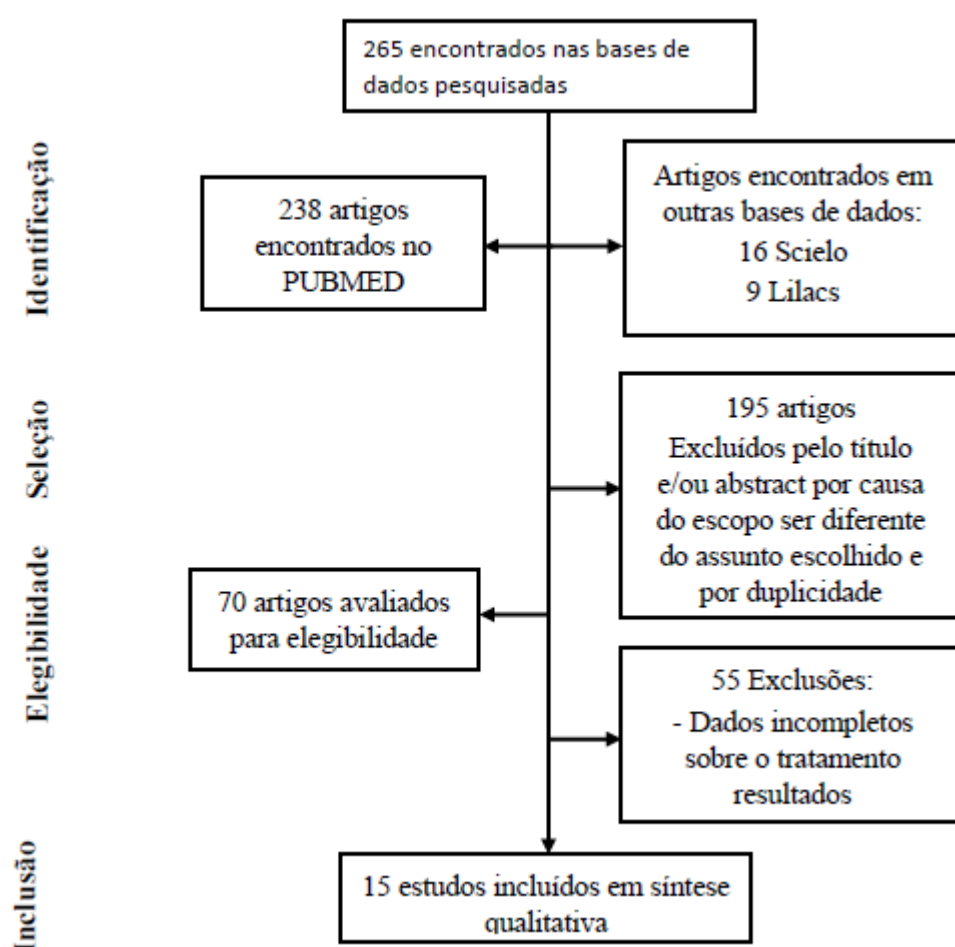
Foi realizada uma revisão sistemática mediante pesquisa bibliográfica disponível no PubMed, Scielo e Lillacs conforme os descritores disponíveis Mesh (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>), “leishmaniose visceral humana”, “co-infecção por HIV”, “epidemiologia”, “tratamento”, “diagnóstico”, “sintomas”, “mortalidade” e “controle” (Tabela 1). Considerando os critérios de inclusão e exclusão (Fluxograma 1), selecionou-se os artigos publicados nos últimos 10 anos.

Foram encontrados 238 artigos no PUBMED, 16 Scielo e 9 na Lillacs, num total de 265. Foram excluídos 195 artigos pelo título e/ou abstract e por ter escopo diferente do assunto escolhido. Destes, 70 artigos foram submetidos à análise quanto à elegibilidade, que foram lidos na íntegra e realizada a extração dos dados, feita por um autor (IGF) e verificado por outro autor (ALAS). Seguiram-se as recomendações metodológicas conforme as diretrizes do PRISMA (Tabela A no texto suplementar – S1) [36,37] para revisões sistemáticas e conforme as orientações, foram registradas no PROSPERO (<http://www.crd.york.ac.uk/prospero/searchadvanced.php>) em 16/10/2016 (número de registro: 42016049586) para ajudar a minimizar o risco de viés [37]. Foram contactados os autores por e-mail, com o intuito de obter mais informações sobre os dados primários e os aspectos dos estudos com mais clareza, como a descrição completa do tratamento no que diz respeito à primeira e segunda terapia com o regime terapêutico, profilaxia, seguimento (cura, recaídas/recidivas, abandono e mortes), momento do diagnóstico da LVH em relação ao diagnóstico de HIV, uso da HAART, principalmente as estatísticas que foram feitas referentes aos dados pesquisados, porém, não estão descritas nos artigos [37].

Foram incluídos 15 estudos para síntese qualitativa e excluiu-se 55 artigos por não apresentarem dados referentes ao tratamento ou estarem incompletos.

Tabela 1. Termos usados para pesquisa no PUBMED, SCIELO E LILACS.

("leishmaniasis, visceral"[MeSH Terms] OR ("leishmaniasis"[All Fields] AND "visceral"[All Fields]) OR "visceral leishmaniasis"[All Fields] OR ("visceral"[All Fields] AND "leishmaniasis"[All Fields])) AND ("hiv"[MeSH Terms] OR "hiv"[All Fields]) AND ("coinfection"[MeSH Terms] OR "coinfection"[All Fields] OR ("co"[All Fields] AND "infection"[All Fields]) OR "co infection"[All Fields]) AND (epidemiology OR therapy OR treatment OR therapeutics OR diagnosis OR symptoms OR mortality prevention and control OR prevention OR "control OR control groups OR groups)

Figura 1 - Fluxograma

Os estudos incluídos responderam satisfatoriamente à pergunta da pesquisa: o que as evidências fornecidas pela literatura atual dizem sobre a epidemiologia, tratamento, diagnóstico, sintomas, mortalidade e controle da LVH em co-infecção com HIV em diferentes partes do mundo?

Foram incluídos todos os artigos que abordam, principalmente, sobre o tratamento da co-infecção por HIV e LVH, independente do desenho de estudo. Em relação aos participantes, foram incluídos pacientes portadores de HIV que foram co-infectados por LVH reportados nos estudos. Foram excluídos estudos com população mista (LVH e LVH/HIV), onde não especificaram o grupo co-infectado

por HIV e leishmaniose ou que não especificaram o tratamento. A seleção dos artigos ocorreu por dois revisores (IGF, ALAS), chegando a um consenso entre ambos ou de um terceiro (DSB).

As características dos estudos foram detalhadas considerando a identificação do autor, ano de publicação, país e local do estudo, número de casos co-infectados por HIV e LVH, período do estudo, gênero, idade, desenho de estudo, terapia, seguimento (cura, período, recaída, abandono ou perdido, morte), HAART, contagem de células CD4, manifestações clínicas citadas por 3 ou mais autores, momento do diagnóstico, métodos de diagnóstico citados por 3 ou mais autores e uso de antirretrovirais. Não houve restrição por tipo de idioma.

Buscamos ainda evidenciar a relação e os resultados dentre e entre os estudos inclusos, apresentadas no decorrer do texto e em tabelas, explicando os dados e as características dos mesmos referentes aos aspectos epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e do tratamento da co-infecção LV/HIV [38]. Foram seguidas as orientações e diretrizes delineadas pelo checklist do PRISMA para revisões sistemáticas. Em virtude da incompletude dos dados e heterogeneidade das informações encontradas não foi possível realizar meta-análise, uma vez que, o Odds Ratio (OR) ou Hazard Ratio (HR), realizados em 4 estudos, não foram feitos com as mesmas variáveis, onde Albuquerque et al, fez OR para sexo, anos de estudo, terapia e seguimento [2]; Souza et al, fez HR para terapia, exames e manifestações clínicas [12]; Hurissa et al, fez OR para doenças concomitantes, exames, manifestações clínicas e métodos de exames [19]; Cota et al, fez OR para o momento do diagnóstico [11].

RESULTADOS

Foram incluídos 15 artigos originais selecionados para síntese qualitativa, envolvendo 5 países diferentes (Tabela 2), a maioria, 6 (39%), realizados no Brasil [2,4,10–13], 4/15 (27%) na Etiópia [17–20], 3 (20%) Índia [14–16], 1 (7%) Espanha [7] e França [6], 13 pesquisas foram feitas em países em desenvolvimento e 2 em países desenvolvidos [6,7]. Nos artigos publicados, foram identificados 1171 casos de co-infecção LVH/HIV, no período de estudo de 20 anos, entre 1994 a 2014. Em apenas dois artigos a duração do estudo foi realizado em um período mais longo, um foi de 9 [6] e o outro de 16 anos [4], os demais foram avaliados em períodos que variaram de 2 a 6 anos. Em relação ao desenho do estudo, 33% foram descritivos (série de casos) e 67% analíticos (Coorte). No que diz respeito ao tamanho da amostra, 46% dos estudos tinham entre 15 a 50 indivíduos, 27% entre 50 a 100 e 27% acima de 100 pacientes.

Tabela 2 – Características do estudo

Característica	N	%
Ano de estudo		
2010 em diante	5	33
2007 a 2012	1	7
1994 a 2010	9	60
Desenho do estudo		
Descritivos – Série de casos	5	33
Analíticos – Coorte	10	67
Localização		
África	4 (4-Etiópia)	27
Américas	6 (6-Brasil)	40
Sudeste Asiático	3 (3-Índia)	20
Europa	2 (1-Espanha, 1-França)	13
Tamanho da amostra		
15 a 50	7	46
50 a 100	4	27
Mais de 100	4	27

Quanto ao gênero os artigos relatam que a maioria dos pacientes eram masculino, 86% (1012/1171) e 14% (159/1171) feminino. No que diz respeito à faixa etária, a média e mediana foi em torno de 34 anos (Tabela 3).

Tabela 3 – Características epidemiológicas.

Autor, ano, local do estudo	Período do estudo	nº de casos	M - nº (%)	F - nº (%)	min-max	nº (%)	M±SD, M ou M(IQR)
Mahajan, 2015, Bihar, Índia	2012-2014	102	77 (76)	25 (24)	<15 15-29 30-44 >60	2 (2,0) 13 (12,7) 58 (56,9) 6 (5,9)	36 (30,45) ^b
Diro 2015, Gondar e Abdurafi Etiópia	2011-2013	74	71 (96)	3 (4)	N/E	N/E	32 (28-37) ^b
Diro 2014, Região Noroeste, Etiópia	2011-2013	57	56 (98,2)	1 (1,8)	28-36	N/E	32 (28-35) ^b
Cota, 2014, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil	2011-2013	46	38 (83)	8 (17)	N/E	N/E	41,0±10,9 ^a
Távora, 2015, Ceará, Brasil	2010-2012	42	37 (88,1)	5 (11,9)	18-35	N/E	35±9,2 ^a
Burza, 2014, Bihar, Índia	2007-2012	159	132 (83,0)	27 (17)	<14 14-25 25-35 35-45 45-55 >55	5 (3,1) 4 (2,5) 49 (30,8) 64 (40,3) 27 (17,0) 10 (6,3)	N/E
Albuquerque, 2014, Tocantins, Brasil	2007-2010	33	26 (78,8)	7 (21,2)	0-10 11-17 18-50 >50	8 (24,2) 0 (0) 24 (72,7) 1 (3)	27,9±15,1 ^a
Sinha, 2011, Bihar, Índia	2007-2010	55	46 (83,6)	9 (16,4)	<15 30-40	2 (3,6)	35 (30-40) ^b
Ritmeijer, 2011, Humera e Abdurafi, Etiópia	2007-2009	195	179 (91,8)	16 (8,2)	N/E	N/E	30 (10-56) ^b
Hurissa, 2010, Gondar e Kahsay Abera, Etiópia	2006-2008	92	87 (94,6)	5 (5,4)	18-55	N/E	32,2 ± 7,0 ^a
Molina, 2007, Barcelona, Espanha	2001-2005	15	14 (93)	1 (7)	N/E	N/E	36 (26-53) ^b
Alexandrino-de-Oliveira, 2010, Estado de Mato Grosso do Sul, Brasil	2000-2006	23	20 (87)	3 (13)	20-40 41-60 21-56	16 7	37 ^c
Souza, 2012, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil	2000-2005	27	22 (81,5)	5 (18,5)	N/E	N/E	37,6±10,9 ^a
Bourgeois, 2008, Montpellier e Nimes, França	1995-2004	27	22 (81,5)	5 (18,5)	30-51	N/E	35 ^c
Lima, 2013, Teresina, Piauí, Brasil	1994-2010	224	185 (83,2)	39 (16,8)	3 m-11 a 20-40	9 (4) 143(63,9)	3,6 ^c N/E
Total		1171	1012 (86)	159 (14)			34,1 ^a 34,4 ^b
Brasil – 6 (39)							
Índia – 3 (20)							
Etiópia – 4 (27)							
Espanha – 1 (7)							
França – 1 (7)							

M±SDa: Média e desvio padrão; **Mc:** Média; **M(IQR)b:** Mediana e intervalo interquartil; **Nº (%)**: Número de casos e porcentagem; **N/E:** Não encontrado; **LV:** Leishmaniose visceral; **HIV:** vírus da imunodeficiência humana; **--/--:** Número de eventos e valor total

Com relação aos desenhos de estudos (Tabela 4), na sua maioria, eram estudos de coorte prospectivos [6,7,11,17] e retrospectivos [10,12,14–16,18–20], os demais artigos foram estudos descritivos [2,13], retrospectivo [19], retrospectivo e prospectivo [4].

Foram comparados diferentes braços de tratamento entre os 15 estudos de co-infecção LV/HIV, 1171 pacientes foram tratados e destes, 199 tiveram tratamento com medicamentos de forma concomitante com outras drogas. Em pesquisas realizadas com apenas 1 grupo de indivíduos, encontramos 1 regime terapêutico utilizado por 3 grupos de pesquisas, anfotericina B lipossomal [7,15,16] e outros 2, anfotericina B e antimônio pentavalente (Sb^{+5}) [6,13] já os demais artigos relatam o uso de outros regimes terapêuticos diferentes, (Sb^{+5}), anfotericina B e anfotericina B lipossomal [4], estibogluconato de sódio [18], anfotericina B lipossomal e miltefosine [14], estibogluconato de sódio, anfotericina B lipossomal, miltefosine e paromomicina [17]. Nos 6 estudos realizados em dois grupos de pacientes, os autores fizeram comparação entre diferentes regimes terapêuticos, (Sb^{+5}), anfotericina B e anfotericina B lipossomal [2,11], anfotericina B e (Sb^{+5}) [10,12], (Sb^{+5}) e anfotericina B lipossomal [19] e anfotericina B lipossomal [20], não permitindo assim, a comparação direta entre os estudos. O medicamento mais utilizado foi a anfotericina B lipossomal (Tabela 4), a cura foi de 68% (781/1147), a recidiva 20% (231/1140) e 19% (132/707) mortes.

A posologia do regime terapêutico foi especificada em 60% dos estudos incluídos na pesquisa. Dentre os 15 estudos selecionados, 10 especificaram a mudança da terapia para 2ª droga, sendo a anfotericina B lipossomal a mais utilizada nestes casos e somente 5 autores descrevem a posologia [10,13,17,18,20] e o uso com finalidade profilática [6,11,17,19].

Tabela 4 – Dados referentes ao tratamento.

Autor, ano, país	Tipo do estudo	Medicamentos usados						Profilaxia Regime terapêutico
		1ª terapia		Posologia	2ª terapia		Motivo da mudança	
		Leishmanicida	N (%)			Leishmanicida		N (%)
Távora, 2015	Coorte retrospect. 2 grupos, comparação resultado: favorável e desfavorável	AMB	37/41 (97)	N/E	L-AmB	11/41 (27)	Eventos adversos	
		Sb(+5)	1/41 (3)		AMB	1/41 (2,5)	Diagnostico de HIV+	
Albuquerque, 2014	Estudo desc. 2 grupos, comparativo: LV e LV/HIV	Sb(+5)	20/33 (63)	N/E	N/E	N/E	N/E	
		AMB	7/33 (22)					
		L-AmB	3/33 (9)					
		Não usou	2 (6)					
Cota, 2014	Coorte prosp. 2 grupos, comparativo: LV e LV/HIV	Sb(+5)	1/46 (2)	20 mg kg/dia	L-AmB	N/E	Toxicidade gravidade Problemas renais	
		AMB	28/46 (61)	N/E	Sb(+5)	N/E		
		L-AmB	17/46 (37)		L-AmB	N/E		
		Comutação	11/46 (24)		Não mudou	-		
Lima, 2013	Estudo re-prosp. 1 grupo, diagnóstico e tratamento	Sb(+5)	117/224 (45.7)	N/E	N/E	N/E	N/E	
		AMB	142/224 (55.5)	N/E				
		L-AmB	14/224 (5.5)	N/E				
Souza, 2012	Coorte retrospect. 2 grupos, comparativo: LV e LV/HIV	Sb(+5)	23/27 (85)	N/E	AMB	N/E	Reações adversas	
		AMB	4/27(15)	N/E				
Alexandrino-de-Oliveira, 2010	Estudo desc. 1 grupo, revisão de prontuários	Sb(+5)	17/23 (74)	20 mg/kg/30 d	AMB	12/17 (71)	Reações adversas amilase >	
		AMB	4/23 (17)	0,7-1mg/kg/ 28 dias				
Burza, 2014	Coorte retrospect. 1 grupo, observacional	Não usou	2/23 (9)					
		L-AmB	150/159 (94,3)	20 mg / kg	Não houve mudança	N/E	N/E	
		Já tratou c/ L-AmB20mg/kg	8/159 (5)	25 mg / kg				
Diro, 2014	Coorte retrospect. 1 grupo, diagnóstico e tratamento	SSG	57/57 (100)	20 mg/kg durante 30 d.	L-AmB SSG (repetiu) L-AmB e miltefosine	2/18 14/18 2/18	Intolerância, falha, problemas no pâncreas renais	
Mahaja, 2015	Coorte retrospect. 1 grupo. diagnóstico e tratamento	L-AmB (AmBisome)	102/102 (100)	30 mg/kg 6x/d.	N/E	N/E	N/E	

ANÁLISE ESPACIAL DA OCORRÊNCIA DE LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL

		X Miltefosine	102/102 (100)	≥25 kg/50 mg 2X/d.; 12- <25 kg, 50mg 1X/d. 14 d.				
Bourgeois, 2008	Coorte prosp. 1 grupo, acompanhamento de recidivas	Sb(+5) AMB	1/27 (3.7) 26/27 (96.3)	N/E 0.8 a 1 g	N/E	N/E	N/E	27(100) AMB ou L-AmB
Sinha, 2011	Coorte retrospect. 1 grupo, comparativo (antes e depois)	L-AmB (AmBisome)	50/55 (90,9) 5/55 (9,1)	20 mg/kg – 4X 25 mg/kg - 5 X	N/E	N/E	N/E	N/E
Diro, 2015	Coorte prosp. 1 grupo, trataram recidivas	SSG L-AmB Miltefosine Paromomicina	38/74 (28) 49/74 (35) 41/74 (30) 9/74 (7)	N/E N/E N/E N/E	N/E N/E N/E N/E	SSG L-AmB Miltefosine Paromomicina	18 (51,4) 25 (71,4) 22 (62,9) 5 (14,3)	11/74 (14,9) Pentamidina 4 mg/kg (até 300 mg)
Hurissa, 2010	Estudo retrospect. 2 grupos, comparativo: LV e LV/HIV	Sb(+5) L-AmB	53/92 (57,6) 39/92(42,4)	20 mg / kg 28-30 dias N/E	L-AmB (AmBisome) N/E	N/E N/E	N/E	AMB 1Xmês
Molina, 2007	Estudo prosp. 1 grupo, reinfeção ou recidivas	L-AmB	15/15 (100)	4 mg/kg/d. 5 d., após, 1X/sem. 5 sem. (10 X 40 mg/kg)	L-AmB	N/E	N/E	N/E
Ritmeijer, 2011	Coorte retrospect. 2 grupos, fatores de risco para falha no tratamento	L-AmB (AmBisome)	195/195 (100)	25 mg/kg e 40,5 mg/kg (M de 30,0 mg/kg)	L-AmB SSG	5/63 (8) 58/63 (92)	Insuficiência parasitológico	N/E
Total 15	Coorte: 10 Estudos prosp.: 4 Retrospect.: 8 Pro-retrospect.: 1 Desc.: 2 1 grupo: 9 2 grupos: 6	Sb(+5) AMB L-AmB SSG Miltefosine Paromomicina Total (%)	233/513 (45) 248/421 (59) 642/995 (65) 95/131 (73) 143/176 (81) 9/74 (12) 1370/1171	9/15 (60) especificaram	Sb(+5): 1 SSG: 3 AMB: 3 L-AmB: 7 10/15 especificam	5/15= 175/213 (82)	6/15	4/15 AMB ou L- AmB= 1 AmB= 1 ou L-AmB= 1 pentamidina= 1

Sb(+5): Antimônio Pentavalente; **AMB:** Desoxicolato de Anfotericina B; **L-AmB:** Anfotericina B lipossomal; **SSG:** Estibogluconato de sódio; d.: dias; **Retrospect.:** retrospectivo; **prosp.:** prospectivo; **sem.:** semana; **mg/kg:** miligramas/kilograma; M: Média; --/--: Número de eventos e valor total

Os dados relativos ao tratamento e acompanhamento de pacientes co-infectados LVH/HIV (Tabela 5), mostram a sequência dos anos das pesquisas, o número de casos, a porcentagem dos pacientes que usaram os medicamentos e tiveram cura, recaídas ou falhas e mortes. Durante o período de 20 anos, foram tratados 1171 pacientes, destes, considerando a recaída ou falta de dados em alguns artigos, abandono ou perda durante o seguimento, 781 (68%) foram curados, 231 (20%) sofreram recaídas ou falhas e 182 (16%) morreram. Dos pacientes que evoluíram à morte, apenas 8 estudos especificaram os motivos das mortes [2,6,7,10,13,16,17,20], destes, 11 (6%) ocorreram em consequência da LVH, 39 (21%), foram devido a complicações do HIV ou outras infecções concomitantes e 132 (73%) não foram especificados os motivos das mortes.

Tabela 5 – Dados referentes ao número de casos por estudo e porcentagens do tratamento, cura, recaídas/recidivas e mortes

Autor e Ano	Lima, 2013	Bourgeois, 2008	Souza, 2012	Alexandrino-de-Oliveira, 2010	Molina, 2007	Hurissa, 2010	Ritmeijer, 2011	Sinha, 2011	Albuquerque, 2014	Burza, 2014	Távora, 2015	Cota, 2014	Diro, 2014	Diro, 2015	Mahajan, 2015
Período do estudo	1994-2010	1995-2004	2000-2005	2000-2006	2001-2005	2006-2008	2007-2009	2007-2010	2007-2010	2007-2012	2010-2012	2011-2013	2011-2013	2011-2013	2012-2014
Nº casos	224	27	27	23	15	92	195	55	33	159	42	46	57	74	102
Sb(+5) (%)	46	4	85	74	0	58	0	0	63	0	3	2	0	0	0
AMB (%)	56	96	15	17	0	0	0	0	22	0	97	61	0	0	0
L-Amb (%)	6	0	0	0	100	42	100	100	9	100	0	37	0	35	100
SSG (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	28	0
Miltefosine (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	100
Paromomicina (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	
Cura	73	44	0	42	90	69	59	66	78	58	72	64	61	68	77
Recidiva, falha (%)	10	36	0	54	43	14	32	13	9	16	21	37	26	22	6
Morte (%)	17	20	22	4	7	17	7	21	13	22	7	9	13	7	18

Sb(+5): Antimônio Pentavalente; **AMB**: Desoxicolato de Anfotericina B; **L-AmB**: Anfotericina B lipossomal; **SSG**: Estibogluconato de sódio; (%): porcentagem; **Nº**: Número de casos

A eficácia do tratamento foi avaliada com base na remissão dos sinais e sintomas da LVH e melhoria dos parâmetros hematológicos, ausência de recorrência após período de seguimento [6,7,10,11,13–17,19,20], dos 10 autores que fizeram referência ao seguimento, 7 relataram acompanhamento por 12 meses ou mais após o tratamento [6,7,10,14–17], 2 acompanharam os pacientes até 6 meses [11,19] e 1 relata ter realizado 3 avaliações (1º, 2º, 6º mês) [20]. 7 artigos fazem referência à perda da localização do paciente ou abandono ao tratamento, 3% (21/655), durante o seguimento [7,14–18,20].

Dentre as manifestações clínicas citadas pelos autores (Tabela 6), selecionamos as 10 mais mencionadas, em sequência. A mais citada foi a anemia e/ou palidez cutânea 12/15 estudos, 589/923 (64%) pacientes [2,4,7,10–15,17–19]; esplenomegalia 11/15, 698/911 (77%) [2,4,10–15,17–19]; febre 9/15, 87% [2,4,7,10–13,16,19]; perda de peso 9/15, 479/660 (73%) [2,4,10,11,13,14,16,17,19]; hepatomegalia 8/15, 53% [2,4,10–14,17]; tosse 6/15, 265/504 (53%) [2,4,10,12,16,19]; diarreia 6/15, (39%) [4,10–12,17,19]; sangramento 6/15, 127/496 (26%) [2,4,10–12,19]; astenia 5/15, 364/477 (76%) [2,4,10,16,19] e icterícia 4/15, 68/362 (19%) [2,4,11,12].

Tabela 6- Principais Manifestações clínicas de pacientes com co-infecção LV/HIV

Autor, ano	Tosse n (%)	Perda de peso n (%)	Sangramento n (%)	Diarreia n (%)	Febre n (%)	Hepatomegalia. n (%)	Esplenomegalia n (%)	Astenia n (%)	Palidez e/ou anemia n (%)	Icterícia n (%)
Távora, 2015	21/42 (50)	38/42 (90)	6/42 (14)	21/42 (50)	39/42 (92)	33/42 (78)	32/42 (77)	33/42 (79)	26/42 (63,4)	N/E
Albuquerque, 2014	17/33(51,5)	25/33 (75,8)	0/33 (0)	N/E	31/33 (93,9)	17/33 (51,5)	20/33 (60,6)	28/33 (84,8)	22/33 (66,7)	9/33 (27,3)
Cota, 2014	N/E	28/46 (60,9)	9/46 (19,6)	10/46 (21,7)	28/46 (60,9)	31/46 (67,4)	31/46 (67,4)	N/E	4/46 (8,7)	7/46 (15,2)
Lima, 2013	135/256(52,7)	202/256(78,9)	76/256(29,7)	107/224(41,8)	220/256(85,9)	109/256(42,6)	165/256(64,4)	203/256(79,3)	234/256(91,4)	46/256(17,9)
Souza, 2012	18/27(66,7)	N/E	7/27 (25,9)	11/27 (40,7)	24/27 (88,9)	21/27 (77,8)	21/27 (77,8)	N/E	26/27	6/27 (22,2)
Alexandrino-de-Oliveira, 2010	N/E	9/23 (39)	N/E	N/E	23/23 (100)	18/23 (78)	18/23 (78)	N/E	16/20 (80)	N/E
Burza, 2014	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	139/159	N/E	80/159	N/E
Diro, 2014	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	54/57 (94,7)	N/E	55/57 (96)	N/E
Mahajan, 2015	N/E	29/40 (71,6)	N/E	N/E	N/E	63/102 (61,8)	96/ 102 (94,1)	N/E	48/102 (47)	N/E
Bourgeois, 2008	N/E		N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E
Sinha, 2011	15/54 (27,8)	7/54 (13,0)	N/E	N/E	54/54 (100)	N/E	N/E	8/54 (14,8)	N/E	N/E
Diro, 2015	N/E	56/74 (76)	N/E	24/74 (68)	N/E	29/74 (39)	30/74 (41)	N/E	7/74 (9)	N/E
Hurissa, 2010	59/92 (64,1)	85/92 (92,4)	29/92 (31,5)	38/92 (41,3)	88/92 (95,7)	N/E	92/92 (100)	92/92 (100)	65/92 (71)	N/E
Molina, 2007	N/E	N/E	N/E	N/E	6/15 (40)	N/E	N/E	N/E	6/15 (40)	N/E
Ritmeijer, 2011	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E
Total	265/504 (53)	479/660 (73)	127/496 (26)	211/537 (39)	513/588 (87)	321/603 (53)	698/911 (77)	364/477 (76)	589/923 (64)	68/362 (19)

n (%): Número e porcentagem; **N/E**: Não encontrado; --/--: Número de eventos e valor total

Quanto ao método de diagnóstico, os artigos mostraram que o exame parasitológico foi o mais utilizado em 69% das análises feitas (Tabela 7), citado por 10 autores (771/1117) [4,6,7,10,13–16,18,19], sendo o aspirado de medula óssea o padrão ouro 399/623 (64%); em 3 outros estudos realizou-se cultura para isolamento do parasito [4,6,13]. Também há relatos de coleta de material ou punção aspirativa para exame parasitológico, do fígado [14] e baço [14,18,19]. Já os exames sorológicos foram menos frequentes, apenas em 31% dos testes (346/1117), citados em 7 estudos, sendo que em 2 artigos os autores não especificaram o tipo de teste [11,19], onde o teste rápido de antígeno recombinante (rK39) foi o mais utilizado, mencionado em 5/15 estudos, 164/405 (40%) [10,14–16,19] e o teste indireto de imunofluorescência (IFAT) em 1/15 estudo, 113/150 (75%) [4]. O teste de reação em cadeia de polimerase (PCR) foi mencionado apenas por um estudo, 27/27(100%) [6].

Tabela 7 – Exames mais usados no diagnóstico da LV em pacientes co-infectados

Métodos de diagnóstico							
Autor, ano	Parasitológico				Sorológico		
	Exame do baço n (%)	Punção de medula n (%)		PCR N (%)	IFAT n (%)	rk39 n (%)	N/E n (%)
		Exame direto	Cultura				
Távora, 2015	N/E	34/42 (80,5)	N/E	N/E	N/E	28/42 (67)	N/E
Cota, 2014	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	25/46 (54)
Lima, 2013	N/E	124/224 (55)	152/187 (81)	N/E	113/150 (75)	N/E	N/E
Alexandrino-de-Oliveira, 2010	N/E	20/23 (87)	23/23 (100)	N/E	N/E	N/E	N/E
Burza, 2014	N/E	128/159 (81)	N/E	N/E	N/E	31/158 (19)	N/E
Diro, 2014	42/57 (78)	10/57 (19)	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E
Mahajan, 2015	63/102 (62)	medula, baço ou fígado		N/E	N/E	39/102 (38)	N/E
Bourgeois, 2008	N/E	N/E	21/27 (78)	27/27 (100)	N/E	N/E	N/E
Sinha, 2011	N/E	43/55 (78)	N/E	N/E	N/E	43/55 (78)	N/E
Hurissa, 2010	44/48 (92)	25/48 (52)	N/E	N/E	N/E	23/48 (49)	44/48 (92)
Molina, 2007	N/E	15/15 (100)	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E
Total	86/105	9/15= 399/623 (64)	196/237	27/27(100)	113/150 (75)	164/405 (40)	69/94 (73)
Total de exames realizados		Parasitológico 771/1094 (70) 771/1117 (69)			Sorológico 346/649 (53) 346/1117 (31)		

IFAT: Teste indireto de imunofluorescência; **PCR:** Reação em cadeia de polimerase; **rk39:** Teste rápido de antígeno recombinante; **N/E:** Não encontrado; **n (%):** Número e porcentagem

Dentre os exames de sangue mais mencionados nos estudos (Tabela 8), os frequentes foram a hemoglobina baixa/anemia (88%) [4,10–18,20], plaquetopenia (81%) [4,10–13,17,19], leucopenia (89%) [4,10–13,17,19], creatinina aumentada (57%) [4,10–12,14,16], carga viral detectada (61%) [6,7,10,11,13], bilirrubina aumentada (97%) [4,11,13,14], transaminase glutâmica oxalacética (TGO) (76%) [4,11,12,14] e transaminase glutâmica pirúvica (TGP) (76%) [4,12,14,16].

Tabela 8 – Principais alterações hematológicas apresentadas por pacientes com co-infecção LV/HIV

Autor, ano	Hemoglobina n(%)	Leucopenia n(%)	Plaquetopenia n(%)	Creatinina n(%)	Carga viral n(%)	Bilirrubina n(%)	TGO n(%)	TGP n(%)
Távora, 2015	40/42 (95) 7,9 ^a	30/42 (71) 1756 ^a	26/42 (63) 62.792 ^a	9/41 (22) 1.1 ^a	23/42(55) 82.915 ^a	N/E	N/E	N/E
Cota, 2014	n 46 / 8,2 ^b (7,2-9) ^c	n 46 / 2000 ^b (1575-2800) ^c	n 46 / 114.500 ^b (82,750-173.000) ^c	n 46 0,8 ^b (0,7-1,1) ^c	30/46 (65) 3,8 ^a ±1,2 log ¹⁰	n 46 0.6 ^b (0.5–1.1) ^c	n 46 44 ^b (27,2–61,7) ^c	N/E
Lima, 2013	243/250 (97)	224/251 (89)	139/204 (68)	56/211 (26,5)	N/E	243/250 (97)	131/224 (59)	131/224 (59)
Souza, 2012	17/27 (63) 8,4 ^a (1,9) ^d	23/27 (85) 2,341 ^a (1.101) ^d	17/27 (63) 142.148 ^a (65.706) ^d	n 27 1,0 ^a (0,5) ^d	N/E	N/E	n 27 77,5 ^a (60,4) ^d	n 27 47,9 ^a (25,8) ^d
Alexandrino-de-Oliveira, 2010	16/20 (80)	14/20 (70)	11/20 (55)	N/E	18/20 (88)	16/20 (80)	N/E	N/E
Burza, 2014	<6= 22/159 (14) 6-8= 58/159 (37)	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E
Diro, 2014	35/55 (64) 9,4 ^b (7,9-10,6) ^c	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E
Mahajan, 2015	<6=16/102 (16) 6-7= 32/102 (31) >8= 54/102 (53) 8.2 ^b (6,4-9,7) ^c	N/E	<150 000= 46/89 (52) ≥150 000= 39/89 (48) 146 000 ^b (109 500-202.500) ^c	<1,2= 81/97 (84) 1,2-2= 11/97 (11,3)>2=5/97(5)	N/E	≥1.9= 1/68 (2) 0,5-1,9= 28/68 (41) <0,5=39/68(57)	<46= 38/92 (41,3) >48- 200= 14/92(56,5) >200= 1/92(2,2) 51 ^b (35,3-66,7) ^c	<48= 77/92(41) >48- 200= 14/92(56,5) >200= 1/92(2,2) 26,3 ^b (17,1-39,3) ^c
Bourgeois, 2008	N/E	N/E	N/E	N/E	16/27(41)161.250 b (<400-950,000) ^c	N/E	N/E	N/E
Sinha, 2011	n 55 7,9 ^b (6,9-9,3) ^c	N/E	n 50 / 124.000 ^b (100 000-166.000) ^c	n 49 0,9 ^b (0,7-1,1) ^c	N/E	N/E	N/E	N= 49 25 ^b (19-38) ^c
Diro, 2015	n 74 / 8,9 ^b (7,1-10,8) ^c	n 74 / 2600 ^a (2300-3620) ^c	n 74 192 ^b (136-274) ^c	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E
Hurissa, 2010	N/E	45/51 (88)	30/39 (77)	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E
Molina, 2007	N/E	N/E	N/E	N/E	<50= 8/21 (38)	N/E	N/E	N/E
Ritmeijer, 2011	n 195 / 7,6 ^b (2,5-3,1) ^c	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E
Total	11/15= 903/1025 (88) 6/15= 8,3 ^b (6,3-10,4) ^c 2/15= 8,1 ^a	7/15= 456/511 (89) 2/15= 2.048 ^a 2/15= 2.300 ^b (1.937-3210) ^c	9/15= 478/591 (81) 2/15= 102.470 ^a 4/15= 144.125 ^b (107.062-203.875)	6/15= 268/471 (57) 2/13= 1,05 ^a 2/15= 0,8 ^b (0,7-1,1) ^c	5/15= 95/156 (61)	4/15= 373/384 (97)	4/15= 294/389 (76) 2/15= 47,5 ^b (31,2-64,2) ^c	4/15= 298/392 (76) 2/15= 25,6 ^b (18-38,6)

TGO: transaminase glutâmica oxalacética; **TGP:** transaminase glutâmica pirúvica; **n (%):** número e porcentagem; **HIV:** vírus da imunodeficiência humana; **LV:** leishmaniose visceral; ^a: média; ^b: Mediana; ^c: extremos; ^d: Desvio padrão;

O momento do diagnóstico da LVH em pacientes portadores de HIV (Tabela 9), foi mencionado apenas em 6 artigos [4,6,10,13–15]. Nestes estudos em um total de 577 pacientes, 267 (46%), foram diagnosticadas depois do diagnóstico de HIV e 311 (54%), ocorreram de forma concomitante.

A quantificação de linfócitos CD⁴⁺ foi citada em 13 estudos [4,6,7,10,12–20], onde, 86% (592/511) apresentaram menos que 200 células / mm³, destas, 51% (193/394), eram menos que 100 células / mm³. A média da contagem de linfócitos CD⁴⁺ foi 165, mencionada em 4 estudos [6,10,15,20] e a mediana e intervalo interquartil foi 89(52,7-176), citada por 10 autores [6,7,11–18]. Nenhum estudo mostrou diferenças significativas entre a contagem de células CD⁴⁺ e taxa de recidiva.

Tabela 9 – Momento do diagnóstico de LVH e a contagem de células CD4 relacionada com a HAART

Autor, ano	Momento do Diagnóstico de LV		Contagem de células CD4 células mm³ n (%)		HAART Em relação ao diagnóstico de LV
	Depois do diagnóstico de HIV n° (%)	Concomitante n° (%)			
Távora, 2015	24/42 (57)	16/42 (38) 1º LV= 2/42 (5) P= 0,05	<100= 15/42 (36) 100-200= 11/42 (26) >200= 16/42 (38)	183 ^a	31/42 (73,8) Antes 20/31 (65) Após 11/31 (35) Meses 7,6 ^b
Cota, 2014	N/E	N/E	N/E	91 ^b (39-194) ^c	Antes 30/46 (65)
Lima et al, 2013	100/224 (44,6)	124/224(55,4)	<50= 13/47 (27,6) 50-199= 25/47 (53,2) 200-499= 7/47 (14,9) >499= 2/47 (4,3)	N/E	N/E
Souza, 2012	N/E	N/E	22 (81.5)	123 ^b (66-280) ^c	N/E
Alexandrino-de-Oliveira, 2010	13/23 (57)	10/23 (43)	<200= 16/20 (80) >200= 4/20 (20)	44,5 ^b (5-460) ^d	Antes 8/23 (34,8) Após 15/23 (65,2)
Burza et al, 2014	60/159 (38)	99/159 (62)	122/159 (76,7) <100= 56/122 (46) 100-199= 36/122 (29,5) 200-349= 23/122 (18,9) ≥350= 7/122 (5,7)	122 ^a 111 ^b (59-193) ^c	Antes 39/159 (25) Após84/159 (53) Nunca 23/159 (14) Desconhecido 13/159 (8)
Diro et al, 2014	N/E	N/E	Antes <200= 53/57 <100= 39/53 (74) 100-200= 14/53 (26)	61 ^b (35–101) ^c	Antes 36/57 (63,2) Após 21/57 (36,8)
Mahajan et al, 2015	58/102 (56,9)	47/102 (43,1)	<100= 22/73 (30,1) 100-200= 27/73 (37) 200-350= 16/73 (21,9) ≥350= 8/73 (11)	169 ^b (88-230) ^c	Antes 52/102 (51) Após 42/102 (41) Nunca 8/102 (8)
Bourgeois et al, 2008	12/27 (44)	15/27 (56)	<200= 26/27 (96) >200= 1/27 (4)	200 ^a / 51 ^b (4-322) ^d	Antes 12/27 (44) Após 14/27 (52) Nunca 1/27 (4)
Sinha et al, 2011	N/E	N/E	<200= 48/53 (90,6) >200= 5/53 (9,4)	66 ^b (38-112) ^c	Antes 3/55 (5) Após 47/55 (86) Nunca 5/55 (9)
Diro et al, 2015	N/E	N/E	<100= 40/61 (66) 100-200= 21/61 (34)	70 ^b (44-125) ^c	Após 72/74 (97)
Hurissa, 2010	N/E	N/E	34/92 (37) <50= 11/34 (32) 50-200= 23/34 (68) >200= 58/92 (63)	N/E	Antes 22/92 (23,9) Após 31/92 (55,7)

ANÁLISE ESPACIAL DA OCORRÊNCIA DE LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL

Molina et al, 2007	N/E	N/E	<200= 20/21 (95) >200=1/21 (5)	104 ^b (4-300) ^d	Antes 13/21 (62) Após 8/21 (38)
Ritmeijer, 2011	N/E	N/E	<100= 21/43 (49) 100-200= 22/43 (51)	155 ^a 123 ^e	Antes 42/87 (48) Após 28/87 (32) Nunca 17/87 (20)
Total	6/15= 267/577 (46)	6/15= 311/577 (54) 1º LV= 2/577 (1)	6/15= < 100 - 193/394 (51) 12/15= <200 - 511/592 (86) 9/15= >200 - 132/460 (29)	4/15= 660 ^a 10/15= 89 ^b 7/15 ^c = (52,7-176) 3/15 ^d = (4-360)	12/15= 635/758 (82) 11/15= Antes - 277/700 (40) 11/15= após - 373/728 (51) 4/15= Nunca - 54/271 (20) 1/15= desconhecido 13/159 (8) Em uso= 650/717 - (91) Sem uso= 67/717 - (9)

n (%): número e porcentagem; **HIV**: vírus da imunodeficiência humana; **LV**: leishmaniose visceral; **a**:média; **e**: desvio padrão; **b**: Mediana; (IQR)c:

Intervalo interquartil;^d: Extremo; **N/E**: não encontrado; **HAART**: terapia antirretroviral altamente ativa

A terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) (Tabela 9), mencionada em 12 estudos [6,7,10,11,13–20], foi utilizada em 91% (650/717) dos pacientes, sendo que destes, apenas 40% estavam em uso no momento do diagnóstico de LV e 51% (373/728), passaram a usar a HAART logo após o diagnóstico ou após o tratamento, 20% (54/271), mencionados em 5 estudos [6,14–16,20], nunca usaram por motivos diversos e dados desconhecidos em 8% (13/159) [15].

DISCUSSÃO

A sobreposição geográfica da LVH e o vírus HIV a consequente emergência da co-infecção destes agravos tornou-se um problema de saúde pública, com altos índices de morbidade e mortalidade [1,3,5,39–41]. Desde 1987, dezenas de casos de LVH/HIV têm sido descritos no Brasil e em outras partes do mundo [42,43]. A co-infecção tem modificado o perfil epidemiológico, devido à expansão da leishmaniose de áreas rurais para urbanas, locais de maior prevalência de HIV e expandido entre os países em desenvolvimento [2,3,5,34], bem como os países desenvolvidos [44]. Dos estudos realizados, a maioria, 6 (39%) ocorreu no Brasil [2,4,9–12,36], 4/15 (27%) na Etiópia [17–20], 3 (20%) Índia [14–16] e apenas 2 estudos em países desenvolvidos, 1 (7%) Espanha [7] e França [6], 13 pesquisas foram feitas em países em desenvolvimento, diferindo dos dados divulgados pela OMS, a qual relata maior índice da co-infecção em países desenvolvidos como Espanha, França, Itália e Portugal [1–7]. Os estados que mais tem sido notificados LVH também tem notificado a co-infecção pelo HIV [5,13].

A maioria dos pacientes co-infectados, 86% era do gênero masculino, índice menor do que o relatado pelo Ministério da Saúde do Brasil (MSB), 91,6% [5,9,42]. O número de casos de HIV entre as mulheres tem aumentado o que poderia explicar essa mudança na diferença proporcional quanto ao gênero dos pacientes com LVH/HIV [29,45]. O homem tem maior risco de adoecer do que a mulher, no entanto, até os 19 anos, esta diferença não está bem clara, a suscetibilidade em adoecer, parece ser semelhante entre os gêneros, porém, essa vulnerabilidade é maior notada após os 20 anos, período em que os homens adultos são mais acometidos [45].

A média de idade e mediana foi em torno de 34 anos, menor ao que foi relatada pelo (MSB), idade média, 38 anos [5]. A LVH/HIV afeta, principalmente, adultos na faixa etária entre 30 a 50 anos [1]. A probabilidade de óbito é maior em pacientes acima dos 45 anos, possivelmente em função de o sistema imunológico ser menos eficiente no controle de infecções [2].

A LVH pode contribuir para o desenvolvimento rápido da AIDS, levando ao aumento da carga viral na corrente sanguínea [26,30,32,46]. A infecção pelo HIV aumenta o risco de desenvolver LVH de 100 a 2.320 vezes em regiões endêmicas [5]. A co-infecção *Leishmania*/HIV no mesmo macrófago, dificulta o controle da infecção por *Leishmania* [31,34], favorecendo a progressão de uma ou das duas doenças [43,47,48], possivelmente por uma ativação crônica do sistema imunológico [1,30], o que resulta na depleção de células T [31]. A co-infecção da LVH/HIV reduz a resposta terapêutica e aumenta o número de recidivas, em especial quando o número de linfócitos T CD4⁺ for <200 células / mm³ [5,12,30].

As manifestações clínicas encontradas neste estudo, como a febre, esplenomegalia, perda de peso, astenia, anemia e/ou palidez, hepatomegalia, tosse e diarreia, os dados foram similares às informações mencionadas por outros autores [12,25,30,49], exceto pela esplenomegalia (91%), que nesta revisão, foi menor. Geralmente as manifestações clínicas são similares entre LVH e LVH/HIV, exceto pela presença de diarreia mais frequentes na co-infecção [2,4,12], que pode estar associada às infecções intestinais, uso concomitante de antibióticos e/ou antirretrovirais [12], bem como, pelo parasitismo de amastigotas de *Leishmania* nas células da mucosa intestinal, aumentando a permeabilidade [32,50].

Outras doenças oportunistas como malária [51], tuberculose, pneumocistose, criptococose, Doença de Chagas e toxoplasmose podem apresentar um quadro clínico semelhante ao da LVH, dificultando o diagnóstico clínico da co-infecção [1,11,13,26,29]. Algumas manifestações clínicas presentes em pacientes com LVH sem HIV, nem sempre estão presentes na co-infecção LVH/HIV, como, febre prolongada, visceromegalia e pancitopenia [2,12], associada à deficiência de resposta de células mononucleares proliferativas nestes órgãos [11,13].

O exame para diagnóstico mais citados foram os parasitológicos (67%), sendo o aspirado medula referido em 10 pesquisas, apenas 3 em cultura, já os exames sorológicos, foram menos utilizados (33%), apenas 6 estudos usaram o exame rK39. O teste rK39, foi um grande avanço no diagnóstico da LVH, porém, ainda não existem dados suficientes para comprovar sua eficácia no diagnóstico em pacientes co-infectados por LVH/HIV [52]. O rK39, prático e eficaz, pode ser utilizado em ambientes descentralizados, em trabalhos na comunidade ou campo [27,26], porém, não recomendado pelo MSB, por atingir somente 45% de sensibilidade em co-infectados do Brasil, na Etiópia 77% e na Índia 100% [5]. O diagnóstico na co-infecção é difícil devido ao intenso parasitismo em macrófagos circulantes, com pouca resposta de anticorpo, sendo o exame direto mais eficaz, de material obtido por meio de aspirado medular, baço, fígado ou linfonodos, sob visualização direta em lâminas, de

parasitas de *Leishmania*, na forma amastigotas [2,10–12,25,28,34,48], identificação do parasito em torno de 94% [4,5,24]. Porém, em um estudo, Alexandrino-de-Oliveira et al, só conseguiram isolamento do parasito, em três pacientes [13]. No entanto, para a realização da punção da medula óssea ou de outros órgãos, requer pessoal treinado, além de ser uma técnica invasiva e dolorosa [28]. O diagnóstico parasitológico em cultura é mais sensível para detectar o parasito, porém, pode atrasar o início do tratamento e consequentemente prejudicar a probabilidade de sobrevivência do paciente [4].

Os testes sorológicos são mais confiáveis para o diagnóstico em LV [53], porém, são menos seguro em casos portadores da co-infecção de LV/HIV [48,52], por oferecerem sensibilidade em torno de 55% apenas [39], uma vez que, utilizam antígenos brutos e recombinante de *Leishmania* [12,28]. Uma reação positiva pode ser apenas uma cicatriz sorológica [5]. O ideal é que todos os pacientes com LV sejam submetidos ao teste de HIV e vice e versa [4,23]. Um hemograma com presença de pancitopenia em pacientes com HIV sugere co-infecção por LV, apesar de que, a zidovudina e algumas infecções disseminadas, também podem levar a essa alteração [4]. A punção de baço e fígado foram relatadas somente em 3 estudos [14,18,19]. O exame citológico de fígado e baço são mais rápidos, demonstram ótimos resultados, porém, oferecem maiores riscos de hemorragia e morte [5,21,28,54], especialmente em pacientes com estagio da doença em estado avançado [4].

Dos artigos estudados, 12 relataram diminuição de contagem de células $CD4^+$ abaixo de 200 células / dl em 86% dos casos, destes 51% eram inferiores a 100 células / dl, sendo a média do total em torno de 155 células / dl. Em comparação com pessoas infectadas somente com LV em tratamento com leishmanicidas, os pacientes co-infectados apresentaram títulos de anticorpos mais baixos [3,42,48]. Indivíduos com contagem de células acima de 100 células / ml estão associados à diminuição na taxa de recaídas [55]. A terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) auxilia no aumento do T $CD4^+$, porém, em pacientes com LV/HIV, as células podem continuar com o número baixo mesmo durante a remissão clínica [31].

O tratamento pode apresentar baixas respostas terapêuticas e recidivas frequentes [12,25,30,43,56,57] devido à depleção da medula óssea [45], causado ocorrência simultânea dos dois microrganismos que afeta a entrada de novos linfócitos no sangue periférico, o que explica a presença $CD4$ menor que 200 células / dl, já no início do tratamento [31]. Todos os estudos ocorreram após o período de introdução da HAART em 1996 [55]. O uso precoce da HAART é uma estratégia recomendada pela OMS [43,58]. Todavia, as recidivas podem ocorrer mesmo após terapia e profilaxia

recomendada e em uso de HAART [4,12,23,28,54], no entanto, 48% dos pacientes portadores de HIV contraíram a LV, mesmo estando em uso da HAART. Porém, não parece prevenir totalmente de recaídas [25], uma vez que, 20% tiveram recaídas, sendo que, 91% dos pacientes co-infectados estavam fazendo uso da HAART durante o acompanhamento, sugerindo que a permanência do parasito pode afetar ambas as doenças [31]. O MSB e a OMS sugerem que a HAART seja feita após o tratamento da LV e a estabilização do paciente, tanto clínica como hematológica [5].

Foram descritos tratamento em 1171 pacientes com LV/HIV, sendo que 18% foram tratados com desoxicolato de anfotericina B, 642 (47%) anfotericina B lipossomal e 233 (17%) com Sb⁺⁵ (Glucantime®), Estibogluconato de sódio 95(7%), miltefosine 143(10%) e paromomicina 9(1%). As três primeiras, foram as drogas utilizadas no Brasil, sendo que, apenas em 34 (8%) dos tratamentos foi usado a anfotericina B lipossomal, terapêutica indicado pelo MSB somente a partir de 2013 (ainda faltam evidências científicas para estabelecer a dose ideal) [5], baseado nos benefícios da formulação lipossomal em relação a outras drogas [5,10,23,34]. O medicamento mais utilizado foi desoxicolato de anfotericina B em 222 (51%), preconizado anteriormente, em 2011 [1,2] e 179 (41%) o Sb+5/Glucantime®..

Em um estudo de revisão, Cota et al [59], informou que, conforme os dados disponíveis tiveram maior taxa de mortalidade entre os pacientes tratados com Sb⁺⁵, do que os que foram tratados com anfotericina B. Já nos países da Etiópia, Índia e Espanha, a anfotericina B Lipossomal foi o medicamento utilizado no tratamento de 605 (65%) pacientes co-infectados, com o número menor, 149(16%), do uso de compostos de Sb⁺⁵ ou miltefosine 143 (15%). Em um estudo de revisão sistemática feito na Etiópia, mostrou promissor o tratamento combinado entre anfotericina B lipossomal e miltefosine, seguido de profilaxia secundária [60]. O miltefosine é único leishmanicida oral disponível para o tratamento da LV e LV/HIV [61].

A anfotericina B lipossomal é indicada a pacientes acima de 50 anos, com insuficiência renal, doenças cardíacas, com sinais de gravidades, em que o Sb⁺⁵, seja contra indicado [2,5,10,34,35]. A anfotericina B lipossomal é envolta em uma camada fosfolipídica, favorecendo a estabilidade sanguínea, de macrófagos e tecidos, permitindo a penetração do medicamento nos tecidos, em especial o fígado e baço, minimizando sua toxicidade [53]. Complicações da terapia com Sb⁺⁵ é aumentada em pacientes com LV/HIV [12,13,22], podendo ser um fator de causa-morte [1]. Novas opções de tratamento tem sido pesquisadas com intuito de minimizar os efeitos colaterais e complicações em pacientes portadores da co-infecção LV/HIV [62].

Dos 15 estudos, 14 autores relataram recorrência em 229 de 1140 (20%) dos pacientes. De acordo com Druzian et al, são consideradas recidivas nos casos de pacientes tratados com a terapia recomendada e dentro de 12 meses voltam a apresentar os sintomas da doença [34]. Em um estudo foi relatado proporções de recaídas em 9,1% de LV/HIV para 1,5% com LV sem HIV [1] e em outro estudo, foram de 37% em LV/HIV e LV 2,5% [11]. Alguns parasitos podem permanecer dentro do macrófago [34], na medula óssea [32], mesmo 5 anos pós tratamento [21]. Os Pacientes com LV/HIV costumam demorar mais tempo para atingir a negatividade no ácido desoxirribonucléico (DNA) após terapia específica, do que LV sem HIV, o que favorecem às recidivas frequentes em pacientes co-infectados [32].

A anfotericina B lipossomal é a droga indicada na profilaxia secundária, a cada duas semanas, para pacientes com contagem de células menor que 350 linfócitos T CD4/mm³, previne recidivas de 67% sem profilaxia para 31% [5,11,34,55], no entanto, apenas 4 estudos falaram sobre o uso da profilaxia secundária e somente 2 [6,11], usaram a anfotericina B lipossomal. O medicamento profilático deve permanecer em uso durante, pelo menos, 6 meses ou até a contagem de células T CD4 estiverem acima de 350 células / dl [11]. Mesmo após um tratamento eficaz, a contagem de células CD4 pode permanecer baixa [34]. O reaparecimento de sintomas clássicos, geralmente após o tratamento, sugere recidiva, com confirmação pelo exame parasitológico de aspirado de medula óssea [5]. Não existe recomendação para repetir o exame parasitológico no final do tratamento para confirmação de cura [34].

Os critérios de cura não são uniformes entre os estudos [5]. Geralmente são baseados na remissão dos sinais e sintomas como a febre, hepatoesplenomegalia, melhora do estado geral do paciente e contagem das células do sangue [11,34] e neste estudo de revisão, os autores basearam-se nestes mesmos critérios para decidir a cura, como, a remissão dos sinais e sintomas da LV em relação à presença de febre, hepatoesplenomegalia, resolução completa dos parâmetros clínicos e hematológicos, ausência de recorrência após 6 meses a um ano de seguimento. Todos os estudos apresentaram o número de pacientes curados, 781 de 1147 (68%). A LV/HIV é caracterizada por baixas taxas de cura, em torno de 78% [2,10,12,16,28]. De acordo com o MSB, são essencialmente clínicos e que nem todos os sintomas regridem ao final do tratamento. Espera-se que ocorra o desaparecimento da febre e melhora do estado geral após a primeira semana de tratamento. Ao final da segunda semana, normalmente, ocorre regressão da citopenia, esplenomegalia, o que geralmente demora

meses até a regressão completa [5,42]. As causas preditivas de morte podem ser detectadas por meio do sistema de pontuação preditivo [34].

Altas taxas de mortalidade são mais frequentes em pacientes com co-infecção [10–13,25,30]. O atraso no diagnóstico e tratamento aumenta o risco de morte [2,5,45]. Foram relatados 182 de 1171 (16%) óbitos. Dentre os preditores de morte mais comuns em pacientes com LV sem HIV, está a icterícia, trombocitopenia, hemorragia, co-infecção por HIV, diarreia e neutropenia [63].

Entre as causas de mortes em pacientes co-infectados terminais, as mais comuns são: coagulação intravascular disseminada [51], septicemia [4], insuficiência respiratória, icterícia [3], pneumonia, infecções bacterianas, hemorragias [1,11,45], edema [23,34], vômitos, mesmo sendo tratados com as terapias recomendadas [51], contagem de T CD4 abaixo de 200 células/dl [10], pancreatite, toxicidade aos medicamentos [2], em especial os pacientes tratados com Sb+5 [53].

Como medidas de controle, deve-se investigar a ocorrência de co-infecção em todos os pacientes com sinais clínicos sugestivos de LV com vistas à intervenção precoce utilizando-se profilaxia secundária para evitar recidivas [1,5,13]. A OMS preconiza a todos pacientes portadores de HIV com sintomatologia clássica, que estão ou estiveram em áreas endêmicas de LV deverão realizar pesquisa direta, cultura, PCR, sorologia, bem como, em casos de LV, realizar teste de HIV, bem como, notificação compulsória [2,5,48], com o intuito de auxiliar no conhecimento em nível mundial das morbimortalidades, ajudando a consolidar os dados de instituições como, a Organização Pan-americana de Saúde (OPAS) e a OMS [2,35,57]. Porém, as medidas de controle ainda são desafios enormes [24,35], há necessidade de aprimoramento da vigilância e controle da co-infecção [5]. Tem havido mudanças no perfil epidemiológico da LV e evidências de que, tanto o parasito como o vetor, tem capacidade em se adaptar em diferentes ambientes [60,61]. Desta forma é possível observar que existem muitos obstáculos no controle da LV [65] e consequentemente, a co-infecção LV/HIV.

Dentre as principais limitações encontradas nesta revisão, cita-se poucos estudos com dados satisfatórios relativos ao tratamento, o número limitado de trabalhos randomizados, prejudicando a qualidade dos resultados. Mesmo os estudos não randomizados, a maioria apresentava dados incompletos relativos à posologia, 2ª terapia, motivos da mudança de terapêutica, profilaxia, seguimento, manifestações clínicas, métodos de diagnóstico, resultados de exames, momento do diagnóstico e HAART. Dos poucos artigos que possuíam dados relativos às razões de possibilidades (odds ratio), os dados não eram similares, impossibilitando a realização de meta análise.

Poucas pesquisas incluíram a sequência do tratamento com seguimento dos pacientes, mostrando quais medicamentos foram mais e/ou menos eficazes em relação à cura, recaída e morte. A maioria apresentava dados relativos ao uso da HAART antes do diagnóstico da LV, após e/ou durante o tratamento, porém, não havia relação desses dados com a contagem de células CD4 antes e após, bem como a quantificação da carga viral, com o intuito de observar o a eficácia do tratamento e a continuidade ou não deste.

Dessa forma, sugere-se que sejam feitos ensaios clínicos randomizados conforme recomendações do Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT), incluindo dados de pacientes com LV e LV/HIV x tratamento e sequência no seguimento, mostrando o tratamento completo (1ª e 2ª terapia, profilaxia) e os dados de cura, recidivas e mortes. Em países onde a leishmaniose é endêmica, deve-se também incluir dados relativos às manifestações clínicas, resultados de exames laboratoriais, tipos de diagnósticos, momento do diagnóstico da LV em relação ao HIV, uso da HAART relacionada à contagem de células CD4. A compilação desses dados contribuiria de forma substancial para avaliação da resposta clínica frente aos diferentes protocolos terapêuticos.

Conclui-se que a co-infecção LV/HIV é um problema de saúde pública emergente e complexa, devido às altas taxas de recorrências e mortalidade, acometendo especialmente o sexo masculino na faixa etária de 34 anos, a qual tem se expandido entre países em desenvolvimento. No Brasil a maioria dos casos se concentra na região Nordeste onde ocorre a sobreposição geográfica de ambas as infecções, bem como na Índia, Etiópia, Espanha e França. O diagnóstico e tratamento ainda é um desafio para a saúde pública, devido à dificuldade em se estabelecer a certeza da presença da LV em indivíduos portadores de HIV, uma vez que ambos os parasitas contribuem para a progressão da co-infecção, com intenso parasitismo e baixa resposta de anticorpo, bem como, a necessidade de outras opções de tratamento. A compreensão desta co-infecção facilita na orientação do manejo adequado dos pacientes. Refletindo na necessidade de se intensificar as medidas de vigilância e controle epidemiológico.

Agradecimentos Agradecemos a Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA) pelo apoio financeiro concedido na elaboração deste artigo.

Tabela suplementar – Lista de verificação

➤ Seção/tópico	➤ #	➤ Item de lista de verificação	➤ Relatado na página #
TÍTULO			
Título	1	Identifica o relatório como uma revisão sistemática, meta-análise ou ambos.	1 - 3
RESUMO			
Resumo estruturado	2	Fornecer um resumo estruturado, incluindo, conforme o caso: fundo; objectivos; fontes de dados; critérios de elegibilidade do estudo, os participantes e as intervenções; estudo de avaliação e métodos de síntese; resultados; limitações; conclusões e implicações dos resultados-chave; número de registo de revisão sistemática.	3 e 4
INTRODUÇÃO			
Lógica	3	Descreva a justificativa para a revisão no âmbito do que já é conhecido.	5 e 6
Objectivos	4	Fornecer uma instrução explícita das questões a ser tratados com referência participantes, intervenções, comparações, resultados e estudar design (PICOS).	6
MÉTODOS DE			
Protocolo e registo	5	Indicar se existe um protocolo de revisão, se e onde ele pode ser acessado (por exemplo, endereço da Web) e, se disponível, fornecer informações de registo, incluindo o número de registo.	7
Crítérios de elegibilidade	6	Especificar características de estudo (por exemplo, PICOS, comprimento de follow-up) e características de relatório (por exemplo, anos considerado, língua, status de publicação) usada como critério de elegibilidade, dando a lógica.	7 - 9
Fontes de informação	7	Descrever todas as fontes de informação (por exemplo, bancos de dados com datas de cobertura, entre em contato com os autores do estudo para identificar estudos adicionais) na busca e data última procurada.	7
Pesquisa	8	Apresentar a estratégia de pesquisa electrónica completa pelo menos um banco de dados, incluindo quaisquer limites utilizados, tal que ele poderia ser repetido.	7 e 8
Seleção de estudo	9	O processo para seleccionar estudos do estado (ou seja, triagem, elegibilidade, incluída na revisão sistemática e, se for o caso, incluídos na meta-análise).	7 e 8
Processo de coleta de dados	10	Descrever o método de extração de dados de relatórios (por exemplo, pilotado formas, independentemente, em duplicado) e todos os processos de obtenção e confirmando dados dos investigadores.	7 e 8

ANÁLISE ESPACIAL DA OCORRÊNCIA DE LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL

➤ Seção/tópico	➤ #	➤ Item de lista de verificação	➤ Relatado na página #
Itens de dados	11	Enumerar e definir todas as variáveis para as quais foram procurados dados (por exemplo, PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer suposições e simplificações feitas.	7 - 9
Risco de viés em estudos individuais	12	Descreva os métodos utilizados para avaliar o risco de viés dos estudos individuais (incluindo a especificação de se isto foi feito no nível de estudo ou resultado), e como essa informação é para ser usado em qualquer síntese de dados.	7
Medidas de resumo	13	As principais medidas de resumidas (por exemplo, a relação risco, diferença de meios) do estado.	9
Síntese dos resultados	14	Descrever os métodos de manipulação de dados e combinando os resultados de estudos, se feito, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I^2) para cada meta-análise.	9
Risco de viés em estudos de	15	Especifica qualquer avaliação de risco de viés que podem afetar a evidência cumulativa (por exemplo, publicação viés, seletiva de relatórios dentro estudos).	7
Análises adicionais	16	Descreva métodos de análises adicionais (por exemplo, análises de sensibilidade ou subgrupo, meta-regressão), se feito, indicando que foram previamente especificados.	0
➤ RESULTADOS			
Seleção de estudo	17	Dar números de estudos selecionados, avaliados em relação à elegibilidade e incluídos na revisão, com razões para exclusões em cada fase, idealmente com um diagrama de fluxo.	9 e 10
Características do estudo	18	Para cada estudo, apresentar características para as quais os dados foram extraídos (por exemplo, tamanho, PICOS, acompanhamento período de estudo) e fornecer as citações.	9 e 10
Risco de viés dentro de estudos de	19	Apresentar dados sobre risco de viés de cada estudo e, se disponível, qualquer avaliação do resultado-nível (ver Item 12).	7
Resultados de estudos individuais	20	Para todos os resultados considerados (benefícios ou danos), apresentar, para cada estudo: (a) simples dados de resumo para cada intervenção de grupo e (b) o efeito de estimativas e intervalos de confiança, idealmente com uma trama de floresta.	7
Síntese dos resultados	21	Apresentar os resultados de cada meta-análise feita, incluindo medidas de consistência e intervalos de confiança.	7
Risco de viés em estudos de	22	Apresentam os resultados de qualquer avaliação de risco de viés em estudos (ver Item 15).	7

ANÁLISE ESPACIAL DA OCORRÊNCIA DE LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL

➤ Seção/tópico	➤ #	➤ Item de lista de verificação	➤ Relatado na página #
Análise adicional	23	Dá resultados de análises adicionais, se feito (por exemplo, análises de sensibilidade ou subgrupo, meta-regressão [ver Item 16]).	7
➤ DISCUSSÃO			
Resumo das provas	24	Resumir as principais conclusões, incluindo a força da evidência para cada resultado principal; Considere a sua relevância para grupos-chave (por exemplo, provedores de cuidados de saúde, usuários e decisores).	20 - 26
Limitações	25	Discuta as limitações em nível de estudo e dos resultados (por exemplo, risco de viés) e em nível de revisão (por exemplo, incompleta recuperação de pesquisa identificada, relatando o viés).	26
Conclusões	26	Fornece uma interpretação geral dos resultados no contexto de outras provas e as implicações para futuras pesquisas.	27
➤ FINANCIAMENTO			
Financiamento	27	Descrever as fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros tipos de apoio (por exemplo, fonte de dados); papel de financiadores para a revisão sistemática.	28

REFERÊNCIAS

1. Martins-Melo FR, Lima M da S, Alencar CH, Ramos AN, Heukelbach J. Epidemiological patterns of mortality due to visceral leishmaniasis and HIV/AIDS co-infection in Brazil, 2000-2011. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2014;108: 338–47. doi:10.1093/trstmh/tru050
2. Albuquerque LCP De, Mendonca IR, Cardoso PN, Baldacara 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: 38–46. doi:10.1590/0037-8682-0180-2013
3. 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: 298–300. doi:10.1016/j.trstmh.2011.01.006
4. Lima IP, Müller MC, Holanda TA, Harhay M, Costa CHN, Costa DL. Human immunodeficiency virus/Leishmania infantum in the first foci of urban American visceral leishmaniasis: clinical presentation from 1994 to 2010. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2013;46: 156–60. doi:10.1590/0037-8682-0033-2012
5. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção Leishmania-HIV [Internet]. 1a. Ministério da Saúde S de V em SD de V, Transmissíveis., organizadores. Brasília-Distrito Federal, Brasil: Ministério da Saúde; 2015. Recuperado: recomendacoes_diagnostico_leishmania_hiv.pdf%3E
6. Bourgeois N, Lachaud L, Reynes J, Rouanet I, Mahamat A, Bastien P. Long-Term Monitoring of Visceral Leishmaniasis in Patients With AIDS. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;48: 13–19. doi:10.1097/QAI.0b013e318166af5d
7. Molina I, Falco V, Crespo M, Riera C, Ribera E, Curran A, et al. Efficacy of liposomal amphotericin B for secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60: 837–842. doi:10.1093/jac/dkm294
8. Marques N, Cabral S, Sá R, Coelho F, Oliveira J, Saraiva da Cunha JG, et al. [Visceral leishmaniasis and HIV infection in the HAART era]. *Acta Med Port.* 2007;20:2918. Recuperado: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18198072>
9. Van Griensven J, Carrillo E, López-Vélez R, Lynen L, Moreno J. Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20: 286–99. doi:10.1111/1469-0691.12556
10. Távora LGF, Nogueira MB, Gomes ST. Visceral Leishmaniasis/HIV co-infection in northeast Brazil: evaluation of outcome. *Braz J Infect Dis.* Elsevier Editora Ltda; 2015;19:6516. doi:10.1016/j.bjid.2015.07.04
11. Cota GF, de Sousa MR, de Mendonça ALP, Patrocínio A, Assunção LS, de Faria SR, et al. Leishmania-HIV co-infection: clinical presentation and outcomes in an urban area in Brazil. Debrabant A, organizador. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8: e2816. doi:10.1371/journal.pntd.0002816

12. Souza GF de, Biscione F, Greco DB, Rabello A. Slow clinical improvement after treatment initiation in Leishmania/HIV coinfecting patients. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45: 147–150. doi:10.1590/S0037-86822012000200001
13. Alexandrino-de-Oliveira P, Santos-Oliveira JR, Dorval MEC, Da-Costa F das CB, Pereira GROL, Cunha RV da, et al. HIV/AIDS-associated visceral leishmaniasis in patients from an endemic area in Central-west Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2010;105: 692–697. doi:10.1590/S0074-02762010000500016
14. Mahajan R, Das P, Isaakidis P, Sunyoto T, Sagili KD, Lima MA, et al. Combination Treatment for Visceral Leishmaniasis Patients Coinfected with Human Immunodeficiency Virus in India. *Clin Infect Dis*. 2015;61: 1255–1262. doi:10.1093/cid/civ530
15. Burza S, Mahajan R, Sinha PK, van Griensven J, Pandey K, Lima MA, et al. Visceral Leishmaniasis and HIV Co-infection in Bihar, India: Long-term Effectiveness and Treatment Outcomes with Liposomal Amphotericin B (AmBisome). *Satoskar AR, organizador. PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8: e3053. doi:10.1371/journal.pntd.0003053
16. Sinha PK, van Griensven J, Pandey K, Kumar N, Verma N, Mahajan R, et al. Liposomal Amphotericin B for Visceral Leishmaniasis in Human Immunodeficiency Virus-Coinfected Patients: 2-Year Treatment Outcomes in Bihar, India. *Clin Infect Dis*. 2011;53: e91–e98. doi:10.1093/cid/cir521
17. Diro E, Ritmeijer K, Boelaert M, Alves F, Mohammed R, Abongomera C, et al. Use of Pentamidine As Secondary Prophylaxis to Prevent Visceral Leishmaniasis Relapse in HIV Infected Patients, the First Twelve Months of a Prospective Cohort Study. *Louzir H, organizador. PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9: e0004087. doi:10.1371/journal.pntd.0004087
18. Diro E, Lynen L, Mohammed R, Boelaert M, Hailu A, van Griensven J. High Parasitological Failure Rate of Visceral Leishmaniasis to Sodium Stibogluconate among HIV Co-infected Adults in Ethiopia. *Louzir H, organizador. PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8: e2875. doi:10.1371/journal.pntd.0002875
19. 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 Heal*. 2010;15: 848–855. doi:10.1111/j.1365-3156.2010.02550.x
20. Ritmeijer K, ter Horst R, Chane S, Aderie EM, Piening T, Collin SM, et al. Limited Effectiveness of High-Dose Liposomal Amphotericin B (AmBisome) for Treatment of Visceral Leishmaniasis in an Ethiopian Population With High HIV Prevalence. *Clin Infect Dis*. 2011;53: e152–e158. doi:10.1093/cid/cir674
21. Silva LA, Romero HD, Fagundes A, Nehme N, Fernandes O, Rodrigues V, et al. Use of the polymerase chain reaction for the diagnosis of asymptomatic leishmania infection in a visceral leishmaniasis-endemic area. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2013;55: 101–104. doi:10.1590/S0036-46652013000200006
22. Inocência R da L, Romero GAS, Dorval ME, Cruz I, Cavalcante C, Dujardin JC, et al. Drug susceptibility of *Leishmania infantum* (syn. *Leishmania chagasi*) isolates from Brazilian HIV-positive and HIV-negative patients. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66: 677–679. doi:10.1093/jac/dkq508

23. Coura-Vital W, Araújo VEM de, Reis IA, Amancio FF, Reis AB, Carneiro M. Prognostic factors and scoring system for death from visceral leishmaniasis: an historical cohort study in Brazil. Santiago H da C, organizador. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8: e3374. doi:10.1371/journal.pntd.0003374
24. Fontoura IG, Fontoura VM, Nascimento LFC. Análise espacial da ocorrência de leishmaniose visceral no estado do Tocantins, Brasil. *Ambient e Agua - An Interdiscip J Appl Sci*. 2016;11: 1088. doi:10.4136/ambi-agua.1897
25. Dupnik KM, Nascimento EL, Rodrigues-neto JF, Keesen T, Duarte I, Jeronimo SMB. New challenges in the epidemiology and treatment of visceral leishmaniasis in periurban areas. *Drug Dev Res*. 2011;72: 451–462. doi:10.1002/ddr.20452.New
26. Cavalcanti AT de A e, Medeiros Z, Lopes F, Andrade LD de, Ferreira V de M, Magalhães V, et al. Diagnosing visceral leishmaniasis and HIV/AIDS co-infection: a case series study in Pernambuco, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2012;54: 43–47. doi:10.1590/S0036-46652012000100008
27. Abass E, Kang C, Martinkovic F, Semião-Santos SJ, Sundar S, Walden P, et al. Heterogeneity of *Leishmania donovani* Parasites Complicates Diagnosis of Visceral Leishmaniasis: Comparison of Different Serological Tests in Three Endemic Regions. Afrin F, organizador. *PLoS One*. 2015;10: e0116408. doi:10.1371/journal.pone.0116408
28. Cota GF, de Sousa MR, de Freitas Nogueira BM, Gomes LI, Oliveira E, Assis TSM, et al. Comparison of parasitological, serological, and molecular tests for visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a cross-sectional delayed-type study. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;89: 570–7. doi:10.4269/ajtmh.13-0239
29. Carvalho FL, Aires DLS, Segunda ZF, Azevedo CMPES De, Corrêa RDGCF, de Aquino DMC, et al. [The epidemiological profile of HIV-positive individuals and HIV-Leishmaniasis co-infection in a referral center in São Luis, Maranhão, Brazil]. *Ciência & saúde coletiva*. 2013;18: 1305–12. Recuperado: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23670458>
30. Craft N, Ezra N, Ochoa M. Human immunodeficiency virus and leishmaniasis. *J Glob Infect Dis*. Los Angeles, USA: *J Glob Infect Dis*. 2010 Sep;2(3):248-57. doi: 10.4103/0974-777X.68528.; 2010;2: 248. doi:10.4103/0974-777X.68528
31. Santos-Oliveira JR, Giacoia-Gripp CBW, Alexandrino de Oliveira P, Amato VS, Lindoso JÂL, Goto H, et al. High levels of T lymphocyte activation in *Leishmania*-HIV-1 co-infected individuals despite low HIV viral load. *BMC Infect Dis*. BioMed Central Ltd; 2010;10: 358. doi:10.1186/1471-2334-10-358
32. Santos-Oliveira JR, Regis EG, Giacoia-Gripp CBW, Valverde JG, Alexandrino-de-Oliveira P, Lindoso JÂL, et al. Microbial translocation induces an intense proinflammatory response in patients with visceral leishmaniasis and HIV type 1 coinfection. *J Infect Dis*. 2013;208: 57–66. doi:10.1093/infdis/jit135
33. Soares VYR, Lúcio Filho CEP, Carvalho LIM de, Silva AMM de M e, Eulálio KD. Clinical and epidemiological analysis of patients with HIV/AIDS admitted to a reference hospital in the northeast region of Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2008;50: 327–32. doi:10.1590/S0036-46652008000600003
34. Druzian AF, de Souza AS, de Campos DN, Croda J, Higa MG, Dorval MEC, et al. Risk Factors for Death from Visceral Leishmaniasis in an Urban Area of Brazil. Carvalho EM, organizador. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9: e0003982. doi:10.1371/journal.pntd.0003982

35. de Araújo VEM, Morais MHF, Reis IA, Rabello A, Carneiro M. Early clinical manifestations associated with death from visceral leishmaniasis. Reithinger R, organizador. PLoS Negl Trop Dis. 2012;6: e1511. doi:10.1371/journal.pntd.0001511
36. Galvão TF, Pansani T de SA, Harrad D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. Epidemiol e Serviços Saúde. 2015;24: 335–342. doi:10.5123/S1679-49742015000200017
37. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghera D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. BMJ. 2015;349: g7647–g7647. doi:10.1136/bmj.g7647
38. Whitehead PJ, Drummond AEE, Walker MF, Parry RH. Interventions to reduce dependency in personal activities of daily living in community-dwelling adults who use homecare services: protocol for a systematic review. Syst Rev. 2013;2: 49. doi:10.1186/2046-4053-2-49
39. Lindoso JA, Cota GF, da Cruz AM, Goto H, Maia-Elkhoury ANS, Romero GAS, et al. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in Latin America. Valenzuela JG, organizador. PLoS Negl Trop Dis. 2014;8: e3136. doi:10.1371/journal.pntd.0003136
40. Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, Den Boer M, Cañavate C, Dedet J-P, et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. Clin Microbiol Rev. 2008;21: 334–59, table of contents. doi:10.1128/CMR.00061-07
41. Guerin PJ, Olliaro P, Sundar S, Boelaert M, Croft SL, Desjeux P, et al. Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. Lancet Infect Dis. 2002;2: 494–501. doi:10.1016/S1473-3099(02)00347-X
42. Ministério da Saúde. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral [Internet]. 1a. Ministério da Saúde S de V em SD de V, Transmissíveis., organizadores. Secretaria-Executiva Subsecretaria de Assuntos Administrativos; Coordenação-Geral de Documentação e Informação; Coordenação de Gestão Editorial. Brasília-Distrito Federal, Brasil: Ministério da Saúde; 2014. Recuperado: http://editora.saude.gov.br/epub/manual-de-vigilancia-e-controle-da-leishmaniose-visceral-2/nostico_leishmania_hiv.pdf
43. World Health Organization. Visceral leishmaniasis: control strategies and epidemiological situation update in East Africa [Internet]. report of a WHO bi-regional consultation Addis Ababa. 2015. Recuperado: <http://www.who.int/iris/handle/10665/190168>
44. Herrador Z, Gherasim A, Jimenez BC, Granados M, San Martín JV, Aparicio P. Epidemiological Changes in Leishmaniasis in Spain According to Hospitalization-Based Records, 1997–2011: Raising Awareness towards Leishmaniasis in Non-HIV Patients. Carvalho EM, organizador. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9: e0003594. doi:10.1371/journal.pntd.0003594
45. Botelho ACA, Natal D. Primeira descrição epidemiológica da leishmaniose visceral em Campo Grande, Estado de Mato Grosso do Sul. Rev Soc Bras Med Trop. 2009;42: 503–508. doi:10.1590/S0037-86822009000500006

46. Santos-Oliveira JR, Da-Cruz AM. Lipopolysaccharide-Induced Cellular Activation May Participate in the Immunopathogenesis of Visceral Leishmaniasis Alone or in HIV Coinfection. *Int J Microbiol.* 2012;2012: 364534. doi:10.1155/2012/364534
47. Van Griensven J, Zijlstra EE, Hailu A. Visceral Leishmaniasis and HIV Coinfection: Time for Concerted Action. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8: e3023. doi:10.1371/journal.pntd.0003023
48. World Health Organization et al. Control of the leishmaniases: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases [Internet]. Geneva : World Health Organization. 2010. Recuperado: <http://www.who.int/iris/handle/10665/44412>
49. Granthon AC, Braga M V., Rodrigues JCF, Cammerer S, Lorente SO, Gilbert IH, et al. Alterations on the growth and ultrastructure of *Leishmania chagasi* induced by squalene synthase inhibitors. *Vet Parasitol.* 2007;146: 25–34. doi:10.1016/j.vetpar.2006.12.022
50. Santos-Oliveira JR, Regis EG, Leal CRB, Cunha R V., Bozza PT, Da-Cruz AM. Evidence that lipopolisaccharide may contribute to the cytokine storm and cellular activation in patients with visceral leishmaniasis. Carvalho EM, organizador. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5: e1198. doi:10.1371/journal.pntd.0001198
51. Costa DL, Rocha RL, Carvalho RM a, Lima-Neto AS, Harhay MO, Costa CHN, et al. Serum cytokines associated with severity and complications of kala-azar. *Pathog Glob Health.* 2013;107: 78–87. doi:10.1179/2047773213Y.0000000078
52. Cota GF, de Sousa MR, Demarqui FN, Rabello A. The diagnostic accuracy of serologic and molecular methods for detecting visceral leishmaniasis in HIV infected patients: meta-analysis. Boelaert M, organizador. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6: e1665. doi:10.1371/journal.pntd.0001665
53. Cota GF, de Sousa MR, Fereguetti TO, Rabello A. Efficacy of anti-leishmania therapy in visceral leishmaniasis among HIV infected patients: a systematic review with indirect comparison. Reithinger R, organizador. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7: e2195. doi:10.1371/journal.pntd.0002195
54. Barbosa Júnior WL, Ramos de Araújo PS, Dias de Andrade L, Aguiar Dos Santos AM, Lopes da Silva MA, Dantas-Torres F, et al. Rapid Tests and the Diagnosis of Visceral Leishmaniasis and Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome Coinfection. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;93: 967–9. doi:10.4269/ajtmh.14-0798
55. Cota GF, de Sousa MR, Rabello A. Predictors of visceral leishmaniasis relapse in HIV-infected patients: a systematic review. Jaffe CL, organizador. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5: e1153. doi:10.1371/journal.pntd.0001153
56. Van Griensven J, Balasegaram M, Meheus F, Alvar J, Lynen L, Boelaert M. Combination therapy for visceral leishmaniasis. *Lancet Infect Dis.* Elsevier Ltd; 2010;10: 184–94. doi:10.1016/S1473-3099(10)70011-6
57. Das S, Halder A, Rabidas VN, Mandal A, Das P. Specific noninvasive detection of *Leishmania donovani* in desquamated buccal cell swab samples from human visceral Leishmaniasis-HIV coinfecting patients. *J Clin Microbiol.* 2014;52: 1238–41. doi:10.1128/JCM.02819-13

58. Van Griensven J, Diro E, Lopez-Velez R, Ritmeijer K, Boelaert M, Zijlstra EE, et al. A Screen-and-Treat Strategy Targeting Visceral Leishmaniasis in HIV-Infected Individuals in Endemic East African Countries: The Way Forward? Valenzuela JG, organizador. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8: e3011. doi:10.1371/journal.pntd.0003011
59. Pachioni J de A, Magalhães JG, Lima EJC, Bueno L de M, Barbosa JF, de Sá MM, et al. Alkylphospholipids - a promising class of chemotherapeutic agents with a broad pharmacological spectrum. *J Pharm Pharm Sci a Publ Can Soc Pharm Sci Société Can des Sci Pharm*. 2013;16: 742–59. Recuperado: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24393556>
60. Diro E, Lynen L, Ritmeijer K, Boelaert M, Hailu A, van Griensven J. Visceral Leishmaniasis and HIV Coinfection in East Africa. Valenzuela JG, organizador. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8: e2869. doi:10.1371/journal.pntd.0002869
61. Castelo Branco PV, Soares R-EP, de Jesus LCL, Moreira VR, Alves HJ, de Castro Belfort MR, et al. The antileishmanial drug miltefosine (Impavido®) causes oxidation of DNA bases, apoptosis, and necrosis in mammalian cells. *Mutat Res Toxicol Environ Mutagen*. 2016;806:3439. doi:10.1016/j.mrgentox.2016.06.007
62. Almeida-Souza F, Taniwaki NN, Amaral ACF, Souza C da SF de, Calabrese K da S, Abreu-Silva AL. Ultrastructural Changes and Death of *Leishmania infantum* Promastigotes Induced by *Morinda citrifolia* Linn. Fruit (Noni) Juice Treatment. *Evidence-Based Complement Altern Med*. 2016;2016: 1–9. doi:10.1155/2016/5063540
63. Belo VS, Struchiner CJ, Barbosa DS, Nascimento BWL, Horta MAP, da Silva ES, et al. Risk Factors for Adverse Prognosis and Death in American Visceral Leishmaniasis: A Meta-analysis. Boelaert M, organizador. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8: e2982. doi:10.1371/journal.pntd.0002982
64. Leta S, Dao THT, Mesele F, Alemayehu G. Visceral Leishmaniasis in Ethiopia: An Evolving Disease. Ghedin E, organizador. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8: e3131. doi:10.1371/journal.pntd.0003131
65. Menon SS, Rossi R, Nshimyumukiza L, Zinszer K. Decentralized control of human visceral leishmaniasis in endemic urban areas of Brazil: a literature review. *Trop Med Health. Tropical Medicine and Health*; 2016;44: 9. doi:10.1186/s41182-016-0011-z

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No artigo 1, por meio da técnica de geoprocessamento, tornou-se possível mapear os dados notificados referentes à LVH, bem como as comparações entre as variáveis propostas, como a sobreposição da LVH e LVC, dados de saneamento básico como a presença de lixo nos logradouros ou em terreno baldio, municípios sem rede de esgoto e IDH. Desta forma, possibilitou na detecção e análise dos aglomerados de taxas de LVH com as variáveis propostas, bem como os locais com maiores e menores necessidades de intervenção. Foi possível observar uma diminuição gradativa nas TMA da LVH, as taxas de mortalidade mantiveram-se estabilizadas nos últimos 5 anos, bem como discreta diminuição nas TMA de casos novos nos últimos nove anos, demonstrando, assim, que de alguma forma, as ações interventivas têm surtido efeito para a redução dos casos de LVH, apesar dos muitos obstáculos para controle da LVH com enormes desafios e obstáculos. Este estudo demonstrou alta representatividade dos dados notificados, apesar das limitações.

No artigo 2, por meio de análise espacial, foi possível mapear os dados notificados referentes à sobreposição da LVH e HIV, bem como a detecção de aglomerados de taxas de LVH/HIV e locais com maiores e menores necessidades de intervenção. Foi possível observar aumento significativo de taxas.

Por meio da técnica de geoprocessamento, foram detectadas as taxas de LVH/HIV, locais com maiores e menores necessidades de intervenção, aumento significativo casos de indivíduos co-infectados por LVH/HIV com altas taxas de morbimortalidade, passando a ser um problema emergente de saúde pública, com necessidades interventivas urgentes.

No artigo 3, por meio de uma revisão sistemática, observou-se que a co-infecção HVL / HIV é um problema de saúde pública emergente e complexo devido às altas taxas de recidiva e mortalidade, especialmente em homens na faixa etária de 34 anos, que se expandiu entre os países em desenvolvimento. O diagnóstico e o tratamento ainda são um desafio para a saúde pública devido à dificuldade em estabelecer a presença de LV em indivíduos infectados pelo HIV. Anfotericina B lipossomal foi a droga mais comumente usada em comparação com outras drogas. A compreensão dessa coinfeção facilita a orientação do bom manejo dos pacientes, refletindo sobre a necessidade de intensificar a vigilância e as medidas de controle epidemiológico.

8 CONCLUSÕES

As técnicas de geoprocessamento foram muito úteis neste estudo, pois tornaram possível o mapeamento dos dados notificados de LVH e relacioná-los com a LVC com os dados de saneamento básico como a presença de lixo nos logradouros ou em terreno baldio, municípios sem rede de esgoto e IDH, bem como mapear os dados notificados referentes à sobreposição da LVH e HIV. Desta forma, possibilitou identificar os locais que mais necessitam de intervenções e onde menos necessitam.

Os indivíduos mais acometidos por LV são as crianças menores de quatro anos em especial menores de um ano, diferente da coinfecção que acomete mais pessoas na faixa etária de 34 anos. Apesar da LV ter tido uma discreta diminuição nas taxas, nos últimos anos, as taxas de coinfecção LVH/HIV têm aumentado. O diagnóstico da coinfecção e tratamento ainda é um desafio para estes pacientes.

Observa-se que, as ações interventivas têm conseguido diminuir o número de notificações por LV, mesmo que discreto, entretanto, deve-se intensificar a vigilância e as medidas de controle epidemiológico, especialmente voltadas à prevenção da coinfecção LVH/HIV. Assim, o uso adequado destes achados, podem nortear às medidas adequadas para prevenir e controlar os focos da doença e na definição de um plano nacional de gestão mais próximo da realidade epidemiológica e social do Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBUQUERQUE, Leonardo Cordenonzi Pedroso De et al. HIV/AIDS-related visceral leishmaniasis: a clinical and epidemiological description of visceral leishmaniasis in northern Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [s. l.], v. 47, n. 1, p. 38–46, 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003786822014000100038&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acessado em 19/05/2018.

ALEXANDRINO-DE-OLIVEIRA, Priscilla et al. HIV/AIDS-associated visceral leishmaniasis in patients from an endemic area in Central-west Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, [s. l.], v. 105, n. 5, p. 692–697, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S007402762010000500016&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acessado em 19/05/2018.

ALMEIDA, Andréa S.; WERNECK, Guilherme L. Prediction of high-risk areas for visceral leishmaniasis using socioeconomic indicators and remote sensing data. *International Journal of Health Geographics*, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 13, 2014. Disponível em: <<http://ijhealthgeographics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-072X-13-13>>. Acessado em 19/05/2018.

ALMEIDA, Valter dos Anjos. Alterações na medula óssea e distúrbios hematológicos na leishmaniose visceral canina. Tese (Doutorado) - UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA FACULDADE DE MEDICINA FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ INSTITUTO GONÇALO MONIZ, [s. l.], p. 101, 2017. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/19339>>. Acessado em 19/05/2018.

ALMEIDA-SOUZA, Fernando et al. Ultrastructural Changes and Death of *Leishmania infantum* Promastigotes Induced by *Morinda citrifolia* Linn. Fruit (Noni) Juice Treatment. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, [s. l.], v. 2016, p. 19, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1155/2016/5063540>>. Acessado em 19/05/2018.

ALVAR, Jorge et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. *Clinical microbiology reviews*, [s. l.], v. 21, n. 2, p. 334–59, table of contents, 2008. Disponível em: <<http://cmr.asm.org/cgi/doi/10.1128/CMR.00061-07>>. Acessado em 19/05/2018.

ALVARENGA, Daniel Gomes De et al. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [s. l.], v. 43, n. 2, p. 194–197, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003786822010000200017&lng=pt&tlng=pt>. Acessado em 19/05/2018.

ARAÚJO, Valdelaine Etelvina Miranda De et al. Relative Risk of Visceral Leishmaniasis in Brazil: A Spatial Analysis in Urban Area. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, [s. l.], v. 7, n. 11, p. e2540, 2013. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3820760&tool=pmcentrez&render type=abstract>>. Acessado em 19/05/2018.

BARBOSA JÚNIOR, Walter Lins et al. Rapid Tests and the Diagnosis of Visceral Leishmaniasis and Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome Coinfection. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, [s. l.], v. 93, n. 5, p. 967–9, 2015. Disponível em: <<http://www.ajtmh.org/cgi/doi/10.4269/ajtmh.14-0798>>. Acessado em 19/05/2018.

BARBOSA, David Soeiro et al. Spatial analysis for identification of priority areas for surveillance and control in a visceral leishmaniasis endemic area in Brazil. *Acta Tropica*, [s. l.], v. 131, n. 1, p. 56–62, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2013.12.002>>. Acessado em 19/05/2018.

BARBOSA, David Soeiro; WERNECK, Guilherme Loureiro. Spatial distribution and definition of priority areas for surveillance of visceral leishmaniasis in São Luís, Maranhão, Brazil, 1999-2007. *FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca Programa de Pós-graduação Epidemiologia em Saúde Pública*, [s. l.], p. 3061, 2011. Disponível em: <<http://saudepublica.bvs.br/pesquisa/resource/pt/lil-596706>>. Acessado em 19/05/2018.

BELO, Vinícius Silva et al. Factors Associated with Visceral Leishmaniasis in the Americas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, [s. l.], v. 7, n. 4, p. e2182, 2013. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0002182>>. Acessado em 19/05/2018.

BERN, Caryn et al. Factors associated with visceral leishmaniasis in Nepal: bed-net use is strongly protective. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, [s. l.], v. 63, n. 3-4, p. 184–8, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11388512>>. Acessado em 19/05/2018.

BHATTACHARYYA, Tapan et al. Significantly Lower Anti-Leishmania IgG Responses in Sudanese versus Indian Visceral Leishmaniasis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, [s. l.], v. 8, n. 2, p. e2675, 2014. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0002675>>. Acessado em 19/05/2018.

BOTELHO, Andrea Cristina Alpoim; NATAL, Delsio. Primeira descrição epidemiológica da leishmaniose visceral em Campo Grande, Estado de Mato Grosso do Sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [s. l.], v. 42, n. 5, p. 503-508, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822009000500006&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>. Acessado em 19/05/2018.

BOURGEOIS, Nathalie et al. Long-Term Monitoring of Visceral Leishmaniasis in Patients With AIDS. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, [s. l.], v. 48, n. 1, p. 13–19, 2008. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00126334200805010-00002>>. Acessado em 19/05/2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. Leishmaniose Visceral Grave Normas e Condutas. MINISTÉRIO DA SAÚDE Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância Epidemiológica, [s. l.], p. 1 – 60, 2006. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/editora>>. Acessado em 19/05/2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. 1a. ed. Brasília-Distrito Federal, Brasil: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <http://editora.saude.gov.br/epub/manual-de-vigilancia-e-controle-da-leishmaniose-visceral-2/nostico_leishmania_hiv.pdf>. Acessado em 19/05/2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção Leishmania-HIV. 1a. ed. Brasília-Distrito Federal, Brasil: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: <recomendacoes_diagnostico_leishmania_hiv.pdf>. Acessado em 19/05/2018.

BRIGHENTE, Kate Bastos dos Santos. Identificação por PCR de infecção natural de flebotomíneos por *Leishmania (Leishmania) infantum* em uma micro-área do município de Dracena, São Paulo. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências, [s. l.], p. 90, 2017. Disponível em: <file:///C:/Users/iolan/Downloads/Katecorrigida.pdf>. Acessado em 19/05/2018.

BURZA, Sakib et al. Visceral Leishmaniasis and HIV Co-infection in Bihar, India: Long-term Effectiveness and Treatment Outcomes with Liposomal Amphotericin B (AmBisome). *PLoS Neglected Tropical Diseases*, [s. l.], v. 8, n. 8, p. e3053, 2014. Disponível em: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003053>. Acessado em 19/05/2018.

CAMPI, Stephani Felício da Silva; NASCIMENTO, Luiz Fernando C. Spatial distribution of C-sections within the state of São Paulo. *Revista da Associação Médica Brasileira*, [s. l.], v. 60, n. 5, p. 419–423, 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010442302014000500419&lng=en&tlng=en>. Acessado em 19/05/2018.

CAMPOS JÚNIOR, DUNEZEU ALVES. DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DOS CASOS HUMANOS DE LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA NA ZONA URBANA DE ILHÉUS, BAHIA, BRASIL, 2000 – 2004. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária, [s. l.], p. 68, 2007. Disponível em: <http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/handle/1843/SSLA-7TWJWW/tese_formatada_para_gr_fica_25_2.pdf?sequence=1>. Acessado em 19/05/2018.

CARDIM, Marisa Furtado Mozini; VIEIRA, Carolina Portugal; CHIARAVALLI NETO, Francisco. Spatial and spatiotemporal occurrence of human visceral leishmaniasis in Adamantina, State of São Paulo, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [s. l.], v. 48, n. 6, p. 716–723, 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003786822015000600716&lng=en&tlng=en>. Acessado em 19/05/2018.

CARVALHO, Flávia Lopes et al. [The epidemiological profile of HIV-positive individuals and HIV-Leishmaniasis co-infection in a referral center in São Luis, Maranhão, Brazil]. *Ciência & saúde coletiva*, [s. l.], v. 18, n. 5, p. 1305–12, 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23670458>. Acessado em 19/05/2018.

CARVALHO, R. M. et al. Space-time description of dengue outbreaks in Cruzeiro, São Paulo, in 2006 and 2011. *Revista da Associação Médica Brasileira* (1992), [s. l.], v. 60, n. 6, p. 565–570, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/18069282.60.06.016> \n <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_issues&pid=01044230&lng=en&nrm=iso> \n <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=2015147941> \n <http://www.scopus.com/inward/record.url?ei>. Acessado em 19/05/2018.

CASTELO BRANCO, Patrícia Valéria et al. The antileishmanial drug miltefosine (Impavido[®]) causes oxidation of DNA bases, apoptosis, and necrosis in mammalian cells. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, [s. l.], v. 806, p. 34–39, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.mrgentox.2016.06.007>. Acessado em 19/05/2018.

CAUÁS, Renata Cavalcanti et al. Diarréia por rotavírus em crianças desnutridas hospitalizadas no Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira, IMIP. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, [s. l.], v. 6, n. Supl1, p. s77s83, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292006000500011&lng=pt&tlng=pt>. Acessado em 19/05/2018.

CORTEZ DE SÁ, Joicy et al. Leishmanicidal, cytotoxicity and wound healing potential of *Arrabidaea chica* Verlot. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 1, 2015. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4700775&tool=pmcentrez&rendertype=abstract%5Cnhttp://bmccomplementaltermmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-015-0973-0>>. Acessado em 19/05/2018.

COSTA, Dorcas L. et al. Serum cytokines associated with severity and complications of kala-azar. *Pathogens and global health*, [s. l.], v. 107, n. 2, p. 7887, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23683334>>. Acessado em 19/05/2018.

COTA, Gláucia F. et al. Leishmania-HIV co-infection: clinical presentation and outcomes in an urban area in Brazil. *PLoS neglected tropical diseases*, [s. l.], v. 8, n. 4, p. e2816, 2014. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0002816>>. Acessado em 19/05/2018.

COTA, Gláucia Fernandes et al. Comparison of parasitological, serological, and molecular tests for visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a cross-sectional delayed-type study. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, [s. l.], v. 89, n. 3, p. 570–7, 2013. Disponível em: <<http://www.ajtmh.org/cgi/doi/10.4269/ajtmh.13-0239>>. Acessado em 19/05/2018.

COURA-VITAL, Wendel et al. Prognostic factors and scoring system for death from visceral leishmaniasis: an historical cohort study in Brazil. *PLoS neglected tropical diseases*, [s. l.], v. 8, n. 12, p. e3374, 2014. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003374>>. Acessado em 19/05/2018.

DA SILVA, Thais Almeida Marques et al. Genetic homogeneity among *Leishmania* (*Leishmania*) *infantum* isolates from dog and human samples in Belo Horizonte Metropolitan Area (BHMA), Minas Gerais, Brazil. *Parasites & vectors*, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 226, 2015. Disponível em: <<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2s2.084928532616&partnerID=tZ0tx3y1>>. Acessado em 19/05/2018.

DANTAS-TORRES, Filipe; BRANDÃO-FILHO, Sinval Pinto. Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Estado de Pernambuco. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [s. l.], v. 39, n. 4, p. 352356, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003786822006000400007&lng=pt&tlng=pt>. Acessado em 19/05/2018.

DAS, Sushmita et al. Specific noninvasive detection of *Leishmania donovani* in desquamated buccal cell swab samples from human visceral Leishmaniasis-HIV coinfecting patients. *Journal of clinical microbiology*, [s. l.], v. 52, n. 4, p. 123841, 2014. Disponível em: <<http://jcm.asm.org/cgi/doi/10.1128/JCM.02819-13>>. Acessado em 19/05/2018.

DE ARAÚJO, Valdelaine Etelvina Miranda et al. Early Clinical Manifestations Associated with Death from Visceral Leishmaniasis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, [s. l.], v. 6, n. 2, p. e1511, 2012. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0001511>>. Acessado em 19/05/2018.

DE OLIVEIRA, Wanderson Kleber et al. Infection-related microcephaly after the 2015 and 2016 Zika virus outbreaks in Brazil: a surveillance-based analysis. *The Lancet*, [s. l.], v. 23, n. 17, 2017. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617313685>>. Acessado em 19/05/2018.

DIRO, Ermias et al. High Parasitological Failure Rate of Visceral Leishmaniasis to Sodium Stibogluconate among HIV Co-infected Adults in Ethiopia. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, [s. l.], v. 8, n. 5, p. e2875, 2014. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0002875>>. Acessado em 19/05/2018.

DIRO, Ermias et al. Use of Pentamidine As Secondary Prophylaxis to Prevent Visceral Leishmaniasis Relapse in HIV Infected Patients, the First Twelve Months of a Prospective Cohort Study. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, [s. l.], v. 9, n. 10, p. e0004087, 2015. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0004087>>. Acessado em 19/05/2018.

DRUZIAN, Angelita F. et al. Risk Factors for Death from Visceral Leishmaniasis in an Urban Area of Brazil. *PLoS neglected tropical diseases*, [s. l.], v. 9, n. 8, p. e0003982, 2015. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003982>>. Acessado em 19/05/2018.

DUARTE-CUNHA, M. et al. [Epidemiological aspects of leprosy: a spatial approach]. *Cad Saude Publica*, [s.l.], v.28, n.6, p.1143–1155, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22666818>>. Acessado em 19/05/2018.

DUPNIK, Kathryn M. et al. New challenges in the epidemiology and treatment of visceral leishmaniasis in periurban areas. *Drug Dev Res*, [s. l.], v. 72, n. 6, p. 451–462, 2011. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ddr.20452>. Acessado em 19/05/2018.

FONTOURA, Iolanda Graep; FONTOURA, Volmar Moraes; NASCIMENTO, Luiz Fernando Costa. Análise espacial da ocorrência de leishmaniose visceral no estado do Tocantins, Brasil. *Ambiente e Agua - An Interdisciplinary Journal of Applied Science*, [s. l.], v. 11, n. 5, p. 1088, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4136/ambi-agua.1870%09>>. Acessado em 19/05/2018.

FU, Qing et al. Endemic characteristics of infantile visceral leishmaniasis in the People's Republic of China. *Parasites & Vectors*, [s.l.], v.6, n.1, p.143, 2013. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3669108&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acessado em 19/05/2018.

FURTADO, Aline Santos et al. Análise espaço-temporal da leishmaniose visceral no estado do Maranhão, Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, [s. l.], v. 20, n. 12, p. 3935–3942, 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232015001203935&lng=pt&nrm=iso&tng=en>. Acessado em 19/05/2018.

GÓES, Marco Aurélio De Oliveira; DE MELO, Cláudia Moura; JERALDO, Verônica De Lourdes Sierpe. Time series of visceral leishmaniasis in Aracaju, state of Sergipe, Brazil (1999 to 2008): human and canine aspects. *Revista brasileira de epidemiologia = Brazilian journal of epidemiology*, [s. l.], v. 15, n. 2, p. 298–307, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22782095>>. Acessado em 19/05/2018.

GOMES, Marcia Leite de Sousa; ROMERO, Gustavo Adolfo Sierra; WERNECK, Guilherme Loureiro. Coinfecção leishmaniose visceral e Aids no Brasil, 2001 a 2010. Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, [s.l.], p.105, 2012. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=655603&indexSearch=ID>>. Acessado em 19/05/2018.

GONÇALVES, ANNELISE; NASCIMENTO COSTA, MARIA DA Conceição; BRAGA, JOSE UÉLERES. Análise da distribuição espacial da mortalidade neonatal e de fatores associados, em Salvador, Bahia, Brasil

, no período 2000-2006. *Cad. Saúde Pública*, [s. l.], v. 27, n. 8, p. 1581–1592, 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v27n8/13.pdf>. Acessado em 19/05/2018.

GONTIJO, Célia Maria Ferreira; MELO, Maria Norma. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, [s. l.], v. 7, n. 3, p. 338–349, 2004. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415790X2004000300011&lng=pt&tlng=pt. Acessado em 19/05/2018.

GONZÁLEZ, Camila; PAZ, Andrea; FERRO, Cristina. Predicted altitudinal shifts and reduced spatial distribution of *Leishmania infantum* vector species under climate change scenarios in Colombia. *Acta Tropica*, [s. l.], v. 129, p. 8390, 2014. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001706X13002192>. Acessado em 19/05/2018.

GUERIN, Philippe J. et al. Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. *The Lancet. Infectious diseases*, [s. l.], v. 2, n. 8, p. 494501, 2002. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12150849>. Acessado em 19/05/2018.

GUIMARÃES, Alexander Gonçalves Ferreira. EXPANSÃO E URBANIZAÇÃO DA LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA: CARACTERIZAÇÃO DOS FATORES DETERMINANTES NO PROCESSO DE TRANSMISSÃO EM ÁREA URBANA NO MUNICÍPIO DE RONDONÓPOLIS/MT (2003 - 2012). Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Programa de Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde, [s. l.], p. 132, 2014. Disponível em: http://tede2.pucgoias.edu.br:8080/bitstream/tede/2978/1/ALEXANDER_GONCALVES_FERREIRA_GUIMARAES.pdf. Acessado em 19/05/2018.

GUIMARÃES, Alexander Gonçalves Ferreira et al. Spatial analysis of visceral leishmaniasis in the municipality of Rondonópolis, in the Brazilian state of Mato Grosso, from 2003 to 2012: Human, canine and vector distribution in areas of disease transmission. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [s. l.], v. 48, n. 3, p. 291300, 2015. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822015000300291&lng=en&tlng=en. Acessado em 19/05/2018.

HERRADOR, Zaida et al. Epidemiological Changes in Leishmaniasis in Spain According to Hospitalization-Based Records, 1997–2011: Raising Awareness towards Leishmaniasis in Non-HIV Patients. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, [s. l.], v. 9, n. 3, p. e0003594, 2015. Disponível em: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003594>. Acessado em 19/05/2018.

HURISSA, Zewdu et al. Clinical characteristics and treatment outcome of patients with visceral leishmaniasis and HIV co-infection in northwest Ethiopia. *Tropical Medicine & International Health*, [s. l.], v. 15, n. 7, p. 848–855, 2010. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-3156.2010.02550.x>. Acessado em 19/05/2018.

IBGE. Divisão regional do Brasil em regiões geográficas imediatas e regiões geográficas intermediárias. Rio de Janeiro. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv100600.pdf>. Acessado em 19/05/2018.

INOCÊNCIO, Raquel da Luz et al. Drug susceptibility of *Leishmania infantum* (syn. *Leishmania chagasi*) isolates from Brazilian HIV-positive and HIV-negative patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, [s. l.], v. 66, n. 3, p. 677–679, 2011. Disponível em: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkq508>. Acessado em 19/05/2018.

INPE (INSTITUTO DE PESQUISAS ESPACIAIS). AULA 8 – Operações de Análise Espacial. In: Inpe. [s.l.: s.n.]. p. 1–53.

KARAGIANNIS-VOULES, Dimitrios-Alexios et al. Bayesian Geostatistical Modeling of Leishmaniasis Incidence in Brazil. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, [s. l.], v. 7, n. 5, p. e2213, 2013. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0002213>>. Acessado em 19/05/2018.

KESARI, Shreekant et al. Appraisal of Phlebotomus argentipes habitat suitability using a remotely sensed index in the kala-azar endemic focus of Bihar, India. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, [s. l.], v. 108, n. 2, p. 197204, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762013000200197&lng=en&tlng=en>. Acessado em 19/05/2018.

LANE, Viviane Fragoso de Moura. Análise Epidemiológica Da Leishmaniose Visceral Humana No Brasil: Contribuição Às Políticas De Controle. tese (Doutorado) - Universidade de Brasília, [s. l.], p. 158, 2016. Disponível em: <http://repositorio.unb.br/bitstream/10482/21419/1/2016_VivianeFragosodeMouralane.pdf>. Acessado em 19/05/2018.

LEAL, GLEISIANE GOMES DE ALMEIDA. “ E fetividade da coleira impregnada com deltametrina na redução da incidência da Leishmaniose Visceral Canina ”. tese (Doutorado) - Universidade Federal de Ouro Preto. Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação. Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas., [s. l.], p. 100, 2017. Disponível em: <http://www.repositorio.ufop.br/bitstream/123456789/8477/1/TESE_EfetividadeColeiralImpregnada.pdf>. Acessado em 19/05/2018.

LINDOSO, José Angelo et al. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in Latin America. *PLoS neglected tropical diseases*, [s.l.], v. 8, n. 9, p. e3136, 2014. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003136>>. Acessado em 19/05/2018.

LINDOSO, José Angelo Lauletta et al. Leishmaniasis–HIV coinfection: current challenges. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*, [s. l.], v. Volume 8, p. 147–156, 2016. Disponível em: <<https://www.dovepress.com/leishmaniasisndashhiv-coinfection-current-challenges-peer-reviewed-article-HIV>>. Acessado em 19/05/2018.

MACHADO DA SILVA, Alba Valéria et al. Ecological study and risk mapping of leishmaniasis in an endemic area of Brazil based on a geographical information systems approach. *Geospatial health*, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 33, 2011. Disponível em: <<http://geospatialhealth.net/index.php/gh/article/view/155>>. Acessado em 19/05/2018.

MACHADO, Carlos José Saldanha; SILVA, Erica Gaspar; VILANI, Rodrigo Machado. O uso de um instrumento de política de saúde pública controverso: a eutanásia de cães contaminados por leishmaniose no Brasil. *Saúde e Sociedade*, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 247–258, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010412902016000100247&lng=pt&nrm=iso&tlng=en>. Acessado em 19/05/2018.

MAHAJAN, Raman et al. Combination Treatment for Visceral Leishmaniasis Patients Coinfected with Human Immunodeficiency Virus in India. [s.l.: s.n.]. v. 61 Disponível em: <<http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/cid/civ530>>. Acessado em 19/05/2018.

MARQUES, Nuno et al. [Visceral leishmaniasis and HIV infection in the HAART era]. *Acta medica portuguesa*, [s.l.], v.20, n.4, p.2918, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18198072>>. Acessado em 19/05/2018.

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*, [s. l.], v. 9, n. 4, 2014 a. Disponível em: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0093770>. Acessado em 19/05/2018.

MARTINS-MELO, Francisco Rogerlândio et al. Epidemiological patterns of mortality due to visceral leishmaniasis and HIV/AIDS co-infection in Brazil, 2000-2011. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, [s. l.], v. 108, n. 6, p. 338–47, 2014. b. Disponível em: <<http://trstmh.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/trstmh/tru050>>. Acessado em 19/05/2018.

MATSUMOTO, Patricia Sayuri Silvestre. Análise Espacial Da Leishmaniose Visceral Canina Em Presidente Prudente - Sp. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências e Tecnologia, [s.l.], p.147, 2014. Disponível em: <<http://200.145.6.238/bitstream/handle/11449/115755/000805696.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acessado em 19/05/2018.

MENEZES, Júlia Alves et al. An Integrated Approach Using Spatial Analysis to Study the Risk Factors for Leishmaniasis in Area of Recent Transmission. *BioMed Research International*, [s. l.], v. 2015, n. C1, p. 1–10, 2015. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/621854/>>. Acessado em 19/05/2018.

MENON, Sonia S. et al. Decentralized control of human visceral leishmaniasis in endemic urban areas of Brazil: a literature review. *Tropical Medicine and Health*, [s. l.], v. 44, n. 1, p. 9, 2016. Disponível em: <<http://tropmedhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s411820160011z>>. Acessado em 19/05/2018.

MOLINA, I. et al. Efficacy of liposomal amphotericin B for secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, [s. l.], v. 60, n. 4, p. 837–842, 2007. Disponível em: <<http://www.jac.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/jac/dkm294>>. Acessado em 19/05/2018.

MONTEIRO, Érika Michalsky et al. Leishmaniose visceral: estudo de flebotomíneos e infecção canina em Montes Claros, Minas Gerais. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [s. l.], v. 38, n. 2, p. 147–152, 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822005000200004&lng=pt&tlng=pt>. Acessado em 19/05/2018.

MOREIRA, Douglas de Souza. ANÁLISE FOSFOPROTEÔMICA E GENÔMICA FUNCIONAL DE LINHAGENS DE *Leishmania* spp. SENSÍVEIS E RESISTENTES AO ANTIMÔNIO TRIVALENTE. Tese (doutorado) – Tese para obtenção do título de Doutor em Ciências pelo Programa de Pós- Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Pesquisas René Rachou, [s.l.], p.158f, 2017. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/19543/2/Tese_BCM_DouglasdeSouzaMoreira.pdf>. Acessado em 19/05/2018.

NASCIMENTO, E. T. et al. The emergence of concurrent HIV-1/AIDS and visceral leishmaniasis in Northeast Brazil. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, [s. l.], v. 105, n. 5, p. 298–300, 2011. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21474157>

NASCIMENTO, Luiz Fernando C. et al. Análise espacial da mortalidade neonatal no Vale do Paraíba , 1999 a 2001. *Revista de Saúde Pública*, [s. l.], v. 41, n. 1, p. 94–100, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102007000100013>. Acessado em 19/05/2018.

NEVES, DAVID PEREIRA. PARASITOLOGIA HUMANA. [s.l: s.n.]. v. 13o edição OLIVEIRA, De Andrade et al. *Epidemiologia Da Leishmaniose Visceral Americana Em Campo Grande , Ms , 1999 a 2003 : Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde*, [s. l.], n. 1415-6938, 2006. Disponível em: <<http://ucsj.redalyc.org/articulo.oa?id=26012756011>>. Acessado em 19/05/2018.

OTRANTO, Domenico; DANTAS-TORRES, Filipe. The prevention of canine leishmaniasis and its impact on public health. *Trends in Parasitology*, [s. l.], v. 29, n. 7, p. 339–345, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2013.05.003>>. Acessado em 19/05/2018.

PAIXAO, MIRIAN DOS SANTOS. Análise Espacial e Detecção de Tripanosomatídeos em Animais de Produção de Região Endêmica para Leishmaniose Visceral. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Medicina de Botucatu, [s. l.], p. 151, 2017. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/151274/paixao_ms_dr_bot_sub.pdf?sequence=6&isAllowed=y>. Acessado em 19/05/2018.

RITMEIJER, Koert et al. Limited Effectiveness of High-Dose Liposomal Amphotericin B (AmBisome) for Treatment of Visceral Leishmaniasis in an Ethiopian Population With High HIV Prevalence. *Clinical Infectious Diseases*, [s.l.], v. 53, n. 12, p. e152e158, 2011. Disponível em: <<http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/cid/cir674>>. Acessado em 19/05/2018.

RODRIGUES, Nádia Cristina Pinheiro et al. Temporal and Spatial Evolution of Dengue Incidence in Brazil, 2001-2012. *PLOS ONE*, [s. l.], v. 11, n. 11, p. e0165945, 2016. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0165945>>. Acessado em 19/05/2018.

SADEQ, Mina. Spatial patterns and secular trends in human leishmaniasis incidence in Morocco between 2003 and 2013. *Infectious Diseases of Poverty*, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 48, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s40249-016-0135-8>>. Acessado em 19/05/2018.

SANTINI, María Soledad et al. *Lutzomyia longipalpis* Presence and Abundance Distribution at Different Micro-spatial Scales in an Urban Scenario. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, [s. l.], v. 9, n. 8, p. e0003951, 2015. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003951>>. Acessado em 19/05/2018.

SANTOS-OLIVEIRA, Joanna R. et al. Microbial translocation induces an intense proinflammatory response in patients with visceral leishmaniasis and HIV type 1 coinfection. *The Journal of infectious diseases*, [s.l.], v. 208, n. 1, p. 5766, 2013. Disponível em: <<http://jid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/infdis/jit135>>. Acessado em 19/05/2018.

SÃO PAULO. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral Americana do Estado de São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde, Coordenação Vera Lucia Fonseca de Camargo-Neves, [s. l.], p. 161, 2006.

SCHIMMING, Bruno Cesar; PINTO E SILVA, José Ricardo Carvalho. Leishmaniose visceral canina: revisão de literatura. *Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária*, [s. l.], n. 19, p. 1–17, 2012.

Disponível em: <http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/QKOIwIDa047cxSZ_2013-6-24-15-1-25.pdf>. Acessado em 19/05/2018.

SILVA, MAURO ROBERTO BIÁ DA. Avaliação da Acurácia de Testes Imunocromatográficos rK39 no Diagnóstico da Leishmaniose Visceral em Pacientes Coinfectados com HIV. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, [s. l.], p. 87 f, 2014. Disponível em: <<https://repositorio.bc.ufg.br/tede/bitstream/tede/4442/5/Tese - Mauro Roberto Biá da Silva - 2014.pdf>>. Acessado em 19/05/2018.

SILVA, THAIS ALMEIDA MARQUES DA. LEISHMANIOSE VISCERAL: ANÁLISE ESPAÇO-TEMPORAL, AVALIAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO EM BELO HORIZONTE E MINAS GERAIS BELO. tese (Doutorado) - Departamento de Parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, [s. l.], p. 151, 2017. Disponível em: <<http://www.parasitologia.icb.ufmg.br/defesas/468D.PDF>>. Acessado em 19/05/2018.

SILVA, Carlos Eduardo De Farias; ABUD, Ana Karla De Souza. Anaerobic biodigestion of sugarcane vinasse under mesophilic conditions using manure as inoculum. *Ambiente e Agua - An Interdisciplinary Journal of Applied Science*, [s. l.], v. 11, n. 4, p. 763, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1980993X2016000400763&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acessado em 19/05/2018.

SINHA, Prabhat K. et al. Liposomal Amphotericin B for Visceral Leishmaniasis in Human Immunodeficiency Virus-Coinfected Patients: 2-Year Treatment Outcomes in Bihar, India. *Clinical Infectious Diseases*, [s. l.], v. 53, n. 7, p. e91e98, 2011. Disponível em: <<http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/cid/cir521>>. Acessado em 19/05/2018.

SOUZA, Camila Luciano Narciso De; LUZ, Zélia Profeta; RABELLO, Ana. Análise da informação sobre a leishmaniose visceral disponível em portais brasileiros da rede mundial de computadores: internet. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [s. l.], v. 41, n. 4, p. 352–357, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003786822008000400006&lng=pt&tlng=pt>. Acessado em 19/05/2018.

SOUZA, Guenael Freire De et al. Slow clinical improvement after treatment initiation in Leishmania/HIV coinfecting patients. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [s. l.], v. 45, n. 2, p. 147–150, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S003786822012000200001%0A>>. Acessado em 19/05/2018.

SRIVASTAVA, Pankaj et al. Diagnosis of visceral leishmaniasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, [s. l.], v. 105, n. 1, p. 16, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2010.09.006>>. Acessado em 19/05/2018.

TÁVORA, Lara Gurgel Fernandes; NOGUEIRA, Marina Bizerril; GOMES, Sofia Teixeira. Visceral Leishmaniasis/HIV co-infection in northeast Brazil: evaluation of outcome. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, [s. l.], v. 19, n. 6, p. 651–6, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2015.07.004>>. Acessado em 19/05/2018.

URSINE, Renata Luiz et al. Human and canine visceral leishmaniasis in an emerging focus in Araçuaí, Minas Gerais: spatial distribution and socio-environmental factors. *Memórias do Instituto Oswaldo*

Cruz, [s.l.], v. 111, n. 8, p. 505-511, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762016000800505&lng=en&tlng=en>. Acessado em 19/05/2018.

VAN GRIENSVEN, Johan et al. A Screen-and-Treat Strategy Targeting Visceral Leishmaniasis in HIV-Infected Individuals in Endemic East African Countries: The Way Forward? *PLoS Neglected Tropical Diseases*, [s.l.], v. 8, n. 8, p. e3011, 2014. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003011>>. Acessado em 19/05/2018.

VIANNA, Elisa Neves et al. Abundance of *Lutzomyia longipalpis* in urban households as risk factor of transmission of visceral leishmaniasis. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, [s. l.], v. 111, n. 5, p. 302–310, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S007402762016000500302&lng=en&tlng=en>. Acessado em 19/05/2018.

VIEIRA, Carolina Portugal et al. Temporal, spatial and spatiotemporal analysis of the occurrence of visceral leishmaniasis in humans in the City of Birigui, State of São Paulo, from 1999 to 2012. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [s. l.], v. 47, n. 3, p. 350–358, 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003786822014000300350&lng=en&tlng=en>. Acessado em 19/05/2018.

WANG, Li-ying et al. Spatial analysis of visceral leishmaniasis in the oases of the plains of Kashi Prefecture, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. *Parasites & Vectors*, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 148, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13071-016-1430-8>>. Acessado em 19/05/2018.

WHO, World Health Organization. Leishmaniasis. 2017. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/>>. Acessado em 19/05/2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis. Geneva, Switzerland. Disponível em: <<http://www.who.int/iris/handle/10665/44412>>. Acessado em 19/05/2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Visceral leishmaniasis: control strategies and epidemiological situation update in East Africa. Geneva, Switzerland. Disponível em: <<http://www.who.int/iris/handle/10665/190168>>. Acessado em 19/05/2018. www.who.int/iris/handle/10665/190168

ELEMENTOS PÓS-TEXTUAIS

Anexo 1 – Termo de autorização do Comitê de Ética e Pesquisa – CEPUNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO/MA**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA****Título da Pesquisa:** Análise espacial da ocorrência de leishmaniose visceral no Brasil**Pesquisador:** Iolanda Graepf Fontoura**Área Temática:****Versão:** 2**CAAE:** 41557314.5.0000.5087**Instituição Proponente:** FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio**DADOS DO PARECER****Número do Parecer:** 1.073.550**Data da Relatoria:** 29/04/2015**Apresentação do Projeto:**

Devido às intervenções humanas, uma das características da leishmaniose visceral é que se tratava de doença de zona rural. No entanto, recentemente, especificamente no final da década de 80, observou-se sua expansão e adaptação do vetor, para áreas urbanas, principalmente em peridomicílio, isto é, criadouros de animais, assim como, no intradomicílio. (SÃO PAULO, 2006; MIRANDA, 2008). O índice maior de notificações

encontravam-se, na década de 90, em torno de 90% das notificações, nos estados nordestinos. No entanto, com a expansão desordenada das periferias nas pequenas e grandes cidades, sem infraestrutura adequada, a doença tem se expandido para outras regiões como Centro-Oeste e Sudeste. Desta forma, fez diminuir a porcentagem na Região Nordeste para 77%. (BRASIL, 2003; BRASIL, 2010). A leishmaniose visceral é uma

doença de grande significância epidemiológica por envolver espécies diferentes de parasitas *Leishmania*, comportamentos de vetores flebotomíneos, como o *Lutzomyia Longipalpis*, hospedeiros e reservatórios em ambos os ciclos de transmissão (ALMEIDA et al., 2010; BARBOSA, 2011). É possível observar um crescente aumento de casos de leishmaniose visceral. Esta pode ser classificada de moderada a grave, geralmente

caracterizada por febre, palidez cutânea e hepatoesplenomegalia, podendo vir acompanhada de diarreia e tosse. Os indivíduos mais acometidos são as crianças, principalmente as menores de 1

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho**Bairro:** Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética**CEP:** 65.080-040**UF:** MA**Município:** SÃO LUIS**Telefone:** (98)3272-8708**Fax:** (98)3272-8708**E-mail:** cepufma@ufma.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO/MA

Continuação do Parecer: 1.073.550

ano, e a doença pode estar associada a outros processos infecciosos, inclusive o vírus da imunodeficiência adquirida humana (HIV). Geralmente, a leishmaniose visceral é fatal se não tratada. Estima-se que, entre 500.000 casos da doença, cerca de 59.000 pessoas morrem. Trata-se de uma doença endêmica em muitos países, como a Índia, o Nepal, Bangladesh, o Sudão e o Brasil, sendo este último o responsável pela maioria dos casos na América do Sul. (BRASIL, 2006; ARAÚJO, 2012). Neste continente, situações epidemiológicas, socioeconômicas e processos ecológicos podem reduzir o impacto dos programas de controle. No Brasil, são notificados a cada ano cerca de 3.500 casos de leishmaniose visceral (DANTAS-TORRES, 2006). Nos últimos 12 anos foram notificados cerca de 40.500 casos e esse número tem aumentado ao longo dos anos. Entre os estados mais acometidos encontram-se o Maranhão, Minas Gerais, o Ceará, Tocantins, a Bahia, o Piauí, o Pará, Mato Grosso do Sul e São Paulo (BRASIL, 2012). Geralmente, os casos estão relacionados à má qualidade de vida e desnutrição infantil. (DUARTE-CUNHA, 2012). Tem sido utilizada uma metodologia clássica desde 1950 por órgãos governamentais, porém, sem diminuição da incidência da doença em coeficientes aceitáveis, denotando a vulnerabilidades destas estratégias empregadas. Nos países desenvolvidos, as medidas de controle, como o abate de cães soropositivos e inseticidas, não são utilizadas de forma usual, porém, no Brasil, estas medidas de controle ainda têm sido o utilizado como principal estratégia de combate e controle. (CARNEIRO, 2013). De acordo com Costa et al

(2013), ainda não foi descoberto nenhuma estratégia eficaz no controle e tratamento da leishmaniose visceral canina. Figura 1 - Distribuição de casos autóctones de LV segundo município, Brasil 2002. Fonte: Brasil (2003) Na figura 1, conforme a distribuição da leishmaniose visceral torna-se possível observar que em 2002 a doença já estava presente em 17 estados brasileiros, chegando a atingir entre 50 a 192 casos nas regiões

destacadas em azul, presente em cinco estados; de 10 a 20 casos na cor vermelha em 7 estados; em verde de 5 a 10 casos em 12 estados; de 1 a 5 casos em 17 estados e nas áreas brancas não houve casos. Estes dados já demonstrava grande preocupação para a saúde pública (BRASIL, 2003). Diante destes dados, justifica-se a realização deste estudo, principalmente no que se refere à alta incidência de casos de leishmaniose

visceral no ano de 2002 no Brasil, com poucas pesquisas posteriores sobre este tema em nível nacional, com enfoque em geoprocessamento. Neste sentido, considera-se que a realização de estudos voltados a padrões espaço-temporal da distribuição da LV, com análise de variáveis socioambientais, socioeconômicas, alterações climáticas, ciclicidade e variações sazonais poderão

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040
UF: MA **Município:** SÃO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br

Página 02 de 05

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO/MA

Continuação do Parecer: 1.073.550

auxiliar na melhoria de estratégias de controle e prevenção da doença, bem como, compreensão dos fatores envolvidos.

Objetivo da Pesquisa:**Objetivo Primário:**

Identificar padrões espaço-temporal da distribuição da leishmaniose visceral humana e canina no Brasil com variáveis socioambientais entre os anos de 2000 a 2014 com intuito de facilitar na melhoria das estratégias de controle e prevenção da doença, contribuindo para a compreensão dos fatores envolvidos.

Objetivo Secundário:

- Detectar a distribuição espaço-temporal dos aglomerados e a incidência cumulativa quadrienal de leishmaniose visceral no Brasil, no período de 2000 a 2015.- Identificar os fatores de risco para aumento do número de casos da LCV- Observar a existência de autocorrelação da leishmaniose visceral global e local.- Relacionar fatores climáticos, socioeconômicos e as intervenções humanas no meio ambiente relacionadas com a leishmaniose visceral.- Identificar padrões de ciclicidade e variações sazonais.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Este projeto envolve dados de seres humanos, porém, dispensa o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE. Os riscos são mínimos por se tratar de uma pesquisa retrospectiva com uso de dados de domínio público expostos online, no banco de dados do portal do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde – DATASUS, Instituto de pesquisas Espaciais – INPE e Instituto Brasileiro de Geografia e estatística - IBGE.

Benefícios:

O presente estudo contribuirá para a detecção de padrões espaço-temporal da distribuição da leishmaniose visceral no Brasil, buscando relacionar os achados da doença com as variáveis propostas e desta forma, auxiliar na melhoria das estratégias de controle e prevenção da doença, contribuindo para a compreensão dos fatores envolvidos. Espera-se poder auxiliar no desenvolvimento de medidas preventivas no combate a leishmaniose visceral no Brasil. O desenvolvimento humano integral com qualidade de vida depende, entre muitos fatores, de condições ambientais, sociais, políticas e econômicas adequadas. Como a pesquisadora é tanto profissional atuante na área da saúde, quanto na docência, espera, também, contribuir, de forma positiva, para a ampliação de

uma consciência ambiental e propor medidas interventivas no sentido de que sejam promovidas ações de educação ambiental aliadas à educação para a saúde. Os resultados desta pesquisa

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho**Bairro:** Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética**CEP:** 65.080-040**UF:** MA**Município:** SAO LUIS**Telefone:** (98)3272-8708**Fax:** (98)3272-8708**E-mail:** cepufma@ufma.br

Página 03 de 05

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO/MA

Continuação do Parecer: 1.073.550

proporcionarão a publicação de um mínimo de dois trabalhos científicos em revistas especializadas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A leishmaniose visceral (LV) ou calazar é uma doença infecciosa grave, potencialmente fatal para o homem, com altas taxas de morbidade e mortalidade. No Brasil reside alta incidência e ampla distribuição com grande endemicidade para a LV. Essa pesquisa envolverá a análise de dados sobre leishmaniose visceral no Brasil, expostos em sites de domínio público, no portal do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde – DATASUS, Instituto de pesquisas Espaciais – INPE e Instituto Brasileiro de Geografia e estatística - IBGE. Dessa forma, essa pesquisa tem grande relevância social, porque contribuirá para a detecção de padrões espaço-temporal da distribuição da leishmaniose visceral no Brasil, buscando relacionar os achados da doença com as variáveis propostas e desta forma, auxiliar na melhoria das estratégias de controle e prevenção da doença, contribuindo para a compreensão dos fatores envolvidos, bem como auxiliar no desenvolvimento de medidas preventivas no combate a leishmaniose visceral no Brasil, considerando que no Brasil, são notificados a cada ano cerca de 3.500 casos de leishmaniose visceral (DANTAS-TORRES, 2006). Nos últimos 12 anos foram notificados cerca de 40.500 casos e esse número tem aumentado ao longo dos anos. Entre os estados mais acometidos encontram-se o Maranhão, Minas Gerais, o Ceará, Tocantins, a Bahia, o Piauí, o Pará, Mato Grosso do Sul e São Paulo (BRASIL, 2012). Geralmente, os casos estão relacionados à má qualidade de vida e desnutrição infantil (DUARTE-CUNHA, 2012).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto de pesquisa está bem estruturado, contém, em geral, os itens exigidos para um trabalho científico e aqueles de apresentação obrigatória, que constam na Resolução 466/12.

Recomendações:

Todas as recomendações foram acatadas e corrigidas pela pesquisadora.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências foram acatadas e corrigidas pela pesquisadora e estão de acordo com a resolução 466/12 do CNS.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040
UF: MA **Município:** SÃO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br

Página 04 de 05

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO/MA



Continuação do Parecer: 1.073.550

Considerações Finais a critério do CEP:

SAO LUIS, 21 de Maio de 2015

Assinado por:
FRANCISCO NAVARRO
(Coordenador)

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br

Página 05 de 05

The background of the entire cover is a microscopic image of several Leishmania parasites. These are elongated, spindle-shaped organisms with a textured surface and long, thin flagella extending from one end. They are set against a warm, reddish-brown background.

Iolanda Graepp Fontoura
Volmar Moraes Fontoura
Floriacy Stabnow Santos
Marcelino Santos Neto
Marcela de Oliveira Feitosa
Ana Lúcia Abreu Silva

ANÁLISE ESPACIAL DA OCORRÊNCIA DE LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL



conhecimentolivre.org/home



contato@conhecimentolivre.org



[editoraconhecimentolivre](#)



EDITORA CONHECIMENTO LIVRE